

Kronisk GvHD gradering och behandling, vuxen, HEM 13534

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Gradering.....	3
Begränsad	5
Utbredd.....	5
Behandling.....	5
Behandling av mild cGVHD	5
Systemisk behandling för moderat eller severe cGVHD (dvs. ej omfattande mild cGVHD)	5
Första linjens behandling.....	5
Andra linjens behandling	6
Övriga andra linjens behandlingar	6
Tredje linjens behandlingar	7
Övriga möjliga behandlingar där dock evidens för behandlingseffektivitet saknas eller rankas lägre ...	7
Tabell 1:	7
Referenser	8
Relaterade dokument.....	8
Litteraturreferenser	8
Dokumenthistorik	8

Obs! Innehållet ej genomgånet. Uppdatering av innehåll sker när det nationella vårdprogrammet är klart. Denna gång endast uppdaterad giltighetstid på dokumentet.

Syfte och omfattning

Detta PM gäller vuxna patienter ≥ 18 år och syftar till att beskriva gradering och behandlingsriktlinjer för vuxna patienter med **kronisk** GvHD vid HEM.

För akut GvHD, se [Akut GvHD gradering och behandling, vuxen, HEM 13533](#)

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

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

Termer och förkortningar

cGvHD	kronisk Graft versus Host Disease
CyA	Cyklosporin A
EBMT	European Blood and Marrow Transplantation
ECP	Extracorporal fotoferes
GI	Gastrointestinal
HUS	Hemolytiskt uremiskt syndrom
MMF	Mykofenolatmofetil
PUVA	Psoralen (ett ämne som ökar hudens ljuskänslighet) och lågvågigt ultraviolett ljus (UVA)
TMA	Trombotisk mikroangiopati

Se nästa sida för gradering.

Gradering

Svarighetsgrad av cGVHD ("Global assessment") enligt NIH (National Institutes of Health)

(Filipovich et al, Biol Blood Marrow Transplant 2005 Dec;11(12):945-56)

MANIFESTATION	SCORE			
	0	1	2	3
<u>WHO/ECOG Performance Status/Karnofsky</u>	0/100%	1/80-90%	2/60-70%	≥3/<60%
Hud*	Inga symptom	<18% av kroppsytan, INGA tecken till scleros	19-50% av kroppsytan ELLER yttlig scleros (möjligt att "nypa")	>50% av kroppsytan ELLER djup scleros (åtsramande, ej möjligt att "nypa") ELLER inskränkt rörlighet, sårbildning/klåda
Munhåla	Inga symptom	Milda symptom utan påverkan på födointag	Måttliga symptom som delvis påverkar födointag	Uttalade symptom med betydande påverkan på födointag
Ögon	Inga symptom	Mild torrhet (ögondroppar ≤ 3 ggr/dag) ELLER asymptomatisk keratoconjunctivitis sicca	Måttlig torrhet (ögondroppar > 3 ggr/dag), "punktala pluggar" UTAN synpåverkan	Uttalad torrhet som kräver smärtlindrande åtgärder ELLER oförmögen att arbeta ELLER försämrad syn pga keratoconjunctivitis sicca
Mage-tarm	Inga symptom	Milda symptom (dysfagi, anorexi, illamående, kräkning, buksmärta, diarré) UTAN betydande vikttnedgång (<5%)	Symptom + måttlig vikttnedgång (5-15%)	Symptom + betydande vikttnedgång >15%, kräver extra energitillägg ELLER esofagusdilatation
Lever	Normala leverprover	Förhöjt bilirubin, ALP, ASAT eller ALAT <2x ULN	Bilirubin ≥51 umol/L ELLER bilirubin/leverenz 2-5x ULN	Bilirubin eller leverenzymen >5x ULN

Lungor	Inga symptom [FEV1 >80% el. LFS 2]	Milda symptom (dyspné efter en trappa) [FEV1 60-79% el. LFS 3-5]	Måttliga symptom (dyspné vid promenad på plan mark) [FEV1 40-59% el. LFS 6-9]	Uttalade symptom (dyspné i vila, syrgaskrävande) [FEV1 <40% el. LFS 10-12]
Leder & fascior	Inga symptom	Mild stramhet armar el. ben, normal el. diskret inskränkt rörlighet som inte påverkar ADL	Stramhet armar el. ben ELLER ledkontrakturer, erytem pga fascit, måttligt inskränkt rörlighet och måttlig påverkan av ADL	Kontrakturer MED uttalat inskränkt rörlighet OCH betydande påverkan av ADL (kan ej knyta skor/slips, ej knäppa knappar/klä sig själv)
Genitalia	Inga symptom	Diskreta symptom/fynd OCH ej påverkan på förmåga t samlag OCH minimalt obehag vid gyn undersökn	Måttliga symptom/fynd OCH mild dyspareuni och/el måttligt obehag vid gyn undersökn	Uttalade symptom/fynd (strikturer, ulcerationer, sammanväxningar) och/eller uttalad smärta vid samlag el omöjligt att föra in spekulum
Övriga manifestationer**	Inga symptom	Mild funktionspåverkan	Måttlig funktionspåverkan	Uttalad funktionspåverkan

* kliniska hudmanifestationer: makulopapulärt utslag, lichen planus-liknande förändr, iktyos, hypo-hyperpigmentering, keratosis pilaris, poikilodermi, scleros, klåda, hårengagemang, nagelengagemang

** övriga manifestationer: esofagusstriktur, ascites, myasthenia gravis, polymyosit, TPK < 100 x 10⁹/L, perikard-el pleuraeffusion, nefrotiskt syndrom, perifer neuropati, eosinofili > 0.5 x 10⁹/L, koronarkärlspåverkan

Förkortningar:

ADL: Activities of daily living

LFS: Lung functions score. Procent av förväntat FEV1 och DLCO (justerat för hematokrit men inte för alveolar volym), omvandlas till ett numeriskt värde: >80% = 1; 70-79% = 2; 60-69% = 3; 50-59% = 4; 40-49% = 5; <40% = 6. LFS = FEV1 score + DLCO score (range 2-12)

ULN: Upper limit of normal (övre normalgräns)

Svårighetsgrad ("global assessment") av cGVHD bestäms enligt följande:

CGVHD SVÅRIGHETSGRAD	KRITERIUM
Mild	≤2 organ (förutom lungor) OCH maximalt score 1 i ngt organ
Måttlig	Maximalt score 2 i ngt organ ELLER ≥3 organ med maximalt score 1 ELLER lungscore 1
Uttalad/allvarlig	Score 3 i ngt organ ELLER lungscore ≥2

Historiskt har cGVHD indelats i begränsad eller utbredd

Begränsad

En eller båda:

1. lokalt hudengagemang
2. leverdysfunktion pga. GvHD

Utbredd

Antingen

1. generellt hudengagemang
eller
2. lokalt hudengagemang och/eller leverengagemang pga. GvHD

samt

3.
 - a. leverbiopsi med kronisk aggressiv hepatit, brygg nekros eller cirros
eller
 - b. ögonengagemang: Shirmer's test <5 mm
eller
 - c. engagemang av salivkörtlar eller munslemhinna i läppbiopsi
eller
 - d. engagemang av något annat organ

Behandling

Överväg inklusion i lämplig studie.

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

Behandling av mild cGVHD

Behandlingen baseras på lokalt verkande behandlingar, dvs. lokalbehandling med steroider eller calcineurinhämmare samt ev. PUVA. Se även tabell 1. Om detta inte är tillräckligt kan systemisk terapi med t ex initial dos Prednisolon 0,5 mg/kg övervägas.

Systemisk behandling för moderat eller severe cGVHD (dvs. ej omfattande mild cGVHD)

Första linjens behandling

- Prednisolon 1 mg/kg/dag
 - Bibehåll dos i 2 veckor och minska sedan med ca 0,125 mg/kg/dag per vecka till dos 0,5 mg/kg/dag nås. Varannandagsdosering kan vara gynnsam och nedtrappning sker då till 1 mg/kg varannan dag. Målsättning är att nå denna "halverade" dos efter 6-8 veckor. Därefter långsam nedtrappning beroende på klinisk respons. Vid svår cGVHD kan dosering 0,5 mg/kg/dag (alternativt 1 mg/kg varannan dag) behöva behållas 2–3 månader och total behandlingstid bli ca 12 månader eller mer.

- Överväg tillägg av lokalt verkande behandling (se även tabell 1)
 - lokala steroider för t ex hud och mun
 - Budesonid (Budenofalk®, Entocort®) 3 mg, 3 x 1 om GI-engagemang
- Calcineurinhämmare, t ex Cyklosporin A (Sandimmun®), kan användas i kombination med steroider för att erhålla en steroidsparande effekt och **bör övervägas** för samtliga patienter med individualiserad målkoncentration 50–150 µg/l
- Om en kombination av immundämpande mediciner ges bör steroider nedtrappas först, varefter andra immundämpande medel nedtrappas med dosreduktion var 2-4 vecka

Andra linjens behandling

Vid steroidrefraktär cGvHD bör andra linjens behandling påbörjas. Steroidrefraktär cGvHD kan definieras som progress under behandling med prednisolon 1 mg/kg/dag under 14 dagar eller progress vid nedtrappning av prednisolon <0,5 mg/kg/dag. Andra linjens behandling kan också övervägas vid intolerans mot (högdos) steroider.

Byte av behandling bör övervägas vid utebliven effekt efter 8-12 veckor alternativt progress trots adekvat terapi efter 4 veckor. Undantag utgör scleroderma hudförändringar där behandlingstid upp till 6 månader kan behövas innan utvärdering.

Val av behandling måste individualiseras, nedanstående kan tas i beaktande.

- Extra-corporeal photofores ECP ([Extracorporeal fotoforesbehandling ECP vid GvHD, HEM 13552](#))
 - Rekommenderat val vid cGvHD engagerande hud, munslemhinna och lever.
 - Vanligen ej primärt val som andra linjens behandling om huvudsakligt engagemang av lunga och tarm
- Rituximab (Mabthera®) 375 mg/m²/vecka i 4 veckor
 - Vid hud eller muskuloskeletal cGvHD
 - Bör övervägas vid autoimmunmedierade cytopenier
- M-Tor inhibitorer, Sirolimus (Rapamune®)
 - Andra linjens behandling, oavsett organsystem
 - Startdos 0,5 mg/dag, målkoncentration 4-8 ng/mL
 - Kliniskt signifikant interaktion med vorikonazol (Vfend®)
 - Undvik/utöva försiktighet vid kombination calcineurinhämmare (cyklosporin A) då ökad risk TMA/HUS. Överväg utsättande av cyklosporin A.
 - Lipider måste monitoreras
- Imatinib (Glivec®) 100–200 (400) mg dagligen
 - Fr.a. visad effekt vid lung GvHD (huvudsakligen mild BO) och hudengagemang med sclerodermi
 - Startdos 100-200 mg, försök kan ev. göras att trappa upp till 400 mg dagligen om vältolererat.

Övriga andra linjens behandlingar

Pentostatin (licenspreparat), Everolimus

Tredje linjens behandlingar

- ECP, Rituximab och Imatinib för annan typ av cGvHD än ovan beskriven
- MMF (Cellcept®)
- Pulsdoser steroider
- Lågdos methotrexate, veckodoser om 5-10 mg/m². Glöm ej folacin.
- Anti-TNF antikroppar kan övervägas om tarm GvHD vid ”overlap” GvHD, men ej som tredje linjens behandling för cGvHD då bevis saknas för effektivitet
- Ruxolitinib vanligen i dos 10 mg x 2 (ny ref [Biol Blood Marrow Transplant](#). 2019). Resultat av randomiserade studier väntas och kan ändra användandet

Övriga möjliga behandlingar där dock evidens för behandlingseffektivitet saknas eller rankas lägre

T ex Thalidomide, Cyklofosamid, Alemtuzumab, Mesenchymala stamceller, Thoraco-abdominal strålning och Anti-TNF antikroppar (förutom vid overlap GvHD).

Tabell 1:

Exempel på lokalverkande behandling som kan vara aktuell vid cGvHD:

- Hud
 - Rikligt med mjukgörare
 - Klobetason (Emovat®) eller Hydrocortison (ansikte) respektive Betametason (Betnovat®) eller Klobetason (Dermovat®) initialt 2 gånger dagligen alternativt Ovixan initialt 1 gång dagligen med succesiv uttrappning. Försiktighet med mycket lång behandlingstid, fr.a. med de >= grupp III steroiderna.
 - Topikal beredning av calcineurinhämmare, t.ex. takrolimus. Behandling i samråd med hudspecialist
- Ögon
 - Riklig behandling ögondroppar/tårsubstitut såsom Hypromellus (Artelac®), Oculentum simplex och Karbomer (Viscotears®). Flera sorter finns, lämpligt att patienten kan få prova sig fram till vad hen föredrar. Endosbehållare ofta att föredra.
 - Tårkanalpluggar
 - Ögondroppar innehållande ciclosporin (via ögonläkare)
 - Autologa ögondroppar (i samråd ögonläkare) om tillgång finnes
- Mun
 - Munskölj med lidocain eller xylocain innan måltid om smärta
 - Steroidinnehållande munskölj (Klobetasol APL munhålelge 0,025 %, 2–5 ml (skall ej sväljas), initialt 3 gånger dagligen succesivt uttrappande
 - Observans ev. samtidig svampinfektion och behov behandling
- Lungor
 - Azitromycin - Starta med 500 mg x 1 i tre dagar, sedan ges 250 mg tre ggr per vecka i tolv veckor (kan användas som behandling men ej profylax (<https://www.fda.gov/drugs/fda-drug-safety-podcasts/fda-drug-safety-podcast-fda-warns-about-increased-risk-cancer-relapse-long-term-use-azithromycin>))
 - Inhalationsbehandling med steroider. Behandla och utred i samråd med lungspecialist.
 - Montelukast 10 mg x 1

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 2019-12-13 där inget annat anges.

Relaterade dokument

[Akut GvHD gradering och behandling, vuxen, HEM 13533](#)

[Extracorporal fotoforesbehandling ECP vid GvHD, HEM 13552](#)

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

Litteraturreferenser

Dignan FL, Amrolia P, Clark A, Cornish J, Jackson G, Mahendra P, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease. *British journal of haematology*. 2012;158(1):46-61.

Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S et al. National Institute 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: 945-956.

Modi B, Hernandez-Henderson M, Yang D, Klein J, Dadwal S, Kopp E, Huelsman K, Mokhtari S, Malki MMA, Spielberger R, Salhotra A, Parker P, Forman 2, Nakamura R. Ruxolitinib as Salvage Therapy for Chronic Graft-versus-Host-Disease. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019 Feb;25(2):265-269. doi: 10.1016/j.bbmt.2018.09.003. Epub 2018 Sep 8.)

Schulmann H, Sullivan KM, Weiden PL et al. Chronic graft-versus-host disease in man: A clinical pathologic study of 20 long term Seattle patients. *Am J Med* 1980; 69: 204-217.

Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. The treatment of chronic graft-versus-host disease: consensus recommendations of experts from Germany, Austria, and Switzerland. *Deutsches Arzteblatt international*. 2011;108(43):732-40.

Wolff D, Schleuning M, von Harsdorf S, Bacher U, Gerbitz A, Stadler M, et al. Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD: Second-Line Treatment of Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2011;17(1):1-17.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD488	Skapad r.t JACIE. Ersätter GvHD akut och kronisk – definition och gradering XD90. Författare: Arbetsgrupp: Heléne Hallböök (öl), 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	2015-02-13
1 13534	Länk till dokumentet i Centuri	2017-01-02
2	Innehåll överfört till DocPlus. Inga ändringar. Granskare: elektronisk versionshistorik from nu.	2017-05-03
3	Individualiserad mållkoncentration CyA 50-150 µg/l. Individualiserad behandling. Tillägg Ruxolitinib. Flödesschema borttaget. Lokalverkande hud tillägg Oxixian. Ej nedtrappning av Klobetasol. Azitromycin som beh men ej som profylax. Ny referens för Ruxolitinib.	2019-12-13
4	Utgången giltighetstid. Planerat avsteg godkänt av programansvarig att inte uppdatera innehållet förrän nationellt vårdprogram kommer.	2022-01-31

