Senast reviderat: 2024-10-15 Rev 4
Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation
Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Överläkare
Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C5-5 Akut graft-versus-host disease (aGVHD)

Revideringar i denna version

- Lätt modifiering baserat på EBMTs senaste uppdatering (Penack et al Lancet Haematology 2024)
    - Post-transplantations cyklofosfamid (PTCy) rekommenderas inte som GVHD-profylax vid matchad relaterad donator (MRD)
    - PTCy *eller* ATG bör användas som profylax vid matchad/mismatchad obesläktad donator
- Förtydligad handläggning gällande osteoporosprofylax vid kortisoninsättning
- Uppdaterade referenser

Revisionshistoria

rev	Giltlig från	Förändring	Författare
3	2011	• Adaptation till senaste EBMT guidelines (Lancet Haematology 2020) och MAGIC guidelines (Harris BBMT 2016). • Hänvisning till eGVHD app som hjälpmedel vid diagnostik och gradering av GvHD (Schoemans 2018). • Ruxolitinib förstahandsval vid steroidrefraktär aGVHD baserat på ny randomiserad studie (Zeizer NEJM 2020). • Vid användning av MMF som GVHD-profylax rekommenderas 3 doser/dygn	Jan-Erik Johansson
2	1512	Sigmoideoskopi förtshandval vid diagnostik av tarm (kolon) aGvHD. Extracorporeal fotoferes (ECP) andra linjens behandling och ruxolitinib (Jakavi) tredje linjens behandling vid steroidrefraktär aGvHD.	Jan-Erik Johansson
1.1	1304	Ny Rutin	Jan-Erik Johansson

Granskare

Mikael Lisak,överläkare
Krista Vaht, överläkare

Innehåll

1 Syfte ... 3
2 Bakgrund ... 3
Tabell 1. Indelning i akut och kronisk GvHD ... 3
3 Incidens ... 3
4 Riskfaktorer aGvHD ... 3
5 Klinik och diagnostik ... 4
Tabell 2. Sannolikhetsbedömning aGVHD diagnos ... 4
5.1 Stadieindelning och gradering ... 5
Tabell 3. Stadieindelning av akut GvHD ... 5
Tabell 4. Gradering av akut GVHD enligt Glucksberg (utgående från maximalt stadium) ... 6
5.2 Exempel för fastställande av maximal grad av aGvHD ... 6
6 Profylax ... 7
6.1 Standardprofylax ... 7
6.2 ATG och PTCy ... 7
6.3 Ciklosporin A (CyA) ... 7
6.4 Mycofenolatmofetil (MMF) ... 8
6.5 Tacrolimus ... 8
7 Behandling ... 8
7.1 Primärbehandling ... 8
Tabell 5. Initial behandling av akut GvHD utifrån svårighetsgrad. ... 8
7.2 Prednisolon/metylprednisolon ... 9
7.3 Osteoporos och svampprofylax ... 9
7.4 Responskriterier ... 9
7.5 Sekundär (svikt-) behandling vid steroidrefraktäritet ... 10
8 Allmänna åtgärder ... 10
9 Farmakologisk/övrig behandling ... 10
9.1 Förstahandsval: ... 10
9.2 Andrahandsval ... 10
10 Referenser ... 11

1 Syfte

Att kvalitetssäkra diagnos och behandling av akut Graft-versus-Host Disease (aGvHD)

2 Bakgrund

Graft-versus-Host Disease (GvHD) är ett kliniskt syndrom som kan uppkomma hos patienter som genomgått allo-HSCT. Indelningen i akut och kronisk GvHD är främst en indelning i två olika kliniska syndrom med olika patofysiologi.

Symptomen vid akut GvHD kommer från epitelceller i *hud*, *lever/gallvägar* och *magsäck/tarm*. Gränsdragning mellan akut och kronisk GVHD sammanfattas i tabell 1.

Sjukdomsmekanismen är inte fullständigt känd men innebär bl.a. att de främmande lymfocyter som förts in vid transplantationen - eller som senare utvecklas ur donatorns stamceller - identifierar antigen på patientens celler och attackerar dessa.
Slutresultatet blir ökad apoptos i de drabbade målorganens celler.

Tabell 1. Indelning i akut och kronisk GvHD

KategoriI	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

3 Incidens

Incidens beror av bakomliggande riskfaktorer (se nedan) men även av vilken profylax som givits. Vanligtvis ligger incidensen efter 100 dagar kring 50%. Incidensen av aGVHD grad II-IV ligger på ca 25% och har minskat över tid.

4 Riskfaktorer aGvHD

- HLA-mismatch
- PBSC < BM
- MAC > RIC
- Obesläktad donator
- Köns-mismatch (kvinnlig donator/manlig patient)
- Hög ålder donator

5 Klinik och diagnostik

Allmänt
Vid uppkomst av kliniska symptom/labfynd som inger misstanke om akut GvHD skall tillståndet:

- diagnostiseras
- stadieindelas/graderas samt
- dateras. Klinisk bild och ev. PAD vägs samman och utmynnar i en diagnos som är negativ, möjlig, sannolik eller bekräftad (Tabell 2).

I regel är en sannolik aGVHD-diagnos behandlingskrävande (gäller även lokalbehandling) och en bekräftad diagnos biopsiverifierad. *Insättande av behandling baseras dock på klinisk misstanke och skall aldrig fördröjas av väntan på eventuell PAD-bekräftelse*.

Diagnosdatum sätts till datum för start av behandling eller datum för positiv biopsi (det som kommer först). PAD från biopsi kan bekräfta diagnosen (även om samtidig annan diagnos), avfärda diagnosen (normal eller bekräftande av annan diagnos) eller göra diagnosen mer eller mindre sannolik (tvetydigt PAD

Tabell 2. Sannolikhetsbedömning aGVHD diagnos

	PAD	Klinisk bedömn	Behandling	Kommentar
Bekräftad	Otvedydigt positivt PAD för GVHD	GVHD-etiologi säker	NA	Säkerställd GVHD etiologi även om annan samexisterande etiologi finns
Sannolik	Krävs ej	GVHD såpass sannolik etiologi att GVHD-behandling krävs	Ja	Mest sannolikt GVHD men annan etiologi kan förklara symptom
Möjlig	Krävs ej	GVHD är en differentialdiagnos men behandlas ej	Nej	GVHD möjlig diffdiagnos men annan genes mer sannolik
Negativ	Otvedydigt positivt PAD avseende annan diagnos än GVHD	GVHD ej sannolik orsak till symptom	Nej (och symptom försvinner utan GVHD behandling)	En negativ biopsi (tex normal hud) är inte otvedydigt bevis för annan genes än GVHD

Hud. Makulopapulöst utslag, ibland kliande eller smärtsamt. Inte sällan debut i handflator, fotsulor eller bakom öronen. Utslaget kan progrediera till att bli sammanflytande/generellt och i svårare fall med blåsbildning och hudnekros. Diagnosen kan ibland verifieras med PAD från stansbiopsi (remiss akut till hudkliniken) men svaret kan vara svårtolkat, i synnerhet i det tidiga transplantationsförloppet.

Lever. Vid gradering av svårighetsgrad av aGvHD används endast nivån av S-Bilirubin (se nedan). Vanligaste differentialdiagnoser är HSOS/VOD, infektiös hepatit (hepatit A/B/C, CMV), sepsis, hemolys samt läkemedelspåverkan. I fall där patologiska levervärden (transaminaser och/eller bilirubin) förekommer isolerat utan att genes kan fastställas bör, efter diskussion med BMT-öl, leverbiopsi övervägas för att fastställa diagnosen. Om biopsi är entydigt positiv för GVHD men bilirubin är normalt sätts diagnosen GVHD men graden sätts till 0.

Tarm. GvHD i övre mag-tarmkanalen (magsäck/duodenum) manifesterar sig som illamående, kräkningar och tidig mättnadskänsla/aptitleda, och i nedre mag-tarmkanalen (tjocktarm/rektum) som diarré (ibland blodtillblandad) med eller utan buksmärtor.
Diagnos av aGVHD i övre mag-tarmkanalen ställs med gastro-duodenoskopi med PAD och patienter med symptom förenliga med aGvHD i nedre mag-tarmkanalen skall genomgå *sigmoideoskopi* (akut remiss GEA). I normalfallet behövs *inte* en fullständig koloskopi utföras men detta kan vara aktuellt i oklara fall då annan diagnos misstänks i första hand (tex CMV-kolit). Differentialdiagnos vid gastrointestinal GvHD är bl a läkemedelsbiverkningar, matintolerans och infektioner. Fecesodling inklusive clostridietoxinbestämning ingår i rutinutredning av diarré.

5.1 Stadieindelning och gradering

Gradering av aGvHD är ett viktigt prognostiskt instrument och krävs dessutom för korrekt rapportering till bl a EBMTs register.

Maximal grad av aGvHD och datum för debut skall alltid dokumenteras i journal vid utskrivning från slutenvård samt 3 månader efter transplantation.

Utifrån symptomatologi bestäms *stadium* för engagerade organ (Tabell 3). Utifrån stadieindelningen bestäms därefter *graden* av akut GvHD (Tabell 4).

Maximal grad av aGVHD rapporteras till EBMT vid 3 månader efter transplantation.

Förekomst av typiska akuta GvHD-symptom som uppträder *efter* 3 månader dokumenteras enligt tabell 1 (t.ex. sen debut av akut GvHD efter donatorlymfocytinfusion).

När akut- och kronisk GVHD förekommer samtidigt kallas detta för ”overlap syndrom”. Som hjälpmedel för diagnostik och gradering av GvHD (både akut och kronisk) finns en av EBMT godkänd app (eGVHD app, UZ Leuven) https://files.uzleuven.be/eGVHD/v1.1.1/index.html#/app/home

Tabell 3. Stadieindelning av akut GvHD

	Stadium			
	1	**2**	**3**	**4**
Hud	Makulopapulöst utslag på < 25 % av kroppsytan	Makulopapulöst utslag på 25-50% av kroppsytan	Makulopapulöst utslag på > 50% av kroppsytan	Generell erytotrodermi (>50% av kroppsytan) samt blåsbildning /nekroser på > 5 % av kroppsytan
Lever	S-Bil 34-50 mmol/L	S-Bil 51-102 mmol/L	S-Bil 103-255 mmol/L	S-Bil > 255 mmol/L
Tarm /övre GI	Diarrévolym 500-1000 mL/dygn eller 3-4 tömningar/dygn eller ihållande matleda,illamående el kräkning (övre GI)	Diarrévolym >1000 mL/dygn eller 5-7 tömningar/dygn	Diarrévolym > 1500 mL/dygn eller > 7 tömningar/dygn	Svåra buksmärtor med eller utan ileus eller blodig avföring (oavsett volym/antal tömningar)

Tabell 4. Gradering av akut GVHD enligt Glucksberg (utgående från maximalt stadium)

Grad	Kriterium	Allmäntillstånd
I	Hud stadium 1-2 (utan lever- eller övre GI/tarmeng)	ECOG 0
II	Hud stadium 3 ensamt *eller* hud stadium 0-3 *och* lever stadium 1 och/eller övre GI/tarm stadium 1	ECOG 1
III	Lever stadium 2-3 och/eller tarm stadium 2-3 med eller utan hud stadium 0-3 och/eller övre GI stadium 0-1	ECOG 2
IV	Hud eller lever eller tarm stadium 4 med eller utan övre GI	ECOG 3

5.2 Exempel för fastställande av maximal grad av aGvHD

En patient utvecklar på dag +25 efter transplantation ett erytem på bägge armarna med positivt PAD för GvHD. På dag 30 stiger s-Bil till max 40 mmol/L. Patientens allmäntillstånd är opåverkat. Efter insatt behandling normaliseras levervärden och utslaget försvinner. Patienten skrivs hem på dag 35. Ur tabell 3 och med hjälp av ”rule of nines” framgår att maximalt stadium i hud blir ***stadium 1*** (9+9 = 18 % av kroppsytan). Maximalt stadium i lever blir ***stadium 1.***
Ur tabell 4 utläses att den ***maximala graden*** av akut GvHD blir ***grad II*** med engagemang av hud och lever. Det är denna uppgift som skall framgå ur journalanteckning.

6 Profylax

6.1 Standardprofylax

Standardprofylax mot aGvHD vid myeloablativ konditionering (MAC) är ciklosporin A (CyA) och 4 doser metotrexat. Tacrolimus kan vara ett alternativ till CyA men utgör ett andrahandsval. Vid reducerad kondidionering (RIC) och matchad URD eller RD kan mycofenolatmofetil (MMF) i visa fall ersätta metotrexat. GVH-profylaxens intensitet och behandlingstidens längd bestäms av individuella faktorer och kan skilja sig åt baserat på grundsjukdom och individuell GvHD-risk.

6.2 ATG och PTCy

ATG ges till patienter som transplanteras från matchad/mis-matchad orelaterad givare. Vid mis-match kan posttransplantations- cyklofosfamid (PTCy) vara ett alternativ till ATG. Vid MAC och användande av matchad syskondonator används i regel ATG, i synnerhet vid malign sjukdom och PBSC. I vissa situationer kan ATG övervägas även vid RIC/syskondonator (t.ex. manlig patient/kvinnlig donator, icke malign sjukdom).
Vid användande av haplo-identisk donator utgörs standardprofylax av PTCy tillsammans med MMF.
För detaljer gällande GvHD-profylax hänvisas till respektive specifikt behandlingsprotokoll (rutnät).

6.3 Ciklosporin A (CyA)

- Startdosen är 3 mg/kg/dygn fördelat på 2 doser. Startar i regel dagen före HSCT (dag -1). I regel IV initialt men PO administering möjlig vid vissa protokoll.
- Dosen styrs av koncentrationsmätningar 1-7 dagar i veckan beroende på den kliniska situationen
- Koncentration under de första 4 veckorna efter transplantation bör i normalfallet ligga på 200-250 µg/L.
- Koncentrationen efter 4 veckor styrs av den kliniska situationen (grundsjukdom/recidivrisk, toxicitet och GVHD-risk) men skall i normalfallet ligga på 100-200 µg/L för att med start vid 3 månader i frånvaro av GvHD trappas ut under 1-3 månader. Vid icke malign sjukdom är uttrappningstakten i regel betydligt långsammare och vid högmalign sjukdom med stor återfallsrisk kan uttrappningstakten vara snabbare.
- CyA-koncentrationen påverkas starkt av interaktion bl a med grapefruktjuice och ett flertal läkemedel, framför allt antimykotika av azol-typ (fluconazol, posoconazol, itraconazol) men också erytromycin och metoklopramid. *Kontrollera alltid tänkbar interaktion i FASS eller Janusinfo-interaktioner vid insättning av läkemedel till CyA-behandlad patient*.
- Vid stabilt vätske/födointag och utläkt mukosit övergång från intravenös till peroral tillförsel. Oftast kan samma dos eller något högre (ökning ca 25%) användas (Sandimmun Neoral).
- Abrupt utsättande av CyA under flera dagar kan utlösa allvarlig GvHD. Överväg IV tillförsel vid kräkningar och/eller diarréer.

6.4 Mycofenolatmofetil (MMF)

- Måldos vanligen 15 mg/kg x 3 PO eller IV (maxdos 1 g x 3)
- Relativt vanligt med gastrointestinal toxicitet (illamående, diarré, förstoppning)
- Kan orsaka benmärgshämning, främst neutropeni
- Ökad infektionsrisk, främst CMV-reaktivering

6.5 Tacrolimus

- Kalcineurinhämmare – likartad biverkningsprofil som CyA (främst njurtoxiskt)
- Ges *med fördel PO* i dosen 0.5-1 mg x 2
- Kan ges som kontinuerlig IV infusion i dosen 0.01-0.03 mg/kg/dygn
- Önskad serumkoncentration 10-15 ng/mL. Samma provtagningsrutiner som för CyA
- Lång och varierande halveringstid (15-40 timmar). Effekt av dossänkning/utsättning är därför ofta fördröjd.

7 Behandling

7.1 Primärbehandling

Kan behöva individualiseras beroende på:

- GvHD-grad
- Drabbat organ
- Donator (relaterad/orelaterad)
- Matchningsgrad
- Grundsjukdomens recidivbenägenhet

Det kan vara av värde att diskutera varje enskilt fall med BMT-öl före behandlingstart.
Vare sig väntan på en sådan diskussion eller PAD-verifikation får försena behandlingsstart vid misstänkt allvarlig GvHD (grad III-IV). Nedanstående Tabell 5 kan tjäna som riktlinje vid val av initial behandling.

Tabell 5. Initial behandling av akut GvHD utifrån svårighetsgrad.

	Grad I	Grad II	Grad III	Grad IV
Hud	Optimera CyA-konc +lokalbehandling[a] + ev klådstillande vb	Optimera CyA-konc + lokalbehandling + *ev* PO kortison	PO/IV kortison + optimera CyA-konc +lokalbehandling	PO/IV kortison + optimera CyA-konc + lokalbehandling
Lever	-	Optimera CyA-konc + PO/IV kortison	Optimera CyA-konc + PO/IV kortison	Optimera CyA-konc + PO/IV kortison
Tarm	-	IV kortison + optimera CyA-konc + ”non- absorbable steroids”[b] + GVH-kost + G-neg profylax[c]	IV kortison + optimera CyA-konc + ”non-absorbable steroids”[b] + GVH-kost + G-neg profylax[c]	IV kortison + optimera CyA-konc + ”non-absorbable” steroids[b] + GVH-kost + G-neg profylax[c] + *ev* tarmvila

[a]Kortisonsalva o/e ljusbeh (PUVA eller UVA-1), [b]K Entocort (budesonide) 9 mg x1,
[c]Ciprofloxacin PO el IV

7.2 Prednisolon/metylprednisolon

Vid isolerad hud-aGvHD (max grad 2) eller övre gastro-intestinal aGvHD (max grad 2) är startdosen i regel 1 mg/kg avseende metylprednisolon (motsvarar ca 1,25 mg/kg prednison) . Vid uteblivet svar efter 2-3 dygn kan dosökning till metylprednisolon 2 mg/kg övervägas. Om patienten är opåverkad och inte mår illa eller kräks kan behandling ges PO – annars IV. I regel sänks inte dosen före dag 7.

Vid övrig aGvHD bör startdosen vara metylprednisolon 2 mg/kg (prednison 2,5 mg/kg). Det saknas belägg för att högre initial kortisondos än 2 mg/kg metylprednisolon är av värde.
Vid respons sänks dosen till ca 1 mg/kg efter 1-2 veckor beroende på behandlingssvar och drabbat organ. Fortsatt nedtrappning sker vanligen veckovis i 25 mg-steg ner till 50 mg/dygn och härefter i 5- 10 mg-steg ner till 10-15 mg/dygn varvid en mer försiktig och individuell uttrappningstakt sker.

Vid tarm GVHD används som tillägg “non- absorbable steroids” (tex budesonide/Entocort) i dosen 9 mg x 1. Maximal effekt nås vanligen efter 2-4 veckor och vid effekt sker uttrappning efter ca 6-8 veckor samtidigt som prednisolondosen sänks.

7.3 Osteoporos och svampprofylax

Vid insättande av systemiska steroider på misstanke om GVHD *skall* samtidigt följande åtgärder vidtas:

- Patienten sättas in på kalcium/D-vitamin (500 mg kalcium/800 IE kolekalciferol) dagligen *samt* benspecifik behandling (Alendronsyra 70 mg veckotablett).
- Remiss för bentäthetsmätning (DXA)
- Insättning av adekvat svampprofylax (förstahandsval posakonazol 300 mg x 1)

Om GVHD-diagnosen avskrivs sätts kortison ut och ovanstående åtgärder inhiberas. Beroende på övriga riskfaktorer för osteoporos, biverkningar och utfall av DXA kan senare byte av PO alendronsyra till IV denosumab eller zoledronsyra bli aktuellt.

7.4 Responskriterier

Komplett respons (CR) definieras som total regress (grad 0) av alla aGVHD symptom/fynd i alla organ.

Partiell respons (PR) innebär förbättrat aGVHD-stadium (minst ett stadium lägre) i ett eller flera drabbade organ utan total regress samt avsaknad av försämring i något annat organ.

VGPR definieras som minskat aGVHD stadium i alla initialt drabbade organ med kvarstående max stadium 1 i ett eller flera organ (förutom övre GI).
VGPR av leverengagemang accepterar nivå av bilirubin < 25 % av nivån vid baseline.
VGPR i tarm/övre accepterar stadium 1 men kräver peroralt födointag, huvudsakligen formad avföring, avsaknad av GI blödning/svårare buksmärtor samt

endast lätt/tillfälligt illamående/kräkning.

Inget svar (no response/NR) definieras som oförändrad grad av aGVHD i drabbade organ utan tecken till progress i något annat organ eller död.

Progress innebär förvärrad aGVHD (med minst ett stadium) i minst ett organ utan förbättring i övriga drabbade organ.

7.5 Sekundär (svikt-) behandling vid steroidrefraktäritet

Upp till 1/3 av patienterna är refraktära mot initial steroidbehandling och situationen innebär dålig långtidsprognos. Definitionen av steroid-refraktäritet är:

- Sjukdomsprogress (ökning av aGvHD med minst ett stadium) i något drabbat organ efter 3 dagars adekvat (metylprednisolon 2 mg/kg) behandling *eller*
- Inget behandlingssvar (ej uppnått PR) efter 7 dagars behandling *eller*
- Misslyckad kortisonuttrappning (ej möjligt att nå metylprednisolondos < 0,5 mg/kg under 7 dagar utan sjukdomsprogress)

8 Allmänna åtgärder

- gå över till IV tillförsel av kortison och CyA om detta inte redan gjorts
- sänk kortisondos till ca. 1 mg/kg följt av uttrappning till lägsta underhållsdos
- adekvat svampprofylax, behandling av ev. CMV- eller EBV-aktivering

9 Farmakologisk/övrig behandling

9.1 Förstahandsval:

Ruxolitinib 10 mg x 2 PO. Patienter som svarar (minst PR) på dag 28 fortsätter med oförändrad dos till dag 56 då uttrappning startar vid kvarstående respons. Normal uttrappningstakt är 50% dosreduktion varannan månad tom ca 6 månader efter behandlingsstart. Vid start av ruxolitinib trappas kortison ut under ca 8 veckor och bör vara utsatt när uttrappning av ruxolitinib startar.

9.2 Andrahandsval

Vid terapisvikt på ruxolitinibtillägg definierat som *ej minst PR dag 28* eller *förlorat svar efter dag 28* finns ingen konsensus/evidensbaserad sviktbehandling och tills vidare föreslås **extracorporeal fotofores (ECP)**. I normalfallet finns ej skäl att starta ECP inom 28 dagar efter start av ruxolitinib men i undantagsfall kan detta bli aktuellt på individuell indikation (tex livshotande tarm-GVHD)

10 Referenser

Malard et al. Nature Reviews Disease Primers 2023
Penack et al. Lancet Haematology 2024
Zeizer et al NEJM 2020
Penack et al Lancet Haematology 2020 EBMT Handbook 2019
MacMillan et al. Blood 2010
Schoemans et al. Bone Marrow Transplant. (2018) 53:490–494 Glucksberg et al. Tranplantation 1974 Oct;18(4):295-304.
Filipovic et al. Biol Blood Marrow Transplant 2005 Dec;11(12):945-56. Rager et al. Bone Marrow Transplant. 2010 May 24
Dignan et al. Br J Haematol 2012; 158: 30-45
Johansson J-E et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2015