

Diagnostik och behandling av kronisk GvHD

Stöddokument

2024-01-30 Version: 1.0



Innehållsförteckning

Kapitel 1	7
Allmänt om GvHD	7
1.1 Bakgrund.....	7
1.2 Allmänt om behandlingsriktlinjen	8
1.3 Ovanliga manifestationer som inte tas upp i detta stöddokument	8
1.4 Kronisk GvHD i leder och fascior tas inte upp i detta stöddokument	8
1.5 Läsanvisning	8
1.6 Diagnostik och gradering av kronisk GvHD	9
1.7 Behandling	15
1.8 Seneffekter av kronisk GvHD	16
1.9 Förkortningsordlista.....	17
Kapitel 2	20
Hud GvHD.....	20
2.1 Inledning	20
2.2 Kontroller och uppföljning.....	21
2.2.1 Screeningbesök hos hudläkare för värdering av risk för hudcancer	21
2.2.2 Remiss till hudklinik vid uppkomst av lokaliserade hudförändringar	21
2.3 Symtom och diagnostik	21
2.3.1 Symtom	21
2.3.2 Diagnostik och bedömning av hudspecialist.....	22
2.4 Behandling	24
Kapitel 3	26
Mun GvHD	26
3.1 Inledning	26
3.2 Kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD	26
3.3 Symtom, gradering och diagnostik	27
3.3.1 Lichenoida förändringar och sår i munslemhinnan	29
3.3.2 Salivdysfunktion – muntorrhet	29
3.3.3 Munskleros	29

3.4	Behandling	29
3.4.1	Lichenoida förändringar och sår i munslimhinnan	30
3.4.2	Salivdysfunktion – muntorrhet	31
3.4.3	Muskleros (fibros).....	31
3.5	Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD	31
3.6	Länkar till blanketter för tandvårdsbidrag.....	31
Kapitel 4	32
Ögon GvHD	32
4.1	Inledning	32
4.2	Symtom och gradering	32
4.3	Diagnostik	33
4.4	Behandling	33
4.4.1	Förslag på tårsubstitut	34
4.4.2	Serumdroppar.....	35
4.5	Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD	35
Kapitel 5	37
Mag-tarm GvHD	37
5.1	Inledning	37
5.2	Riskfaktorer.....	37
5.3	Regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD.....	37
5.4	Symtom och diagnostik	37
5.4.1	Esofagus.....	38
5.4.2	Ventrikel.....	38
5.4.3	Tunntarm och kolon.....	38
5.4.4	Pankreas	39
5.5	Behandling.....	39
5.6	Uppföljning vid konstaterad kronisk GvHD	40
Kapitel 6	41
Lever GvHD	41
6.1	Inledning	41
6.2	Regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD.....	41
6.3	Symtom.....	41
6.4	Riskfaktorer för och differentialdiagnoser till leverpåverkan efter allo-HSCT	42

6.5	Diagnostik	42
6.6	Behandling	43
6.7	Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD	44
Kapitel 7		45
Lung GvHD		45
7.1	Inledning	45
7.2	Riskfaktorer för kronisk lung GvHD	45
7.3	Regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD	45
7.4	Symtom och diagnostik	46
7.4.1	Klinisk manifestation	46
7.4.2	Symtom	46
7.5	Diagnostik	47
7.6	Behandling	49
7.6.1	Vid konstaterad lung GvHD	49
7.6.2	Vid utebliven eller otillräcklig förbättring	49
7.6.3	Understödjande behandling	50
7.7	Uppföljning vid konstaterad lung GvHD	50
7.8	Lungtransplantation	50
Kapitel 8		51
Kvinnlig genital GvHD		51
8.1	Inledning	51
8.2	Uppföljning efter allo-HSCT och regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD och dysplasi	51
8.3	Symtom (inklusive larmsymtom som kräver snar bedömning av organspecialist)	52
8.4	Diagnostik av kronisk GvHD i kvinnliga genitalia	54
8.5	Behandling	55
8.6	Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD	56
Kapitel 9		57
Manlig genital GvHD		57
9.1	Inledning	57
9.2	Symtom	57
9.2.1	Olika kliniska tecken kan förekomma	57
9.2.2	Diagnostik och differentialdiagnoser	58

9.3	Behandling	58
9.4	Uppföljning	58
Kapitel 10	60
Osteoporos vid kronisk GvHD	60
10.1	Inledning	60
10.2	Risikfaktorer för osteoporos och osteoporosfraktur	60
10.3	Symtom.....	61
10.4	Diagnostik	61
10.5	Behandling	61
10.5.1	Kalcium och D-vitamin	62
10.5.2	Benspecifik behandling.....	62
10.6	Uppföljning efter konstaterad osteopeni eller osteoporos	64
Kapitel 11	65
Infektionsprofylax vid kronisk GvHD	65
11.1	Inledning	65
11.2	Varicella zoster-virus och herpes simplex-virus	67
11.2.1	Bakgrund	67
11.2.2	Rekommendation förebyggande behandling	67
11.2.3	Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling	67
11.3	Cytomegalovirus	67
11.3.1	Bakgrund	67
11.3.2	Rekommendation förebyggande behandling	68
11.3.3	Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling	68
11.4	Epstein-Barr-virus	68
11.4.1	Bakgrund	68
11.4.2	Rekommendation förebyggande behandling	69
11.4.3	Uppföljning.....	69
11.5	Pneumocystis jiroveci.....	69
11.5.1	Bakgrund	69
11.5.2	Rekommendation förebyggande behandling	69
11.5.3	Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling	70
11.6	Invasiva svampinfektioner	70
11.6.1	Bakgrund	70
11.6.2	Rekommendation förebyggande behandling	70
11.6.3	Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling	71
11.7	Antibiotikapofylax, bakteriella infektioner.....	71
11.7.1	Bakgrund	71
11.7.2	Rekommendation förebyggande behandling	71
11.7.3	Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling	72

11.8	Bakteriella infektioner och IgG-brist.....	72
11.8.1	Bakgrund	72
11.8.2	Rekommendation förebyggande behandling	72
11.8.3	Behandlingsrekommendation	73
11.8.4	Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling	73
11.9	Toxoplasma	73
11.9.1	Bakgrund	73
11.9.2	Rekommendation förebyggande behandling	73
11.9.3	Uppföljning.....	73
11.10	Hepatit B	74
11.11	Vaccinationer.....	74
	Kapitel 12.....	75
	Referenser.....	75
	Kapitel 13.....	83
	Arbetsgruppen	83
13.1	Stöddokumentets förankring.....	84
	Bilaga 1.....	86
	Blanketter för tandvårdsbidrag.....	86



KAPITEL 1

Allmänt om GvHD

1.1 Bakgrund

Allogen stamcellstransplantation (allo-HSCT) kan erbjudas patienter med maligna blodsjukdomar som inte anses kunna botas av enbart cytostatikabehandling. Behandlingen kan även vara aktuell för patienter med svåra icke-maligna blodsjukdomar, immunbristtillstånd eller metabola sjukdomar när annan behandling inte ger möjlighet till bot. I efterförloppet av genomgången stamcellstransplantation riskerar patienten att drabbas av akut och/eller kronisk graft-versus-host-sjukdom (GvHD).

Det finns många välkända faktorer som påverkar risken för att drabbas av GvHD: mismatch avseende vävnadstyp och kön, stamcellsskälla (ökad risk vid donation av perifera stamceller än benmärg) och typ av konditionering [1]. Akut GvHD innebär ytterligare ökad risk för kronisk GvHD, liksom hög ålder hos patienten och donatorn.

GvHD kan förebyggas [2], men hur berörs inte av detta dokument.

Kronisk GvHD riskerar att påverka patientens livskvalitet och överlevnad, och är en av de mest betydande komplikationerna efter allo-HSCT. Incidensen varierar mycket beroende på den kliniska situationen. Många studier anger siffror mellan 30 och 60 % [3]. I en retrospektiv analys på 2 941 patienter var incidensen akut GvHD grad 2–4 80 % sex månader efter transplantation. För kronisk GvHD var den kumulativa incidensen efter 2 års uppföljning 34 % [4].

Kronisk GvHD har många kliniska uttryck som liknar inflammatoriska och autoimmuna tillstånd. Patofysiologin är mycket varierande. Kliniska manifestationer yttrar sig oftast inom 1 år och det är vanligt (> 50 %) med multiorganengagemang. Många patienter kräver två till tre års behandling, 20 % av alla patienter med kronisk GVHD behöver behandling i mer än fem år och vissa hela livet. Tillståndet kan drabba nästan alla organ eller organsystem – i synnerhet de som ”kommunicerar med omvärlden”, dvs. hud och slemhinnor (underliv, lungor, ögon och mag-tarmkanalen inklusive munnen). Förutom dessa organ kan lever, leder och fascior drabbas.

1.2 Allmänt om behandlingsriktlinjen

Behandlingsförslagen följer internationella rekommendationer. Evidensgradering är inte beskriven i dokumentet, då endast fåtal randomiserade studier finns.

Detta dokument riktar sig främst till hematologer (färdiga eller blivande) som, ofta eller ibland, träffar patienter som genomgått allo-HSCT. Dokumentet ska vara ett stöd i att bedöma om patienten har kronisk GvHD, vilka diagnostiska överväganden som kan behöva göras, när patienten ska remitteras till annan organspecialist och vilken behandling som är lämplig. Arbetet med dessa behandlingsriktlinjer har skett i samarbete med andra organspecialister och tar inte upp omvårdnadsaspekter.

1.3 Ovanliga manifestationer som inte tas upp i detta stöddokument

Denna översikt omfattar inte mer atypiska varianter av kronisk GvHD. År 2022 publicerades dock en artikel som på ett överskådligt sätt redovisar de mest studerade manifestationerna i centrala nervsystemet, perifera nervsystemet, lunga, njure, muskuloskeletala systemet samt immunmedierade cytopenier och serositer [5].

1.4 Kronisk GvHD i leder och fascior tas inte upp i detta stöddokument

I arbetet med stöddokumentet har det saknats organspecialist och därför ingår inget kapitel om kronisk GvHD i leder och fascior.

1.5 Läsanvisning

Kapitlen i stöddokumentet är ordnat på samma vis som man i NIH:s konsensusdokument [6] har ordnat sina tabeller och översikter. Kronisk hud GvHD är den vanligaste manifestationen följt av mun GvHD. Kapitlen är sedan indelade i underrubriker som (när tillämpligt) innehåller information om kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD, symtombild, diagnostik, gradering, behandling och fortsatt uppföljning.



1.6 Diagnostik och gradering av kronisk GvHD

Kronisk GvHD är inte relaterat till när i tiden symtomen uppstår efter transplantation. Tillståndet definieras av diagnostiska och karaktäristiska tecken liksom symtom som tillsammans avgör om patienten har kronisk GvHD eller inte, se tabell 1 [6].

Tabell 1. Klassificering av akut och kronisk GvHD

Typ av GvHD	Tid till symtom	Förekomst av akut GvHD, symtom	Förekomst av kronisk GvHD, symtom
Klassisk akut GvHD	< 100 dagar	Ja	Nej
Kvarvarande återkommande eller sen debut av akut GvHD	> 100 dagar	Ja	Nej
Klassisk kronisk GvHD	Ingen tidsgräns	Nej	Ja
"Överlap"-syndrom*	Ingen tidsgräns	Ja	Ja

* "Överlap"-syndrom omfattar symtom som är karaktäristiska för både akut och kronisk GvHD och som inte har någon tidsrelation till transplantation.

Diagnostik av kronisk GvHD:

- Uteslut akut GvHD.
- Uteslut samtidig infektion - kan komplicera och grumla bilden.
- Fastställ diagnosen kronisk GvHD genom att påvisa minst ett diagnostiskt tecken för kronisk GvHD, eller genom att påvisa minst ett karaktäristiskt tecken och verifiera diagnos med biopsi eller annan relevant undersökning i samma eller annat organ (tabell 2).

Tabell 2. Tecken och symtom på GvHD

Organ	Diagnostiska manifestationer (tillräckligt för diagnos)	Distinkta tecken (ensamt ej tillräckligt för diagnos)	Andra eller oklassificerade (kan tolkas som kronisk GvHD om diagnosen är klar)	Vanliga (ses vid både akut och kronisk GvHD)
Hud	Poikiloderma Lichen planus Skleros (morfea) Lichen sclerosus	Depigmentering Papuloskvamösa lesioner	Minskad förmåga att svettas Iktyos Keratos pilaris Hypopigmentering Hyperpigmentering	Erytem Makulopapulära utslag Klåda
Naglar		Dystrofi Longitudinell ridging, splitting eller spröda naglar Onykolys Pterygium unguis Förlust av nagel		
Skalp och hår		Alopeci med eller utan ärrvävnad (som inte beror på cytostatika-behandling) Förlust av kroppsbe håring Fjällning	Ställvis håravfall/tunt hår, oftast fläckvis, med långsamt förlopp (som inte beror på hormonell dysfunktion) Prematurt gråhårig	
Mun	Lichen planus	Muntorrhet Mukocele Slemhinneatrofi Sårbildning Pseudomembran		Gingivit Mukosit Erytem Smärta
Ögon		Torra ögon, smärta, upplevelse av fri kropp i ögat Ärrbildande konjunktivit Kerato-konjunktivitis sicca Sammanflytande epitelialdefekter på kornea	Ljusskygghet Periorbitell hyperpigmentering Blefarit	

Organ	Diagnostiska manifestationer (tillräckligt för diagnos)	Distinkta tecken (ensamt ej tillräckligt för diagnos)	Andra eller oklassificerade (kan tolkas som kronisk GvHD om diagnosen är klar)	Vanliga (ses vid både akut och kronisk GvHD)
Genitalia	Lichen planus Lichen sclerososis Vaginal ärrbildning och sammanväxning av blygdläppar Fimos, ärrbildning, stenosis vid urinrörsmynningen	Erosioner Fissurer Sår		
Mag-tarmkanalen	Esofagus membran Stenosis i den övre till mittersta tredjedelen av esofagus			Anorexia Illamående Kräkningar Diarréer Viktnedgång
Lever				Bilirubin, ALP och/eller ALAT > 2 x övre delen av ref. intervallet (ÖNG)
Lungor	Bronkiolitis obliterans diagnostiserad via biopsi BOS	Airtrapping och/eller bronkiektasier på HRCT	Kryptogen pneumoni COP Restriktivitet	
Muskler, fascior	Fasciter eller skleros	Myosit eller polymyosit	Ödem	
Leder	Sekundär ledstelhet pga. fasciit eller skleros		Muskelkramper Artralgi, artrit	

Organ	Diagnostiska manifestationer (tillräckligt för diagnos)	Distinkta tecken (ensamt ej tillräckligt för diagnos)	Andra eller oklassificerade (kan tolkas som kronisk GvHD om diagnosen är klar)	Vanliga (ses vid både akut och kronisk GvHD)
Blod och immun-systemet			Trombocytopeni Eosinofili Lymfopeni Hypo- hypergamma- globulinemi Autoantikroppar (AIHA, ITP) Raynauds fenomen	
Annat			Perikard- eller pleuravätska Ascites Perifer polyneuropati Nefrotiskt syndrom Myastenia gravis Kardiomyopati eller retlednings-bekymmer	

Inför beslut om att behandla kronisk GvHD är det viktigt att värdera patientens organmanifestationer och sedan göra en mer sammanfattande gradering av hens kroniska GvHD [7].

- Fastställ svårighetsgrad i varje drabbat organ, enligt tabell 3.
- Använd resultatet från tabell 3 för att fastställa sammanlagd svårighetsgrad, enligt tabell 4.

Tabell 3. Värdering av svårighetsgrad per organmanifestation

Organ	Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Hud*	Inga symtom	1–18 % Ingen skleros	19–50 % <i>eller</i> ytlig skleros (möjlig att nypa)	> 50 % <i>eller</i> djup skleros (ej möjlig att nypa) <i>eller</i> nedsatt rörlighet, sår
Mun	Inga symtom	Milda symtom med sjukdoms- tecken men utan påverkan på matintag	Måttliga symtom med sjukdoms- tecken och delvis påverkat matintag	Svåra symtom med sjukdoms- tecken och uttalat begränsad möjlighet till mat- intag
Ögon	Inga symtom	Mild ögontorrhet. Symtom påverkar inte daglig aktivitet. (Kräver högst 3 droppar tårsubstitut dagligen.)	Måttlig ögontorrhet. Symtom ger partiell påverkan på daglig aktivitet. Kräver ögondroppar > 3 ggr dagligen eller punktumpluggar. Ingen nyttillkommen synnedsättning sekundärt till ögontorrhet.	Svår ögontorrhet. Symtom ger signifikant påverkan på daglig aktivitet ELLER oförmåga att arbeta ELLER synnedsättning sekundärt till ögontorrhet.
Mag-tarm- kanalen**	Inga symtom	Symtom utan signifikant viktförlust (< 5 %)	Symtom associerade med lätt eller måttlig viktförlust (5–15 %) eller måttlig diarré utan påverkan på dagliga livet	Symtom associerade med betydande viktförlust > 15 %, med behov av näringsdrycker för att täcka näringsbehov eller dilatation av esofagus eller uttalad diarré som signifikant påverkar dagliga livet

Lever	Bilirubin okonjugerat och ALAT – normala eller ALP < 3 x ÖNG***	Bilirubin okonjugerat och ALAT > 3 till 5 x ÖNG eller ALP > 3 x ÖNG	Bilirubin okonjugerat förhöjt men < 3 mg/dL eller ALAT > 5 ÖNG	Bilirubin okonjugerat > 3 mg/dL
Lungor	Inga symtom FEV1 > 80 %	Lätta symtom (dyspné vid trappgång) FEV1 60–79 %	Måttliga symtom (dyspné vid promenad på slät mark) FEV1 40–59 %	Uttalade symtom (dyspné i vila eller behov av syrgas-behandling) FEV1 < 39 %
Leder och fascior	Inga symtom	Mild stramhet i armar eller ben, normal eller mild inskränkt rörlighet (ROM), utan påverkan på ADL	Stramhet i armar eller ben <i>eller</i> ledkontrakturer, rodnad beroende på fasciit, måttligt inskränkt rörlighet (ROM) <i>och</i> mild eller måttlig påverkan på ADL	Kontrakturer <i>med</i> signifikant inskränkt ROM <i>och</i> signifikant begränsning i ADL (kan t.ex. inte knyta skor, knäppa knappar eller klä sig)
Genitaltrakten	Inga förändringar	Milda förändringar med eller utan besvär vid undersökning	Måttliga förändringar och eventuellt besvär vid undersökning	Uttalade förändringar med eller utan symtom
Övriga manifestationer***	Inga symtom	Mild funktionsnedsättning	Måttlig funktionsnedsättning	Uttalad funktionsnedsättning

* Hudmanifestationer: makulopapulär rodnad/erytem, liken, skleros, iktyos/papuloskvamösa förändringar, keratosis pilaris, hyperpigmentering, hypopigmentering, poikiloderma, klåda (uttalad eller generaliserad), alopeci, påverkan på naglar.

** Manifestationer i mag-tarmkanalen: esofagusförtränging, dysfagi, anorexi, illamående, kräkningar, diarré, viktförlust > 5 % (på 3 månader), "failure to thrive".

*** ÖNG = övre normalgränsen.

**** Andra symtom, kliniska fynd eller komplikationer relaterade till kronisk GvHD: ascites (serositer), perikardvätska, pleuravätska, nefrotiskt syndrom, myastenia gravis, perifer neuropati, polymyosit, viktförlust > 5 % utan mag- och tarmsymtom, eosinofila > 0,5 x 10⁹/L, TPK < 100 x 10⁹/L.



Tabell 4. Sammanfattande gradering av svårighetsgrad av GvHD

GvHD svårighetsgrad	Kriterium
Mild	≤ 2 engagerade organ (förutom lungor) och maximalt score 1 i något organ
Måttlig	Maximalt score 2 i något organ <i>eller</i> ≥ 3 organ med maximalt score 1 <i>eller</i> lungscore 1
Uttalad/allvarlig	Score 3 i något organ <i>eller</i> lungscore ≥ 2

1.7 Behandling

Gradering enligt [tabell 4](#) ovan bör ligga till grund för val av behandling [6].

Mild kronisk GvHD kräver sällan systemisk immunsuppression utan här räcker det oftast med lokalbehandling (tårsubstitut, topikal kortisonbehandling, mjukgörande krämer och annan understödande symtomlindrande behandling). Vägledning finns i de olika kapitlen.

Måttlig kronisk GvHD kräver som regel systemisk immunsuppression för att inte försämrats. Vid val av specifik behandling måste patientens grundsjukdom (malign kontra icke-malign sjukdom), infektionsbekymmer och andra samtidiga sjukdomar tas i beaktande. Om patienten fortfarande får immunsuppressiv behandling (IST) kan det räcka att dosjustera, och i annat fall kan man behöva lägga till ytterligare preparat.

Om patienten inte redan står på IST är förstahandspreparatet kortikosteroider 1 mg/kg/dygn med nedtrappning när tillståndet tillåter.

Svår kronisk GvHD hanteras enligt nedan som steroidrefraktär eller steroidberoende kronisk GvHD.

Målet med behandling är att

- förbättra eller stabilisera organengagemang och symtom
- förbättra livskvalitet, förmåga att klara aktiviteter i dagliga livet och förlänga överlevnad
- förhindra eller minska biverkningar och sekundära komplikationer på lång sikt.

Steroidrefraktär eller steroidberoende kronisk GvHD är indikation för andra linjens behandling och definieras som:

1. ingen symtomminskning trots prednisolon 1 mg/kg/dygn i mer än 2 veckor
2. ingen förbättring trots prednisolon 0,5 mg/kg/dygn i 4–8 veckor
3. svårighet att trappa ned steroider under 0,25–0,5 mg/kg/dygn.

Som andra linjens behandling vid steroidrefraktär eller steroidberoende kronisk GvHD finns många strategier att välja på. Ruxolitinib har i en randomiserad studie från 2021 visat signifikant bättre ”overall respons” jämfört med ”investigator’s choice” [8]. Behandling med ECP är mycket välstuderat och visar goda resultat, framför allt vid hud- och munengagemang [9]. Ibrutinib är godkänt på indikationen i USA efter en studie på 40 patienter [10] men inte i Sverige och ingår således ej i läkemedelsförmånen.

Historiskt har calcineurinhämmare (CNI), mykofenolatmofetil (MMF), mTOR-hämmare och azatioprin använts som steroidsparande läkemedel. Förutom dessa finns rapporterad effekt av rituximab, lågdos metotrexat, imatinib, TNFa-blockad med flera [11].

1.8 Seneffekter av kronisk GvHD

Mild kronisk GvHD är i vissa fallet eftersträvansvärd då återfall kan förhindras via den så kallade graft-versus-leukemia-effekten. Uttalad kronisk GvHD kan å andra sidan orsaka ett livslångt lidande. Kronisk GvHD och dess behandling är förknippad med många problem som måste hanteras i långtidsuppföljningen av dessa patienter.

Mångårig immunsuppression pga. kronisk GvHD leder till ökad risk för skivepitelcancer i hud, munhåla [12] och underliv, framför allt via humant papillomvirus. Uttalad inflammation vid svår kronisk GvHD bidrar ytterligare till cancerutvecklingen, och ulcerationer, hyperplasi av slemhinna osv. kan orsaka diagnostiska svårigheter. Det är därför av yttersta vikt att dessa patienter regelbundet följs av tandläkare och gynekologer och frikostigt remitteras till hudläkare vid nytillkomna hudförändringar.

Kombinerad immunsuppression leder till risk för multifaktoriell infektionsproblematik (opportunistiska infektioner, virusreaktiveringar och bakteriella infektioner). För hantering av detta, se kapitel 11 [Infektionsprofylax vid kronisk GvHD](#).

Långvarig kortisonbehandling är behäftad med medicinska problem såsom diabetes, hypertoni, metabola sjukdomar och lipidrubbningar, liksom osteoporos (se kapitel 10 [Osteoporos vid kronisk GvHD](#)), hud- eller muskelatrofi, dålig sårhäkning, gråstarr och intraokulär hypertension.

Vidare förekommer enligt ovan atypiska manifestationer av kronisk GvHD som också kan vara uttryck för organtoxicitet på grund av behandling (t.ex. njurpåverkan och neuropatier).

Upprepade studier har också visat att patienter med kronisk GvHD upplever försämrad livskvalitet med

- fatigue
- kognitiva besvär
- påverkad sexualitet
- psykosociala problem
- långvarigt nedsatt arbetsförmåga.

1.9 Förkortningsordlista

Förkortning	Förklaring
ADL	aktiviteter i dagliga livet
aGvHD	akut graft versus host disease
AIHA	autoimmun hemolytisk anemi
ALAT	alaninaminotransferas
alloHSCT	allogen stamcellstransplantation
ALP	alkalisk fosfatas
ASTCT	American society for transplantation and cellular therapy
BAL	bronkoalveolärt lavage
BMI	body massindex
BO	bronkiolitis obliterans
BOS	bronkiolitis obliterans syndrom
CD4/CD8	CD = cluster of differentiation, olika antigenuttryck, i det här fallet på T-celler
cGvHD	kronisk graft versus host disease
CIBMTR	center for international blood & marrow transplant research
CMV	cytomegalovirus

CNI	calcineurinhämmare
COP	cryptogen organiserande pneumonit
CRP	C-reaktivt protein
CT	computed tomography = datortomografi = skiktröntgen
DLCO	diffusionskapacitet för koldioxid i lunga
DLI	donatorlymfocyt infusion
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
EBMT	European society for blood and marrow transplatnation
EBV	ebstein-barr virus
ECP	fotoferes (extra corporeal photoferesis)
FAM	fluticason-azitromycin-montelukast
FEV	forcerad expiratorisk volym (FEV1 – på en sekund)
FRAX	Fracture risk assessment tool
FVC	forcerad vitalkapacitet
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor (tillväxtfaktor för neutrofila granulocyter)
GFR	glomerular filtration rate (mått på njurfunktion)
GVHD	graft versus host disease
GVL	graft versus leukemia
HBV	Hepatit B-virus
HCV	Hepatit C-virus
HEV	Hepatit E-virus
HPV	Humant papillomvirus
HRCT	high-resolution computed tomography
HSOS	Hepatic sinusoidal obstruction syndrom
HSV	Herpes simplexvirus
IST	immunosuppressive treatment
ITP	immunmedierad trombocytopen purpura
IVIG	intravenöst immunglobulin
KK	kvinnoklinik
MMF	mycophenolate mofetil

MTX	metotrexat
NIH	national institute of health
NRM	non-relapse mortality
PAD	patologisk anatomisk diagnos
PBC	primär biliär kolangit
PCR	polymerase chain reaction
PCV	konjugerat pneumokockvaccin
PJP	pneumocystis jiroveci pneumoni
PK (INR)	protrombinkomplex
PTLD	posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom
PUVA	psoralen och långvågigt ultraviolett ljus
QoL	livskvalitet (quality of life)
QT-tid	mätvärde på EKG
RANKL	receptor activator of nuclear factor kappa beta
ROM	range of motion
SCIG	subkutant immunglobulin
SD	standarddeviation
SFOG	svensk förening för obstetrik och gynekologi
SLIPI	Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist
TBI	totalkroppsbestrålning (total body irradiation)
TMP/SMX	trimethoprim och sulfametoxazol
TNFa	Tumour necrosis faktor a
TPK	trombocytpartikelkoncentration
UDCA	ursodeoxycholic acid
VFA	vertebral fracture assesement
VZV	varicella zostervirus
ÖNG	övre normalgräns

KAPITEL 2

Hud GvHD

2.1 Inledning

Kronisk hud GvHD förekommer i flera varianter och kan delas upp i icke sklerotisk och sklerotisk. Tidigare akut GvHD är en riskfaktor för att utveckla kronisk sjukdom, och hud GvHD är vanligt förekommande även som del i ”overlap”-syndrom (omfattar symtom som är karaktäristiska för både akut och kronisk GvHD och som inte har någon tidsrelation till transplantation). Förutom allo-reaktivitet är autoimmun sjukdom en del av spektrat vid icke sklerotisk hud GvHD, och kronisk GvHD kan likna flera vanliga hudsjukdomar [13]. Hypo- och hyperpigmentering är vanligen ett resultat av tidigare hud GvHD, och behöver inte vara associerat med aktiv sjukdom, även om det ibland anses ge ökad risk för sklerotisk hud GvHD. De flesta patienter med den sklerotiska formen har tidigare haft icke skleroserande kronisk GvHD [13].

Genomgången allo-HSCT ger en viss ökad risk för maligna hudförändringar. Denna risk ökar ytterligare vid kronisk hud GvHD, vid långvarig immunsuppressiv behandling och efter TBI som del av konditionering. Rekommendationen är att göra regelbundna självkontroller, undvika att sola utan solskydd och följa nationella riktlinjer för uppföljning, enligt EBMT Handbook (från European Group for Blood & Marrow Transplantation) och en internationell expertgrupp som representerar bl.a. ASBMT (American Society for Blood & Marrow Transplantation), CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) och EBMT. I det nationella vårdprogrammet för långtidsuppföljning efter barncancer rekommenderas att remiss till hudläkare erbjuds patienter som genomgått allo-HSCT och/eller helkroppsbestrålning samt patienter som har pågående immunsuppressiv behandling eller kronisk hud GvHD.



2.2 Kontroller och uppföljning

2.2.1 Screeningbesök hos hudläkare för värdering av risk för hudcancer

För vuxna patienter rekommenderas remiss till hudklinik cirka 9–12 månader efter allo-HSCT för att bedöma huden. Ytterligare regelbundna kontroller är indicerade om patienten:

- kvarstår på immunsuppressiv behandling efter 9 månader
- har aktiv GvHD i huden
- fått TBI
- tidigare haft hudcancer
- var yngre än 18 år vid allo-HSCT.

I den fortsatta bedömningen bör hudläkaren ge en rekommendation om fortsatta råd och indikationer för eller möjligheter till regelbunden uppföljning baserat på:

- tidigare och pågående behandling (TBI, immunsuppressiv behandling etc.)
- förekomst av hud GvHD
- ålder vid given behandling
- hudtyp och tidigare solexponering
- tidigare hudcancer.

2.2.2 Remiss till hudklinik vid uppkomst av lokaliserade hudförändringar

Remiss till hudspecialist rekommenderas på vida indikationer vid nytillkomna, enstaka hudförändringar [14].

2.3 Symtom och diagnostik

2.3.1 Symtom

Icke sklerotiskt hudengagemang av kronisk GvHD finns i många olika varianter, från erytem till lichenoid dermatit med t.ex. lichen planus-liknande manifestationer och poikiloderma med hudatrofi, pigmentförändringar och telangiektasier. På händerna kan förändringar liknande dyshidrotiskt eksem

(med klåda och små blåsor) förekomma. Kronisk GvHD kan likna flera andra hudsjukdomar såsom eksem och psoriasis, och naglarna kan också engageras.

Autoimmuna manifestationer såsom alopeci och vitiligo är relativt vanligt, men flera andra sjukdomsbilder förekommer också.

Sklerotisk kronisk GvHD kan vara mer yttlig och begränsad liksom mer utbredd. När den är yttlig och begränsad i sin lokalisation liknar den lichen sclerosus eller morfea. När den är utbredd och engagerar hud och underhud, liknar den systemisk skleros. Patienten kan få svårt att öppna munnen och sämre rörelseförmåga i leder. Sårbildning i huden förekommer och en restriktiv lungfunktionsnedsättning kan uppkomma.

Patienter med atopiskt eksem före transplantation kan drabbas av detta även efter transplantationen, och det kan grunla samtidig bild av hud GVHD. För att undvika eventuell överbehandling med systemisk immunsuppression pga. feltolkat atopiskt eksem är det viktigt att göra en klinisk bedömning och ibland ta hjälp av hudläkare.

2.3.2 Diagnostik och bedömning av hudspecialist

För diagnos och beslut om behandling rekommenderas samarbete med intresserad dermatolog, som också kan genomföra biopsi för diagnostik vid behov [15, 16].

Klinisk undersökning av både hematolog och hudläkare kan behövas för att göra en adekvat bedömning, framför allt vid misstanke om de mer ovanliga hudmanifestationerna av kronisk GvHD [14].



Tabell 5. Tecken och symtom på kronisk hud GvHD

Organ	Diagnostiska manifestationer (tillräckligt för diagnos)	Distinkta tecken (ensamt ej tillräckligt för diagnos)	Andra eller oklassificerade (kan tolkas som kronisk GvHD om diagnosen är klar)	Vanliga (ses vid både akut och kronisk GvHD)
Hud	Poikiloderma Lichen planus Skleros (morfea) Lichen sklerosus	Depigmentering Papuloskvamösa lesioner	Minskad förmåga att svettas Iktyos Keratosis pilaris Hypopigmentering Hyperpigmentering	Erytem Makulopapulära utslag Klåda
Naglar		Dystrofi Longitudinell ridging, splitting eller spröda naglar Onykolys Pterygium unguis Förlust av nagel		
Skalp och hår		Alopeci med eller utan ärrvävnad (som inte beror på cytostatika-behandling) Förlust av kroppsbehåring Fjällning	Ställvis håravfall/tunt hår, oftast fläckvis, med långsamt förlopp (som inte beror på hormonell dysfunktion) Prematurt gråhår	

Tabell 6. Värdering av svårighetsgrad av kronisk hud GvHD

0	1	2	3
Inga symtom	1–18 % Ingen skleros	19–50 % <i>eller</i> ytlig skleros (möjlig att nypa)	> 50 % <i>eller</i> djup skleros (ej möjlig att nypa) <i>eller</i> nedsatt rörlighet, sår

2.4 Behandling

Patienter med kronisk GvHD rekommenderas att använda solskyddsfaktor och undvika långvarig solexponering pga. ökad risk för hudcancer.

De flesta bör rekommenderas mjukgörande krämer, gärna innehållande urea eller glycerol.

Vid sår eller icke intakt hud måste odlingar och annan provtagning övervägas för att utesluta infektiöst engagemang eller hudcancer. Patienter med nytillkomna enstaka hudförändringar bör få snabb remiss till hudläkare för bedömning.

Behandling kan ges dels topikalt, framför allt vid mild kronisk GvHD, eller systemiskt vid måttlig eller uttalad kronisk GvHD, se tabell 7. Högdos steroider (motsvarande prednisolon 1 mg/kg/dygn startdos) är förstahandsval vid systemisk behandling och har högst evidensgrad. Det kan kombineras med steroidsparande behandling, dvs. samtidig initiering eller optimering av CNI.

Det saknas konsensus om andrahandsalternativ, så man gör ett val baserat på individens symtom och samsjuklighet samt lokala terapitraditioner och avstånd till en enhet som erbjuder ECP. ECP har i flera studier visat god effekt vid kronisk hud GvHD [17]. Ruxolitinib har indikation för behandling av kronisk GvHD, och har i flera studier visat god effekt, både generellt vid kronisk GvHD [8] och specifikt vid hud GvHD. Ruxolitinib vid GvHD ingår dock inte i läkemedelsförmånen. Tabell 7 inkluderar flera andra behandlingsalternativ utan inbördes ordning.



Tabell 7. Behandlingsöversikt vid kronisk hud GvHD

Kronisk GvHD	Behandling	Kommentar
Mild/begränsad, intakt hud utan sår (score 1)	1: Steroidinnehållande kräm/salva	Ansikte, axill, ljumskar: grupp I–II Kropp (övriga delar): grupp III
	2: Topikal CNI (t.ex. takrolimus eller pimekrolimus) [18]	Kan fungera även på känsliga områden
Måttlig/uttalad (score 2, 3)	1: Prednisolon 1 mg/kg/dygn (eller motsvarande), eventuellt i kombination med CNI som steroidsparare [2]	Nedtrappning steroider efter tidigast 2 veckor. Helst nå halverad dos efter 6–8 veckor, därefter fortsatt nedtrappning. Fysioterapi bör initieras för patienter med skleroserande hud GvHD
	2: Individualiserad andrahandsbehandling [2]: Ruxolitinib (10 mg 2 ggr dagligen) eller ECP [14, 17] Flera andra kan övervägas: Imatinib (startdos 100 mg/dygn, måldos 300–400 mg/dygn) Ibrutinib (420 mg 1 gång dagligen)* Rituximab (375 mg/m ² /vecka med utvärdering efter 4 doser)* Lågdos MTX* (15–25 mg/vecka) MMF* Sirolimus*	Initieras om patienten inte svarat på initial behandling efter 4–6 veckor alternativt om det inte är möjligt trappa ner steroider. Efter individuell bedömning av patientens grundsjukdom samtutbredning och svårighetsgrad av GvHD.

* Ej godkänd indikation.

KAPITEL 3

Mun GvHD

3.1 Inledning

Munnen är det näst vanligaste organet efter huden att drabbas, och det är ofta där de första tecknen på kronisk GvHD uppstår. Tillståndet anses i dag bestå av tre separata orala sjukdomar utgående från vilken vävnad som drabbas:

- oral slemhinnesjukdom med lichenoida förändringar och sår
- salivdysfunktionssjukdom med siccasyndrom
- munskleros med minskad munöppning [19].

Symtomen kan vara mycket smärtsamma, påverka tal och sväljning samt medföra nutritionsproblem och minskad livskvalitet [20]. Sekundär malignitet kan utvecklas, och framför allt finns en ökad risk för oral skivepitelcancer hos patienter med uttalad kronisk GvHD och kvarstående behandling, i synnerhet de som fått helkroppsbestrålning (TBI) [21, 22]. På grund av dysfunktion i salivkörtlarna ökar även risken för karies och infektioner [23].

3.2 Kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD

Patienten bör få en första kontroll hos specialisttandvården 3–4 månader efter transplantationen, för att tidigt upptäcka förändringar som är relaterade till kronisk GvHD. Undersökningen fokuserar på upptäckt av tidig oral kronisk GvHD, men även på transplantationsrelaterade symtom såsom muntorrhet, svampinfektioner och beläggningar på tänder och slemhinna. I samband med denna första kontroll bör ett extra fluorskydd insättas för att undvika framtida problem med karies.

Patienten bör även få kontroller 6–8 månader och 1 år efter transplantationen, då fokus främst är att diagnostisera kronisk GvHD och utesluta lokala infektioner. Under det första året är det lämpligt att patienten undersöks och behandlas av en specialisttandläkare eller tandläkare som är kunnig i att bedöma och handlägga kronisk GvHD efter allo-HSCT.

Efter årskontrollen kan patienten återföras till sin ordinarie tandläkare. Men om det finns kliniska fynd på kronisk GvHD kontrolleras patienten med lämpliga intervaller utifrån tillståndets svårighetsgrad. Detta på grund av ökad malignitetsrisk och för att utvärdera och optimera insatt behandling, särskilt vid nedtrappning av systemiska immunhämmande läkemedel då det finns risk för ökade lokala symtom. En ny röntgenundersökning av tänderna kan vara motiverad för att upptäcka tidiga kariesskador på tänderna.

Tabell 8. Uppföljningsschema efter transplantation

Tid efter transplantation	Kliniskt konstaterad oral kronisk GvHD	Vårdgivare
3–4 månader	Bekräfta tidig diagnos och behandla kronisk GvHD Undersöka transplantationsrelaterade symtom	Specialisttandvård
6–8 månader	Bekräfta diagnos och behandla kronisk GvHD Utesluta orala infektioner	Specialisttandvård
1 år	Bekräfta diagnos och behandla kronisk GvHD Utesluta orala infektioner	Specialisttandvård
> 1 år och tills vidare	Bekräfta diagnos och behandla kronisk GvHD Utesluta orala infektioner Utesluta sekundär malignitet	Tandläkare med kompetens inom oral medicin
> 1 år och tills vidare	Tandvård	Övrig tandvård inom allmäntandvården

3.3 Symtom, gradering och diagnostik

Som nämnts ovan anses kronisk GvHD i munhålan i dag bestå av tre separata orala sjukdomar utifrån den vävnad som drabbas: oral slemhinn sjukdom med likenoidea förändringar och sår (figur 1), salivdysfunktionssjukdom med siccasyndrom (figur 2–3) och munskleros med minskad munöppning [19]. Ett karaktäristiskt fynd vid kronisk GvHD är mukoccele i de små palatinala och buckala salivkörtlarna, särskilt i mjuka gommen [7]. Det är relativt vanligt med oral svampinfektion. Symtomen och behandlingen beror på vilken vävnad som drabbas.

Figur 1. Lichenoida förändringar och sår i munslemhinnan



Foto: Specialistkliniken, Orofacial medicin, Karolinska Institutet. Används med tillstånd i vårdprogrammet.

Figur 2. Mukocele i mjuka gommen



Foto: Specialistkliniken, Orofacial medicin, Karolinska Institutet. Används med tillstånd i vårdprogrammet.

Figur 3. Salivdysfunktionssjukdom – muntorrhet, små mukoceler innanför underläppen, mat som fastnar i slemhinnan



Foto: Specialistkliniken, Orofacial medicin, Karolinska Institutet. Används med tillstånd i vårdprogrammet.



3.3.1 Lichenoida förändringar och sår i munslemhinnan

Diagnostik rekommenderas enligt den fyrgradiga skalan (0–3) från National Institute of Health (NIH). Skalan baseras på klinisk (okulär) undersökning av slemhinnan och patientens symtom och eventuella nutritionssvårigheter. För ytterligare klinisk utvärdering kan NIH:s aktivitetsskala användas [24]. Om diagnosen är osäker kan vävnadsbiopsi för rutinundersökning vara aktuellt [7].

Tabell 9. Värdering av svårighetsgrad av oral GvHD

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Inga symtom	Milda symtom med sjukdomstecken men utan påverkan på matintag	Måttliga symtom med sjukdomstecken och delvis påverkat matintag	Svåra symtom med sjukdomstecken och uttalat begränsad möjlighet till matintag

National Institute of Health Classification system for oral kronisk GvHD [7].

3.3.2 Salivdysfunktion – muntorrhet

Diagnostiska metoder för kronisk GvHD i salivkörtlarna är bristfälliga men bygger på en bedömning av karaktäristiska drag såsom muntorrhet (xerostomi) och förekomst av mukoccele. Utöver detta kan munhålan inspekteras för att bedöma salivens mängd och komposition, och vid behov göra en sekretionsmätning av den stimulerade saliven [23].

3.3.3 Munskleros

Bristfällig förmåga att gapa på grund av hudskleros ska vägas in i bedömningen av kronisk GvHD i huden, och diagnostiseras därför endast sekundärt av tandläkare genom att mäta munöppningen [7, 19].

3.4 Behandling

I dagsläget finns ingen optimal behandling för oral kronisk GvHD. Målsättningen är att lindra symtom (smärta och utläkning av ulcerationer) och minska inflammation för att förhindra senkomplikationer, inkluderande sekundära maligniteter. Långsiktigt är målet att tillgodose god oral funktion genom saliversättande medel och förebyggande dentala åtgärder [19].

3.4.1 Lichenoida förändringar och sår i munslemhinnan

Om möjligt bör en specialisttandläkare konsulteras före insättning av lokal behandling, för att säkerställa den orala diagnosen. Det rekommenderas även att en GvHD-intresserad tandläkare beslutar om behandlingstid och dos.

Det kan vara aktuellt att utvärdera tandpressning eller andra orsaker som kan bidra till traumatisering av den orala slemhinnan.

Som profylax mot lokal svampinfektion bör antimykotisk behandling övervägas. Detta är speciellt viktigt vid samtidig behandling med topikala steroider. Vanligen kan nystatin ha tillräcklig bredd för att verka som profylax.

Vid tecken på svampinfektion är det motiverat att odla med önskemål om resistensbestämning.

Första linjens behandling är topikala steroider (Klobetasol APL Munhålegel 0,025 %) som patienten sköljer munnen med enligt nedan:

- Grundschemat för behandling med klobetasolpropionat är:
 - 5 ml 2 ggr dagligen i 2 veckor
 - 5 ml 1 gång dagligen i 2 veckor
 - 5 ml 1 gång varannan dag i 2 veckor.
- Gelen ska sköljas runt i munhålan så länge som möjligt men i max 5 minuter innan den spottas ut.

Observera att behandlingen är individuell och många gånger måste grundschemat frångås för patientens unika behov. Nedtrappningen styrs av behandlingens effekt och det är inte ovanligt att behandlingen måste fortgå i flera månader. Behandlingen kan förlängas för att möjliggöra snabbare nedtrappning av systemisk immunsuppression.

Andra linjens behandling saknar vetenskapligt konsensus och kan med fördel diskuteras multidisciplinärt under ledning av specialist inom Orofacial medicin. Lokalt kan svårläkta sår övervägas att behandlas med kortison injektioner (Triamcinolone acetonoid 40mg/ml) [25]. Vid utebliven effekt av topikala steroider, kan även topikala CNI (Tacrolimus oralbase 0,1%) adderas som tilläggsbehandling [26]. Systemisk behandling kan vara indicerad som alternativ. Förstahandsval inkluderar Prednisolon, och systemiskt andrahandsval baseras utifrån patientens unika sjukdomsbild i likhet med hud kronisk GvHD (se [tabell 7](#), avsnitt 2.4).



3.4.2 Salivdysfunktion – muntorrhet

För behandling av muntorrhet rekommenderas saliversättande och smörjande preparat. Kariesförekomst bör förebyggas med extra fluor och god munhygien.

3.4.3 Munskleros (fibros)

Munskleros förekommer vanligen med sklerotisk hud GvHD och indicerar systemisk behandling. För att motverka fibrosbildning i kinderna rekommenderas tånjningsprogram. Om eventuell smärtpåverkan involverar käklederna kan en bettfysiologisk utredning och behandling vara indicerad.

3.5 Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD

Patienter med kronisk GvHD i munhålan bör skötas av specialisttandvården i samråd med en hematolog.

3.6 Länkar till blanketter för tandvårdsbidrag

Se bilaga 1.

KAPITEL 4

Ögon GvHD

4.1 Inledning

Okulär GvHD ses oftast som del i eller i efterförloppet av en generell GvHD-reaktion men finns även beskrivet som enskild reaktion. Den dominerande problematiken är ögontorrhet. Tårproduktionen och tårfilmens kvalitet påverkas i någon grad hos de flesta som utvecklar GvHD. Produktionen av tårvätska från tårkörteln och accessoriska körtlar i konjunktiva minskar. Över tid påverkas också mucinproducerande körtlar i konjunktiva och lipidproducerande körtlar i ögonlockskanterna, vilket sammantaget resulterar i olika grad av ögontorrhet och inflammation. En del mediciner och eventuell föregående strålbehandling kan förvärra ögontorrheten. I svårare fall kan hornhinnesar och korneal smältning skapa en irreversibel synskada. Även konjunktival ärrbildning kan i svåra fall påverka hornhinnan och synen [27, 28].

Gråstarrsutveckling ses ofta tidigare hos denna patientgrupp på grund av behandling med peroralt kortison, och i en del fall relaterat till strålning. Långvarig immunsuppression kan leda till okulära komplikationer med manifestationer av herpes simplex-virus, cytomegalovirus, toxoplasma och svampinfektioner. Detta är ytterst ovanligt men kan vara synhotande.

4.2 Symtom och gradering

Vid kronisk GvHD (i vilket organ som helst) kan behandlade läkare inleda behandling med tårsubstut (utan konserveringsmedel) tre gånger dagligen om patienten upplever skavkänsla eller irritation i ögonen.

Olika grad av sveda, gruskänsla, ljuskänslighet och synvariationer är vanliga symtom. Även lindrig ögontorrhet kan påtagligt påverka patientens livskvalitet.

Indikationen för tårsubstut är upplevda besvär enligt ovan, och undersökning behövs inte vid milda besvär. Symtom i form av ögontorrhet kan graderas enligt nedan.



Tabell 10. Värdering av svårighetsgrad av okulär GvHD

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Inga symtom	Mild ögontorrhet. Symtom påverkar inte daglig aktivitet. (Kräver ögondroppar högst 3 ggr dagligen.)	Måttlig ögontorrhet. Symtom ger partiell påverkan på daglig aktivitet. Kräver ögondroppar > 3 ggr dagligen eller punktumpluggar. Ingen nytillkommen synnedsättning sekundärt till ögontorrhet.	Svår ögontorrhet. Symtom ger signifikant påverkan på daglig aktivitet ELLER oförmåga att arbeta ELLER synnedsättning sekundärt till ögontorrhet.

[7]

4.3 Diagnostik

- Vid kvarstående besvär trots tårsubstitut tre gånger dagligen bör patienten remitteras till en allmänpraktiserande ögonläkare.
- Vid symtom motsvarande besvärsgrad 2 eller 3 ska patienten alltid bedömas av en ögonläkare.
- Vid svåra besvär eller otillräcklig hjälp hos allmänpraktiserande ögonläkare bör patienten remitteras till en hornhinnespecialist.
- Vid akuta besvär ska patienten undersökas av en konsult eller vid en ögonakutmottagning.

4.4 Behandling

Ögontorrheten kan angripas på fyra sätt:

- ersätta bristen på tårar med tårsubstitut
- minska avflödet av tårar
- minska avdunstning av tårar
- minska inflammation.

Flera regioner i landet har specificerat vilka tårsubstitut man rekommenderar vid olika grad av ögontorrhet. Generellt gäller att patienter med GvHD bör använda droppar utan konserveringsmedel. Tunnare droppar behöver droppas mer frekvent medan mer högviskösa droppar kan droppas glesare, men ger ofta viss övergående dimsyn. Det finns en stor mängd receptfria tårsubstitut som i en del fall kan fungera betydligt bättre för patienten än de som vi kan

förskriva på recept; droppar med hyaluronsyra är ofta uppskattade av GvHD-patienter.

Vid otillräcklig effekt ska patienten remitteras till ögonläkare för vidare bedömning. Flera olika behandlingsalternativ kan vara aktuella, t.ex. dessa:

- Antiinflammatorisk topikal behandling kan behövas periodvis eller kontinuerligt.
- Kortisondroppar används ofta initialt men med tiden bör steroidsparande alternativ övervägas i form av topikal ciklosporin i lågdos alternativt takrolimuspreparat [29].
- Peroral behandling med tetracykliner eller makrolidantibiotika i kortare kurer kan stimulera de lipidbildande körtlarna i ögonlockskanterna.
- Pluggar eller kirurgi kan bli aktuellt för att sluta tårpunkten och minska avflödet av tårvätska.
- Olika sorters skyddande kontaktlinser kan ge god symtomlindring och även vara läkande vid sårbildningar. Denna behandling kräver dock att patienten kan hantera linserna eller gör mycket täta besök på en ögonmottagning [30, 31].
- Serumdroppar kan övervägas om ovanstående inte har hjälpt, men denna behandling kräver ganska omfattande logistik [32].
- I svårare fall kan det ofta hjälpa med ögonlockskirurgi för att minska ögonspringan och därmed avdunstningen av tårvätska från ögats yta.

Vid gråstarrsutveckling och inför eventuell operation är det mycket viktigt att patientens korneala symptombild är välbehandlad, för operationen kan trigga försämring. En välbehandlad yta är också avgörande för att preoperativa mätningar för val av styrka på intraokulär lins ska bli så exakta som möjligt.

Gråstarrsoperation på individer under 45 år medför momentan förlust av ackommodationsförmågan, vilket gör att det ibland kan finnas skäl att avvakta trots påvisad katarakt.

4.4.1 Förslag på tårsubstitut

Rc = möjliga att skriva ut på recept.

Tunnare:

- Thealoz duo
- Hylo-Comod



- Hyprosan (Rc)
- Artelac (Rc)

Tjockare:

- Oftagel endos (Rc)
- Viscotears endos (Rc)
- Hylo-Gel
- Thealoz duo gel
- Bion Tears (Rc)

Salva:

- Oculentum simplex (Rc)
- Vita-Pos

4.4.2 Serumdroppar

Beredning av autologa serumdroppar är i dagsläget möjligt vid flera centrum. Patienten lämnar blod som sedan centrifugeras och måste sedimentera före beredning och förpackning, men detta är sällan möjligt på samma dag utan patienten måste återkomma för att hämta dropparna. Dropparna förvaras frysta och det är viktigt att kylkedjan inte bryts. Öppnad behållare ska förvaras i kylskåp och hållbarheten beror på vilken förpackning som används men är max 1 vecka. Vanligen behöver blod lämnas för beredning av nya droppar var 2–3:e månad.

4.5 Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD

En patient med lätta besvär som lindras av ögondroppar tre gånger dagligen, och har bleka oretade ögon, behöver inte uppföljning hos ögonläkare.

Patienter med besvär motsvarande grad 2 eller mer bör alltid följas upp hos en ögonläkare, med intervall som beslutas av behandlande ögonläkare utifrån individens behov.

Viktigt är att symtombild och klinisk bild inte alltid korrelerar, på så vis kan patienter med god ögonstatus uppleva närmast outhärdliga besvär medan patienter med avancerad ögonpåverkan bara beskriver måttliga besvär.

En del patienter lider svårt av ögonbesvär, trots intensiv smörjande lokal behandling och antiinflammatorisk behandling. I dessa fall bör man alltid konsultera en hornhinnespecialist för att överväga linser och/eller kirurgi, men tyvärr står inte alltid lindring att finna. I vissa fall kan systemisk immunsuppression eller ECP bli nödvändig.



KAPITEL 5

Mag-tarm GvHD

5.1 Inledning

Symtomen vid kronisk GvHD i mag-tarmkanalen kan vara diffusa och består framför allt i illamående, viktnedgång och anorexi ("wasting syndrome"). Kräkningar och diarréer kan förekomma. Den vanligaste lokalen är munhålan som har ett eget kapitel i det här stöddokumentet. Cirka 17 % drabbas av kronisk mag-tarm GvHD efter transplantation [3].

5.2 Riskfaktorer

Riskfaktorerna är desamma som för all kronisk GvHD. Konditioneringen och långvarig antibiotikabehandling i samband med transplantationen kan predisponera för opportunistiska infektioner och sannolikt därmed kronisk GvHD. Studier pågår om mikrobiotas roll för att utveckla kronisk GvHD.

5.3 Regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD

Det finns ingen rekommendation om specifikt uppföljningsschema för att upptäcka GvHD i mag-tarmkanalen. Frågor om aptit, illamående eller diarré samt regelbunden viktkontroll kan vara vägledande.

5.4 Symtom och diagnostik

Patienter med kronisk GvHD i mag-tarmkanalen kan få matleda, illamående, diarréer, kräkningar, viktnedgång och svårigheter att svälja. Dessa symtom kan dock även förekomma vid akut GvHD och det är svårt att skilja mellan akut GvHD, överlap-GvHD och kronisk GvHD i mag-tarmkanalen. Esofageala ringar eller strikturer anses vara specifika för kronisk GvHD. Pankreassvikt kan även det förekomma men är inte ett diagnostiskt kriterium vid avsaknad av andra symtom [7].

Frikostig utredning, behandling och kontroll vid symtom som överensstämmer med kronisk GvHD i mag-tarmkanalen rekommenderas. Generellt sett är radiologi av begränsat värde. Inspektion, endoskopi och provtagning är det

viktigaste för korrekt diagnostik. Det är viktigt att utesluta infektioner som orsak till patientens besvär, och man bör rutinmässigt ta odlingar från faeces vid tillkomst av mag-tarmsymtom. Vid skopi med biopsi bör man överväga att även göra infärgningar för CMV då en CMV-kolit eller -enterit kan gå med negativa PCR-prov i blod.

5.4.1 Esofagus

Vanliga symtom är dysfagi (sväljningssvårigheter), odynofagi (smärta vid sväljning) och retrosternal smärta, vilka kan leda till otillräckligt näringsintag och viktnedgång.

Utredning görs med gastroskopi med endoskopisk bild, för att se esofageala ringar eller membran, striktur eller stenoser. Typisk lokalisation är övre eller mellersta tredjedelen av esofagus. Endoskopiskt kan även esofagit eller ulcerationer förekomma.

5.4.2 Ventrikel

Vanliga symtom är tidig mättnadskänsla och epigastralgi.

Utredning görs med gastroskopi och provtagning i duodenum, bulb, antrum och ev. esofagus.

5.4.3 Tunntarm och kolon

Vanliga symtom är illamående, kräkningar, lös avföring och buksmärta. Sekundärt till detta ses ofta malabsorption och viktnedgång.

Diarréerna har ofta flera orsaker:

- disackaridasbrist
- osmotisk diarré på grund av proteinförlust
- sekretorisk diarré relaterat till barriärskada
- gallsaltssmalabsorption pga. skadad ileumslemhinna.

Utredning görs med endoskopi för att söka efter makroskopiska fynd: utplånad kärleteckning, rodnad, ödem, exsudat, erosioner och ulcerationer. Patologisk-anatomisk diagnos visar ökad kryptapoptos och kryptabscesser, kryptnekros eller totalt denuderad slemhinna.

För kolon är det oftast tillräckligt med en sigmoideoskopi. Inför ingreppet krävs acceptabel hemostas och koagulation för att tillåta biopsi (TPK > 50 x

10*9/L, PK (INR) < 1,5). Provtagning bör tas från frisk och sjuk slemhinna, då CMV är svårdiagnostiserat och en vanlig differentialdiagnos, bör man i PAD remissen fråga efter GvHD och CMV/inklusionskroppar.

Förutom CMV är det viktigt att även utesluta andra tarmpatogener inklusive Clostridioies difficile, cryptosporidier, adenovirus och norovirus.

5.4.4 Pankreas

Exokrin pankreassvikt kan vara ett uttryck för GvHD i pankreas. Patienten kan då ha oljig avföring som är svår att spola ned. Sänkta nivåer av F-elastas kan vara till hjälp vid diagnostiken.

Kronisk GvHD i magtarmkanalen ingår ofta i overlapsyndrom. Därför kan en del symtomen behöva behandling som vid akut GvHD, dvs. högre doser steroider intravenöst.

Tabell 11. Värdering av svårighetsgrad av kronisk GvHD i mag-tarmkanalen

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Inga symtom	Symtom utan signifikant viktförlust (< 5 %)	Symtom associerade med lätt eller måttlig viktförlust (5–15 %) eller måttlig diarré utan påverkan på dagliga livet	Symtom associerade med betydande viktförlust > 15 %, med behov av näringsdrycker för att täcka näringsbehov eller dilatation av esofagus eller uttalad diarré som signifikant påverkar vardagen

Kontrollera: Esofageala membraner eller stenosis i övre till mittersta tredjedelen av esofagus, dysfagi, anorexi, illamående, kräkning, diarré, viktnedgång $\geq 5\%$, exokrin pankreassvikt.

5.5 Behandling

Vid mag-tarm GvHD ska dietist tidigt kopplas in för individuell bedömning och utformning av nutritionsbehandling för att minska risk för viktnedgång och undernäring. Nutritionsbehandlingen kan innefatta konsistensanpassning, måltidsfrekvens, reglering av fett, fibrer och laktos, kosttillsätt, enteral nutrition och parenteral nutrition.

- Esofagus GvHD: Med gastroskopi utförs endoskopisk ballongdilatation av ringar, membraner eller strikturer.

- Ventrikel GvHD: Behandling med prednisolon 0,5–1 mg/kg/dygn med snabb nedtrappning.
- Tarm GvHD:
 - Behandla i första hand med kortikosteroider: budesonid (som har hög första passage-metabolism med få systembiverkningar under 6 mg) och/eller prednisolon 0,5–1 mg/kg/dygn beroende på symtomgrad.
 - Som andra linjens behandling rekommenderas ruxolitinib.
 - TNFa-blockad eller ECP kan övervägas vid överlapsyndrom.
 - Som symtomatisk behandling rekommenderas loperamid.
- Pankreassvikt behandlas med pankreaszymer.
- Gallsaltsmalabsorption behandlas med kolestyramin.

5.6 Uppföljning vid konstaterad kronisk GvHD

Patienter med konstaterad kronisk GvHD utvärderas anamnestiskt avseende symtomatologi. Vidare följer man viktutveckling. Ny skopi är indicerad vid försämring. Komplettering med radiologi (MR tunntarm/CT buk) kan bli aktuell där endoskopi inte ger en tillfredsställande förklaring till behandlingssvikt.



KAPITEL 6

Lever GvHD

6.1 Inledning

Generell leverpåverkan drabbar 60–80 % av alla patienter efter allo-HSCT men persisterar bara hos 10 % [33]. Genesen är multifaktoriell och beror på konditionering, läkemedel och tid efter transplantation. Akut lever GvHD tillstöter nästan uteslutande med samtidig GvHD i huden eller mag-tarmkanalen och blir därmed ofta en klinisk diagnos. Leverpåverkan utgörs då av kolestas med bilirubinstegring pga. skada på små gallgångar [34].

Förutom akut GvHD enligt ovan finns hepatitvarianten som ses vid nedtrappning eller utsättning av immunsuppression, eller efter infusion av donatorlymfocyter [35]. Vid detta tillstånd får patienten en hepatocellulär påverkan med snabbt stigande ALAT (inte sällan > 10 µkat/L) tillsammans med en lättare ALP-stegring, med eller utan ikterus. Hepatitvarianten kan förekomma utan GvHD-manifestationer från andra organ [36].

Kronisk GvHD i levern däremot manifesterar sig huvudsakligen med långsam, progressiv kolestas med framför allt ALP- och gamma-GT-stegring, och är ofta associerad med GvHD-manifestationer i andra organ. (ALAT- och bilirubinstegring förekommer.)

6.2 Regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD

Leverprover bör kontrolleras regelbundet efter transplantation.

6.3 Symtom

Patienter känner sällan av leverpåverkan. Vid synlig ikterus är bilirubin som regel > 50 µmol/L.

6.4 Riskfaktorer för och differentialdiagnoser till leverpåverkan efter allo-HSCT

Det finns ingen specifik utredning inför transplantation för att förebygga kronisk lever GvHD. Däremot kan leverpåverkan av andra orsaker försvåra diagnostisering av lever GvHD:

- Järnöverskott inför transplantation innebär ökad risk för hepatiskt sinusoidalt obstruktionssyndrom (HSOS) men inte för kronisk GvHD.
- Leverpåverkan med cirros eller hepatit innebär ökad risk för non-relapse mortality (NRM) men inte specifikt för lever GvHD.

Till differentialdiagnoserna hör:

- infektioner, i första hand virala (hepatit B-, C- och E*-virus; cytomegalovirus [CMV]; Epstein-Barr-virus [EBV]; herpes simplex-virus [HSV]; varicella zoster-virus [VZV]; adenovirus), genom
 - reaktivering av tidigare infektion
 - nyinsjuknande hos serologiskt negativa patienter
- läkemedelsbiverkan
- de novo malignitet, t ex. hepatocellulär cancer, posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom (PTLD) eller andra lymfom
- HSOS, även om incidensen har minskat med nya metoder för konditionering före allo-HSCT
- sepsis
- sekundär hemokromatos
- steatos.

Övriga immunmedierade lever- och gallvägssjukdomar såsom autoimmun hepatit och primär biliär kolangit betraktas som ovanliga manifestationer av GvHD pga. tillståndets inneboende alloreaktivitet.

* Hepatit E (HEV) smittar fekalt-oralt, oftast med födoämnen.

Inkubationstiden är 2–6 veckor, och infektionen vanligen asymtomatisk. Hos immunsupprimerade kan infektionen bli kronisk. Virus påvisas med PCR-test för HEV-RNA. Majoriteten tillfrisknar spontant, men för patienter som behöver behandling kan ribavirin användas.

6.5 Diagnostik

Det saknas specifika kliniska och biokemiska kriterier för att sätta diagnosen kronisk GvHD i levern. Även de karaktäristiska histopatologiska fynden av gallgångspåverkan ses också vid andra former av leversjukdom [35]. Således är kronisk lever GvHD delvis en uteslutningsdiagnos.

Avbildande diagnostik med ultraljud eller datortomografi samt leverbiopsi utförs vid atypiska symtom [35], t.ex. isolerad leverpåverkan utan andra GvHD-manifestationer, eller utebliven förbättring på insatt behandling. Vid blödningsrisk är transjugulär leverbiopsi att föredra, och den utförs på flera centrum i landet.

Indikation för leverbiopsi [37]:

- frånvaro av andra GvHD-manifestationer (= isolerad leverpåverkan)
- flera tänkbara differentialdiagnoser (i synnerhet om behandlingar skiljer sig åt)
- ingen förbättring trots adekvat behandling.

Den histologiska bilden vid kronisk GvHD i levern är inte alltid specifik och en biopsi tidigt i förloppet kan ge en diffus bild pga. att förändringar inte hunnit äga rum. Inte sällan behöver expertis (intresserad hepatopatolog) konsulteras.

Tabell 12. Värdering av svårighetsgrad av lever GvHD

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Bilirubin (total) och ALAT normala eller ALP < 3 x ÖNG*	Bilirubin (total) och ALAT ≥ 3 till 5 x ÖNG eller ALP ≥ 3 x ÖNG	Bilirubin (total) förhöjt men ≤ 51,3 µmol/L** eller ALAT > 5 x ÖNG	Bilirubin (total) > 51,3 µmol/L

* ÖNG = övre normalgränsen.

** I referensen anges enheten för bilirubin i mg/dL, det har här konverterats till µmol/L. Gradering enligt NIH 2015.

6.6 Behandling

Isolerad mild transaminasstegring är vanligt. Det kan ha flera förklaringar och behöver oftast inte leda till upptrappning av systemisk immunsuppression.

Vid leverpåverkan med samtidiga manifestationer av kronisk GvHD i andra organ bör lever GvHD misstänkas. När man uteslutit infektion eller läkemedelsbiverkan kan behandling initieras [38]: sedvanlig kronisk GvHD-behandling med steroider och steroidsparare (CNI).

Hepatitvarianten kan enligt ovan förekomma med eller utan andra symtom på kronisk GvHD och behandlas i första hand med prednisolon 1 mg/kg/dygn med snabb nedtrappning. Budesonid har hög förstapassagemetabolism och kan användas för att minska systemeffekt av kortikosteroider.

I de fall hepatitvarianten tillstöter i samband med nedtrappning av systemisk immunsuppression är första åtgärden att återgå till föregående dos.

Ursodeoxicholsyra kan övervägas vid kronisk lever GvHD (dygnsdos 10–15 mg/kg kroppsvikt) [39].

Som andra linjens behandling rekommenderas ruxolitinib och/eller ECP.

6.7 Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD

Patienter med kronisk lever GvHD bör följas upp med regelbunden provtagning. Uppföljning av hepatolog är nödvändig om tecken till cirrosutveckling (fibroscan, magnetisk resonanstomografi och gastroskopi) finns. Vid högt ferritinvärde bör man överväga venesektion eller kelerande åtgärder.



KAPITEL 7

Lung GvHD

7.1 Inledning

Kronisk lung GvHD ger ofta symtom i form av dyspné vid ansträngning samt hosta men kan även vara asymtomatisk tidigt i förloppet [40]. Tillståndet leder till ökad sjuklighet och dödlighet och förekommer hos cirka 25–55 % av patienterna som genomgått allo-HSCT. Kronisk lung GvHD orsakar 50 % av icke infektiös transplantationsrelaterad dödlighet [41].

7.2 Riskfaktorer för kronisk lung GvHD

Förutom kända riskfaktorer ökar risken för kronisk GvHD i lungor med

- TBI
- rökning
- allergi och kroniska lungsjukdomar.

7.3 Regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD

Lung GvHD kan till att börja med ha mycket diskreta symtom. Nedanstående är viktigt i uppföljningen efter transplantation för tidig upptäckt av sjukdomen.

- Sedvanliga kontroller bör innehålla lungauskultation och anamnes avseende eventuella lungsymtom.
- Spirometri genomförs 3, 6, 9 och 12 månader efter allo-HSCT, efter det ytterligare undersökningar vid behov. Vid åtminstone två tillfällen fullständig (statisk eller dynamisk) spirometri med diffusionskapacitet.
- Om patienten har andra manifestationer av kronisk GvHD bör spirometri med diffusionskapacitet kontrolleras 2 gånger/år [1] i två år från diagnos av behandlingskrävande kronisk GvHD och därefter vid behov.
- Extra kontroll kan behövas efter genomgången lunginfektion.

7.4 Symtom och diagnostik

7.4.1 Klinisk manifestation

Historiskt har kronisk lung GvHD definierats som biopsiverifierad bronchiolitis obliterans (BO) [40]. Eftersom lungbiopsi är förknippat med risk för komplikationer accepteras numera bronchiolitis obliterans-syndrom (BOS) fastställt med lungfunktionsundersökning som diagnostiskt kriterium [40], om patienten har karaktäristiska manifestationer av annan kronisk GvHD.

Kliniskt kan sjukdomen presentera sig i två olika former, dels som en obstruktiv lungsjukdom, BOS (klassisk kronisk lung GvHD), dels som en restriktiv sjukdom, COP. Diagnosen ställs i regel efter kompletterande spirometri och radiologi.

7.4.1.1 BOS (bronchiolitis obliterans-syndrom)

- Obstruktiv sjukdom
- Oftast irreversibelt
- Debut > 100 dagar efter transplantation
- Oftast steroidrefraktär

7.4.1.2 COP (cryptogen organiserande pneumoni)

- Restriktiv sjukdom
- Potentiellt reversibelt
- Kan förekomma även < 100 dagar efter transplantation
- Feber, CRP-stegring och torrhosta vid debuten
- Steroidrespons hos > 80 %

Blandformer kan förekomma, liksom interstitiell fibrosutveckling utan att patienten uppfyller kriterierna ovan (kan i litteraturen kallas progressiv restriktiv lungsjukdom).

7.4.2 Symtom

Patienten är ofta asymtomatisk eller har icke specifika symtom i början av förloppet. Vid varje besök ska patienten därför aktivt efterfrågas om symtom, t.ex. icke produktiv hosta och andfäddhet, särskilt i samband med fysisk ansträngning. Dessa symtom är lätta att missa.



Senare i förloppet kan patienten få hosta och tilltagande rörelsedyspné inklusive samtalsdyspné.

Kliniska symtom kan aggraveras vid bakteriella och/eller virala infektioner samt vid gastroesofageal reflux.

Tabell 13. Värdering av svårighetsgrad av kronisk lung GvHD

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Inga symtom FEV1 > 80 %	Lätta symtom (dyspné vid trappgång) FEV1 60–79 %	Måttliga symtom (dyspné vid promenad på slät mark) FEV1 40–59 %	Uttalade symtom (dyspné i vila eller behov av syrgasbehandling) FEV1 < 39 %

7.5 Diagnostik

- Klinisk undersökning
 - BOS: ronki
 - COP: krepitationer, rassel
- ”Pox-promenad” (patienten får promenera så fort som möjligt med saturationsmätare, kan utföras av sjuksköterska eller fysioterapeut) eller det standardiserade gångetestet på 6 minuter
- Sputumprov för mikrobiologisk diagnostik (bakterier, virus och svamp inklusive opportunistiska agens) för att utesluta infektion
- Spirometri med diffusionskapacitet
 - BOS: FEV1/FVC < 0,7; FEV1 < 75 % av normalt; sänkt diffusionskapacitet för koloxid (DLCO)
 - COP: FEV1/FVC > 0,8; TLC < 80 % av normalt; sänkt DLCO
 - Sjunkande FEV1 10–20 %: misstänkt BOS
 - Residualvolym > 120 %: BOS
- Datortomografi med högupplösande teknik (HRCT)
 - BOS: Förtjockade bronkväggar, bronkiektasier, ”air trapping” (expirationbilder)
 - COP: konsolideringar, ”ground glass”-infiltrat, nodulära förändringar
- Bronkoskopi för att utesluta bakomliggande infektion. (Cytologi och flödescytometri kan övervägas på bronkoalveolärt lavage (BAL.)
 - BOS: Övervägande mängd neutrofila granulocyter

- COP: Lymfocytos, lägre CD4:CD8-kvot
- Transbronkiell eller torakoskopisk lungbiopsi [7, 42, 43] görs alltmer sällan men kan bli aktuell om det saknas andra symtom på kronisk GvHD och vid tveksamheter kring diagnosen. Observera att komplikationsrisk (pneumothorax, blödning) föreligger varför noggrant övervägande måste ske.

Tabell 14. Differentialdiagnostik mellan BOS och COP

Symtomdebut	BOS: > 100 dagar efter allo-HSCT COP: oftast inom de första 100 dagarna
Incidens	BOS: 3–11 % av patienter efter allo-HSCT (35 % om kronisk GvHD) COP: Upp till 10 % vid obesläktad donator till allo-HSCT
Klinisk kontext	BOS: Allo-HSCT med kronisk GvHD COP: Auto- eller allo-HSCT. Föregås nästan alltid av luftvägsinfektion
Symtom och tecken	BOS: Asymtomatisk eller tilltagande andfåddhet, torrhosta, obstruktivitet. Ingen feber, normala blodprover. COP: Feber, torrhosta. Leukocytos och CRP-stegring.
Orsak	BOS: Kronisk GvHD COP: Oftast idiopatisk. Kan triggas av infektion eller läkemedel.
Lungauskultation	BOS: Obstruktiva biljud, hypoventilation COP: Krepitationer och knaster
Spirometri	BOS: Obstruktiv bild: FEV1/FVC < 0,7, FEV1 < 75 %, minskad DLCO COP: Restriktiv bild: FEV1/FVC > 0,8, TLC < 80 %, minskad DLCO
Lungröntgen	BOS: Normal eller bild av hyperinflation COP: Förtätningar och infiltrat
DT lungor	BOS: Bronkialväggstjockningar, bronkiektasier, "air trapping" på expirationsbilder COP: "Ground glass"-förändringar, inflammatoriska noduli och större konsoliderande områden
BAL	BOS: Neutrofili COP: Lymfocytos, sänkt CD4/CD8-kvot
Diagnos	BOS: Klinisk bild, spirometryfynd och radiologi COP: Kräver lungbiopsi
Svar på kortisonbehandling	BOS: Begränsat COP: Svar i > 80 % av fallen
Prognos	BOS: Förväntad 5-årsöverlevnad < 20 % om patienten inte svarar på steroider COP: Potentiellt reversibelt

EBMT Handbook 2019 – Differential diagnosis between BOS and COP.



7.6 Behandling

Vid avvikande spirometrisvar som talar för lung GvHD kan behandling med flutikasonpropionat, azitromycin och montelukast (FAM) [44] inledas i väntan på vidare utredning (datortomografi och bronkoskopi med bronkoalveolärt lavage [BAL]).

7.6.1 Vid konstaterad lung GvHD

Vid konstaterad lung GvHD, stadium 1 eller mer, rekommenderas som första linjens behandling:

- prednisolon 1 mg/kg/dygn (intravenöst eller per os) i 4–6 veckor följt av nedtrappning i 3–6 månader
- FAM
 - flutikason 440 µg x 2 (eller annan inhalationssteroid), ges med fördel i spacer för bästa effekt
 - azitromycin 500 mg i 3 dagar sedan 250 mg x 3/vecka i 12 veckor [43, 44] (observandum är interaktion med andra läkemedel och lång QT-tid)
 - montelukast 10 mg x 1 dagligen.

7.6.2 Vid utebliven eller otillräcklig förbättring

Vid utebliven eller otillräcklig förbättring bör behandling enligt 7.6.1 kompletteras med något eller flera av nedanstående:

- ruxolitinib
- ECP
- CNI (sandimmun eller takrolimus)
- imatinib i kombination med annan IST
- ibrutinib.

Kombinationsbehandling kan bli aktuell. Vid svårbehandlat tillstånd bör lungspecialist konsulteras. Erfarenhet visar att behandling sällan förbättrar lungfunktionen vid BOS, utan primära syftet är att stabilisera och undvika ytterligare försämring. I förlängningen kan det vara svårt att veta vad man behandlar – aktiv kronisk GvHD eller ett resttillstånd. Detta måste beaktas vid beslut om att fortsätta eller trappa ned GvHD-behandling.

7.6.3 Understödjande behandling

- För infektionsprofylax, vaccinationer och immunglobulinsubstitution var god se kapitel 11 [Infektionsprofylax vid kronisk GvHD](#).
- Behandla gastroesofageal reflux om det föreligger.
- Erbjud kontakt med fysioterapeut för hjälp med andningsträning.
- Uppmuntra till rökstopp.

7.7 Uppföljning vid konstaterad lung GvHD

- Kontroll med HRCT 3 månader efter behandlingsstart och vid utebliven behandlingseffekt eller försämring.
- Spirometri 4 veckor efter behandlingsstart och därefter utifrån kliniskt svar på behandling.
- Vid stabil sjukdom kan spirometrikontroller glesas ut till var 3:e månad [45, 46].

7.8 Lungtransplantation

Om behandling mot kronisk lung GvHD inte ger effekt och patienten utvecklat kronisk respiratorisk svikt kan man överväga utredning för lungtransplantation. Fallserier har visat att det i utvalda fall kan vara en framgångsrik behandling för kronisk lung GvHD, med överlevnad som är jämförbar med överlevnaden efter lungtransplantation för andra diagnoser [47-49].

En förutsättning för lungtransplantation är att det gått minst 2 år sedan allo-HSCT för malign grundsjukdom, för att minska risken för återfall. Det finns inga vedertagna riktlinjer som är specifika för lungtransplantation efter allo-HSCT, men patienten måste uppfylla de allmänna kriterierna för lungtransplantation, och vara fri från kontraindikationer såsom hjärtsvikt och njursvikt [50]. För information om indikationer och kontraindikationer för lungtransplantation, se aktuell översikt i Läkartidningen [51]. Speciell hänsyn måste tas till andra organmanifestationer av kronisk GvHD, infektionsproblem och immunologiska aspekter efter allo-HSCT som exempelvis nedsatt benmärgsfunktion och immunbrist. Patienter med svår kronisk GvHD i andra organ än lungorna kan således vara olämpliga för lungtransplantation, men en individuell bedömning måste göras.



KAPITEL 8

Kvinnlig genital GvHD

8.1 Inledning

Efter allo-HSCT utvecklar mer än hälften av patienterna med kvinnliga genitalia genital kronisk GvHD. Sjukdomen debuterar oftast 3–12 månader efter transplantationen [52], men debut efter flera år förekommer också [53, 54]. Kliniskt kan genital kronisk GvHD vara helt symtomfri eller manifestera sig som torrhet, klåda, sveda, flytningar, dyspareuni och smärta vid eller utan beröring. Diagnos kan inte ställas enbart på symtom, utan undersökning krävs [7]. Förutom genital kronisk GvHD som engagerar slemhinnor kan även kronisk hud GvHD ge symtom på till exempel utsidan av labiae majora. Vid besvär från genital hud remitteras patienten till en hudläkare med frågeställningen kronisk GvHD. Efter stamcellstransplantation finns även en livslång ökad risk för att utveckla cervixcancer och annan epitelial cancer, oberoende av genital kronisk GvHD [55-57].

Mer information om kronisk GvHD i kvinnliga genitalia, cancerprevention och andra genitala problem efter allo-HSCT finns här:

[SFOG-råd till hematologer och gynekologer angående gynekologisk kontroll av patienter inför och efter allogen stamcellstransplantation](#)

[Kunskapsstöd Vulvovaginala sjukdomar](#)

8.2 Uppföljning efter allo-HSCT och regelmässiga kontroller för tidig upptäckt av kronisk GvHD och dysplasi

Vid diagnos av eller misstanke om genital kronisk GvHD remitteras patienten av undersökande gynekolog till kvinnokliniken på närmaste universitetssjukhus. Patientens hematolog bör få information om all behandling av genital kronisk GvHD. Vid behov ska även gynekologen samråda med en dermatovenereolog.

Patienter som inte utvecklat genital kronisk GvHD ska kontrolleras vid hemmakvinnokliniken 3, 8, 12, 24 och 36 månader efter allo-HSCT. Om patienten mellan dessa kontroller utvecklar andra tecken på kronisk GvHD

(i synnerhet oral GvHD) bör man överväga att skriva remiss till kvinnokliniken för bedömning av genital GvHD.

Därefter undersöks patienten gynekologiskt vart 3:e år i resten av livet avseende uppkomst av genital kronisk GvHD, infektion av humant papillomvirus (HPV), cytologatypier och dysplasier i vulva och perianalt. Vid HPV-infektion och atypier görs tätare kontroller. Vid genital kronisk GvHD remitteras patienten av hemmagynekologen till kvinnokliniken på närmaste universitetssjukhus för behandling.

Vid systemisk immunsuppression undersöks patienten årligen pga. ökad risk för malignitet. Vid insättande av systemisk immunsuppressiv behandling skriver hematologen en informationsremiss om detta till gynekologen för att patienten ska få tätare gynekologiska undersökningar.

8.3 Symtom (inklusive larmsymtom som kräver snar bedömning av organspecialist)

Symtomen som nämns i avsnitt [8.1 Inledning](#) förekommer vid genital kronisk GvHD men är inte specifika för tillståndet. Patienten kan även vara symptomfri, särskilt vid vaginal kronisk GvHD så länge patienten inte har samlag [\[52\]](#). Larmsymtom är smärtor i nedre delen av buken eller mensliknande smärtor utan blödning eller med endast mycket liten blödning (då det kan föreligga instängd blödning). Samlagsblödning eller nytillkommen dyspareuni bör också leda till förnyad remiss till gynekolog.



Figur 4. Exempel på kronisk GvHD i kvinnliga genitalia

Vid de gula pilarna ses den mycket tunna slemhinna som är vanlig efter allo-HSCT hos kvinnor både med och utan genital GvHD.



Lichen planus-liknande retikulära vita linjer i slemhinnan på patientens högra sida.

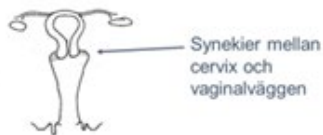
Lichen sclerosus-liknande förändringar (svart pil)



Inre labium sammanväxt med yttre – labial fusion

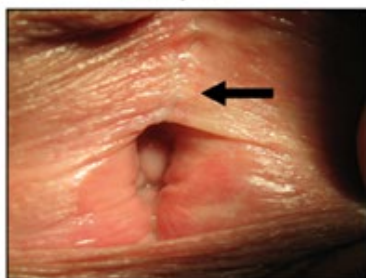


Ovarium
Tuba
Uterus
Cervix
Vagina
Hymen
Inre
Yttre
blygdläppar



Eva Smith Knutsson

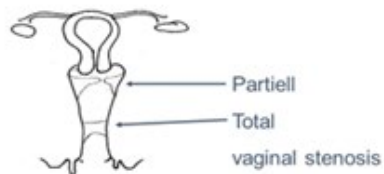
Vulva-syneki



Båda sidors inre labiae är sammanväxta i medellinjen vid den svarta pilen och skymmer uretramynningen.



Eva Smith Knutsson



Eva Smith Knutsson

Foton och illustrationer: Eva Smith Knutsson, används med tillstånd i vårdprogrammet.

8.4 Diagnostik av kronisk GvHD i kvinnliga genitalia

Diagnostik av genital kronisk GvHD är i första hand klinisk eftersom histopatologisk diagnostik är svårt [58].

Differentialdiagnoser

- Lichen planus och lichen sclerosus, med likartade tecken som genital kronisk GvHD (ur behandlingssynpunkt spelar det ingen roll om diagnosen är lichen planus eller kronisk GvHD)
- Lokal östrogenbrist
- Infektioner

Tabell 15. Värdering av svårighetsgrad av genital GvHD

Score 0	Score 1	Score 2	Score 3
Inga symtom eller förändringar	Milda tecken/förändringar med eller utan besvär vid undersökning Erytem på slemhinnor i vulva Lichen planus eller lichen sclerosus i vulva	Måttliga tecken/förändringar och eventuella besvär vid undersökning Erosiva inflammatoriska förändringar i vulvas slemhinna Fissurer i veck i vulva	Allvarliga fibrinoida tecken med eller utan symtom Labial fusion, "Clitoral hood agglutination" – förhuden är adherent mot klitoris och inte går att föra tillbaka Luckra adherenser i vagina Partiell vaginal stenosis Förkortad slida Synekier

Fråga: Sexuellt aktiv?

Enligt NIH, Jagasia et al BBMT 2015.



8.5 Behandling

Om behandling ska ges eller inte beror på patientens besvär och på hur aggressivt (fibrotiserande dvs. sammanväxande eller förträngande) tillståndet ter sig. Man bör vara observant på ev. utveckling av dysplasi vid behandling av genital kronisk GvHD.

Synpunkter på behandling:

- Lokal östrogenbehandling till både vulva och vagina ges, eftersom genital kronisk GvHD läker bättre i östrogeniserade slemhinnor [59]. Valet av östrogenpreparat beror på vad patienten kan tänka sig och har råd med. Se [Kunskapsstöd Endokrinologi](#).
- 4–6 veckor efter insatt lokal östrogenbehandling följs patienten upp med förnyat ställningstagande till kronisk GvHD-behandling med lokal immunsuppression. Om patienten redan har lämplig lokal östrogenbehandling påbörjas kronisk GvHD-behandlingen direkt.
- Behandlingens längd och nedtrappning bör anpassas till patientens respons och försämring efter nedtrappning. Patientens hematolog bör informeras om behandlingen, och vid behov bör gynekolog samråda med dermatovenereolog. Vid hotande stenosering som inte svarar på lokal behandling kan systemisk immunsuppressiv behandling såsom kortikosteroider diskuteras, vilken i så fall sköts av hematologen.
- Lokal behandling kan bestå av kortikosteroider (Clobetasol Teva kräm 0,05 % (utanför indikation för preparatet) eller prednisolon vagitorier) i nedtrappningsschema enbart, eller tillsammans med
 - tacrolimus salva i samma nedtrappningsschema
 - understödjande behandling med oljetvätt samt östrogen
 - vidgande behandling med stav.

Se kapitlet ”Schema för behandling av genital Graft-versus-Host Disease” i [SFOG-råd till hematologer och gynekologer angående gynekologisk kontroll av patienter inför och efter allogen stamcellstransplantation](#).

Vid behandling med takrolimus bör man vara observant på vaginal resorption med systemeffekt som också kan bidra till ökad risk för maligniteter [55-57] och viss systemeffekt. Lokal behandling med kortison och takrolimus ökar risken för genital dysplasi. Detta bör dock vägas mot risken för att en obehandlad patient utvecklar en vaginalstenos som omöjliggör cellprovstagning, och kan ge oförmåga att genomföra vaginala samlag och instängda blödningar.

8.6 Uppföljning efter konstaterad kronisk GvHD

Underhållsbehandlingen fortsätter så länge det finns tecken på genital kronisk GvHD. Om läget är stabilt i några månader, och patienten är besvärsfri, kan man pröva att göra uppehåll med behandling. Kontrollerna måste dock fortsätta. Patienten kan smörja själv vid besvär mellan kontrollerna. Om effekten är tveksam bör patienten ta kontakt med gynekolog för tidigarelagd kontroll.

Patienten med genital kronisk GvHD bör följas livslångt med cellprov och undersökning av nedre genitalia för att upptäcka premaligna förändringar.

Genital kronisk GvHD kan gå i skov, med risk för försämring i samband med t.ex. infektioner. Sjukdomen kan också försämrats vid minskning av systemisk immunsuppressiv behandling. Det händer även att den läker ut [\[54\]](#).



KAPITEL 9

Manlig genital GvHD

9.1 Inledning

Förekomsten av genital GvHD hos män beskrivs vara 5–25 %, men det finns sannolikt en underdiagnostisering liksom en underrapportering av symtomen [60]. Det finns få studier om genital GvHD hos män och tillgänglig information kommer i huvudsak från fallrapporter eller mindre fallserier.

I dessa rapporter besvären ofta debutera några år efter transplantationen, även om tidiga former också finns beskrivet [60, 61]. Möjligen kan en tidigare circumcision minska risken för att utveckla symtom, men detta är otillräckligt studerat [61].

Män med genital GvHD har en ökad förekomst av GvHD även på andra lokaler såsom mun, ögon och hud.

9.2 Symtom

För att tidigt diagnostisera GvHD krävs att patienten tillfrågas om symtom, men också regelbunden undersökning med inspektion av yttre genitalia inklusive palpation av lymfkörtlar [60, 62].

Symtomen liknar ofta andra hudsjukdomar (lichen sclerosus och lichen planus) som drabbar genitalia, precis som hos kvinnor med GvHD. Patienten kan uppleva klåda, sveda, en brännande känsla, smärtsam erektion och obehag vid samlag vilket kan bidra till sexuell dysfunktion.

9.2.1 Olika kliniska tecken kan förekomma

Kliniska tecken:

- Ospecifik balanopostit med rodnad och irritation fläckvis eller sammanflytande på glans och/eller preputiet där även erosioner, fissurer och sår kan utvecklas.
- Lichen sclerosus-liknande förändringar med hypopigmentering och i svårare fall fimosis.
- Försnävning och ärrbildning av uretra som påverkar miktionen.

- Lichen planus-liknande förändringar med glänsande erytem och eventuell utveckling av sammanväxningar.
- Deviering av penis finns beskrivet i enstaka fall [60, 61] [7, 63-68].

Om patienten uppger symtom som inte påverkas av behandling, eller utvecklar svårläkta sår eller nytillkomna förhårdnader genitalt, rekommenderas snar undersökning för att utesluta dysplasi eller tumör. Dessa fall kan remitteras till en hudläkare eller urolog. Bifogade bilder till remissen förbättrar bedömning och förenklar prioritering.

9.2.2 Diagnostik och differentialdiagnoser

Om patienten har GvHD på andra lokaler kan diagnosen ställas kliniskt. Om patientens tillstånd i övrigt tillåter (avsaknad av neutropeni eller trombocytopeni) tas biopsi och patienten remitteras då till dermatovenereolog.

Biopsi tas i lesionen, eller i kanten av lesionen vid erosioner, så att hel epidermis följer med.

Histologin vid genital GvHD visar initialt oftast en lichenoid inflammation, men i senare skede ses mindre inflammation och i stället en epidermal atrofi och/eller sklerodermi-liknande förändringar [60].

Kliniska differentialdiagnoser är i första hand lichen sclerosus, lichen planus och ospecifik balanopostit.

9.3 Behandling

Förstahandsbehandling är potenta lokala glukokortikoider. Det är oklart om generell immunsuppressiv behandling kan påverka symtomen eller förloppet.

Lokalbehandlingen kan med fördel initieras av dermatovenereolog och därefter fortsätta i ett multidisciplinärt team med hematolog som sammanhållande behandlare, med tillgång till dermatovenereolog och urolog.

Vid fimosis eller uretrastenosis kan kirurgisk behandling behövas, och kontakt med urolog etableras.

9.4 Uppföljning

Uppföljningen individualiseras utifrån patientens besvär och behandlingens effekt.



Enstaka fall av peniscancer vid GvHD finns beskrivet, men enligt tillgängliga data förefaller inte risken för peniscancer vara påtagligt högre än i normalbefolkningen. Säkra data finns dock inte och regelbunden genital undersökning rekommenderas därför [[60](#), [69](#), [70](#)].

KAPITEL 10

Osteoporos vid kronisk GvHD

10.1 Inledning

Osteoporos är vanligt hos patienter som genomgått allo-HSCT, men de flesta studier som undersöker detta är små. Största benförlusten uppstår 3–6 månader efter transplantation. Kortisonbehandling är den vanligaste orsaken. Kortison orsakar snabb nedbrytning av ben, speciellt under de första behandlingsmånaderna. Osteoporos eller osteoporosfraktur hos patienter med kronisk GvHD beror inte enbart på kortison, utan förekomsten påverkas av både pre- och posttransplantationsrelaterade faktorer. Det är oklart om kronisk GvHD i sig orsakar osteoporos.

Osteoporosfraktur kan leda till försämrad livskvalitet, ökad samsjuklighet och ökad dödlighet.

10.2 Riskfaktorer för osteoporos och osteoporosfraktur

Tydliga riskfaktorer är kvinnligt kön, hög ålder, tidigare benskörhetsfraktur, peroral kortisonbehandling och ärftlighet (särskilt om en förälder har haft höft- eller kotfraktur, eller har känd osteoporos).

Svagare riskfaktorer är rökning, alkoholmissbruk, BMI < 20 kg/m² och låg fysisk aktivitet.

Ytterligare riskfaktorer som kan uppstå före eller efter allo-HSCT är prematur menopaus, hypogonadism, störningar i kalcium- och D-vitaminmetabolism med sekundär hyperparatyroidism, immobilisering, malabsorption eller malnutrition och ökade järndepåer. CNI- och G-CSF-användning ökar också risken för osteoporos och osteoporosfraktur.

Bakomliggande sjukdomar kan vara förknippade med högre risk för osteoporos eller osteoporosfraktur, t.ex. talassemia major, sickelcellanemi, myelom, reumatisk artrit, diabetes mellitus och kronisk njursvikt.



Inaktivitet, dålig balans och muskelsvaghet samt vissa läkemedel ökar fallrisken, vilket i sin tur ökar risken för frakturer.

Risken för osteoporosfraktur och höftfraktur kan beräknas med [FRAX](#).

10.3 Symtom

- Osteoporos ger inga symtom innan patienten drabbas av en benskörhetsfraktur.
- Typiskt är fraktur i höft, kota, övre överarm, handled eller bäcken.

10.4 Diagnostik

En orienterande bentäthetsmätning med dubbelfotonröntgenabsorptiometri (DXA) rekommenderas. DXA mäter i normalfallet bentäthet i ländkota L1–L4 och höfter. Nyare bentäthetsmätare ger möjlighet att undersöka bröst och ländrygg för att identifiera kotkompressioner ("vertebral fracture assessment", VFA). Tidigare kotkompression ökar risken för fraktur oberoende av kliniska riskfaktorer och bentäthet.

Osteoporos definieras som T-score $\leq -2,5$ SD.

Osteopeni definieras som T-score -1 till -2,5 SD.

DXA med VFA (om tillgängligt) bör göras i samband med diagnos av kronisk GvHD med samtidig start av kortisonbehandling. Alla patienter som genomgått allo-HSCT, oavsett kronisk GvHD och/eller steroidbehandling, bör erbjudas DXA-undersökning för bentäthetsmätning och bedömning av frakturrisk 12 månader efter transplantationen, och därefter individualiserat utifrån resultat av undersökningen.

10.5 Behandling

Kalcium och D-vitamin rekommenderas till samtliga patienter med benspecifik behandling och/eller kortisonbehandling.

Benspecifika läkemedel:

- Bisfosfonater är förstahandsmedel.
- Denosumab ges vid nedsatt njurfunktion eller intolerans mot bisfosfonater.

Konsultera gärna osteoporosenheten för övriga benspecifika läkemedel.

Alla patienter med kronisk GvHD bör få livsstilsrekommendationer för att minska risken för benförlust. Dessa råd innefattar vikt bärande fysisk aktivitet, rökstopp, låg alkoholkonsumtion och fallprofylax.

10.5.1 Kalcium och D-vitamin

- Samtliga patienter med kortisonbehandlad kronisk GvHD och/eller benspecifik behandling (se nedan) bör behandlas med 500 mg kalcium och 800 IE D-vitamin dagligen. Detta gäller om patienten har normal kost innehållande minst 500 mg kalcium dagligen och kontroll inte visar höga nivåer av kalcium eller 25-OH-vitamin D.
- Vid bristfälligt kalkintag i kosten (vegankost), rekommenderas 1 000 mg kalcium i dagligt tillskott.
- Om kalciumtabletter ger biverkningar i mag-tarmkanalen kan man i stället rekommendera enbart tillskott av D-vitamin (800 IE/dag) och kalciumrik mat.
- Vid D-vitaminbrist kan högre doser kolekalciferol behövas.

10.5.2 Benspecifik behandling

Vid behandling med intravenösa bisfosfonater eller denosumab bör patienternas munhälsa bedömas och optimeras av tandläkare för att minska risk för käkbensnekros. Likaså bör planerad tandextraktion eller operation i munhålan göras före behandlingsstart.

Behandlingstiden med benspecifika läkemedel bedöms utifrån den uppskattade risken för framtida fraktur (se nedan).

Benspecifik behandling rekommenderas till alla patienter med kronisk GvHD och samtidig systemisk steroidbehandling, motsvarande 5 mg prednisolon dagligen, som förväntas pågå i ≥ 3 månader. Det gäller särskilt för patienter som är över 65 år, har tidigare osteoporosfraktur och har bentäthet mindre än -1 i T-score samt för postmenopausala kvinnor. Alla riskfaktorer för osteoporos bör dock beaktas.

Vid förhöjd frakturrisik (FRAX > 10 %) och steroidinsättning bör behandling inledas omgående, i väntan på bentäthetsmätning. Skälet är att frakturrisken ökar omedelbart vid start av steroidbehandling.

Dock bör man beakta tid från transplantation, risk för interaktioner och eventuella kontraindikationer för benspecifik behandling. Vanligt är att undvika benspecifik behandling under de första 3 månaderna efter allo-HSCT.



Konsultation med en osteoporosenhet rekommenderas vid:

- intolerans eller otillräcklig effekt av bisfosfonater
- uttalad osteoporos eller flera benskörhetsfrakturer
- osäkerhet om indikation för benspecifik behandling (t.ex. vid långvarig behandling med lågdos steroider eller vid andra riskfaktorer).

10.5.2.1 Bisfosfonat

Flera studier har visat att bisfosfonater minskar risken för kortisonrelaterad benskörhetsfraktur.

- Exempel på preparat är alendronat (70 mg) peroralt en gång i veckan eller zoledronat (5 mg) intravenöst en gång om året.
- Alendronat är förknippat med mag-tarm-biverkningar och är ett sämre alternativ om mag-tarm-trakten är involverad av kronisk GvHD, vid andra mag-tarm-besvär eller vid malabsorption.
- Perorala och intravenösa preparat bedöms ha likvärdig effekt men parenteral behandling innebär bättre följsamhet än peroral behandling.
- Alendronat och zoledronat bör inte ges vid glomerulär filtrationshastighet < 35 mL/min.

10.5.2.2 Denosumab

Vid intolerans eller otillräcklig effekt av bisfosfonater kan man överväga denosumab – en antikropp mot RANKL som uttrycks på osteoblaster och i sin tur stimulerar osteoklaster.

Denosumab

- ges subkutant var 6:e månad (+/- 3 veckor)
- bör ses som en kontinuerlig behandling. Vid ev. utsättning bör bisfosfonat ges under minst 1 år för att undvika förlust av den ökade bentäthet som denosumab gett. Vid osäkerhet, diskutera gärna en med osteoporospecialist före insättning av bisfosfonat.

Man ska vara uppmärksam på:

- hypokalcemi hos patienter med nedsatt njurfunktion
- ”rebound”-effekt på bentäthet när behandlingen avslutas.

10.6 Uppföljning efter konstaterad osteopeni eller osteoporos

Patienter med benspecifik behandling bör kontrolleras med DXA-mätning efter 2 år, men varje år vid behandling med högdos kortison.

För ytterligare fördjupning rekommenderas följande källor:

De amerikanska riktlinjerna “Bone Health Management After Hematopoietic Cell Transplantation: An Expert Panel Opinion from the American Society for Transplantation and Cellular Therapy”

[Läkemedelsverkets behandlingsrekommendation för osteoporos.](#)

KAPITEL 11

Infektionsprofylax vid kronisk GvHD

11.1 Inledning

Rekommendationerna och det vetenskapliga underlaget som rör monitorering och förebyggande behandling av infektioner vid kronisk GvHD utgår främst från ”klassisk” kronisk GvHD-behandling med CNI och steroider som bas. Flera andra behandlingar används numera relativt tidigt vid kronisk GvHD som kräver systemisk behandling, så dessa rekommendationer kommer att behöva justeras i takt med ökande kunskap om hur immunsystemet påverkas för denna patientgrupp, t.ex. av JAK-STAT-inhibitorer och andra relativt nya läkemedel.

Tabell 16. Översikt över rekommenderad profylax

Typ av infektion	Rekommenderad profylax	Indikation profylax och monitorering	Duration/utsättning
VZV (HSV)	Valaciklovir eller aciklovir enligt lokal rutin	Förlängd behandling vid kronisk GvHD	Kvarstår under pågående immunsuppression
CMV	Inga studier som talar för behov av profylax vid kronisk GvHD	3 månader efter allo-HSCT görs individuell bedömning av monitoreringsbehovet. Ev. fortsatt monitorering vid täta CMV-återfall eller CMV-sjukdom.	
EBV	Inga studier talar för behov av profylax vid kronisk GvHD	Efter EBV-infektion som krävt rituximabbehandling monitoreras patienten för EBV-DNA i 2 månader efter senaste rituximabdosen, minst var 14:e dag	
PJP	TMP/SMX 160/800 mg 3 ggr/vecka alt. 80/400 mg 1 gång dagligen. Vid överkänslighet: pentamidin 300 mg 1 gång/månad	Ges under systemisk behandling av kronisk GvHD	Utsatt immunsuppression, CD4 minst 200–300 x 10 ⁶ /L

	alternativt atovakvon 750 mg 2 ggr dagligen.		
Svamp	Posakonazol 300 mg 1 gång dagligen	Kronisk GvHD och behov av systemisk behandling: Kombinerad immunsuppression inkl. prednisolon > 15–25 mg/dag beroende på patientvikt i > 2 veckor. Monobehandling prednisolon > 1 mg/kg/dygn i > 3 veckor eller 2 mg/kg/dygn i > 2 veckor. Tidigare behandlad för invasiv svampinfektion	Tills immunsuppression är påtagligt reducerad, med steroiddos under 15 mg dagligen. Sekundärprofylax – se text ovan.
Bakteriell infektion, antibiotika- profylax	PcV kan övervägas alternativt daglig dosering TMP/SMX	Systemisk behandling av kronisk GvHD	Kvarstår tills utsatt immunsuppression och tills patienten vaccinerats mot pneumokocker.
Bakteriell infektion, immunglobulin- brist	IVIG 400 mg/kg var 3–4:e vecka <i>eller</i> SCIG 100 mg/kg kroppsvikt och vecka <i>eller</i> Faciliterad SCIG 400 mg/kg var 3–4:e vecka	s-IgG < 4 g/L och något av nedanstående: Svår bakteriell infektion såsom meningit, sepsis eller pneumoni 4 antibiotikakrävande luftvägsinfektioner per år Dålig utläkning av infektion trots lämplig antibiotikabehandling	Behandlingsuppehåll eller utsättning bör övervägas efter 12–18 månader. Mål infektionsfrihet och s-IgG > 6 g/L
Toxoplasmos	Inga studier talar för behov av profylax vid kronisk GvHD, men många av dessa patienter står på PJP-profylax		



11.2 Varicella zoster-virus och herpes simplex-virus

11.2.1 Bakgrund

Seroprevalens av herpes simplex-virus (HSV) bland vuxen befolkning i Sverige är cirka 70 % för typ 1 och cirka 30 % för typ 2, och för varicella zoster-virus (VZV) är den > 95 %. Utan profylax reaktiveras HSV 1 och 2 hos cirka 80 % och VZV hos cirka 70 % efter allo-HSCT. HSV kan ge svåra mukositer, stomatiter och keratit. VZV kan ge lokaliserad och generaliserad varicella zoster-infektion men även visceral sjukdom med hepatit, blåsformade hudutslag och genitala lesioner samt encefalit och pneumonit. Seronegativa patienter löper även risk för att utveckla en primär varicella zoster-infektion.

11.2.2 Rekommendation förebyggande behandling

Tablett valaciklovir 250–500 mg 2 ggr dagligen eller aciklovir 400–800 mg 2 ggr dagligen (observera dosreduktion vid nedsatt njurfunktion).

11.2.3 Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling

Den förebyggande behandlingen fortsätter vanligen tills immunsuppression är utsatt. Med dagens kunskapsläge rekommenderas inte rekombinant varicella zostervaccin till patienter med GvHD. Vaccinet innebär inte att man kan förkorta den antivirala profylaxen.

11.3 Cytomegalovirus

11.3.1 Bakgrund

Cytomegalovirus (CMV) är en vanlig komplikation till allo-HSCT. Risken för CMV-sjukdom är 1–6 % beroende på patient- och donatorfaktorer. Det är tydligt att en aktiv strategi för att monitorera och behandla CMV i den tidiga fasen efter allo-HSCT minskar risken för CMV-sjukdom och förbättrar överlevnaden. Sen reaktivering och CMV-sjukdom förekommer men är mer sällsynt, och det finns begränsade data om kvarstående risk 1 år efter allo-HSCT [71].

Vetenskapligt underlag saknas för specifika förebyggande åtgärder eller behandlingar vid kronisk GvHD.

11.3.2 Rekommendation förebyggande behandling

Letermovir är registrerat för primärprofylax till CMV-seropositiva patienter. Det finns data som tyder på att 6 månaders profylax är säkert, och därför kan förlängd profylax övervägas till patienter med kronisk GvHD, framför allt vid överlapsyndrom. För patienter med återkommande CMV-reaktivering finns begränsade och okontrollerade data för letermovir som sekundärprofylax.

För seropositiva patienter med kronisk GvHD kan letermovir övervägas, antingen som förlängd primärprofylax eller efter två nyliga reaktiveringar. Letermovir kan också övervägas efter reaktivering med komplicerat förlopp, t.ex. CMV-sjukdom, uttalad intolerans mot givna läkemedel eller bevisad resistens som krävt andra linjens pre-emptive behandling.

11.3.3 Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling

Monitorering kan behövas för vissa patienter med kronisk GvHD som inte uppnått immunrekonstitution (såsom låga CD8-tal och lymfopeni) och de som drabbas av upprepade CMV-reaktiveringar. Generella riktlinjer för att monitorera CMV-reaktivering saknas vid kronisk GvHD, därför rekommenderas det inte för de flesta patienter. Däremot bör en ökad vaksamhet finnas för CMV-relaterade symtom, och då rekommenderas frikostig provtagning. Ett fåtal patienter med kronisk GvHD kan bli föremål för sekundärprofylax med letermovir, och för dem får man ta ställning till uppföljning för varje individ, tillsammans med infektionsspecialist.

11.4 Epstein-Barr-virus

11.4.1 Bakgrund

Epstein-Barr-virus (EBV) kan efter allo-HSCT orsaka encefalit, pneumoni och hepatit, även om det är ovanligt. Den viktigaste EBV-associerade komplikationen är posttransplantationsrelaterad lymfoproliferativ sjukdom som orsakas av en EBV-driven B-cellsproliferation. Den är initialt polyklonal men senare i förloppet kan även monoklonal sjukdom utvecklas [72]. EBV-reaktivering är sällsynt vid kronisk GvHD, men kan förekomma vid överlap-GvHD.



11.4.2 Rekommendation förebyggande behandling

Det finns för närvarande ingen förebyggande behandling att ge. Vid stigande EBV-DNA kan så kallad ”pre-emptive” behandling initieras med rituximab. Detta sker enligt lokala rutiner efter en individuell bedömning.

11.4.3 Uppföljning

EBV-DNA monitoreras inte rutinmässigt vid kronisk GvHD, men ett individuellt ställningstagande kan behövas för t.ex. patienter med överlap-GvHD. Patienter med EBV-infektion som behövt rituximabbehandling efter allo-HSCT monitoreras i 2 månader efter senaste rituximabdosen, minst var 14:e dag, för EBV-DNA.

Vid symtom som ger misstanke om EBV-infektion bör man vara frikostig med provtagning.

11.5 Pneumocystis jiroveci

11.5.1 Bakgrund

Pneumocystis jiroveci är en encellig svamp som orsakar pneumoni (PJP) hos 5–37 % av allo-HSCT-patienter utan profylax. I en registerstudie från 2005–2015 var incidensen 0,63 % med profylax. Tiden till insjuknande varierade, från under 1 vecka till mer än 1 år efter transplantationen. Nästan en fjärdedel insjuknade sent, och median var 342 dagar (279–587). Av de som insjuknade i PJP var dödligheten nästan 7 gånger högre jämfört med de patienter som, i den matchade kontrollgruppen, inte fick PJP [73]. Riskfaktorer för PJP är bl.a.

- lymfopeni
- GvHD
- annan GvHD-profylax än takrolimus och metotrexat
- behandling med steroider
- behandling med alemtuzumab
- behandling med anti-tymocytglobulin.

11.5.2 Rekommendation förebyggande behandling

Trimetoprim och sulfametoxazol (TMP/SMX) har visat signifikant bättre effekt än övriga profylaxregimer. Patienter med kronisk GvHD som sätts in på systemisk behandling rekommenderas profylax.

Doseringsrekommendationerna varierar men vanligast är 160/800 mg tre gånger i veckan alternativt 80/400 mg 1 gång dagligen. Vid överkänslighet mot TMP/STX ges i första hand pentamidininhalation 300 mg en gång i månaden och som andra alternativ atovakvon 750 mg 2 ggr dagligen (observera att det ska tas med mat) [74, 75].

11.5.3 Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling

Det saknas studier och internationella riktlinjer för uppföljning och utsättning, men många rekommenderar fortsatt profylax så länge immunsuppressiv behandling fortgår och tills immunrekonstitution skett, inkluderande åtminstone $CD4 > 200-300 \times 10^6/L$, vilket man har extrapolerat från studier på hivpatienter.

11.6 Invasiva svampinfektioner

11.6.1 Bakgrund

Risken för invasiv svampinfektion ökar vid behandling av svår kronisk GvHD [76]. Behandlingar med kombinationer av immunsuppressiva preparat, inkluderande steroider, eller enbart högdos steroider, medför högst risk för olika typer av svampinfektioner. Profylax rekommenderas vid dessa behandlingar och bör täcka både jästsvamp såsom candida och mögelsvamp såsom aspergillus. Även vid tidigare genomgången och behandlad invasiv svampinfektion rekommenderas profylax i samband med systemisk behandling mot kronisk GvHD.

11.6.2 Rekommendation förebyggande behandling

Posakonazol 300 mg/dag rekommenderas för patienter med kronisk GvHD som behandlas med kombinerad immunsuppression, inkluderande steroider (motsvarande prednisolon $> 15-25$ mg/dag beroende på patientvikt, i över 2 veckor), alternativt med högdos prednisolon under längre tid [77, 78]. Profylax bör också ges till patienter som tidigare behandlats för invasiv svampinfektion (sekundärprofylax), oavsett typ och dosering av nu pågående immunsuppression. Valet av läkemedelsprofylax kan behöva individualiseras.



11.6.3 Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling

Profylax fortgår tills immunsuppressionen reducerats, och tills steroiddosen är åtminstone under cirka 15 mg prednisolon dagligen. Behandlingstiden kan behöva individualiseras, t.ex. vid immunsuppressiv behandling med flera läkemedel.

Vid sekundärprofylax rekommenderas att diskutera behandlingstiden med en infektionsspecialist.

11.7 Antibiotikaprofylax, bakteriella infektioner

11.7.1 Bakgrund

Kronisk GvHD är associerad med en funktionell hyposplenism, vilket ökar risken för bakteriella infektioner av kapslade bakterier såsom pneumokocker. I en multicentergenomgång fann man en ettårsincidens av invasiv pneumokockinfektion på 0,8 % hos patienter som genomgått allo-HSCT och 2 % hos patienter med kronisk GvHD [79]. En femtedel av alla registrerade invasiva pneumokockinfektioner ledde till döden. I en prospektiv befolkningsbaserad observationsstudie sågs en 30 gånger högre risk att drabbas av invasiv pneumokockinfektion bland stamcellstransplanterade jämfört med övriga befolkningen [80].

11.7.2 Rekommendation förebyggande behandling

Vaccination med konjugerat vaccin (PcV) är grundpelaren i profylax mot pneumokocker. I dag bör PcV20 användas, enligt Folkhälsomyndighetens rekommendationer. I övrigt bör varje transplantationscenters rekommendation för vaccination följas. I många internationella riktlinjer rekommenderas även antibakteriell profylax som skydd mot pneumokocker, särskilt innan pneumokockvaccination har hunnit ges. Penicillin-V är det mest dokumenterade antibiotikumet när det gäller profylax mot pneumokocker. Sannolikt ger även TMP/STX, som ges som profylax mot pneumocystis, ett visst skydd mot kapslade bakterier såsom pneumokocker, särskilt med en daglig dos. Evidensen bakom denna rekommendation är dock svag för båda läkemedlen. Man får för varje patient ta ställning till indikationen för antibakteriell profylax, utifrån faktorer såsom låga nivåer av immunglobulin G (IgG), tidigare svåra pneumokockinfektioner, omgivningsfaktorer och tidpunkt för pneumokockvaccination.

11.7.3 Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling

Om patienten får antibakteriell profylax mot pneumokocker bör behandlingen fortsätta så länge immunsupprimerande behandling för kronisk GvHD pågår och tills patienten vaccinerats mot pneumokocker. En individuell bedömning kan behöva göras om patienten t.ex. är splenektomerad eller har genomgått svåra pneumokockinfektioner.

11.8 Bakteriella infektioner och IgG-brist

11.8.1 Bakgrund

Patienter som genomgått allo-HSCT har defekter i det humoral immunförsvaret och nedsatt IgG-produktion i flera månader efter transplantationen, och ännu längre om de har kronisk GvHD. IgG-brist ökar risken för bakteriella infektioner, framför allt luftvägsinfektioner och infektioner orsakade av kapslade bakterier, och vid låga IgG-nivåer i kombination med frekventa infektioner kan det finnas indikation för immunglobulinbehandling. Det finns däremot inget vetenskapligt stöd för att rutinmässigt ge immunglobulinbehandling vid IgG-brist, om patienten inte har infektionsproblematik [81].

Sveriges läkares intresseförening för primär immunbrist (SLIPI) har utarbetat nationella evidensbaserade riktlinjer för handläggning av immunbristtillstånd, omfattande ett avsnitt med rekommendationer vid sekundär immunglobulinbrist såsom vid allo-HSCT. Det saknas prospektiva kontrollerade studier på IgG-brist specifikt vid kronisk GvHD, och de följande rekommendationerna grundar sig därför på SLIPI:s riktlinjer för immunglobulinbehandling vid sekundär IgG-brist. Det finns ingen evidens för rutinmässig gammaglobulinsubstitution utan behandlingsbeslut ska baseras på en individuell bedömning.

11.8.2 Rekommendation förebyggande behandling

Vid svår kronisk GvHD som kräver systemisk immunsuppression och totala s-IgG < 3 g/L rekommenderas immunglobulinbehandling.

För patienter med totalt s-IgG < 4 g/L bör immunglobulinbehandling övervägas, framför allt i kombination med upprepade eller svåra bakteriella infektioner.



Tecken på lungsjukdom, lungskada eller multifaktoriell immundysfunktion vid kronisk GvHD stärker indikationen för substitutionsbehandling.

11.8.3 Behandlingsrekommendation

- Subkutant immunglobulin (SCIG) 100 mg/kg kroppsvikt och vecka
- Faciliterad SCIG 400 mg/kg var 3–4:e vecka
- Intravenöst immunglobulin (IVIG) 400 mg/kg var 3–4:e vecka

11.8.4 Uppföljning och utsättande av förebyggande behandling

Utvärdering sker efter 6–12 månader. Behandlingens syfte är att uppnå infektionsfrihet och ett IgG-dalvärde om minst 6 g/L.

Cirka 12–18 månader efter insatt behandling bör man överväga uppehåll eller utsättning.

11.9 Toxoplasma

11.9.1 Bakgrund

Reaktivering av toxoplasma sker i princip alltid inom de första 6 månaderna efter allo-HSCT, vilket motiverar primär profylax med trimsulfa till IgG-positiva patienter. Det finns däremot inga studier som talar för behov av profylax vid kronisk GvHD [82].

11.9.2 Rekommendation förebyggande behandling

Det finns inga studier som talar för att patienter med kronisk GvHD behöver behandling för att förebygga toxoplasmainfektion. Dock står många av dessa patienter på PJP-profylax (notera att det finns skillnad i dosering: TMP/SMX 160/800 1 gång dagligen vid profylax mot toxoplasma). Vid intolerans mot TMP/SMX konsulteras infektionsläkare.

11.9.3 Uppföljning

Ingen specifik uppföljning behövs.

11.10 Hepatit B

Patienter med genomgången hepatit B-infektion bör ha identifierats redan före allo-HSCT för insättning på antiviral profylax. Denna profylax bör fortlöpa i 12–18 månader efter att all immunsuppressiv behandling har satts ut, inklusive immunsuppressiv behandling för kronisk GvHD. Patienten bör vaccineras mot HBV före utsättning och monitoreras för HBV-DNA [83] åtminstone var 3:e månad i minst 18 månader.

11.11 Vaccinationer

Patienter med kronisk GvHD ska vaccineras enligt transplantationscentrumets riktlinjer. Av denna anledning tas detta endast översiktligt upp här, med tyngdpunkt på vad som bör noteras speciellt för patienter med kronisk GvHD och pågående systemisk behandling.

- Pneumokockvaccination ges enligt transplantationscentrets riktlinjer. Observera att PcV20 rekommenderas som 4:e dos för patienter med kronisk GvHD (ges ofta 1 år efter transplantationen).
- Influensavaccination bör ges varje år.
- Covid-19-vaccination ges enligt Folkhälsomyndighetens och EBMT:s rekommendation. Flera studier har visat att vaccination med mRNA-vaccin innebär cirka 5 % risk för att utlösa eller försämra existerande GvHD. Beslut om vaccination måste därför fattas individuellt där nyttan vägs mot risken och med hänsyn till det epidemiologiska läget [84].
- Levande vacciner är kontraindicerade under pågående systemisk immunsuppressiv behandling.

KAPITEL 12

Referenser

- 1 Hildebrandt GC, Fazekas T, Lawitschka A, Bertz H, Greinix H, Halter J, et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD: report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(10):1283-95.
- 2 Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, 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 Haematol.* 2020;7(2):e157-e67.
- 3 Grube M, Holler E, Weber D, Holler B, Herr W, Wolff D. Risk Factors and Outcome of Chronic Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation-Results from a Single-Center Observational Study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(10):1781-91.
- 4 Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, Lee SJ, Kiem HP, Petersdorf EW, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. *Blood.* 2011;117(11):3214-9.
- 5 Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, Pinal-Fernandez I, Schmalzing M, Distler JHW, et al. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(8):426-45.
- 6 Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, Socie G, Wingard JR, Lee SJ, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2005;11(12):945-56.
- 7 Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, Williams KM, Wolff D, Cowen EW, 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;21(3):389-401.e1.
- 8 Zeiser R, Polverelli N, Ram R, Hashmi SK, Chakraverty R, Middeke JM, et al. Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med.* 2021;385(3):228-38.
- 9 Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020;104(5):361-75.

- 10 Miklos D, Cutler CS, Arora M, Waller EK, Jagasia M, Pusic I, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood*. 2017;130(21):2243-50.
- 11 Saidu NEB, Bonini C, Dickinson A, Grce M, Inngjerdigen M, Koehl U, et al. New Approaches for the Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease: Current Status and Future Directions. *Front Immunol*. 2020;11:578314.
- 12 Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers MED, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 2005;105(10):3802-11.
- 13 Strong Rodrigues K, Oliveira-Ribeiro C, de Abreu Fiuza Gomes S, Knobler R. Cutaneous Graft-Versus-Host Disease: Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(1):33-50.
- 14 Dignan FL, Scarisbrick JJ, Cornish J, Clark A, Amrolia P, Jackson G, et al. Organ-specific management and supportive care in chronic graft-versus-host disease. *Br J Haematol*. 2012;158(1):62-78.
- 15 Hillen U, Häusermann P, Massi D, Janin A, Wolff D, Lawitschka A, et al. Consensus on performing skin biopsies, laboratory workup, evaluation of tissue samples and reporting of the results in patients with suspected cutaneous graft-versus-host disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(5):948-54.
- 16 Kavand S, Lehman JS, Hashmi S, Gibson LE, El-Azhary RA. Cutaneous manifestations of graft-versus-host disease: role of the dermatologist. *Int J Dermatol*. 2017;56(2):131-40.
- 17 Malik MI, Litzow M, Hogan W, Patnaik M, Murad MH, Prokop LJ, et al. Extracorporeal photopheresis for chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood Res*. 2014;49(2):100-6.
- 18 Kim YJ, Lee GH, Kwong BY, Martires KJ. Evidence-based, Skin-directed Treatments for Cutaneous Chronic Graft-versus-host Disease. *Cureus*. 2019;11(12):e6462.
- 19 Bassim CW, Fassil H, Mays JW, Edwards D, Baird K, Steinberg SM, et al. Oral disease profiles in chronic graft versus host disease. *J Dent Res*. 2015;94(4):547-54.
- 20 Fall-Dickson JM, Pavletic SZ, Mays JW, Schubert MM. Oral Complications of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2019;2019(53).
- 21 Curtis RE, Metayer C, Rizzo JD, Socié G, Sobocinski KA, Flowers ME, et al. Impact of chronic GVHD therapy on the development of squamous-cell cancers after hematopoietic stem-cell transplantation: an international case-control study. *Blood*. 2005;105(10):3802-11.
- 22 Khan FM, Sy S, Louie P, Ugarte-Torres A, Berka N, Sinclair GD, et al. Genomic instability after allogeneic hematopoietic cell transplantation is frequent in oral mucosa, particularly in patients with a history of chronic graft-versus-host disease, and rare in nasal mucosa. *Blood*. 2010;116(10):1803-6.

- 23 Garming-Legert K, Remberger M, Ringdén O, Hassan M, Dahllöf G. Long-term salivary function after conditioning with busulfan, fractionated or single-dose TBI. *Oral Dis.* 2011;17(7):670-6.
- 24 Lee SJ, Wolff D, Kitko C, Koreth J, Inamoto Y, Jagasia M, et al. Measuring therapeutic response in chronic graft-versus-host disease. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: IV. The 2014 Response Criteria Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(6):984-99.
- 25 Fantozzi PJ, Treister N, Shekar R, Woo SB, Villa A. Intralesional triamcinolone acetonide therapy for inflammatory oral ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;128(5):485-90.
- 26 Mawardi H, Stevenson K, Gokani B, Soiffer R, Treister N. Combined topical dexamethasone/tacrolimus therapy for management of oral chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(6):1062-7.
- 27 Pathak M, Diep PP, Lai X, Brinch L, Ruud E, Drolsum L. Ocular findings and ocular graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation without total body irradiation. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):863-72.
- 28 Giannaccare G, Pellegrini M, Bernabei F, Scorcia V, Campos E. Ocular surface system alterations in ocular graft-versus-host disease: all the pieces of the complex puzzle. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(7):1341-51.
- 29 Abud TB, Amparo F, Saboo US, Di Zazzo A, Dohlman TH, Ciolino JB, et al. A Clinical Trial Comparing the Safety and Efficacy of Topical Tacrolimus versus Methylprednisolone in Ocular Graft-versus-Host Disease. *Ophthalmology.* 2016;123(7):1449-57.
- 30 Sun YC, Inamoto Y, Wang RK, Lee SJ, Hung KF, Shen TT. The disposable bandage soft contact lenses therapy and anterior segment optical coherence tomography for management of ocular graft-versus-host disease. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):271.
- 31 Bligdon SM, Colarusso BA, Ganjei AY, Kwok A, Luo ZK, Brocks D. Scleral Lens and Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem Utilization in Ocular Graft-versus-Host Disease: A Survey Study. *Clin Ophthalmol.* 2021;15:4829-38.
- 32 Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2(2):Cd009327.
- 33 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(6):1977-83.
- 34 Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2167-79.
- 35 Matsukuma KE, Wei D, Sun K, Ramsamooj R, Chen M. Diagnosis and differential diagnosis of hepatic graft versus host disease (GVHD). *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(Suppl 1):S21-31.

- 36 McDonald GB. Hepatobiliary complications of hematopoietic cell transplantation, 40 years on. *Hepatology*. 2010;51(4):1450-60.
- 37 Quaglia A, Duarte R, Patch D, Ngianga-Bakwin K, Dhillon AP. Histopathology of graft versus host disease of the liver. *Histopathology*. 2007;50(6):727-38.
- 38 McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver. *Blood*. 2016;127(12):1544-50.
- 39 Fried RH, Murakami CS, Fisher LD, Willson RA, Sullivan KM, McDonald GB. Ursodeoxycholic acid treatment of refractory chronic graft-versus-host disease of the liver. *Ann Intern Med*. 1992;116(8):624-9.
- 40 Phatak TD, Maldjian PD. Progressive Bronchiectasis as a Manifestation of Chronic Graft Versus Host Disease Following Bone Marrow Transplantation. *Radiol Case Rep*. 2008;3(1):137.
- 41 Carreras E. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies,. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Cham (CH): Springer Copyright 2019, The Editor(s) (if applicable) and The Author(s). 2019.
- 42 Duarte RF, Greinix H, Rabin B, Mitchell SA, Basak G, Wolff D, et al. Uptake and use of recommendations for the diagnosis, severity scoring and management of chronic GVHD: an international survey of the EBMT-NCI Chronic GVHD Task Force. *Bone Marrow Transplant*. 2014;49(1):49-54.
- 43 Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, Khalid M, Williams KM, Hashmi SK. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(3):383-92.
- 44 Williams KM, Cheng GS, Pusic I, Jagasia M, Burns L, Ho VT, et al. Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(4):710-6.
- 45 Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, Wolff D, Levine JE, Schultz KR, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1401-15.
- 46 Kitko CL, Pidala J, Schoemans HM, Lawitschka A, Flowers ME, Cowen EW, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(7):545-57.
- 47 Holm AM, Rüse GC, Hansson L, Brinch L, Bjørtuft O, Iversen M, et al. Lung transplantation for bronchiolitis obliterans syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(5):703-7.

- 48 Greer M, Berastegui C, Jaksch P, Benden C, Aubert J, Roux A, et al. Lung transplantation after allogeneic stem cell transplantation: a pan-European experience. *Eur Respir J*. 2018;51(2).
- 49 Kliman DS, Kotecha SR, Abelson DC, Snell GI, Glanville AR, Ma DDF. Favorable Outcome of Lung Transplantation for Severe Pulmonary Graft Versus Host Disease: An Australian Multicenter Case Series. *Transplantation*. 2019;103(12):2602-7.
- 50 Weill D, Benden C, Corris PA, Dark JH, Davis RD, Keshavjee S, et al. A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2015;34(1):1-15.
- 51 Riise G, Magnusson J, Larsson H, Hansson L, Ingemansson R, Dellgren G. [Lungtransplantation in Sweden - over 1 200 patients transplanted since 1990]. *Lakartidningen*. 2020;117.
- 52 Smith Knutsson E, Björk Y, Broman AK, Helström L, Nicklasson M, Brune M, et al. A prospective study of female genital chronic graft-versus-host disease symptoms, signs, diagnosis and treatment. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97(9):1122-9.
- 53 Mohty M, Apperley JF. Long-term physiological side effects after allogeneic bone marrow transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:229-36.
- 54 Smith Knutsson E, Nicklasson M, Björk Y, Stenberg K, Sundfeldt K, Brune M. Late follow-up of genital and ophthalmologic chronic graft-vs-host disease in females after allogeneic stem cell transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022;101(3):364-73.
- 55 Rizzo JD, Curtis RE, Socié G, Sobocinski KA, Gilbert E, Landgren O, et al. Solid cancers after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2009;113(5):1175-83.
- 56 Savani BN, Stratton P, Shenoy A, Kozanas E, Goodman S, Barrett AJ. Increased risk of cervical dysplasia in long-term survivors of allogeneic stem cell transplantation--implications for screening and HPV vaccination. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(9):1072-5.
- 57 Ohtsuki M, Morimoto H, Nakagawa H. Tacrolimus ointment for the treatment of adult and pediatric atopic dermatitis: Review on safety and benefits. *J Dermatol*. 2018;45(8):936-42.
- 58 Smith Knutsson E, Björk Y, Broman AK, Helström L, Levin Jakobsen AM, Nilsson O, et al. Genital chronic graft-versus-host disease in females: a cross-sectional study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(6):806-11.
- 59 Stratton P, Turner ML, Childs R, Barrett J, Bishop M, Wayne AS, et al. Vulvovaginal chronic graft-versus-host disease with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Obstet Gynecol*. 2007;110(5):1041-9.
- 60 Phelan R, Im A, Hunter RL, Inamoto Y, Lupo-Stanghellini MT, Rovo A, et al. Male-Specific Late Effects in Adult Hematopoietic Cell Transplantation Recipients: A Systematic Review from the Late Effects and Quality of Life Working Committee of the Center for International

- Blood and Marrow Transplant Research and Transplant Complications Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022;28(6):335.e1-.e17.
- 61 Mueller SM, Haeusermann P, Rovó A, Halter JP, Passweg J, Itin P, et al. Genital chronic GVHD in men after hematopoietic stem cell transplantation: a single-center cross-sectional analysis of 155 patients. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(11):1574-80.
- 62 Bhatia S, Armenian SH, Landier W. How I monitor long-term and late effects after blood or marrow transplantation. *Blood.* 2017;130(11):1302-14.
- 63 Nylander E, Wahlin YB, Lundskog B, Wahlin A. Genital graft-versus-host disease in a male following allogeneic stem cell transplantation. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(4):367-8.
- 64 Grigg AP, Underhill C, Russell J, Sale G. Peyronie's disease as a complication of chronic graft versus host disease. *Hematology.* 2002;7(3):165-8.
- 65 Jain NA, Venkatesan K, Anandi P, Ito S, Kumar D, Lu K, et al. A Rare Consequence of Chronic Graft Versus Host Disease - Peyronie's Disease. *Arch Cancer Res.* 2015;3(2).
- 66 Kami M, Kanda Y, Sasaki M, Takeda N, Tanaka Y, Saito T, et al. Phimosis as a manifestation of chronic graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998;21(7):721-3.
- 67 Hamilton BK, Goje O, Savani BN, Majhail NS, Stratton P. Clinical management of genital chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(6):803-10.
- 68 Ramachandran V, Kolli SS, Strowd LC. Review of Graft-Versus-Host Disease. *Dermatol Clin.* 2019;37(4):569-82.
- 69 Shimoni A, Shem-Tov N, Chetrit A, Volchek Y, Tallis E, Avigdor A, et al. Secondary malignancies after allogeneic stem-cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning; the incidence is not reduced. *Leukemia.* 2013;27(4):829-35.
- 70 Thomas LJ, Shim TN, Borysiewicz C, Dinneen M, Fawcett H, Roy A, et al. Male genital lichen sclerosus in recipients of bone marrow transplants. *Clin Exp Dermatol.* 2016;41(5):495-7.
- 71 Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* 2019;19(8):e260-e72.
- 72 Styczynski J, Gil L, Tridello G, Ljungman P, Donnelly JP, van der Velden W, et al. Response to rituximab-based therapy and risk factor analysis in Epstein Barr Virus-related lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplant in children and adults: a study from the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2013;57(6):794-802.

- 73 Williams KM, Ahn KW, Chen M, Aljurf MD, Agwu AL, Chen AR, et al. The incidence, mortality and timing of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia after hematopoietic cell transplantation: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(4):573-80.
- 74 Classen AY, Henze L, von Lilienfeld-Toal M, Maschmeyer G, Sandherr M, Graeff LD, et al. Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematologic malignancies and solid tumors: 2020 updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO/DGHO). *Ann Hematol.* 2021;100(6):1603-20.
- 75 Maertens J, Cesaro S, Maschmeyer G, Einsele H, Donnelly JP, Alanio A, et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(9):2397-404.
- 76 Rubinstein SM, Culos KA, Savani B, Satyanarayana G. Foiling fungal disease post hematopoietic cell transplant: review of prophylactic strategies. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(2):123-8.
- 77 Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, Duarte RF, Kibbler CC, Ljungman P, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(12):3221-30.
- 78 Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med.* 2007;356(4):335-47.
- 79 Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, et al. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol.* 2002;117(2):444-50.
- 80 Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, et al. Invasive pneumococcal disease in adult hematopoietic stem cell transplant recipients: a decade of prospective population-based surveillance. *Bone Marrow Transplant.* 2008;41(8):743-7.
- 81 Raanani P, Gafter-Gvili A, Paul M, Ben-Bassat I, Leibovici L, Shpilberg O. Immunoglobulin prophylaxis in hematological malignancies and hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(4):Cd006501.
- 82 Martino R, Bretagne S, Einsele H, Maertens J, Ullmann AJ, Parody R, et al. Early detection of *Toxoplasma* infection by molecular monitoring of *Toxoplasma gondii* in peripheral blood samples after allogeneic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2005;40(1):67-78.
- 83 Mallet V, van Bömmel F, Doerig C, Pischke S, Hermine O, Locasciulli A, et al. Management of viral hepatitis in patients with haematological malignancy and in patients undergoing haemopoietic stem cell transplantation: recommendations of the 5th European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-5). *Lancet Infect Dis.* 2016;16(5):606-17.

- 84 Cesaro S, Ljungman P, Mikulska M, Hirsch HH, von Lilienfeld-Toal M, Cordonnier C, et al. Recommendations for the management of COVID-19 in patients with haematological malignancies or haematopoietic cell transplantation, from the 2021 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 9). *Leukemia*. 2022;36(6):1467-80.



KAPITEL 13

Arbetsgruppen

Alicja Markuszewska-Kuczynska, överläkare, PO CAST (Cellterapi och allogen stamcellstransplantation), Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge

Anna Bergendahl Sandstedt, **ordförande**, överläkare, Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset Linköping

Anna Thunström Salzer, specialitläkare vid hematologisektionen, Cancercentrum, Norrlands universitetssjukhus

Anna von Feilitzen, specialitläkare, Verksamhet Hud- och könssjukvård Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Beata Tomaszewska-Toporska, överläkare, Hematologi, onkologi, strålfysik, SUS, Lund

Cecilia Kärrberg, med.dr., överläkare, regional processägare särskild gynekologisk dysplasi, Kvinnosjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Elisabet Nylander, professor, överläkare, Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin, Dermatologi och venereologi, Umeå universitet

Emma Nivenius, med.dr., överläkare, S:t Eriks Ögonsjukhus, Stockholm

Erika Karlsson, dietist, Hematologiska kliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Eva Smith Knutsson, med.dr., f.d. överläkare, Kvinnokliniken, Norra Älvsborgs Länssjukhus, Trollhättan

Fredrik Rorsman, med.dr., Magtarmkliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Hallgerdur Lind Kristjansdottir, med.dr., överläkare, Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

Hanns-Ulrich Marschall, Institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet

Helene Hallböök, med.dr., överläkare, Sektionen för hematologi, Akademiska Sjukhuset, Uppsala

Hillevi Larsson, med.dr., överläkare, Lungmedicin, SUS, Lund

Joanna von Hofsten, överläkare, Ögonkliniken Hallands sjukhus, Halmstad

Karin Garming Legert, med.dr., övertandläkare, specialist Orofacial medicin. Karolinska Institutet, Stockholm

Maria Westin, övertandläkare, specialist i Orofacial medicin, Odontologen, Göteborg

Mattias Lorentzon, professor, överläkare, Enheten för geriatrik, Sahlgrenska Universitetssjukhuset/Mölnåls sjukhus, Göteborg

Mikael Lisak, med.dr., överläkare, Sektionen för hematologi och koagulation, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg

Mårten Werner, docent, överläkare, Gastrosektionen, medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå

Petra Tunbäck, docent, överläkare, Hud- och könssjukvård, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Rikard Svernlöv, överläkare, Magtarmkliniken, Universitetssjukhuset i Linköping

Victor Tollemar, tandläkare, Orofacial medicin, med.dr., Karolinska Institutet, Stockholm

13.1 Stöddokumentets förankring

Stöddokumentet har utarbetats på uppdrag av RCC:s samverkansgrupp, vilken utsett Anna Bergendahl Sandstedt till arbetsgruppens ordförande.

Remissversionen av stöddokumentet har publicerats öppet på cancercentrum.se. Remissversionen har gått till regionernas linjeorganisationer för kommentarer om organisatoriska och ekonomiska konsekvenser av stöddokumentet samt till specialist-, professions- och patientföreningar för övriga synpunkter på innehållet. Under remissrundan har nedan listade organisationer lämnat synpunkter på stöddokumentets innehåll. Utöver dessa



har svar inkommit från läkemedelsföretag, enskilda kliniker och enskilda företrädare för patienter och profession.

- Nationella primärvårdsrådet
- NPO Tandvård
- RPO Rehabilitering habilitering och försäkringsmedicin Stockholm Gotland
- Svensk Förening för Hematologi
- Svensk sjuksköterskeförening Sjuksköterskor i cancervård
- Svenska BMT-gruppen
- TLV
- Region Halland
- Region Kronoberg
- Region Skåne, AKO-Skåne
- Region Västmanland
- Region Örebro län
- Region Stockholm
- Region Uppsala
- Region Värmland
- Västra Götalandsregionen

Efter sammanställning av de inkomna synpunkterna, och revidering som följd av den, har vårdprogrammet bearbetats och godkänts av vårdprogramgruppen och fastställts av RCC i samverkan.

BILAGA 1

Blanketter för tandvårdsbidrag

Patienter med kronisk oral GvHD bör få

- [läkarintyg \(SOSFS 2012:16\) för särskilt tandvårdsbidrag till förebyggande tandvårdsåtgärder](#). Här noteras
 - pågående långvarig behandling som har muntorrhet som biverkning enligt FASS (komplettering under punkt 3.1)
 - strålbehandling (om patienten helkroppsbestrålats)
 - immunsuppression pga. behandling med cytostatika (komplettering under punkt 3.2).
- [läkarintyg \(SOSFS 2012:17\) vid långvarig sjukdom eller funktionsnedsättning](#). Här noteras
 - sklerodermi (om sådan finns) – komplettering under punkt 3.7
 - orofacial funktionsnedsättning (om gapet är minskat) – komplettering under punkt 3.8.



Regionala cancercentrum – regionernas nationella samverkan inom cancervården.
Med patienter och närstående för hela människan, i dagens och framtidens cancervård.
www.cancercentrum.se