

Senast reviderat: 2026-02-26 rev 10

Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation

Innehållsansvarig: Krista Vaht, Överläkare, BMT-Överläkare

Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C6-2 Uppföljning och senkomplikationer efter allo-HSCT och CAR-T cellsbehandling

Revideringar i denna version

- Tillägg under rubrik Gonadinsufficiens om sexuell funktion.
- Utvärdering med urinprotein (urinsticka) vid 6 och 12 månader samt årligen.
- Smärre justeringar anpassade efter EBMT guidelines.

Revisionshistoria

| Rev | Giltig från | Förändring | Författare |
|-----|-------------|---|----------------------------|
| 9 | 2022-02 | <ul style="list-style-type: none">• Ny bilaga nr 6 tillagd. | Jan-Erik Johansson |
| 8 | 2022-02 | <ul style="list-style-type: none">• Rubrik ändrad som förtydligande av att rutinen även omfattar uppföljning efter CAR-T cellsbehandling samt förtydligande om att uppföljningsansvaret från 1 månad efter CAR-T cellsbehandling ligger hos inremitterande/PAL. | Jan-Erik Johansson |
| 7 | 2021-09 | <ul style="list-style-type: none">• Rubrik ändrad: Från C6-2 Långtidsuppföljning och senkomplikationer efter allo-HSCT till C6-2 Uppföljning och senkomplikationer efter Allo-HSCT Kapitel 13.• Bilagor: Bilagor är omnumrerade. | Jan-Erik Johansson |
| 6 | 2019-12 | <ul style="list-style-type: none">• SCT är utbytt mot HSCT i dokumentet samt i rubriken. Kapitel 13 om rubricerad från <i>Relaterade dokument</i> till <i>Bilagor</i>• Bilagor omnumrerade. | Jan-Erik Johansson |
| 5 | 2019-09 | <ul style="list-style-type: none">• Nytt namn och ersätter Rutin "Övriga senkomplikationer".• Införande av stöddokument (bilaga 1-3) vid uppföljning och för rapportering till EBMT.• Bilaga 1: C6-2. Uppföljning efter allogen SCT - första året.• Bilaga 2: C6-2. Uppföljning efter allogen SCT - från andra året.• Bilaga 3 C6-2. Dikteringsmall uppföljning allo-SCT.• Mindre språkliga ändringar. | Jan-Erik Johansson |
| 4 | 2019-02 | <ul style="list-style-type: none">• Mindre språkliga ändringar. | Krista Vaht |
| 3 | 2015-12 | <ul style="list-style-type: none">• Tillägg under rubrik Gonadinsufficiens att infrysning av oocyt rekommenderas före transplantation. | Krista Vaht |
| - | - | - | - |
| 1.1 | 2013-09 | Nytt dokument | Krista Vaht, Mats Brune |

Granskare

Jan-Erik Johansson, Överläkare, BMT-Överläkare, PD, CPD, ACFMD, MCFMD
Mikael Lisak, Överläkare, BMT-Överläkare

Innehåll

| | | |
|-----------|---|----------|
| 1 | Bakgrund | 3 |
| 2 | Endokrina komplikationer | 3 |
| 2.1 | Tyreoida | 3 |
| 2.2 | Gonadinsufficiens | 3 |
| 2.2.1 | Män | 4 |
| 2.2.2 | Kvinnor | 4 |
| 2.2.3 | Sexuell funktion | 4 |
| 2.3 | Binjurebarksinsufficiens | 4 |
| 3 | Rörelseapparaten | 5 |
| 3.1 | Osteoporos | 5 |
| 3.2 | Avaskulär bennekros (AVN) | 5 |
| 3.3 | Komplikationer i muskler och fascior | 5 |
| 4 | Ögon | 6 |
| 4.1 | Keratoconjunktivitis sicca | 6 |
| 4.2 | Katarakt | 6 |
| 4.3 | Ischemisk mikrovaskulär retinopati | 6 |
| 5 | Munhåla | 6 |
| 6 | Sekundära maligniteter | 6 |
| 7 | Nervsystemet | 7 |
| 8 | Njurar och urinvägar | 7 |
| 9 | Kardiovaskulära komplikationer | 8 |
| 10 | Luftvägskomplikationer | 8 |
| 11 | Psykosociala aspekter | 8 |
| 12 | Sena leverkomplikationer | 9 |
| 13 | Bilagor | 9 |
| 14 | Referenser | 9 |

1 Bakgrund

Överlevnaden efter allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT) har förbättrats med tiden vilket lett till en ökad andel långtidsöverlevare som löper risk att drabbas av olika typer av senkomplikationer.

Denna Rutin gäller för vuxna patienter som genomgått allo-SCT och tills vidare även för patienter som behandlats med immuneffektorceller (t.ex. CAR-T) och beskriver senkomplikationer i olika organsystem och hur dessa skall monitoreras och behandlas. Kronisk GvHD (cGvHD) avhandlas i separat Rutin (C6-1) och gällande uppföljning av barn hänvisas till rutiner på Barncancercentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus. Ansvaret för uppföljning efter allo-SCT ligger hos BMT-mottagningen.

Detaljerad uppföljning under första året efter CAR-T cellsbehandling beskrivs i separat rutin (D5 CAR-T uppföljning). Observera att uppföljningsansvaret från 1 månad efter CAR-T cellsbehandling ligger hos inremitterande/PAL och inte hos BMT-mottagningen.

En översiktlig beskrivning av uppföljningsrutiner beskrivs i Bilagor.

Dokumentation sker i patientens journal.

2 Endokrina komplikationer

Endokrina komplikationer är främst relaterade till helkroppstrålning (TBI), vissa cytostatika (t.ex. busulfan) samt cGvHD och kortisonbehandling.

2.1 Tyreoidea

Hypotyreos är en vanlig komplikation. Subklinisk hypotyreos med förhöjt TSH men normal T4 ses hos 7–15% av patienterna under första året efter allo-SCT, både efter TBI och busulfaninnehållande konditionering. Mediantiden till senare klinisk hypotyreos ligger omkring 4 år, men kan uppstå livslångt. Även autoimmun tyreoidit och hypertyreos kan uppträda efter strålbehandling (TBI eller lokal strålbehandling).

Rekommendation:

- TSH, T3 och fT4 kontrolleras årligen, vid avvikande svar och/eller symptom oftare.
- Hypotyreos bör behandlas tidigt, vid behov remiss till endokrinolog.

2.2 Gonadinsufficiens

Risken varierar beroende på patientens ålder, kön, behandling före transplantation och konditionering. Infertilitet är dock så pass vanligt efter allo-HSCT att diskussion om fertilitetsbevarande åtgärder (t.ex. infrysning av spermier, oocyt, embryo eller en del av äggstock) bör tas upp i så god tid som möjligt före transplantation. Vid malign sjukdom, där cellgifts- eller strålbehandling är aktuell, bör dessa åtgärder aktualiseras av patientansvarig läkare redan tidigt i behandlingsförloppet. En individuell avvägning måste göras i varje enskilt fall där möjligheten av fertilitetsbevarande åtgärder vägs mot risken att fördröja cancerbehandling.

2.2.1 Män

Sertoliceller där spermatogenes sker är känsligare för strål- och cytostatikabehandling än Leydigceller som producerar testosteron vilket innebär att testosteronnivåerna oftast är normala efter allo-SCT. Fertiliteten vanligen kraftigt nedsatt men återkomst av spermatogenes förekommer i upp till 15 %, (upp till 50% efter busulfaninnehållande behandling), oftare hos yngre män med lång tid efter allo-HSCT.

Rekommendation:

- Kontroll av testosteron varje år och vid behov (symptom/låga värden) tillägg av FSH och LH. Remiss till endokrinolog för ev. utvidgad utredning och substitutionsbehandling bör övervägas vid låga värden och symptom som kan härledas till testosteronbrist (nedsatt vitalitet och libido).
- Patienten skall informeras om att den nedsatta fertiliteten inte behöver vara definitiv (behov av preventivmedel om barnönskan inte föreligger). Remiss för spermprov kan vara av värde.

2.2.2 Kvinnor

Hypogonadism med åtföljande tidigt klimakterium drabbar minst 90 % av kvinnor efter TBI- och busulfaninnehållande konditionering och graviditet är sällsynt (<5%) och då endast hos kvinnor som transplanterats i åldern <25år. Hormonsubstitution behöver ges regelmässigt.

Rekommendation:

- Alla kvinnor skall remitteras till speciellt intresserad gynekolog för hormonsubstitution (och cGvHD-övervakning). Rutinmässig bedömning av alla görs 6–12 månader efter allo-HSCT. Därefter individuell bedömning av kontrollfrekvens och vårdnivå.
- Remiss till fertilitetscentrum vid graviditetsönskan
- Troligen är testosteronbrist vanligt även hos kvinnor med cGvHD men rutinmässig analys kan inte rekommenderas. Substitution är inte indicerad.

2.2.3 Sexuell funktion

Sexuell dysfunktion är en av de vanligaste komplikationer efter HSCT. Nedsatt libido, dyspareunia+/- vaginal torrhet (för kvinnor), erektil eller ejakulations dysfunktion (för män) är vanliga. Identifiering av problematiken är viktigt och följande screeningsfrågor har föreslagits

1) Har du några funderingar eller besvär gällande din sexuella funktion, sexuella aktivitet, ditt sexuella förhållande eller ditt sexliv? Ja/Nej

2) Orsakar dessa funderingar dig lidande/obehag, eller skulle du vilja diskutera dem? Ja/Nej.
Om svaret på dessa två frågor är jakande bör en mer fullständig utvärdering göras.

2.3 Binjurebarksinsufficiens

Är sällsynt efter transplantation och oftast relaterad till långvarig kortisonbehandling.

Binjurebarksfunktionen brukar återhämta sig om kortisonet utsätts långsamt, dock rekommenderas kontroll av S-kortisol och eventuellt även ACTH före utsättning. Vid behov remiss till endokrinolog för ev. synachtentest. Extradoser av kortison rekommenderas vid stress (feber/infektion) även efter utsättning av daglig kortisonbehandling och kortisonbehandlade patienter skall informeras om åtgärder vid gastroenterit med svårigheter att ta tabletter (kontakta sjukvård).

För pubertet och tillväxtproblematik hänvisas till rutiner på Barncancercentrum, Drottning Silvias barn- och ungdomssjukhus

3 Rörelseapparaten

3.1 Osteoporos

Allo-SCT kan orsaka osteopeni och osteoporos via TBI, kemoterapi, hypogonadism och kortisonbehandling p.g.a. cGvHD. Osteopeni och osteoporos karakteriseras av minskad benmassa och ökad frakturincidens. Diagnosen kan ställas med DEXA mätning (T och Z-score). Det finns två studier som har visat att kumulativ dos av kortison samt behandlingstid av ciklosporin/takrolimus är kopplad till minskad benmassa. Icke traumatiska frakturer drabbar upp till 10 % av patienterna. Enligt WHO benskörhetskriterier hade ca 50 % av patienter låg bendensitet, 1/3 del osteopeni och 10 % osteoporos 12–18 månader efter transplantation.

Rekommendation:

- Rutinmässig DEXA-undersökning vid 12 månader efter allo-HSCT. Därefter individualiserat efter resultat av undersökningen, tidigare och pågående riskfaktorer (t.ex. kortisonbehandling) och ev. insatt behandling.
- Behandling med kalcium/vitamin D med eventuellt tillägg av benspecifik behandling kan bli aktuellt beroende av faktorer enligt ovan.
- Vid hypogonadism även könshormonsubstitution. Män med testosteronbrist remitteras till endokrinolog medan ev. östrogensubstitution hos kvinnor hanteras av gynekolog.
- Betona vikten av fysisk aktivitet och rökstopp.

3.2 Avaskulär bennekros (AVN)

Incidensen ligger mellan 4–19%. Höft är vanligaste lokaliseringen (> 80 %), ofta bilateralt. Debuterar ofta med smärta som kan vara svår. Slätröntgen i regel negativ och MRT skall göras vid klinisk misstanke och krävs för diagnos. Snar remiss till ortopedmottagningen rekommenderas eftersom kirurgisk intervention i regel krävs. Screening rekommenderas inte.

3.3 Komplikationer i muskler och fascior

Myopati, fascit och polymyosit kan vara delfenomen i cGVHD (se Rutin C6-1). Kortisonbehandling orsakar atrofi av typ II fiber i proximala muskler som kan orsaka myopati med smärtor. Benmuskler oftare affekterade än armmuskler.

Rekommendation:

- Alla patienter skall uppmuntras till fysisk aktivitet – remiss till fysioterapeut vid behov
- Steroid-inducerad myopati skall övervägas vid muskelsvaghet under kortisonbehandling
- cGVHD skall misstänkas/övervägas vid muskelsvaghet/muskelsvagheter/rörelseinskränkning

4 Ögon

4.1 Keratoconjunktivitis sicca

Drabbar upp till 70 % av patienterna och är det vanligaste symptomet vid cGvHD och innebär minskat tårflöde, steril konjunktivit, mer ovanligt defekter och sårbildning i hornhinna. Symtom kan vara irritation, torrhet, smärta, fotofobi. Paradoxalt ökat tårflöde förekommer vid stenosis i avflödet från öga till näshåla.

4.2 Katarakt

Vanlig seneffekt efter TBI då incidensen är 40–70% vid fraktionerad och i princip 100 % vid ofraktionerad, men förekommer även efter icke-TBI innehållande konditionering (5-20% på 10 år). Övriga riskfaktorer är ålder och kortisonbehandling (ca 45 % vid långvarig behandling). Kirurgisk behandling är indicerad vid synpåverkan eller påverkan på vardagsliv.

4.3 Ischemisk mikrovaskulär retinopati

Förekommer hos patienter som är konditionerade med TBI och fått ciklosporin som profylax mot GvHD. I de flesta fall försvinner retina förändringar vid minskning eller avslutning av immunsuppression.

Rekommendation:

- Remiss till ögonläkare vid ögontorrhet eller andra symptom.

5 Munhåla

Minskad salivproduktionen är mycket vanligt efter transplantation, speciellt efter strålbehandling och som symptom på cGVHD. Utöver försämrad livskvalitet är risken för karies och maligniteter ökad.

Rekommendation:

- Munhålestatus skall bedömas av tandläkare hos alla patienter före transplantation och efter allo-HSCT följs patienterna upp via Odontologen/SU 4 och 8 månader efter transplantation, därefter på individuell indikation.
- Kronisk GvHD i munhålan innebär ökad risk för malignitet. Vid sårbildning, resistens känsla eller oklara slemhinneförändringar snabb remiss till ÖNH.

6 Sekundära maligniteter

Risken för sekundära maligniteter är 2–3 gånger högre efter allo-HSCT jämfört med en åldersmatchad population. Den kumulativa incidensen stiger till 6 % tio år efter transplantation, vilket motsvarar ungefär en fördubbling av normalrisken för solida tumörer. Nästan alla cancertyper är beskrivna. Riskfaktorer är strålbehandling, långvarig immunhämmande behandling och cGvHD. Strålningsrelaterade solida tumörer kan uppstå i bröst, thyroidea och CNS. Den kumulativa risken för bröstcancer efter allo-HSCT är 11 % efter 25 år (17 % efter TBI). Strålbehandling och fotosensibiliserande effekt av vissa läkemedel ökar risken till hudcancer, särskilt basalcellscancer och skivepitelcancer.

Rekommendation:

- Klinisk screening av symtom av sekundära maligniteter årligen. Särskild uppmärksamhet på hud och slemhinnor. Patienter ska uppmuntras till självkontroll
- Sköldkörtel palpation rekommenderas årligen, vid nodulära förändringar ultraljud, PET undersökning och finnålbiodpsi.
- Kvinnor rekommenderas självkontroll av bröst samt årlig mammografi från 25 års ålder eller 8 år efter strålbehandlingen, dock senast vid 40 års ålder. Remiss till Bröstcentrum att initiera röntgenkontroller
- Kvinnor med cGvHD skall följas av gynekolog årligen
- Solkräm med hög solskyddsfaktor eller skyddande klädsel rekommenderas.
- Rökstopp.

7 Nervsystemet

Neurologiska komplikationer kan drabba både centrala och perifera nervsystemet och förekommer oftast tidigt efter transplantation men sena resttillstånd med påverkan på livskvalitet förekommer. Neurologiska biverkningar i form av CNS infektioner, cerebrovaskulära händelser (stroke, subduralhematom), läkemedelstoxicitet-speciellt kalcineurinhämmare; leukoencefalopati efter CNS strålning eller intratekal behandling. Perifer neuropati efter läkemedelsbehandling/kemoterapi och Guillain-Barré liknande bild vid cGVHD förekommer. Neuropsykologisk påverkan förekommer hos ca 20 % och kognitiv påverkan (minne, verbal förmåga, uppmärksamhet) hos ca 10 % av patienterna.

Rekommendation:

- Utvärdering av neurologisk status årligen efter transplantation. Remiss till neurolog eller neuropsykiatrisk expertis vid behov.

8 Njurar och urinvägar

Kronisk njursvikt (GFR <60 mL/min/1.73 m²) förekommer hos 5–65 % där riskfaktorerna är hög ålder, diagnos (t.ex. myelom), njurfunktion före transplantation och njurtoxiska droger. Patienter som har haft svår hemorragisk cystit kan utveckla fibros och strikturer i urinblåsan.

Rekommendation:

- Blodtryckskontroll vid varje återbesök och aggressiv behandling vid förhöjt värde.
- Utvärdering med kreatinin och urinprotein (urinsticka) vid 6 och 12 månader samt årligen.
- Cystatin C årligen
- Vid progressiv njursvikt, remiss till njurmottagningen.

9 Kardiovaskulära komplikationer

Ökad frekvens av cerebrovaskulära (fördubblad risk) och kardiovaskulära händelser såväl som DVT och lungemboli har rapporterats efter transplantation. Kumulativ antracyklindos, strålning mot bröstkorgen och järnöverskott utgör riskfaktorer.

Risken att utveckla metabolt syndrom (fördubblad risk), bålfetma, dyslipidemi, insulinresistens och hypertension är ökad efter allo-HSCT.

Rekommendation:

- Blodtrycks kontroll vid varje återbesök.
- Kontroll av blodfetter (kolesterol, triglycerider, LDL, HDL) och b-glukos varje år
- NT-pro BNP varje år och UCG vid förhöjd nivå eller vid symptom.

10 Luftvägskomplikationer

Sena luftvägskomplikationer innefattar idiopatisk pneumoni (se Rutin C5-4 om lungkomplikationer), bronkiolitis obliterans, cryptogenic organizing pneumonia (se Rutin C6-1 om cGvHD) och bihåle- och lunginflammationer.

Predisponerande faktorer är infektioner, vissa cytostatika (t.ex. BCNU, bleomycin, busulfan, metotrexat, melfalan) och strålning. Upprepade infektioner i bihålorna och lungorna kan vara problem vid sen immunrekonstitution (långvarig immunsuppression, cGvHD) samt rökning.

Antibiotikaprofylax, vaccinationer och tidig behandling av infektion förordas

Rekommendation:

- Utvärdering av klinisk lungfunktion 6 och 12 månader efter tx, därefter årligen.
- Spirometri inklusive CO-diff och kvävgas utsköljningstest rekommenderas 1 år efter allo-SCT, tidigare vid behov. Vid avvikande resultat rekommenderas även radiologisk undersökning.
- Fortlöpande spirometri ca var 3:e till var 6:e månad vid aktiv behandling av bronkiolit
- Rökstopp.

11 Psykosociala aspekter

Depression, ökad stresskänsla, trötthet, sömnlöshet är vanliga efter transplantation.

Frågor som, "Har du känt dig nedstämt, hopplös senaste veckorna?" eller "Har du varit intresserad och glad åt att göra olika saker på sistone?" är lika effektiva som mer omfattande frågeformulär.

Rekommendation:

- Depressionscreening rekommenderas 6 och 12 månader efter transplantation, sen årligen. Vid behov kuratorkontakt eller remiss till psykolog.

12 Sena leverkomplikationer

Sena leverkomplikationer är vanligen relaterade till medicinering, cGVHD, hepatit B och C samt järninlagring.

Rekommendation:

- Leverprover (ALAT, ASAT, ALP, Bil) tas minst var 3:e månad första året – därefter minst årligen
- Allo-SCT patienter med genomgången hepatit B eller C skall monitoreras med kvantitativ PCR minst var 3:e till 6:e månad under första året. Därefter minst årligen.
- S-ferritin mäts var 3:e till var 6:e månad under första året – därefter årligen.
- Vid järnöverskott och stabilt Hb (i regel >120) inleds flebotomi med ca 400 mL var 4:e vecka tills s-ferritin ligger mellan 500–1000 µg/L. S-ferritin följs var 3:e månad under flebotomibehandling.

13 Bilagor

- C6-2 Bilaga 1 Uppföljning efter allogen HSCT - första året
- C6-2 Bilaga 2 Uppföljning efter allogen HSCT - efter första året
- C6-2 Bilaga 3 Provtagningsanvisning Prover
- C6-2 Bilaga 4 Översiktslista BMT öppenvård efter allogen HSCT
- C6-2 Bilaga 5 GvHD-anvisning till Översikt BMT Öppenvård
- C6-2 Bilaga 6 Uppföljning efter allogen HSCT – 3 månader och årsbesök

14 Referenser

- The EBMT Handbook (2024)
- Syrjala KL et al. Sexual functioning in long-term survivors of hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:80.e1–80.e12.
- Recommended Screening and Preventive Practices for Long-Term Survivors after Hematopoietic Cell Transplantation. Majhail NS, Rizzo JD, Lee SJ, Aljurf M, Atsuta Y, Bonfim C, Burns LJ, Chaudhri N, Davies S, Okamoto S, Seber A, Socie G, Szer J, Van Lint MT, Wingard JR, Tichelli A; BBMT; 2011 Dec 13.
- Greenfield DM, et al. Metabolic syndrome and cardiovascular disease after hemato poietic stem cell transplantation (HCT) in adults: an EBMT, cross-sectional non-interventional stud. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2820–5.
- Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. Socié G, Salooja N, Cohen A, Rovelli A, Carreras E, Locasciulli A, Korthof E, Weis J, Levy V, Tichelli A; LateEffects Working Party of the European Study Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*, 2003 May 1;101(9):3373- 85.
- How I treat late effects in adults after allogeneic stem cell transplantation. Savani BN, Griffith ML, Jagasia S, Lee SJ. *Blood* 2011 Mar 17;117(11):3002-9.