

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Giltig från: 2024-04-18

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Giltig till: 2024-09-30

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

SCT - Lungkomplikationer

Revideringar i denna version

Ersätter version 1 från 2019-11-06. Inga ändringar i denna revidering.

Syfte

Syftet med denna riktlinje är att belysa de vanligaste lungkomplikationerna som kan uppstå efter en stamcellstransplantation, hur de kan diagnostiseras och behandlas. Detta för att möjliggöra en adekvat uppföljning av stamcellstransplanterade patienter samt möjlighet till snabb behandling.

Innehållsförteckning

BAKGRUND OCH ARBETSBESKRIVNING	2
LUNGKOMPLIKATIONER KAN DELAS UPP UTIFRÅN INFEKTIÖSA ELLER ICKE INFEKTIÖSA ORSAKER.	2
<i>Infektiösa komplikationer</i>	2
<i>Icke infektiösa komplikationer</i>	2
TABELL FÖR BESKRIVNING AV OLIKA FASER:	5
UTREDNING/DIAGNOSTIK	6
<i>Andningsfrekvens</i>	6
<i>Syrgasmättnad</i>	6
<i>Radiologi</i>	6
REKOMMENDERAD UPPFÖLJNING AV PATIENTER FÖR ATT UPPTÄCKA LUNGKOMPLIKATIONER	6
ANSVAR	7
KUNSKAPSÖVERSIKT	7
UPPFÖLJNING, UTVÄRDERING OCH REVISION	7
DOKUMENTATION	7
GRANSKARE/ARBETSGRUPP	7

Bakgrund och Arbetsbeskrivning

Komplikationer från lungor och luftvägar är relativt vanliga hos patienter som genomgått stamcellstransplantation. Respiratoriska problem är en viktig orsak till morbiditet och en av de vanligaste orsakerna till IVA vård. Mortaliteten är fortfarande förhållandevis hög om behov av respiratorvård föreligger. Incidensen av lungkomplikationer är sannolikt lägre hos barn än hos vuxna.

Tidig identifiering och behandling kan förbättra prognosen för dessa patienter. Genom att värdera symtom utifrån när i förhållande till transplantationen de uppkommer (före take <30 dagar, tidigt 30-100 dagar respektive sent >100 dagar efter take), vilken typ av transplantation som genomförts (allogen, autolog), riskfaktorer hos patienten, radiologiska fynd och klinisk presentation kan man differentiera mellan olika typer av pulmonella komplikationer. Det är även viktigt att utesluta andra orsaker som kan påverka andningen. Ett UCG bör t.ex göras tidigt i förloppet för att utesluta kardiell bakomliggande orsak.

Lungkomplikationer kan delas upp utifrån infektiösa eller icke infektiösa orsaker.

Infektiösa komplikationer

Infektioner är mycket vanligt förekommande efter en stamcellstransplantation och kan även leda till ARDS (acute respiratory distress syndrom). Vid ARDS försämras patienten snabbt och IVA vård med respirator kan bli aktuellt.

Under neutropenifasen dominerar framförallt bakteriella pneumonier och vid långvarig neutropeni även svampinfektioner. Virusinfektioner som CMV, HSV, adenovirus samt vanliga luftvägsvirus som RSV, Influenza A och B kan komma tidigt i förloppet. Dessa kan ibland få ett mycket aggressivt förlopp med svår respiratorisk svikt. Även infektioner med pneumocystis jiroveci kan förekomma, även om det är lägre risk vid profylaktisk behandling med trimsulfa.

Interstitiell pneumoni

Ger symtom som andfåddhet, torrhosta, dyspné, sänkt syrgasmättnad och typiska lungröntgenförändringar. Orsakas vanligen av CMV, Pneumocystis jiroveci, HSV, adenovirus och svamp.

Vid misstanke om interstitiell pneumoni: Behandla aktuell infektion. Övervaka andningsfrekvens och saturation. Det kan underlätta för patienten att sitta eller halvsitta. Andningsgymnastik kan vara aktuell, kontakta därför sjukgymnast. Högflödesgrimma eller Aqua-pac kan underlätta andningen. Ge vid behov understödande behandling med syrgas, inhalationer och slemlösande mediciner.

För specifik behandling av olika infektionsagens, v.g. se respektive riktlinje:

[SCT – Feber](#)

[SCT – Virusinfektioner](#)

[SCT – CMV](#)

[SCT - Svampinfektioner](#)

Icke infektiösa komplikationer

Pulmonellt ödem, diffus alveolär blödning, PERDS (periengraftment respiratory distress syndrom), VOD, GvHD – akut och kronisk, idiopatisk pneumoni, bronchiolitis obliterans är några av de komplikationer som kan uppkomma

Pulmonellt ödem

Kan inträffa under de första två veckorna och kan bero på olika orsaker så som övervätskning, hjärtsvikt, njursvikt, sepsis mm. Ger symtom i form av dyspné, tachypné, viktuppgång, hypoxi och krepitationer vid auskultation. Lungröntgen visar ofta bilaterala infiltrat och ev. även pleuravätska. Behandlas i första hand med diuretika.

Diffus alveolär blödning

Vanligare hos vuxna än hos barn. Riskfaktorer, förutom hög ålder, är myeloablative kemoterapi och TBI i konditioneringen. Förekommer också i akutskedet (<30 dagar) efter allogen SCT och sammanfaller med att märgfunktionen återkommer. Detta förklaras i första hand av en epitelskada men inflammation vid neutrofil återhämtning kan spela roll.

Insjuknandet är relativt plötsligt och snabbt progressivt, med dyspné, hypoxi och krepitationer vid lungauskultation. Lungröntgen kan visa diffusa interstitiella infiltrat bilateralt. Diffus alveolär blödning diagnosticerar via BAL som visar blodigt utbyte från flera subsegment i avsaknad av infektiös orsak. Detta tillstånd har en hög mortalitet och vid överlevnad en risk för kroniska lungproblem.

Peri-engraftment respiratory distress syndrom (PERDS) - "take syndrom"

Inträffar i samband med take och är vanligare efter autolog transplantation än efter allogen. Karakteriseras av feber, erythrodermi, pulmonellt ödem samt hypoxi. Tillståndet orsakas troligen av cytokinfrisättning och inflöde av neutrofiler i lungorna. G-CSF kan troligen förvärra symtomen. Behandling är symtomatisk, och behandling med kortison kan övervägas vid svåra symtom. I regel har tillståndet en god prognos.

Graft vs Host disease akut och kronisk (aGvHD och cGvHD)

Akut och kronisk GvHD kommer vanligtvis i kombination med GvHD i andra organ (hud, tarm, lever) men kan komma i lungorna som enda manifestation. Kan ibland ge mycket diskreta symtom initialt med lätt sänkning i syrgasmättnaden eller torr, icke-produktiv hosta.

Lungfunktionsundersökning, MBW, kan visa en ojämn ventilationsfördelning med ökat LCI (Lung clearance index) och spirometri kan visa sänkt FEV1. High resolution CT (HRCT) kan visa på fläckvisa förtätningar och ground-glass förändringar. Vid auskultation kan man ibland höra ett knastrande ljud som en slags krepitationer och ibland "wheeze".

Det är viktigt att utesluta eller behandla infektioner innan behandling av GvHD påbörjas. BAL kan utföras för att få odlingar om patientens tillstånd tillåter en sådan undersökning. Behandling sker med immunsuppressiva medel inklusive steroider, i kombination med inhalations-steroider. ECP (extracorporeal photophoresis) kan övervägas som tillägg vid utebliven förbättring även om ingen konsensus finns angående dess roll vid lung-GvHD. Acithromax har i vissa studier visat god effekt som tilläggsbehandling. Som vid all annan GvHD behandling är det viktigt att tillse att patienten står på adekvat infektionsprofilax.

Idiopatisk pneumoni (IPS)

IPS orsakas av en toxisk icke-infektiös skada på lungorna relaterat till svår GvHD och strålning och debuterar vanligen 3-7 veckor efter SCT. Symtomen är feber, dyspné, icke produktiv hosta, hypoxi och krepitationer vid lungauskultation. Lungröntgen kan visa diffusa infiltrat och lungfunktionsundersökning visar restriktiv ventilationsstörning. Inga positiva fynd av bakterier, virus eller svamp finns vid BAL. Behandlingen är symtomatisk eftersom specifik behandling saknas. Vid snabbt kliniskt förlopp och ARDS-utveckling är prognosen dålig.

Bronkiolititis obliterans (BO)

BO är ett mycket allvarligt tillstånd som förekommer hos ca 5% av patienterna efter allogen SCT. Förekomsten är upp till 14 % hos de som har kronisk GvHD.

BO drabbar de perifera delarna av luftvägarna och orsakar en svår luftvägsobstruktion. Det är en inflammatorisk och senare fibrotisk process i bronkiolerna. Kan ge symtom i form av torrhosta och dyspné men många är initialt helt asymtomatiska. Lungröntgen är ofta normal i tidigt skede men kan senare visa hyperinflation. CT kan visa air-trapping och bronchiectasier. Diagnosticerar ofta med hjälp av MBW som visar en ojämn ventilationsfördelning och spirometri kan visa sänkt FEV1. Kroppspletysmografi kan visa air-trapping med förhöjd residual volym (RV).

Tillståndet kan förbättras av inhalationssteroider i kombination med bronkdilaterare. Tillägg av systemisk steroidbehandling kan behövas. Vid utebliven förbättring av steroidbehandling kan ECP (extracorporeal photophoresis) prövas som tillägg. Imatinib, montelukast, calcineurinhämmare m.fl. kan prövas som andra linjens behandling. I övrigt är symtomatisk behandling inklusive infektionsbehandling av stor vikt. Lungtransplantation kan bli aktuell om tillståndet förvärras.

Cryptogenic organizing pneumonia (COP)

Tidigare kallad bronchiololitis obliterans med organiserad pneumonit men är patologiskt och funktionellt skiljt från BO. COP ger symtom i form av lågradig feber, dyspné och torrhosta med avsaknad av infektiös orsak. Lungröntgen kan visa bilaterala pulmonella infiltrat. En restriktiv ventilationsstörning som engagerar de små distala luftvägarna, bronchiolerna och alveolerna. COP är associerat med en kronisk interstitiell inflammation och svarar ofta på kortisonbehandling.

Pulmonell VOD

En ovanlig men allvarlig form av VOD som kan komma i kombination med lever VOD. Vissa cytostatika ger en ökad risk för detta (BCNU, bleomycin, mitomycin C). Symtom som vid pulmonell hypertension med dyspnea och tecken på höger-kammar svikt. Lungröntgen visar infiltrat som vid ödem. Pulmonell VOD diagnosticeras med UCG, ev. hjärkateterisering samt BAL för att utesluta samtidig infektion. Lungbiopsi kan övervägas om patientens tillstånd tillåter detta. Patienter svarar ofta dåligt på behandling och lungtransplantation kan bli aktuellt.

Posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD)

En ovanlig med också mycket allvarlig komplikation som i många fall är förenat med reaktivering av Epstein-Barr virus. Uppstår oftast inom 6 månader efter SCT med symptom på förstörade lymfkörtlar och ev hepatosplenomegali. Behandlas genom att minska immunsuppressionen samt Rituximab och vb cytostatika.

Tabell för beskrivning av olika faser:

	Fas 1 Före take	Fas 2 Tidigt efter take 30-100 dagar	Fas 3 Sent efter take >100 dagar
Immundefekt hos patient	Neutropeni, mucositis, centrala infarter, akut GvHD	Nedsatt cellulär immunitet, akut GvHD	Nedsatt humoral och cellulär immunitet, kronisk GvHD
Infektiösa orsaker			
Icke infektiösa orsaker			

BO = bronchiolitis obliterans; **PE** = pulmonary edema; **CMV** = cytomegalovirus; **COP** = cryptogenic-organizing pneumonia; **DAH** = diffuse alveolar hemorrhage; **PERDS** = peri-engraftment respiratory distress syndrome; **GvHD** = graft-vs-host disease; **HSV** = herpes simplex virus; **HZV** = herpes zoster virus; **IPS** = idiopathic pneumonia syndrome; **PTLPD** = posttransplant lymphoproliferative disorder; **RSV** = respiratory syncytial virus; **VOD** = venoocclusive disease.

Utredning/Diagnostik

Alla patienter bör utöver en lungröntgen genomgå en pre-transplantations lungfunktionsundersökning med MBW (alla barn), spirometri (> 6 års ålder) och kroppspletysmografi (> 8 års ålder). Kompletteras med DLCO om helkroppsbestrålning (TBI) planeras i konditioneringen.

Under och efter transplantationen följs patienterna med regelbundna kontroller för att försöka upptäcka avvikelser i tid.

Andningsfrekvens

Förändringar i andningsfrekvensen kan vara en indikation på många olika tillstånd (lungpåverkan, feber, slembildning, ascites mm). Notera ev. hosta. Viss variation i värdena ses som normalt och accepteras utan åtgärd men bör alltid rapporteras vidare.

Normal andningsfrekvens i olika åldrar:

- barn 1 månad 35 /min
- barn 3 månader 30 /min
- barn 6-12 månader 25-30 /min
- barn 1-6 år 20-25 /min
- barn 7-12 år 15-20 /min

Syrgasmättnad

Även en lätt sänkning i syrgasmättnad (Pox <96 %) kan ge en indikation på att lungfunktionen är påverkad. Syrgasmättnad kontrolleras därför dagligen under ineliggande vård samt vid varje kontroll efter hemgång

Radiologi

Lungröntgen och CT-thorax utförs på vida indikationer. Lokaliserade infiltrat talar mer för bakteriell- eller svampinfektion medan diffusa talar mer för virus. Nodulära lesioner eller kaviteter ger misstanke om aspergillus infektion eller septisk emboli.

Bronchioalveolärt lavage, BAL

Används främst för att diagnosticera samt utesluta infektiösa agens. Kräver att patienten tål narkos men är i övrigt en förhållandevis non-invasiv undersökning med få komplikationer.

Transbronkiell biopsi och öppen lungbiopsi

Invasiv metod med risk för komplikationer varför det sällan används kliniskt men rekommenderas i litteraturen för diagnosticering av BO och COP. Överväg om diagnosen BO inte kan sättas med hjälp av symtomatologi, lungfunktionsundersökning och radiologi. Indikationen får gärna diskuteras med barnlungläkare.

Rekommenderad uppföljning av patienter för att upptäcka lungkomplikationer

Årligen: Klinisk bedömning med anamnes på lungfunktionsinskränkning som andfåddhet, hosta, infektioner etc. samt POX.

Lungfunktionsmätning:

Innan SCT: <3 år - Lungfunktion spädbarn (babybox, SF6-utsköljning (MBW))
>3 år - Spirometri inkl TLC, CO-diff och N2-utsköljning, barn (TLC om >8 år)

Efter:

- 3 mån: <3 år - SF6-utsköljning (MBW), spädbarn
>3 år - N2-utsköljning (MBW), barn
- 6 & 9 mån: <3 år - SF6-utsköljning (MBW), spädbarn
>3 år - N2-utsköljning (MBW) + spirometri, barn
- 1, 2 & 5 år: <3 år - Lungfunktion spädbarn (babybox, SF6-utsköljning (MBW)
>3 år - Spirometri inkl TLC, CO-diff och N2-utsköljning, barn (TLC om >8 år)

Övrigt:

Prevention mot rökning.

Ansvar

Gäller för all personal på Barncancercentrum. Ansvar för spridning och implementering har kvalitetssjuksköterskan. Verksamhetschefen ansvarar för att de rutiner och riktlinjer som verksamheten kräver finns tillgängliga och att verksamheten arbetar enligt SOSFS 2011:9.

Kunskapsöversikt

An Update on Pulmonary Complications of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Chest. 2013 Dec;144(6):1913-22. doi: 10.1378/chest.12-1708

Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, Burger CD. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25:189

The spectrum of noninfectious pulmonary complications following hematopoietic stem cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 2010, Volume 3, Issue 3, Pages 143-157. Ayman O. Soubani, Chirag M. Pandya

G C Hildebrandt, T Fazekas, A Lawitschka, H Bertz, H Greinix, J Halter, S Z Pavletic, E Holler, and D Wolff. "Diagnosis and Treatment of Pulmonary Chronic GVHD: Report from the Consensus Conference on Clinical Practice in Chronic GVHD." *Bone Marrow Transplantation* 46.10 (2011): 1283-1295. Web.

Läkartidningen 2007;104(45)3373-6

Uhlving HH, Mathiesen S., Buchvald F, Green K, Heilmann C, Gustafsson P, Muller K, Nielsen K. G. Small airways dysfunction in long-ter, survivors of pediatric stem cell transplantation *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:704-712

Obliterative Bronchiolitis Alan F. Barker, M.D., Anne Bergeron, M.D., Ph.D., William N. Rom, M.D., M.P.H., and Marshall I. Hertz, M.D. *N Engl J Med* 2014;370:1820-8.

Uppföljning, utvärdering och revision

Innehållsansvarig ansvarar för uppföljning/revision av innehållet i riktlinjen.

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

Dokumentation

Styrande dokument arkiveras i Barium. Redovisande dokument ska hanteras enligt sjukhusets gällande rutiner för arkivering av allmänna handlingar.

Granskare/arbetsgrupp

Cecilia Langenskiöld, Transplantationsansvarig överläkare, Barncancercentrum
Christina Kavouridou, Specialistläkare, Barnmedicin

Information om handlingen

Handlingstyp: Riktlinje

Gäller för: Verksamhet Barncancercentrum

Innehållsansvar: Cecilia Langenskiöld, (cecla1), Sektionschef

Granskad av: Elin Öfverberg, (eliof1), Verksamhetsutvecklare

Godkänd av: Thorsteinn Gunnarsson, (thogu14), Verksamhetschef

Dokument-ID: SU9774-1570060579-161

Version: 3.0

Giltig från: 2024-04-18

Giltig till: 2024-09-30