

Lungkomplikationer, icke-infektiösa efter HSCT, HEM 13552

Innehåll

Syfte och omfattning.....	2
Bakgrund.....	2
Termer och förkortningar.....	2
Rekommendation.....	2
Riskfaktorer.....	2
Pretransplantationsbedömning inför allogen HSCT (base-line).....	3
Tidiga lungkomplikationer (<3 månader posttransplant).....	3
Specifika tidiga lungkomplikationer	3
1. Engraftment syndrome	3
2. Diffus alveolär blödning (DAH)	4
3. Idiopatisk pneumoni (IPS)	4
Sena lungkomplikationer (>3 månader posttransplant)	4
Screening	4
Specifika sena lungkomplikationer.....	5
1. Bronkiolitis obliterans (BOS)	5
2. Kryptogen organiserande pneumoni (Cryptogenic organizing pneumonia (COP)).....	6
Avsteg från beskriven rutin	6
Referenser	6
Dokumenthistorik	7

Syfte och omfattning

Detta PM syftar till att ge råd om riskvärdering, monitorering samt basal handläggning av de vanligaste lungkomplikationerna hos vuxna patienter både tidigt och sent i transplantationsförloppet och riktar sig till läkare vid HEM.

Många komplikationer efter HSCT ger upphov till lungsymtom (infektioner, VOD, hjärtsvikt m.fl.).

Detta PM tar endast upp de komplikationer som primärt och främst engagerar lungorna.

Bakgrund

Icke-infektiösa lungkomplikationer är vanliga efter allogen och autolog HSCT. Det drabbar från 10 % upp till 50 % av alla transplanterade någon gång under förloppet. De står för en betydande del av morbiditet och mortalitet både tidigt och sent efter transplantation. Genesen kan vara både parenkymskada, skada på kärlendotelet respektive luftvägsepitelet.

Diagnostiken är ofta svår då symtomen är likartade vid olika typer av komplikationer och det i många fall är mycket svårt att utesluta infektiös genes, som i sig också ökar risken för sekundära lungförändringar

Termer och förkortningar

BAL	Bronoalveolärt lavage
BOOP	Bronkiolitis obliterans med organiserande pneumoni
BOS	Bronkiolitis obliterans
COP	Kryptogen organiserande pneumoni
DAH	Diffus alveolär blödning
HEM	Sektionen för hematologi
HRCT	Högupplöst CT
HSCT	Hematopoetisk stamcellstransplantation
IPS	Idiopatiskpneumoni
RIC	Reducerad konditionering
TBI	Total body irradiation
VOD	Venookklusiv sjukdom

Rekommendation

Riskfaktorer

- Rökning
- Tidigare konstaterad lungsjukdom
- Myeloablativ konditionering
- TBI

- GvHD
- Användning av allogena perifera stamceller
- Lunginfektioner i nära anslutning till HSCT

Pretransplantationsbedömning inför allogen HSCT (base-line)

- Bedömning och dokumentation av riskfaktorer enligt ovan
- Råd om rökstopp + ev. remiss till rökavvänjningsmottagning
- Lungrtg
- Dynamisk och statisk spirometri
- Diffusionskapacitetsmätning (DLCO). Tidigare har DLCO <60% av förväntat ansetts som kontraindikation för allogen HSCT. Nyare data pekar dock på även patient med lägre DLCO kan genomgå HSCT, om låg risk vid noggrann total riskbedömning (ex Sorrow-score).
- Ev. utvidgad utredning (HRCT, BAL, Lungkonsult) efter individuell bedömning

Tidiga lungkomplikationer (<3 månader posttransplant)

Bedömning och utredning av patient med lungsymtom tidigt under transplantationsförloppet:

- Bedömning av bakomliggande riskfaktorer enligt ovan
- Värdera symtomdebut (hastig eller smygande, tidsrelation till konditionering och tagning)
- Värdera feber, andningsfrekvens och andningsmönster, lungauskultationsfynd, hjärtfrekvens, tecken till övervätskning. Saturationsmätningar (seriellt) samt blodgas – i första hand arteriell annars venös (CO₂-retention? Acidosis? Laktatstegring?)
- Bedömning av smittläge (influenza, RS, mm)
- Säkrande av adekvata odlingar och virusprover (NPH, svalg, sputum, blod)
- Radiologi: Lungrtg oftast inte tillräckligt känsligt. HRCT bör genomföras om inte kontraindikationer.
- Överväg BAL med provtagning enligt SOP för immunsupprimerad patient för säkrande av adekvata odlingar samt morfologisk bedömning av bronchialträdet.
- Ev. lungkonsult.

Specifika tidiga lungkomplikationer

1. Engraftment syndrome

Vanligt (5–25%) efter autolog stamcellstransplantation. Ses även efter RIC allo HSCT, men mycket sällan efter myeloablativ allogen HSCT. Starkt samband med användning av G-CSF.

Massiv frisättning av proinflammatoriska cytokiner sker i samband med ”tagning”.

Symtom: Feber, makulo-papulösa hudutslag, icke-kardiogent lungödem med hypoxi pga. kapillärläckage

Lungrtg: Diffusa lunginfiltrat – pleuravätska

Diagnos: Klinisk bild, tidssamband med tagning, uteslutande om möjligt av infektion (ofta omöjligt och då samtidig empirisk antibiotikabehandling)

Behandling: Prednisolon 1 mg/kg och dygn. Dålig effekt av loop-diuretika.

Ofta snabbt svar med regress av symtom av kortisonbehandling

2. Diffus alveolär blödning (DAH)

Skador på basalmembranet i alveoler som följd av konditionering, immunmedierad skada samt infiltration av neutrofila granulocyter.

Incidens i olika studier 1–(20) %. Debut ofta ca 2–3 veckor posttransplant. Samma incidens vid såväl allo-SCT som auto-SCT. Ej korrelerat till TPK. Riskfaktorer är TBI och högdos Cyklofosamid.

Symtom: Andfåddhet, hypoxi, torrhosta, sällan hemoptys.

Radiologi: Fokala eller diffusa infiltrat ofta i nedre delen av lungorna

Diagnos: Kräver BAL med fynd av allt mer blodtillblandning mer perifert i bronkträdet, där blödning ej beror på underliggande infektion, trombocytopeni eller hjärtsvikt.

Behandling: Understödjande behandling. Steroider och tranexamsyra kan prövas även om effekt av detta ej är dokumenterad. Data ger inte stöd för högdos steroider.

Associerat med hög mortalitet.

3. Idiopatisk pneumoni (IPS)

Inflammation med alveolär skada orsakad av konditionering, immunmedierad skada och akut GvHD.

Incidens ca 2–8% med högre risk efter myeloablativ konditionering. Debuterar ofta ca 3 veckor posttransplant.

Symtom: Feber, torrhosta, takypné och hypoxi

Radiologi: Diffusa alveolära eller interstitiella infiltrat

Diagnos: Uteslutningsdiagnos. Utbredd lungskada utan hållpunkter för infektion, hjärtsvikt, övervätskning, DAH mm. BAL ska om möjligt genomföras (del av diagnoskriterier). Det rekommenderas också om möjligt transbronchiell lungbiopsi, där dock risken för komplikationer noga måste vägas mot nyttan.

Oftast omöjligt att utesluta infektion trots detta, varför bredspektrum-antibiotika bör vara en del av behandlingen.

Behandling: Understödjande behandling – andningsstöd.
Bredspektrumantibiotika för att inte "missa" infektiöst agens.
Högdos steroider rekommenderas ofta – metylprednisolon 1–2 mg/kg/dag (dock ingen evidens för effekt). TNF α -hämmare (etanercept) eller IL6-hämmare (tocilizumab) kan övervägas vid refraktära fall. Dock mycket svag evidens.

Sena lungkomplikationer (>3 månader posttransplant)

Screening

Basal screening minst var 3:e månad under första året.

- Anamnes: Torrhosta, andfåddhet vid ansträngning, pip i bröstet?
- Bedömning av GvHD
- Status: Lungauskultation
- PEF-mätning

Dessutom vid kontroll efter 6 och 12 månader:

- Dynamisk och statisk spirometri
- Diffusionskapacitet
- Lungröntgen

Screening med tätare intervall efter individuell bedömning om avvikelser vid tidigare undersökningar.

Vid avvikelser i anamnes, status, radiologi eller lungfunktionsundersökningar överväg:

- HRCT
- BAL
- Arbetsprov
- Lungkonsult

Specifika sena lungkomplikationer

1. Bronkiolitis obliterans (BOS)

Incidensdata varierar mellan 2–25 %. Debuterar >3 månader posttransplant med median ca 1 år.

Starkt associerat till kronisk GvHD.

Genes:	Inflammation i terminala och respiratoriska bronkioler med fibrosutveckling och obstruktiv respirationsnedsättning (sent i förloppet också restriktivitet)
Symtom:	Torrhosta, dyspné, pip i bröstet. Ej febrilitet.
Diagnos:	Baseras på spirometri med FEV1<75% av förväntat värde och/eller FEV1-minskning med >10% jämfört pretransplant. Ingen eller ringa reversibilitet med beta2-stimulerare. Tidig misstanke viktigt vid sjunkande FEV1.
Radiologi:	Lungrtg oftast normal. HRCT med mosaikmönster, "air trapping", bronkiektasier och förtjockning av bronkiolväggar. Observera att normal CT inte utesluter diagnosen, dvs. lungfunktionsundersökning är avgörande.
BAL:	Oftast ospecifik inflammation med neutrofili och lymfocytos. Viktigt att genomföra för att utesluta infektion.

Lungbiopsi rekommenderas inte pga. låg sensitivitet och risken för svåra komplikationer.

Behandling:

- Bör genomföras i samråd med lungkonsult.
- Inga prospektiva studier avseende olika behandlingsstrategier genomförd
- Basen i behandlingen är motsvarande cGvHD-behandling med kortikosteroider (prednisolon 1 mg/kg och dag) samt ciklosporin-A (svag evidens för nytta av CsA)
- Inhalationsbehandling med steroid samt leukotrienhämmare kombinerat med azithromycin (FAM).
- Om ej effekt av steroider kan övervägas extrakorporeal fotoferes, se [Extracorporeal fotoferesbehandling ECP vid GvHD, HEM 13532](#) eller TNF α -hämmare (etanercept)
- För övriga behandlingsalternativ se [Kronisk GvHD, gradering och behandling vuxen patient, HEM 13534](#) avseende behandling av cGvHD
- Vid progressiv, terapirefraktär sjukdom kan lungtransplantation övervägas
- Viktigt med infektionsprofylax (Pneumocystisprofylax, vaccinationer, IVIG, Azithromycin) samt aggressiv behandling av infektionskomplikationer

2. Kryptogen organiserande pneumoni (Cryptogenic organizing pneumonia (COP))

Synonym: Bronkiolitis obliterans med organiserande pneumoni (BOOP)

Incidens 1-(10 %) efter allo-HSCT. Debuterar mellan 1 och 12 månader posttransplant.

Genes: Oklar. Interstitiell pneumoni som drabbar alveoler och bronkiole ledande till restiktiv lungfunktionsnedsättning.

Lab: CRP-stergring

Symtom: Ofta akut debut med feber, torrhosta och andfåddhet. Sällan ronchi.

Spirometri: Oftast restriktiv bild med sänkt TLC men normal FEV₁

Radiologi: CT med "ground glass" förändringar, inflammatoriska noduli och större konsoliderade områden

BAL: Bör genomföras för att utesluta infektion. Ofta fynd av lymfocytos med sänkt CD4/CD8-kvot.

Lungbiopsi kan vara av värde men måste vägas mot komplikationsrisk.

Behandling: Bör genomföras i samråd med lungkonsult. Kortikosteroider (Prednisolon 1 mg/kg i 1 månad med nedtrappning därefter) med tillägg av inhalationssteroider.

Ca 80 % av patienterna svarar på kortisonbehandling med regress av symtom eller stabil sjukdom.

Avsteg från beskriven rutin

Vid avsteg från beskriven rutin bör orsaken dokumenteras i patientjournal i Cosmic.

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 2019-12-16 där inget annat anges.

[Extracorporeal fotoferesbehandling ECP vid GvHD, HEM 13532](#)

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

Carbon Monoxide Diffusion Capacity: How low can you go for Hematopoietic Cell Transplantation Eligibility? Chien et al. Biol Blood Marrow Transplant 15: 447-453 (2009)

Complications after Hematopoietic stem cell transplant Watkins et al: Seminars in Respiratory and Critical care medicine/volume 26, number 5 2005

Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease Dignan et al British Journal of Haematology, 2012, 158, 46–61

EBMT handbook 2019

Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. Williams et al. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22:710–6.

How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation. Williams. Blood. 2017 Jan 26;129(4):448-455
Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation Bergeron A et al. Eur Respir J. 2018 May 3;51(5 (2018)

Late Pulmonary, Cardiovascular, and Renal Complications after Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Recommended Screening Practices Tichelli et al Hematology (ASH Educational) 2008

Low-, medium and high-dose steroids with or without aminocaproic acid in adult hematopoietic SCT patients with diffuse alveolar hemorrhage. Ratic et al. Bone Marrow Transplant. 2015;50:420–6.

Lung parenchyma-derived IL-6 promotes IL-17A-dependent acute lung injury after allogeneic stem cell transplantation. Varelias et al. Blood. 2015;125:2435–44.

Pulmonary Complications following Allogeneic HSCT Yoshihara et al Biology of Blood and Marrow Transplantation 13:749-759 (2007)

Screening and preventive practices for long-term survivors after HCT JD Rizzo et al Bone Marrow Transplantation (2006) 37, 249–261

Soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for sub-acute pulmonary dysfunction following allogeneic stem cell transplantation. Yanik et al Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18:1044–54.

Dokumenthistorik

Version	Orsak / ändring	Datum
1 XD427	Författare: Mattias Mattsson (öl), Granskare: Kristina Carlson (öl), Martin Höglund (öl), Heléne Hallböök (öl), Emma Bergfelt (ST-läkare), Merete Adegunle (kvalitetsutvecklare) Kompetensansvarig: Kvalitetsutvecklare för e-post	2014-06-09
2	Utgången giltighetstid. Granskare: Kristina Carlson, Mattias Mattsson, Merete Adegunle	2016-09-20
1 13552	Länk till dokumentet i Centuri	2017-01-02
2	Innehåll överfört till DocPlus. Ändringar gjorda i rubriker: DAH: Riskfaktorer, behandling; IPS: Risk, diagnostisering, behandling; BOS: Diagnostisering, behandling; COP: Genes, lab. Nya referenser. Granskare: se elektronisk versionshistorik from nu.	2019-12-16