

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Senast reviderat: 2026-09-14 rev 6

Dokumentet gäller för: Sektionen för Hematologi och Koagulation

Innehållsansvarig: Jan-Erik Johansson, Överläkare, CGT-överläkare, CPD; PD; ACFMD; MCFMD

Godkänd av: Martin Stenson, Sektionschef

C6-1 Kronisk GvHD

Revideringar i denna version

- Anpassning till senaste guidelines från EBMT (Lancet Haematology 2024).
- Nytt kapitel om atypisk kronisk GVHD.
- Belumosudil (CUP/Sanofi) eller inom ramen för randomiserad studie som alternativ vid steroid/ruxolitinibrefraktär cGVHD.
- Pirfenidone som alternativ (off label) vid steroid/ruxolitinibrefraktär lung GVHD.
- Uppdaterad referenslista.

Revisionshistoria

Rev	Giltig från	Förändring	Författare
5	2021-12	• 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).	Jan-Erik Johansson
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. • 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, Överläkare, CGT-överläkare

Krista Vaht, Överläkare, CGT-överläkare

Innehåll

1	Syfte	2
2	Arbetsbeskrivning	2
3	Bakgrund	3
4	Riskfaktorer	3
5	Diagnos och gradering	3
5.1	Tabell 1. Diagnoskriterier för kronisk GvHD enligt NIH-kriterier	4
5.2	Tabell 2. Organspecifik svårighetsgrad av kronisk GvHD	7
5.3	Tabell 3. Sammanlagd svårighetsgrad ("global assessment") av kronisk GvHD	9
5.4	Tabell 4. Differentiering mellan akut- och kronisk GvHD	9
6	Atypisk kronisk GVHD	9
6.1	Tabell 5. Atypiska manifestationer av kronisk GVHD	10
6.2	Tabell 6. Utredning vid misstänkt atypisk kronisk GVHD	14
7	Prognos	17
8	Profylax	17
9	Behandling	17
9.1	Mild cGvHD:	17
9.2	Måttlig/svår cGvHD:	17
9.3	Andra linjen (vid steroidrefraktäritet):	18
9.4	Tredje linjen (vid steroid och ruxolitinibrefraktäritet)	18
10	Ansvar	18
11	Uppföljning, utvärdering och revision	19
12	Referenser	19

1 Syfte

Syfte med denna rutin är att vara ett beslutsstöd för behandlande läkare och övrig personal vid diagnostik och behandling av kronisk GVHD.

2 Arbetsbeskrivning

Varje enskild läkare som handlägger patienter som genomgått allogen stamcellstransplantation skall ha kunskap om diagnostik/utredning och behandling av kronisk GVHD. Clinical Program Director (CPD) har det övergripande ansvaret för utbildning och utarbetande av rutiner och deras efterföljelse men CGT-överläkare har det löpande ansvaret för den dagliga verksamheten.

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

3 Bakgrund

Kronisk GvHD (cGVHD) är förenat med signifikant morbiditet och är den vanligaste orsaken till sen non-relaps mortalitet (NRM) efter allogen stamcellstransplantation. Incidensen låg fram till för ca 10 år sedan konstant på drygt 40% men har sedan dess sjunkit till ca 25%. Orsakerna tros vara bättre profylax (främst post-transplantations cyklofosfamid) men även bättre tillgång till välmatchade donatorer.

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. Den underliggande patofysiologin omfattar flera mekanismer, däribland vävnadsskada med kronisk inflammation, störd immuntolerans samt onormal vävnadsreparation med fibros.

4 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.

5 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 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 hemsidan eGVHD (<https://files.uzleuven.be/eGVHD/v1.1.1/index.html#/app/home>) som är ett hjälpmedel för diagnostik/gradering av GVHD som 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). Ett alternativ är ASTCT Practiice Guidelines Appen som kan laddas ner via Google Play eller App Store.

Diagnosen cGVHD är oftast klinisk men biopsi för PAD kan ibland bli aktuell – i synnerhet i fall av misstänkt cGVHD i ett enda organ (tex. lever).

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Genital cGVHD

Alla patienter med misstanke om genital cGVHD skall remitteras till GVHD-specialiserad gynekolog på SU/Sahlgrenska (kvinnor) eller till GVHD-specialiserad hudläkare på SU/Sahlgrenska (män). Detta gäller även patienter som uppfattas som besvärsfria.

cGVHD ögon

Vid torra ögon och misstanke om cGVHD startas behandling med tårsubstitut (Artelac eller motsvarande). Om ej uppnådd symtomfrihet/progress remiss till ögonläkare.

cGVHD lungor/luftvägar (BOS; Bronchiolitis Obliterans Syndrome)

En mycket allvarlig form av cGVHD som förekommer i en restriktiv och en obstruktiv fenotyp, varav den senare är betydligt vanligast och bäst karaktäriserad. Förekommer hos ca 5% av patienterna efter allo-HCT och hos ca 15% av patienter med cGVHD.

Symptombilden kan vara diffus med långvarig torrhosta, dyspné eller en smygande debut av obstruktiva symptom/nedsatt kondition som kan accentueras i anslutning till luftvägsinfektioner. Diagnosen vilar i första hand på lungfunktionstest som skall innefatta: spirometri, DLCO samt kvävgasutsköljningstest. Komplettering med HRCT kan stärka diagnosen och utesluta/bekräfta differentialdiagnoser.

5.1 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 SÄVÄL SOM KRON. GvHD
Hud	- Poikilodermi, - lichen-planus eller Sklerotiska förändringar, - morfea, - lichen-sclerosus	Depigmentering, "papulosquamous lesions"	- Minskad svettning, - iktyos, - keratosis pilaris, - hypopigmentering, - hyperpigmentering	- Erytem, - makulopapulärt utslag, - klåda
Naglar		- Dystrofi, - longitudinellaupphöjningar - skörhet-sprickbildning, - pterygium unguis, - onykolys nagelavlossn. (vanligen symmetrisk; drabbar alla naglar) [1]		
Hår		- Alopeci med eller utan ärrbildning (ej cytostatika), - förlust av kroppsbehåring, - fjällning	- Tunnhårighet; oftast fläckvis-långsamt förlopp (ej förklarat av endokrin dysfunktion. Eller andra orsaker), - prematur gråhårighet	

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

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
Munhåla	• Lichenoida förändringar, • hyperkeratos-plaque, • svårighet att gapa pga. skleros	• Xerostomi, • mucoccele, • mukosa atrofi, • pseudomembran [1], • sår [1]		• Gingivit, • mukosit, • erytem, • smärta
Ögon		• Nydebuterad torrhet, • gruskänsla eller smärta [2], • cicatricial konjunktivit, • keratokonjunktiv-sicca [2], • konfluerande punktat, • keratopati	• Fotofobi, • periorbital hyperpigmentering, • blefarit (erytem/ödem på ögonlock)	
Genitalia	• Lichen planus/sclerosus lika förändringar, • Kvinnor: vaginal/clitoral ärrbildn. eller stenosis (sammanväxning), • män: fimosis, • uretra/meatus ärrbildn. eller stenosis	• Erosioner [1], • fissurer [1], • sår [1]		
Mage-tarm	• "Esophageal web"; strikturer eller stenosis i övre eller mittersta 1/3 av esofagus [1]		• Exokrin • pankreasinsufficiens	• Anorexi, • Illamående, kräkning, • diarré, • viktnedgång
Lever				• Bilirubin/ALP/ALAT >2x ULN [1]
Lungor	• Bronchiolitis obliterans (lungbiopsi) eller BOS [3]	• "Air trapping" och bronkiektasier på CT-lungor	• Kryptogen Organiserande pneumoni (COP) eller restriktiv lungsjukd. [4]	
Muskler, fascior, leder	• Fascit, • ledstelheter eller kontrakturer pga. skleros	• Myosit eller polymyosit [2]	• Ödem, • muskelspasmer, • artralgi eller artrit	

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

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
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, • retledn.hinder eller kardiomyopati	

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

[2] cGVHD-diagnos kräver biopsi eller 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).

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

5.2 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 ytlig 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 måttlig 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 eller ALP ≥3 x ULN	Förhöjt s-Bil men ≤51 µmol/L eller ALAT > 5xULN	S-Bil > 51 µmol/L

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

MANIFESTATION	SCORE			
	0	1	3	3
Lungor	Inga symptom [FEV1 ≥80% eller LFS 2]	Milda symptom (dyspné efter en trappa) [FEV1 60–79% eller LFS 3–5]	Måttliga symptom (dyspné vid promenad på plan mark) [FEV1 40–59% eller LFS 6–9]	Uttalade symptom (dyspné i vila, syrgaskrävande) [FEV1 ≤39% eller 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).

5.3 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

5.4 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

6 Atypisk kronisk GVHD

Det är troligt att kronisk GVHD kan påverka icke-klassiska vävnader och/eller yttra sig med atypiska drag i de organsystem som vanligen drabbas. De kliniska tecknen på sådan cGVHD kan inte beskrivas inom ramen för NIH-kriterier. När en atypisk manifestation uppträder ensam utan andra manifestationer av kronisk GVHD enligt NIH eller när flera störande faktorer/alternativa tolkningar föreligger, bör termen "möjlig kronisk GVHD" användas. NIH har tagit fram provisoriska diagnostiska kriterier för manifestationer som misstänks vara relaterade till kronisk GVHD (*tabell 5*) samt diagnostiska hjälpmedel för att utesluta alternativa diagnoser (*tabell 6*).

Diagnostik och eventuell behandling av atypisk GVHD är svår och bör ske inom ramen för MDK med berörda specialiteter.

6.1 Tabell 5. Atypiska manifestationer av kronisk GVHD

Atypisk manifestation av GVHD	Provisoriska diagnostiska kriterier
Immunsystemet / Cytopenier	
Immunmedierad neutropeni	Neutrofiler $<0,5 \times 10^9/L$ efter primärt mörnganslag som inte orsakas av toxicitet eller infektion; förekomst av anti-neutrofila antikroppar bör om möjligt fastställas men är inte nödvändig för diagnos.
Hemolytisk anemi	Antikroppsmedierad hemolytisk anemi (positivt direkt antiglobulintest) med ett fall i hemoglobinnivå; exkluderar patienter med PRCA/hemolys på grund av major ABO-inkompatibel donator samt hemolys orsakad av TAM.
Immunmedierad trombocytopeni	Trombocyter $<50 \times 10^9/L$ med ett akut eller subakut fall på $\geq 50 \times 10^9/L$ från tidigare värden samt tecken på hög omsättning; exkluderar toxicitet, infektion, transplantationsassocierad trombotisk mikroangiopati eller disseminerad intravasal koagulation. Förekomst av anti-trombocytantikroppar bör om möjligt fastställas men är inte nödvändig för diagnos.
Evans syndrom	Kombination av immunmedierad hemolys och trombocytopeni eller neutropeni.
TAM (Transplantationsassocierad mikroangiopati)	Direkt antiglobulintest-negativ hemolys med schistocyter (fragmenterade röda blodkroppar) och de novo eller långvarig trombocytopeni ($<50 \times 10^9/L$ eller $> 50 \%$ reduktion från tidigare värden); plötslig och ihållande ökning av laktatdehydrogenaskoncentration (LDH); sänkning av hemoglobinkoncentration eller ökat transfusionsbehov; samt sänkning av serum-haptoglobin.
Mag-tarmkanalen	
Immunmedierad pankreatit	Pankreatit som inte orsakas av gallvägsobstruktion eller andra identifierbara orsaker, och som svarar på immunsuppression (kortikosteroider).
Lungor	
Organiserad pneumoni	Restriktiv funktionsnedsättning med reducerad TLC (total lungkapacitet) med $FEV1/FVC >$ nedre normalgränsen med fläckiga och peribronkiella infiltrat eller konsolidering, samt sk. ground-glass förändringar, med respons på kortikosteroider.

Atypisk manifestation av GVHD

Provisoriska diagnostiska kriterier

Icke specifik interstitiell pneumoni	Reducerad TLC och DLCO, inklusive en minskning av FEV1 > 10 % från baslinjen och FEV1/FVC > 0,7; exkluderar extrapulmonella och infektiösa orsaker. Uppvisar sammanflytande bilaterala ground glass i underloberna, bronkiektasier och volymförlust i underloberna.
Pleuroparenkymal pulmonell fibroelastos	Reducerad TLC och DLCO, inklusive en minskning av FEV1 > 10 % från baslinjen och FEV1/FVC > 0,7; exkluderar extrapulmonella och infektiösa orsaker. Uppvisar ovanlobsfibros med subpleural och pleural förtjockning, förlust av lungvolym samt traktionsbronkiektasier i underloberna.
Endokrina organ	
Tyreoidit — Hashimotos sjukdom	Tyreoidit med påvisande av autoantikroppar mot tyreoperoxidas (TPO-antikroppar).
Tyreoidit — Graves sjukdom	Tyreoidit med påvisande av tyreoidastimulerande immunoglobulin-autoantikroppar (TRAK).
Centrala nervsystemet (CNS)	
Neurokognitiva symptom	Neurokognitiva symptom som debuterar eller progredierar mer än 3 månader efter alloHCT, vilka inte helt kan förklaras av medicinering eller infektioner.
Meningoencefalit	Meningoencefalit som debuterar 3 månader eller senare efter transplantation; inte orsakad av infektion eller medicinering; ofta associerad med polyklonal lymfocytos i cerebrospinalvätskan.
Multipel skleros-liknande encefalit	Fläckig leukoencefalopati, engagemang av synnerven och/eller ryggmärgen som inte orsakas av infektioner eller medicinering; ofta associerad med polyklonal lymfocytos i cerebrospinalvätskan. Cerebrospinalvätskespecifika oligoklonala IgG-band kan stödja diagnos; inkluderar sjukdomsförlopp liknande neuromyelitis optica karakteriserade av autoantikroppar mot akvaporin 4, myelin-oligodendrocytglykoprotein (MOG) eller glial fibrillär acidisk protein (GFAP).
CNS-vaskulitliknande tillstånd	Vaskulära CNS-händelser, radiologiska tecken på lokal ischemi/stroke som inte förklaras av andra vaskulära sjukdomar såsom embolism eller arterioskleros, infektioner eller medicinering.

Atypisk manifestation av GVHD

Provisoriska diagnostiska kriterier

Perifera nervsystemet

Kronisk inflammatorisk demyeliniserande polyneuropati (CIDP)

Progressiv motorisk och/eller sensorisk förlust som fortskrider under mer än 8 veckor; demyeliniserande polyneuropati vid neurofysiologisk undersökning (reducerad nervledningshastighet, ledningsblockeringar i nervledningsstudier, förlängd F-vågslatens). Inte orsakad av infektioner eller mediciner. Förhöjd proteinnivå i cerebrospinalvätskan utan celltal > 20/mL samt gadoliniumuppladdning av nervrötter vid MRT utgör stödjande kriterier; diagnostiska kriterier för klassisk CIDP behöver inte vara fullständigt uppfyllda.

Guillain-Barrés syndrom

Progressiv motorisk och/eller sensorisk förlust, förlust av djupa senreflexer och eventuell autonom dysfunktion som fortskrider under mindre än 6 veckor; demyeliniserande polyneuropati vid neurofysiologisk undersökning (reducerad nervledningshastighet, ledningsblockeringar, förlängd F-vågslatens). Inte orsakad av infektioner eller mediciner. Förhöjd proteinnivå i cerebrospinalvätskan utan celltal > 20/mL fungerar som stödjande kriterium; diagnostiska kriterier för klassisk GBS behöver inte vara fullständigt uppfyllda.

Small Fiber Polyneuropathy

Progressiva tecken och symtom som inte orsakas av infektioner eller mediciner, engagerande autonom eller sensorisk SFN.
Autonom SFN: diarré/obstipation, torr mun/torra ögon, mera.
Sensorisk SFN: neuropatisk smärta, förhöjd tröskel för smärta, värme- och köldkänsl, positiva sensoriska tecken.

Myasthenia gravis

Varierande grad av smärtfri muskelsvaghet i skelettmuskulatur som påverkar ögon, ansikte, sväljning och extremiteter; mer uttalad framåt kvällen. Minskad styrka vid upprepad rörelse, minskad amplitud vid repetitiv nervstimulering, förbättring efter kolinesterashämmare som pyridostigmin. Stödjande: autoantikroppar mot acetylkolinreceptorer och/eller muskelspecifikt kinas (MuSK) (Obs: autoantikroppar är ofta positiva utan kliniska tecken på myasthenia gravis).

Andra perifera neuropatier

Multifokal motorisk neuropati som inte förklaras av toxicitet eller infektion.

Njurar

Atypisk manifestation av GVHD

Provisoriska diagnostiska kriterier

Makroalbuminuri, proteinuri/nefrotiskt syndrom eller oklar signifikant proteinuri	Makroalbuminuri, proteinuri i nefrotiskt syndrom eller signifikant ökning av proteinuri (minst> 0,5 g/24 h) som inte orsakas av tidigare känd glomerulär skada (t.ex. ärftlig proteinuri, diabetisk nefropati eller glomerulonefrit).
Glomerulär (olika typer av glomerulonefrit) och tubulointerstitiell skada	Olika patologier i intrarenala kompartment som inte orsakas av prerenal/postrenal skada eller tidigare känd njurparenkymsjukdom.
Renal trombotisk mikroangiopati	Njurinsufficiens på grund av oklar trombotisk mikroangiopati (antingen som en del av systemisk TAM eller begränsad till njurarna. Isolerad renal trombotisk mikroangiopati kräver vanligtvis histopatologisk bekräftelse). Exkluderar andra orsaker till TMA inklusive medicinering och strålning.
Muskler, fascia och leder	
Ödem	Ödem som inte förklaras av volymöverbelastning, hypoalbuminemi, biverkningar av medicinering eller vaskulär skada (trombos, venös insufficiens).
Muskelkramper	Plötslig och ofrivillig, ofta smärtsam, kontraktion av en eller flera muskelgrupper som inte enbart förklaras av magnesiumbrist eller biverkningar av medicinering, och som väsentligt stör dagliga aktiviteter.
Artralgi	Ledsmärta eller ledömhet; exkluderar icke-immunologiskt relaterade orsaker (t.ex. degenerativ ledsjukdom/artros).
Artrit	Artralgi orsakad av objektivt verifierad inflammation i ledens synovia.
Myosit	Muskelsvaghet, förhöjda muskelenzymer, eller myopatiska förändringar på biopsi, elektromyografi (EMG) eller MRT.
Övriga organ och manifestationer	
Avvikelse i hjärtats retledningssystem	Retledningsavvikelse som inte förklaras av ischemisk skada, medicinering eller infektiösa orsaker.
Kardiomyopati / Myokardit	Kardiomyopati/myokardit som inte förklaras av ischemisk skada, toxicitet eller infektiösa orsaker.

Atypisk manifestation av GVHD	Provisoriska diagnostiska kriterier
Vaskulit	Inflammation i blodkärlsväggen objektivt verifierad genom biopsi (för små blodkärl, främst hud, njure), angiografi (för medelstora och stora kärl) eller annan bilddiagnostik (för stora kärl).
Serosit — perikard- och pleuravätska, ascites	Utgjutningar som inte förklaras av volymöverbelastning, biverkningar av mediciner (t.ex. tyrosinkinashämmare), infektioner eller återfall av den underliggande maligniteten.
Raynauds fenomen	Övergående reversibel ischemi i fingrar eller tår som alltid börjar med skarpt avgränsad blekhet i minst 1 finger/tå, eventuellt följt av cyanotisk (blåaktig) hud i det drabbade området och eventuell hyperemisk rodnad vid reperfusion.

6.2 Tabell 6. Utredning vid misstänkt atypisk kronisk GVHD

Misstänkt atypisk kronisk GVHD-manifestation	Initial utredning	Sekundär utredning
Immunmedierade cytopenier	• Hemolysmarkörer (LD, totalt och direkt bilirubin) • Direkt antiglobulintest (DAT) • Anti-trombocytantikroppar (om tillgängligt) • Anti-neutrofilantikroppar (om tillgängligt)	• Anti-trombocytantikroppar • Anti-neutrofilantikroppar • Benmärgsaspirat och biopsi (om diagnosen är oklar och andra orsaker till cytopenier måste uteslutas)
Muskuloskeletala manifestationer (leder/fascia/muskler)	• Kreatinkinas (CK) • Myoglobin • Aspartataminotransferas (ASAT) • Alaninaminotransferas (ALAT)	• Ultraljud (leder) • MRT (leder, fascia, muskler) • Elektromyografi (EMG) • Ledaspiration (för att utesluta andra icke-cGVHD-orsaker till artralgi, t.ex. septisk artrit, kristaller) • Muskelbiopsi
Endoteldysfunktion	• Endotelaktiverings- och stressindex (EASIX): LD × Kreatinin / Trombocyter	• Organbiopsi

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Misstänkt atypisk kronisk GVHD-manifestation	Initial utredning	Sekundär utredning
Centrala nervsystemet (CNS)	• MR hjärna • Neuropsykologisk bedömning	• Likvorundersökning (CSF)* • Hjärnbiopsi (sällan indicerat, endast vid mycket svåra fall)
Perifera nervsystemet	• Klinisk undersökning inklusive vibrationssinne • Specifika frågeformulär för neuropati (sensorisk/autonom) • Nervledningsstudier för neuropati • Utvärdering av metabola, nutritionella och toxiska orsaker (t.ex. diabetes mellitus, vitamin B12-brist)	• Likvorundersökning (CSF)* • Elektrofysiologi för neuropati och autonom neuropati (dvs. kvantitativ sensorisk testning respektive autonom testning) • Elektromyografi (EMG) • Ev. hudbiopsi för sensorisk neuropati • Ultraljud av perifera nerver
Renala manifestationer	• Klinisk undersökning, inklusive blodtryck, vätskestatus och dokumentation av nefrotoxiska läkemedel • Kreatinin och serumelektrolyter • eGFR • Urinanalys (urinsticka) • Urinalbumin/kreatinin- och urinprotein/kreatinin-kvot • ultraljud	• Njurbiopsi (erbjuder den bästa möjligheten att förstå njurhistopatologi och relationen till cGVHD; seriella biopsier kan behövas över tid)
Polyserosit	• Ultraljud • Datortomografi (DT/CT)	• Vätskeprovtagning med diff och cytologi, proteininnehåll, LD • ANA-screening, IgG4-nivå • Mikrobiologi (virus-PCR, svamp- och bakterieodlingar, mykobakterietestning)
Immunmedierade cytopenier	• Hemolysmarkörer (LD, totalt och direkt bilirubin) • Direkt antiglobulintest (DAT) • Anti-trombocytantikroppar (om tillgängligt) • Anti-neutrofilantikroppar (om tillgängligt)	• Anti-trombocytantikroppar • Anti-neutrofilantikroppar • Benmärgaspirat och biopsi (om diagnosen är oklar och andra orsaker till cytopenier måste uteslutas)

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Misstänkt atypisk kronisk GVHD-manifestation	Initial utredning	Sekundär utredning
Muskuloskeletala manifestationer (leder/fascia/muskler)	• Kreatinkinas (CK) • Myoglobin • Aspartataminotransferas (ASAT) • Alaninaminotransferas (ALAT)	• Ultraljud (leder) • MRT (leder, fascia, muskler) • Elektromyografi (EMG) • Ledaspiration (för att utesluta andra icke-cGVHD-orsaker till artralgi, t.ex. septisk artrit, kristaller) • Muskelbiopsi
Endoteldysfunktion	• Endotelaktiverings- och stressindex (EASIX): LD × Kreatinin / Trombocyter	• Organbiopsi
Centrala nervsystemet (CNS)	• MR hjärna • Neuropsykologisk bedömning	• Likvorundersökning (CSF)* • Hjärnbiopsi (sällan indicerat, endast vid mycket svåra fall)
Perifera nervsystemet	• Klinisk undersökning inklusive vibrationssinne • Specifika frågeformulär för neuropati (sensorisk/autonom) • Nervledningsstudier för neuropati • Utvärdering av metabola, nutritionella och toxiska orsaker (t.ex. diabetes mellitus, vitamin B12-brist)	• Likvorundersökning (CSF)* • Elektrofysiologi för neuropati och autonom neuropati (dvs. kvantitativ sensorisk testning respektive autonom testning) • Elektromyografi (EMG) • Ev. hudbiopsi för sensorisk neuropati • Ultraljud av perifera nerver
Renala manifestationer	• Klinisk undersökning, inklusive blodtryck, vätskestatus och dokumentation av nefrotoxiska läkemedel • Kreatinin och serumelektrolyter • eGFR • Urinanalys (urinsticka) • Urinalbumin/kreatinin- och urinprotein/kreatinin-kvot • ultraljud	• Njurbiopsi (erbjuder den bästa möjligheten att förstå njurhistopatologi och relationen till cGVHD; seriella biopsier kan behövas över tid)
Polyserosit	• Ultraljud • Datortomografi (DT/CT)	• Vätskeprovtagning med diff och cytologi, proteininnehåll, LD • ANA-screening, IgG4-nivå • Mikrobiologi (virus-PCR, svamp- och bakterieodlingar, mykobakterietestning)

7 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, lungengagemang/BOS samt ECOG ≥ 2 . Beroende på antalet riskfaktorer kan NRM vid 5 år variera stort mellan 10 och 80 %.

8 Profylax

Standardprofylax mot både akut och kronisk GVHD vid matchad URD och RD utgörs av ciklosporin (standardkoncentration vid malign sjukdom 175–200 µg/L) eller takrolimus i kombination med metotrexate. Mykofenolsyra (MMF, dos 15 mg/kg x 3, max 1 g x 3) är ett alternativ till metotrexate vid myeloablative konditionering (MAC) med behov av snabbare mörnganslag samt rekommenderat framför metotrexat vid användning av reducerad konditionering (RIC).

Tillägg av ATG (anti thymocyt globulin) rekommenderas som standard vid såväl obesläktad som besläktad givare. Post-transplantations cyklofosfamid (PTCy) är tillsammans med ciklosporin standard vid användning av haplo-identisk donator samt vid vid mis-matchtransplantation. I dagsläget rekommenderas inte PtCy framför ATG vid matchad syskongivare. För detaljer kring GVHD-profylax hänvisas till respektive "rutnätsmall".

9 Behandling

Första linjens behandling

9.1 Mild cGVHD:

Kan behandlas med enbart lokalt kortison (slemhinnor, hud) 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.

9.2 Måttlig/svår cGVHD:

Första linjen:

- 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. Om inte en tydlig progress behöver man vanligen avvakta ca 4 v innan behandlingseffekt kan bedömas. Vid behandling med flera immunsuppressiva preparat trappas kortison ut först.
- Kalcineurinhämmare (ciklosporin/takrolimus): vid tveksam respons eller progress vid uttrappning.

OBS! Utskriven version kan vara ogiltig. Verifiera innehållet.

Lungor/bronkiolit (BOS): Utöver systemisk kortisonbehandling tillägg av: 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.

OBS: Mycket viktigt att patienter med BOS har uppdaterat vaccinationsskydd mot luftvägspatogener.

9.3 Andra linjen (vid steroidrefraktäritet):

Vid svikt på kortison är det ur biverkningssynpunkt angeläget att försöka sänka kortisondosen till lägsta möjliga samt att introducera andra linjens behandling.

Definitionen för *steroidrefraktäritet/resistens* är:

progress trots prednisolon ≥ 1 mg/kg/d i 1–2 veckor eller stabil sjukdom men prednisolondos $\geq 0,5$ mg/kg/d under 1–2 månader.

Steroidberoende:

Omöjligt att kunna sänka prednisolondosen till $<0,25$ mg/kg/d vid två försök med 8 veckor emellan eller *steroidintolerans*: oacceptabla biverkningar av kortison (tex diabetes eller psykos).

Behandling i första hand:

- **Ruxolitinib 10 mg x 2**

Behandling i andra hand:

- **Extracorporeal fotofores (ECP)** Främst vid engagemang av hud, munhåla, lever.

9.4 Tredje linjen (vid steroid och ruxolitinibrefraktäritet)

Det saknas konsensus kring behandling av steroid och ruxolitinibrefraktär kronisk GVHD. Tredje linjens cGVHD behandling skall alltid initieras av cell och genterapiöverläkare (CGT-öl). Tills vidare gäller på SU/Sahlgrenska:

1. **Belumosudil (Rezurock) 200 mg x 1 via CUP/Sanofi**
(https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rezurock-epar-product-information_en.pdf) eller via inklusion i randomiserad studie (mot BAT).
2. **Vid lung GVHD (BOS): Pirfenidone; samma startdos (267 mg x 3), upptitreringsschema och måldos (801 mg x 3) som vid idiopatisk lungfibros (se FASS).**
3. **Ibrutinib, i synnerhet vid lever-GVHD: Dos 420 mg x 1.**

10 Ansvar

Gäller för all personal på Sektionen för hematologi och koagulation. Sektionsledningen ansvarar för att rutinen är känd och följs. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

11 Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig är ansvarig för revision. Medvetet avsteg från rutinen dokumenteras i Melior om rutinen är kopplad till patient. Övriga orsaker till avsteg från rutinen rapporteras i MedControlPRO.

12 Referenser

- Pulanic et al. Chronic Graft-versus-Host disease trends over 30 years - a study by the EBMT transplant complications working party, Bone Marrow Transplantation 2025
- Jagasia et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group Report. Biol Blood Marrow Transplant 2015
- Penack et al. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Lancet Haematology 2024
- Cutler et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. Blood 2021.
- Sharifi et al. Pirfenidone for the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome related to chronic graft-versus-host disease. Blood Advances 2025
- Bos et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. European Respiratory Journal 2024
- Pidala et al. Ibrutinib for therapy of steroid-refractory chronic graft-versus-host disease: a multicenter real-world analysis. Blood Advances 2025