

Akut GvHD, gradering och behandling av vuxen patient, HEM 13533

Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Gradering.....	3
Behandling av akut GVHD.....	4
Initial behandling.....	4
Grad I – Ej indikation för systemiska högdossteroider	4
Grad II	4
Grad III-IV (första linjens behandling).....	4
GRAD III-IV (andra linjens behandling)	5
Definition steroidrefraktär/beroende akut GVHD.....	5
Andra linjens behandling aGvHD Grad III-IV:	5
Referenser	5
Dokumenthistorik	6

Syfte och omfattning

Omfattar vuxna patienter och syftar till att beskriva gradering och behandlingsriktlinjer för vuxna patienter med **akut** GvHD vid HEM.

För kronisk GvHD, se [Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxna patient, läk HEM 13534](#).

För barn, se [GvH akut och kronisk, barn 18482](#).

Läkemedel benämns med generika samt ev. föreslaget produktnamn med ® inom parentes.

Termer och förkortningar

aGvHD	akut Graft versus Host Disease
CyA	Cyklosporin A
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extracorporal fotoferes
GI	Gastrointestinal
MMF	Mykofenolatmofetil

(nästa sida: Gradering)

Gradering

Gradering av akut GVHD enligt Glucksberg (Bone Marrow Transplant. 1995 Jun;15(6):825-8)

Fastställ stadium av akut GVHD i varje drabbat organ:

ORGAN	STADIUM			
	1	2	3	4
Hud (makulopapulärt utslag, utbredning i % av kroppsytan)	<25%	25 - 50%	>50% eller generaliserad erythrodermi	Generaliserad erythrodermi med blåsbildning och hudavlossning
Lever (bilirubin $\mu\text{mol/L}$) ₍₁₎	34 - 50	51 - 102	103 - 255	> 255
Tarm (dygnsvolym diarré)	>30mL/kg eller >500mL ₍₂₎	>60mL/kg eller >1000mL	>90mL/kg eller >1500mL	>2000mL/dygn eller svår buksmärta med eller utan ileus

(1) Nedreglera ett steg om det finns ytterligare orsak till förhöjt bilirubin

(2) Långdraget illamående samt PAD-verifierad GVHD i magsäck eller duodenum räknas som stadium 1

Fastställ GVHD-grad enligt:

GRAD	KRITERIUM
I	Enbart hud stadium 1 eller 2 (ingen lever eller tarm GVHD)
II	Max stadium 1 i lever/tarm, max stadium 3 i hud
III	Max stadium 4 i lever, max stadium 3 i övriga organ
IV	Stadium 4 i hud eller tarm, ECOG/WHO performance status 4 eller Karnofsky <30%

En app som hjälpmedel för fastställande av akut GVHD-grad finns tillgänglig för nedladdning på:

<http://www.qxmd.com/>

Online kalkylator tillgänglig på https://qxmd.com/calculate/calculator_105/acute-gvhd-grading

Behandling av akut GVHD

Överväg inklusion i lämplig studie.

Prov för CyA-koncentration heter B-Ciklosporin i Cosmic.

Initial behandling

Grad I – Ej indikation för systemiska högdossteroider

- Optimera plasmakoncentration av calcineurinhämmare, vanligen Cyklosporin A (Sandimmun®), vanligen rekommenderad målkoncentration 150–200 µg/l.
- Behandling i första hand med steroidinnehållande kräm/salva av huden.
 - Kropp: Betametason (Betnovat®) för långtidsbehandling eller Klobetasol (Dermovat®) eller Ovixan (Mometasonfuroat) i 3–12 veckor, samtliga nedtrappas.
 - Ansikte: Hydrokortison (mild glukokortikoid, utan tidsbegränsning) eller Klobetason (Emovat®) (medelstark glukokortikoid) för långtidsbehandling upp till 12 månader.

Grad II

- Prednisolon (alt. Metylprednisolon) 1 mg/kg (per oralt eller intravenöst)
- Optimera plasmakoncentration av calcineurinhämmare, vanligen Cyklosporin A (Sandimmun®) med rekommenderad målkoncentration 150–200 µg/l.
- Återinsätt calcineurinhämmare om de hunnit sättas ut (målkoncentration 150–200 µg/l).
- Komplettera med lokalbehandling:
 - lokala steroider om hud GvHD
 - Budesonid (Budenofalk®, Entocort®) 3 mg 3x1 om GI-engagemang
 - steroidinnehållande munsköljmedel (t ex Klobetasol APL munhålelge 0,025 %, 2–5 ml x 2–3, nedtrappas, skall ej sväljas) vid munslemhinneengagemang

Grad III-IV (första linjens behandling)

- Metylprednisolon 2 mg/kg (intravenöst), delas i två dagliga doser.
- Optimera plasmakoncentration av calcineurinhämmare, vanligen Cyklosporin A (Sandimmun®), överväg övergång till intravenös administration om diarréer. Rekommenderad målkoncentration 150–200 µg/l.
- Återinsätt calcineurinhämmare om de hunnit sättas ut (målkoncentration 150–200 µg/l).
- Komplettera med lokalbehandling:
 - lokala steroider om hud GvHD
 - Budesonid (Budenofalk®, Entocort®) 3 mg 3x1 om GI-engagemang
 - steroidinnehållande munsköljmedel (t ex Klobetasol munhålelge 0,025 %, 2–5 ml x 2–3, nedtrappas, skall ej sväljas) vid munslemhinneengagemang

Nedtrappning av steroider bör påbörjas efter att GvHD symtom är under god kontroll och inleds med en halvering av dosen, vilket vanligen kan ske efter 7–14 dagar. Därefter föreslås fortsatt nedtrappning med 0,2 mg/kg/dag var 5–7 dag. Efter att 20–30 mg nåtts bör en mer långsam nedtrappning ske där tempo bestäms av symtomregress.

GRAD III-IV (andra linjens behandling)

Definition steroidrefraktär/beroende akut GVHD

- Progression inom 3–5 dagar efter start av behandling
- Inkomplett respons efter 7–14 dagars behandling
- Återkomst av symtom efter initial steroidnedtrappning (steroidberoende GVHD)

Indikation för andra linjens behandling finns då steroidrefraktär/beroende akut GVHD föreligger.

Andra linjens behandling aGvHD Grad III-IV:

Vanligen kvarstår patienten på steroider och CyA då tillägg ges av 2a linjens behandling. Alternativt görs byte av CyA till ett av nedanstående preparat (fr.a. rekommenderat vid behandling med sirolimus). Flera behandlingsalternativ finns. Om svikt uppkommer kan tillägg (eller byte) göras till annat läkemedel bland andra linjens behandlingar.

- Extra-corporeal photofores, ECP (fördel; god säkerhetsprofil, ej ökad risk för infektioner eller recidiv, nackdel; för patienter med resväg, arbetsintensivt, kräver central infart). [Extracorporeal fotoforesbehandling ECP vid GvHD, läk HEM 13532](#).
- MMF (Cellcept®). Vanlig startdos Cellcept® 30 mg/kg/dag delat på två dygnsdoser. Alternativt kan 1000 mg x 2 p.o. ges till vuxna patienter. Dosreduktion om neutropeni eller GI toxicitet. Koncentrationsbestämning vanligen inte nödvändig, men bör övervägas t ex vid nedsatt njurfunktion.
- Ruxolitinib (Jakavi) upptrappad dos till vanligen 10 mg x 2. Godkänt av FDA för aGVHD (<https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>). Slutrapportering av REACH2 inväntas.
- Infliximab (Remicade®) 10 mg/kg/vecka i.v., 3–4 veckodoser beroende på svar (fördel; möjligen högre svarsfrekvens vid GI- GvHD, nackdel; sannolikt kraftfullt ökad infektionsbenägenhet)
- Övriga alternativ: Sirolimus (Rapamune®) (undvik kombination med calcineurinhämmare), Basiliximab (Simulect®), mesenchymala stamceller (alternativt som 3:e linjes behandling). Vedolizumab (Entyvio) kan övervägas, dock finns endast två studier publicerade. (Ny ref [Biol Blood Marrow Transplant](#). 2019 Apr;25(4):720-727. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.013. Epub 2018 Nov 22.)

Referenser

Alla dokument med ID-nummer finns tillgängliga via Region Uppsalas dokumentplattform DocPlus <http://publikdocplus.regionuppsala.se/> där inget annat anges. Alla dokument med ändelse HEM är skapade av sektionen för Hematologi. Länkar hämtade 2019-12-09 där inget annat anges.

Dignan FL, Clark A, Amrolia P, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of acute graft-versus-host disease. *British journal of haematology*. 2012;158(1):30-45.

[Extracorporeal fotoforesbehandling ECP vid GvHD, läk HEM 13532](#).

FDA godkännande av Ruxolitinib (2019). Hämtad från <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-ruxolitinib-acute-graft-versus-host-disease>

Fløisand Y, Lazarevic VL, Maertens J, Mattson J, Shah NN, Zachée P, Taylor A, Akbari M, Quadri S, Parfionovas A, Chen YB. Safety and Effectiveness of Vedolizumab in Patients with Steroid-Refractory Gastrointestinal Acute Graft-versus-Host-Disease: A Retrospective Record Review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr;25(4):720-727. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.11.013. Epub 2018 Nov 22.

Glucksberg H, Storb R, Fefer A et al. Clinical manifestations of graft versus host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18: 295-304.

[GvH akut och kronisk, barn 18482](#)

[Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxna patient, läk HEM 13534](#)

Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, Ballen K, Curtin PT, Cutler C, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(8):1150-63.

Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P et al. Consensus conference on acute GvHD grading. *Bone Marrow transplant* 1995; 15: 825-828.

Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, Afanasyev B, Apperley J, Bacigalupo A, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice. *Bone marrow transplantation*. 2014;49(2):168-73.

www.fass.se (sök på aktuellt läkemedelsnamn/generika)

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD483	Skapad r.t JACIE. Ersätter GvHD akut och kronisk – definition och gradering XD90. Författare: Heléne Hallböök (öl). Arbetsgrupp: Ulla Olsson-Strömberg (öl), Elisabeth Ejerblad (öl), Kristina Carlson (programansvarig, öl). Ansvarig för uppdatering är Kristina Carlson. Granskare: Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare) Kompetensansvarig: Kvalitetsutvecklare för e-post	2015-02-12
1 13533	Länk till dokumentet i Centuri.	2017-01-02
2	Information överflyttad från Centuri. Uppdaterat länkar. Granskare: se elektronisk versionshistorik from nu.	2017-02-28
3	Tillagt länk till online kalkylator för aGvHD och nya referenser. Rekommenderad målkoncentration 150-200. Munhålegel kan ges x 2-3. Tillägg rubrik Definition steroidrefraktär/beroende akut GVHD, Ruxolitinib andra linjens behandling vid grad III-IV. Vedolizumab kan övervägas.	2019-12-09