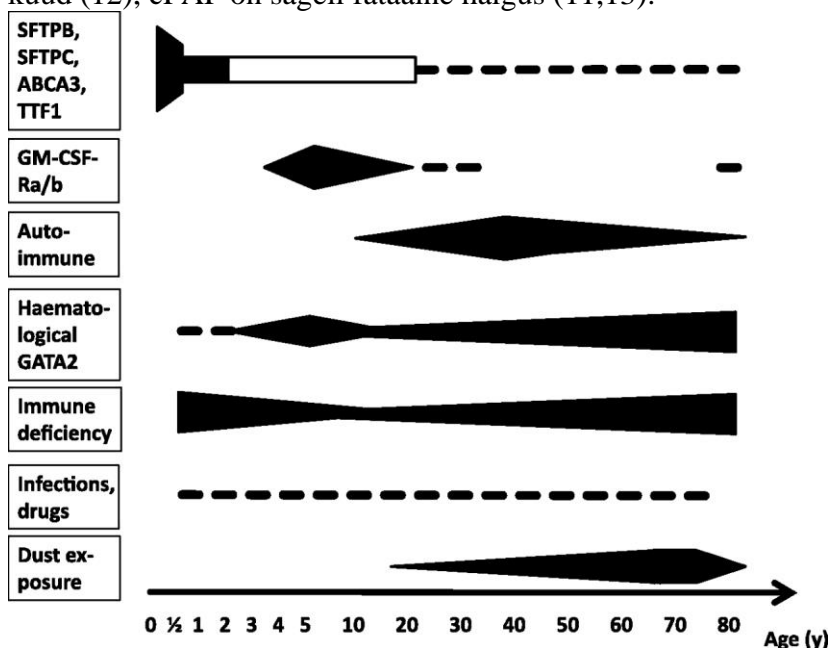


## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur
<b>Taotluse number</b>	Taotlus nr 1390
<b>Kuupäev</b>	15.05.2020

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Pulmonaalne alveolaarne proteinoos (PAP) on harv kopsuhaigus, mida kirjeldati esmakordselt enam kui 50 aastat tagasi (1). Sellest ajast alates on erialakirjanduses kirjeldatud vähem kui 1000 haigusjuhtu, neist valdavatel kordadel, > 90%, on tegemist enamasti täiskasvanuea algusega autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosiga (aPAP) ja ülejäänud juhtudel sekundaarse e teise pulmonaalse alveolaarse proteinoosi (sPAP) või päriliku/ kaasasündinud pulmonaalse alveolaarse proteinoosiga (cPAP) (2-11). Igal pulmonaalse alveolaarse proteinoosi (PAP) etioloogilisel grupil on talle iseloomulik haiguskulg, mõnevõrra erinevad ravivõimalused ja prognoos. aPAP 5-aasta elulemus alates diagnoosist on 94% (3), sPAP keskmine elulemus diagnoosist on < 15 kuud (12), cPAP on sageli fataalne haigus (11,13).



PAP etioloogilised grupid, nende manifestatsioon tulenevalt vanusest

*Griese M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. Pediatrics 2017*

Harvikaiguse seisundist tulenevalt on kõikide PAP alagruppide ravivõimalused teatavas mottes piiratud ja ei ole veel käesolevaks ajaks hästi standardiseeritud. Mõningane roll on siin asjaolul, et osad haiged (aPAP) paranevad iseeneslikult (14,15) ja seetõttu on keeruline hinnata ravimeetodite tõhusust (16).

Kuigi aPAP haigete hulk on PAP haigetest suurim, ei ole ka sellele etioloogilisele grupile kuni käesoleva ajani kindlaid, universaalselt aktsepteeritud, ravikriteeriumeid.

Enamus autoreid peab ravi alustamist näidustatuks nagu taotluses ka kirjas, keskmise ja raske haiguskuluga patsientidel, kui esineb füüsilise koormustaluvuse langus, hüpokseemia rahuolekus või kergel koormusel (hapniku osarõhu langus < pO<sub>2</sub> 65 mmHg rahuolekus, alveoloarteriaalne gradient on suurem kui 40 mmHg või šundifraktsioon > 10 mmHg) (13,14,17-18). Traditsiooniliselt on PAP esmavaliku ravimeetodiks kahe kopsu järjestikune täielik lavaaz (*ingl k whole lung lavage, WLL*) (14), teiste alternatiivsete ravimeetoditena on rakendatud granulotsüütide-makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori (GM-CSF) asendamist, tsirkuleerivate autoantikehade hulga vähendamist (anti-CD20 ravi ja plasmaferees) (2,13), kopsusiirdamist (2,13,18), mitteautoimmuunse PAP korral veel ka luuüdi ja pulmonaalsete makrofaagide siirdamist (11, 13,18,20-21). Ravi eesmärgiks on haiguse stabiliseerimine ja remissioon (13).

Alternatiivsed ravivõimalused WLL-le, GM-CSF asendusravi.

GM-CSF asendusravi rekombinantse humaanse GM-CSF (rhGM-CSF) nahaaluse süstelahuse või inhaleeritava ravimivormina (molgramostiim, sargramostiim) on kirjanduse alusel võimalik WLL alternatiiv aPAP haigete, sh lapsea aPAP-ravis (2,12,13,22). rhGM-CSF raviga saavutatud remissioonid on olnud pikad kuni 1-2.5 aastat, retrospektiivsed ja prospektiivsed andmed kinnitavad püsivat paranemist 48-100% juhtudel (23, 24). Läbiviidud uuringud kinnitavad rhGM-CSF toimel makrofaagide küpsemise ja funktsionaalsuse (fagotsütoosivõime) paranemist ning seeläbi ka positiivset kliinilist dünaamikat aPAP haiguskulus. rhGM-CSF süstelahuse kasutamine on seotud tõsise kõrvaltoime, membranoosse nefropaatia (taaspöörduv ravi lõppemisel) tekkega (25). On viiteid sellest, et inhaleeritav rhGM-CSF on võrreldes süstitava ravimiga tõhusam (26). Inhaleeritava rhGM-CSF kasutamisel on aga raviefekti piiravaiks nebulisaatori tüübist sõltuv aerosooli kvaliteet ning ravimi paikset toimet vähendav alveole täitev lipoproteinoosne materjal. Ohkouchi jt näitasid 5 raskel haige läbiviidud uuringuga, et inhaleeritav rh GM-CSF on tõhusam, kui seda manustada pärast aga mitte enne WLL (26). Samas on Boyce jt näidanud, et aPAP raviotsuseid saab ja tuleb teha vastavalt ravimite kättesaadavusele ja tulenevalt kliinilisest situatsioonist, illustreerides oma tegevust kombineeritud ravi haigusjuhuga, kus rasket seisundist tulenevalt ei saanud teostada WLL, inhaleeritav rhGM-CSF osutus ebaefektiivseks, kuid nahaalusi manustatava rhGM-CSF ja osalise kopsulavaaziga (ülasagarad) õnnestus haige seisund stabiliseerida (28).

GM-CSF asendusravi ei ole aPAP haigetel teadaolevalt Eestis kasutatud.

Alternatiivsed ravivõimalused WLL-le, immuunmoduleeriv ravi.

Süsteemsed glükokortikosteroidid, mTOR inhibiitorid (nt siroliimus), antimetaboliidid (nt mükofenoolhape), püramidiini sünteesi inhibiitorid (leflunomiid), mis on kasutuses mitmete süsteemsete haiguste (reumatoidartriit, süsteemne erütematoosne luupus, sarkoidoos jne) ravis, ei ole aPAP korral näidustatud. Kuna nimetatud ravimigrupid mõjutavad makrofaagide, sh alveolaarmakrofaagide funktsiooni, võib ravim seisundit halvendada- ravimi kõrvaltoimeks võib olla aPAP ägenemine, ravimitekkene teisene PAP (sPAP) või 5%-l ka infektsioonid, millest enamus on seotud hingamiselditega, 32% -l infektsioonidest ekstrapulmonaalsete oportunistlike infektsioonidega (*Nocardia, Mycobacterium tuberculosis, Histoplasma, Aspergillus, Cryptococcus, Blastomyces, Acinetobacter, Coccidioides, Mucorales, Streptomyces jt*) (3, 29). Infektsioonide tekkerisk on juba iseenesest PAP-st tingituna tõusnud (3, 5-9,12).

B-lümfotsüütide antigeeni CD-20 vastane monoklonaalne antikeha, rituksimab on alates tema ravimiturule jõudmisest (1997a FDA näidustus B-rakulise lümfoomi raviks) leidnud kasutust mitmete autoantikehade poolt vahendatud haiguste ravis nagu reumatoidartriit, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, granulomatoosne polüangiit, süsteemne erütematoosne luupus jne (17, 30).

Ritüksimab blokeerib neutraliseerivate anti GM-CSF IgG antikehade teket (enamasti osaliselt), taastab seeläbi GM-CSF signaalsuse ja lipiidide adekvaatse metabolismi (tõuseb lipiide reguleerivate geenide ekspressioon, taastub surfaktanti kataboliseeriva lüsoosomaalse fosfolipaas A aktiivsus), mille tulemusena paraneb alveolaarmakrofaagide funktsioon, väheneb alveoolide lipoproteinoosse sisaldise hulk ning saavutatakse aPAP haigete kliinilis-radioloogiline paranemine (17,30-34). Kavuru jt poolt läbiviidud 10 patsiendiga II faasi kontseptsiooni kinnitava uuringul tulemuste kohaselt paranes esmase tulemusnäitaja alusel 78% uuringu lõpetanud haigetest (32).

Vaatamata sellele, et bioloogiline ravi on GM-CSF asendusravi alternatiiviks, on üksikjuhu alusel teada, et anti-CD20 ravi on väga edukalt kasutatud raske aPAP haigel, kellele eelnevate WLL ja GM-CSF raviga saavutati vaid osaline haiguse remissioon (34).

Terapeutilise plasmafereesi eesmärgiks on eemaldada patogeenseid substantse või molekule (patogeensed antigeenid, LDL, autoantikehad). Protseduuriga saavutatakse küll tsirkuleerivate anti GM-CSF antikehade hulga vähenemine, kuid seniste andmete põhjal ei ole plasmafereesiga õnnestunud saada piisavat PAP haiguse raviefekti. Võimalikuks selgituseks on asjaolu, et plasmaferees mõjutab peamiselt diagnostilisi, tsirkuleerivaid autoantikehi, vähem aPAP raskusega seostatavaid anti GM-CSF autoantikehi, mida toodetakse paikset kopsudes resideerivate B-lümfotsüütide poolt (35-38).

Alternatiivsed ravivõimalused, seni mujal kasutust leidnud ravimid.

On veel ka mitmeid raporteid aPAP haigete edukast ravist ambroksooli (38,39) ja statiinidega (40). Vaatamata sellele, et tegemist on märkimisväärselt madalama hinnaklassi (on iseenesest suur eelis) ja pikaajalist kasutust leidnud (seega hästi teada ravimite ohutusprofiil) ravimitega, ei ole nende ravimite kasutamist PAP haiguse ravis WLL alternatiivse ravimeetodina andmete puudulikkusest tulenevalt võimalik soovitada.

Käesoleva tervishoiuteenuse taotluse eesmärgiks on pakkuda ravi neile Eesti aPAP haigetele, kellel esmavaliku ravimeetodit, milleks on WLL, ei ole võimalik rakendada või on tegemist ravirefraktaarse haigusega, mille korral eelneva(te) WLL-ga ei ole õnnestunud saavutada haiguskulus positiivset dünaamikat, parandada haige elukvaliteeti.

Ravi anti CD-20 monoklonaalse antikehaga on osutatud elulistel näidustustel ühele aPAP meespatsiendile SA TÜK Kopsukliinikus ajavahemikus 2018- 2019 . Raviotsus on tehtud pärast korduvaid väheefektiivseid mõlemapoolseid kopsude lavaaze. Kirjeldatud haigusjuht on raviaspektist osutunud edukaks. Haige on kuni praeguseni kliinilis-radioloogilises remissioonis.

## 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus

Pulmonaalne alveolaarne proteinoos (PAP) harvaesineva kroonilise progresseeruva hüpokseemilise hingamispuudulikkusega kulgeva kopsuhaiguse sündroomina kirjeldati esmakordselt 1958a Rosen jt poolt (1). Sellest ajast on klinitsistide teadmised PAPst, kui harvikaigusest paranenud dramaatiliselt. Algse arvamuse kohaselt oli hingamispuudulikkuseni viinud haiguse põhjuseks surfaktandi ületootmine ja kuna haiguse teket seostati infektsiooni või mõne sissehingatava aine kahjuliku toimega, siis nimetati haigust omandatud või idiopaatiliseks PAPks (41).

Täna sel päeval on teada, et surfaktandi hulga suurenemine alveoolides ei ole seotud otseselt suurenenud tootmise vaid puuduliku kasutus-lagundamisprotsessiga. Pulmonaalne surfaktant koosneb 80% polaarsetest lipiididest, 10% neutraalsetest lipiididest, peamiselt vabast kolesteroolist (kolesterool reguleerib surfaktandi voolavust ja pindpinevuslikke omadusi), triglütseriididest ja vabadest rasvhapetest ning 10% surfaktandi valkudest. Surfaktandi homöostaas on tagatud II tüüpi alveolaarsete epiteelirakkude tasakaalustatud surfaktandi sekretsiooni, taaskasutuse ja lagundamisprotsessiga (40). Viimati nimetatud protsessis osalevalt ka alveolaarmakrofaagid. Alveolaarmakrofaagide lühenenud eluiga, puudulik proliferatsioon, diferentseerumine ja funktsioneerimine on seotud võtmetsütokiini, GM-CSF vähenenud biosaadavusega, mille tingivad anti -GM-CSF autoimmuunsus autoimmuunse PAP või vereloomesüsteemi ja teised kasvajalised ning süsteemsed haigused, immuunpuudulikkussündroom, infektsioonid, sissehingatud kahjulikud orgaanilised ja anorgaanilised ained ja ravimid sekundaarse PAP ning pärilik surfaktandi düsfunktsioon või GM-CSF signaalimishäire päriliku PAP korral. Alveolaarmakrofaagide puudulik võime aktiveeruda fagotsütoosivõimelisteks rakkudeks ja puhastada alveole surfaktandi laguproduktidest viib fosfolipiidide ning lipoproteiidide rikka amorfse massi kogunemisele alveoolides ja terminaalsesse bronhiolidesse, mis omakorda põhjustab süveneva hingamispuudulikkuse ja vastuvõtlikkuse infektsioonidele (oportunistlikud infektsioonid nagu mükobakterioos, *Nocardia*, *Pn.jirovecii*, seeninfektsioonid jne) (2-11,12,17).

Autoimmuunne PAP oma avaldustega on otsene GM-CSF vastaste IgG klassi neutraliseerivate antikehade tegevuse tulem kindlas organsüsteemis. On üllatav, et aPAP on väga harva seotud teiste süsteemsete autoimmuunsete haigustega, kuigi võiks eeldada sarnaseid tekkemehhanisme, geneetilisi- ja keskkonnategureid. Registrite andmeil on leitavad vaid üksikud aPAP haigusjuhud, nt aPAP dermatomüosiidi/polümüosiidi (7), süsteemse erütematoosse luupuse (8), mikrokoopilise polüangiidi(6), sarkoidoosi (9), haavandilise koliidi (10) korral. aPAP avaldumine ei ole osadel sellistel haigusjuhtudel seostatav süsteemse haiguse staadiumi või raskusega ( nt sarkoidoos (9). Lisaks on leitavad mitmeid raporteid aPAP ja kopsufibroosi koosesinemisest: 223 Jaapanist pärineval aPAP patsiendist 3-l esines kaasuvana kopsufibroos (42) ning ANCA assotsieeritud süsteemse vaskuliidi haigel oli aPAPga seonduv kopsufibroos (6). Senini ei ole teada, miks tekib kopsufibroos aPAP haigetel või kuidas me sellisel juhul peaksime neid haigeid ravima.

Anti GM-CSF antikehad võivad olla madalas hulgas määratavad ka tervetel isikutel, kuna GM-CSF osaleb müeloidse rakurea regulatsioonis. Anti GM-CSF antikehade hulk > 19 µg/ml on 92-98% spetsiifiline aktiivsele aPAP-le ja autokehade kontsentratsioon < 10 µg/ml on hea negatiivse eeldatava väärtusega (testi sensitiivsus on 100%)(43).

Vereseerumis leiduvate anti GM-CSF antikehade hulk on koos haigusele viitavate sümptomite (süvenev hingeldus, rögaeritusega kõha, kehakaalu ja füüsilise suutlikkuse

langus), iseloomuliku radioloogilise leiu (mattklaasitüüpi varjustus septaalse tihenemisega e munakivisillutist meenutav muutus kopsuparenhüümi kuvamiseetodil), piimja lümfotsüütide rikka ning suuri vahtjaid, eosinofiilseid graanuleid ja PAS positiivset amorfset materjali sisaldavate makrofaagidega bronhoalveolaarlavaazi vedelikuga (BAL) aPAP diagnoosi kinnitavaks. Kuigi anti GM-CSF antikehade hulk BAL vedelikus on samuti diagnostiline (spetsiifilisus ~100%), võimaldab BAL vedelikus sisalduvate antikehade hulk erinevalt vereseerumi antikehade hulgast, hinnata haiguse aktiivsust ning teha vajalikke raviotsuseid (nt korduv WLL või alternatiivne ravimeetod) (1-13, 17). Teised biomarkerid (Krebs von den Lungen 6, KL-6; laktaatdehüdroginaas, LDH; kartsioembrüonaalne antigeen, CEA) on loetud küll haiguse aktiivsuse markereiks, kuid pole leidnud kasutust haiguse diagnoosimisel (17). Funktsionaalsete testide (spiromeetria, kopsude gaasivahetusvõime) muutused ei ole aPAP korral haigusspetsiifilised, vaid võimaldavad hinnata haiguse kulgu dünaamikas. aPAP korral on enamasti tegemist restriktiivset tüüpi välishingamisfunktsiooni muutusega, suitsetavatel aPAP haigetel segatüüpi muutusega restriktiooni ja obstruktsioonina. Kopsude gaasivahetusvõime on aPAP haigetel langenud. Vaid harvadel juhtudel on täiendav kopsubiopsia aPAP diagnoosimisel vajalik (17, 20, 32, 43).

PAP levimuseks on sõltuvalt regioonist 3.7- 40 juhtu miljoni ja haigestumus on 0.2 juhtu miljoni inimese kohta (17, 40, 41). Suitsetajaid on erinevate patsiendipopulatsioonide andmete kohaselt PAP haigete seas 53%-85% (17, 44). Mehed haigestuvad aPAP-i naistest sagedamini, 2:1 (15). Keskmine vanus aPAP diagnoosimisel on 39-51 aastat (41, 17).

PAP pikaajaline prognoos ei ole täpselt teada. Sümptomiteta haigetel on enamasti stabiilne haiguskulg, sümptomaatilistest haigetest kuni 45% võivad olla pikka aega stabiilsed, kuni 30% paranevad ja 25% on tegemist progresseeruva haigusega (42). 10 aasta aPAP haigete elulemus retrospektiivse ülevaate alusel on  $68.3\% \pm 8.6\%$  (3).

Õigeaegne ja haiguskulule vastav PAP ravi võimaldab paremini säilitada funktsioneerivat kopsukude, vähendada haigestumisest tingitud kulutusi ning hoida ära haigusest tingitud surmad.

Raviteenuse taotluses esitatud aPAP haigete iseloomustus vastab kirjanduses välja toodule.

### **3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Ravirefraktaarsete haigete ravi tulemuslikkust anti-CD20 monoklonaalse antikeha, rituksimabiga, on käesolevas taotluses illustreeritud avatud II faasi kontseptsiooni kinnitava uuringuga 10-l aPAP patsiendil, kes said 1000 mg rituksimabi esimesel ja 15-ndal ravipäeval ja kellest 9 lõpetas uuringu. 6 kuud kestnud uuringu lõpetanud 7 haige tulemused kinnitasid kliinilist paranemist esmase tulemusnäitaja, arteriaalse vere oksügenisatsiooni (hapniku osarõhk, pO<sub>2</sub> ja hapnikugradient toaõhul) muutuse alusel (32). aPAP haigete puhul on tegemist GM-CSF omandatud puudulikkusest tingitud alveolaarsete makrofaagide lipiidide metabolismi häirumisega. aPAP alveolaarmakrofaagid on vahajad, lipiididega täitunud rakud halvenenud surfaktandi lagundamisevõimega ja oluliselt alanenud transkriptsioonifaktori peroksisoom proliferator-aktiveeritud retseptor gamma (PPAR $\gamma$ ) ja PPAR $\gamma$ -reguleeritud ATP sidumiskasseti lipiidtransporteri, ABCG1 ekspressiooniga. Sama kohordi (10

täiskasvanud patsienti mõõduka raskuse PAPga, kes said raviks anti CD-20 monoklonaalset antikeha, rituksimaabi 1000 mg 1 ja 15. ravipäeval, jälgimisperioodiks 6 kuud, võrdlusgrupiks terved täiskasvanud) alusel teostatud prospektiivses avatud ja kontseptsiooni kinnitavas uuringus seati eesmärgiks selgitada anti-CD20 monoklonaalse antikeha, rituksimabi, toime lipiidide metabolismile aPAP haigetel Paralleelselt toimused loomkatsed GM-CSF geennokauditud hiirtega, 5-7 hiirt iga eksperimendi uuritavas grupis. Antud uuringus vaadeldud PPAR $\gamma$  ja ABCG1 mRNA ekspressiooni tase tõusis raviga statistiliselt oluliselt (vastavalt 2.8 ja 5.3 x, p $\leq$  0.05 6 patsienti). Samuti tõusis surfaktandi degradatsiooni võtmeensüümi lüsoosomaalse fosfolipaas A (LPLA2), mis on ekspresseeritud vaid alveolaarsetel makrofaagidel, mitte teiste kudede makrofaagidel või tsirkuleerivatel monotsüütidel, tase 2.8 korda (LPLA2 tase oli ravieelselt võrreldes tervete kontrollgrupiga märkimisväärselt madalam, p<0.05, 6 patsienti). GM-CSF autoantikehade hulga vähenemine parandab alveolaarmakrofaagide funktsionaalset aktiivsust, lipiidide regulaatorgeenide ekspressiooni, lipiidide homöostaasi alveolaarsetes makrofaagides. Antud uuringul kinnitus algne hüpotees PPAR $\gamma$  ja ABCG1 olulisusest alveolaarmakrofaagide lipiidide metabolismis. Ootamatuks tulemuseks oli aPAP haigete ravieelne madal LPLA2 tase, mis rituksimabiga ravi järgselt märgatavalt tõusis (33).

Uuringute üldised andmed ja täiendused on esitatud taotluses tabelkujul

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes  <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Avatud II faasi kontseptsiooni kinnitav uuring, kus osales 10 aPAP haiget, kellest üks väljus uuringust teadmata põhjusel pärast teist ravimi süstet (32). Sama kohordi alusel on läbi viidud ka teine, prospektiivne avatud ja kontseptsiooni kinnitav uuring (33)</p> <p>Sissearvamise kriteeriumid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Vanus &gt;18 aastat</li> <li>➤ Mõõdukalt sümptomaatiline aPAP haigus</li> <li>➤ Mõõdukas hüpoksemia (PaO<sub>2</sub>&lt; 70 ja &gt; 55 mmHg ruumiõhul või kuni 6l/min lisahapniku vajadus</li> <li>➤ Haigusele iseloomulik radioloogiline leid</li> <li>➤ Anti GM-CSF antikehade kõrge tiiter</li> <li>➤ Välistatud teised PAP põhjushaigused, aktiivsed kardiovaskulaarsed haigused, neerupuudulikkus ( seerumi kreatiniin &gt; 2 x normist kõrgem), maksahaigus ( bilirubiin &gt;2 ja transaminaasid &gt; 2.5 korda normist kõrgemad), rasedus ja rinnaga toitmine</li> </ul> <p>Uuringus osalenute keskmine vanus oli 41a (22-68); sooline jaotuvus, M:N oli aPAP iseloomulik (7/3), suitsetajaid/ mittedsuitsetajaid/ endiseid suitsetajad oli võrdselt ( 3/3/4), 10 haigest 8 oli kodusel hapnikravigil, keskmine anti GM-CSF antikehade tiiter oli kõrge (1227± 343<math>\mu</math>g/ml). 8 haiget kümnest oli eelnevalt teostatud WLL ( 0-16</p>
--	--

	<p>korral) ning viimasest WLL kuni uue ravimeetodi rakendamiseni ( ravi anti D20 monoklonaalse antikeha, rituksimabiga) oli möödunud keskmiselt 5.8 kuud (1-29 ) 8-l haigel kümnest.</p> <p>Hindan uuritavate sihtgruppi asjakohaseks ning uuritavate arvu tulenevalt aPAP harvikaiguse staatusest, piisavaks.</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Rituksimabi parenteraalne manustamine 1000 mg annustamiskorra kohta esimesel ja viieteistkümnendal ravipäeval analoogne raviskeem, mida kasutatakse reumatoidartriidi raviks) (45)</p> <p>Sarnane annustamine on kajastatud Borie jt 2009 WLL keeldunud naise haigusjuhu kirjelduses (31) ning Soyez jt 11 keskuselise ja 13 patsiendiga retrospektiivses analüüsis (30), kus osalenutest 9 olid mehed, seitse suitsetajad ( sh 4 aktiivset suitsetajat), 10 patsiendil oli olnud 2 WLL haige kohta (kuid mitte viimasel kolmel kuul), 4 patsienti oli ravitud eelnevalt GM-CSF ja neist üks oli jätkuvalt ravil inhaleeritava GM-CSF). Amital jt haigusjuhu korral on kasutatud annust 375 mg/ m2 kord nädalas nelja nädala vältel analoogselt granulomatoosse polüangiidi ja mikrokoopilise polüangiidi raviskeemile ( 45), sellel haigel oli eelnevalt rakendatud WLL ja GM-CSF ravi (34).</p>
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Võrdlusgrupita avatud uuringud
Uuringu pikkus	<p>6 kuud</p> <p>Borie jt (31) haigusjuhu korral tuli oodatav tulemus alles 9 kuud pärast rituksimabi manustamist, kuigi anti GM-CSF aktiivsuse vähenemine oli märgatav 3 kuu möödumisel infusioonist.</p> <p>Soyez jt (30) uuringuhaigetest 12 olid saanud kaks ravimiinfusiooni, neist kolm vajasid veel ühte infusiooni, kas 6, 9 või 12 kuul. Üks patsient sai ainult ühe infusiooni ja lahkus teadmata põhjusel 3 kuu möödumisel uuringust, ühte haiget raviti kuu möödumisel uuringusse kaasamisest plasmafereesiga ja vajab seejärel kopsusiirdamist.</p>

	<p>Amital jt (34) haigusjuhu korral ei vajanud 40-aastane naine 4 nädala möödumisel enam lisahapnikku ja hapniku saturatsioon ruumiõhul oli 94% (normis), kuid püsis koormushingeldus. Teise ravikuuri järgselt oli naine suuteline läbima 6 minuti kõnnitesti 420 m (enne ravi 198 m) ja ei vajanud enam koormuse ajal lisahapnikku. Olgugi, et mõlemas uuringus ( Kavuru jt, Malur jt) oli jälgimisperiood 6 kuud, saavutati selle aja jooksul positiivne muutus esmaste ja teiseste tulemusnäitajate osas.</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Arteriaalse vere hapnikusisalduse paranemine (32) BAL vedeliku mRNA ja lipiidide muutus (33)</p> <p>Mõlemas uuringus ( Kavuru jt, Malur jt) saavutati jälgimisperioodil 6 kuud, positiivne muutus esmaste tulemusnäitajate ( hapniku osarõhk ja alevolaarmakrofaagide lipiidide homöostaas) osas</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Kavuru jt uuringus osalenud 10-l aPAP patsiendil, kes said 1000 mg rituksimabi esimesel ja 15- ndal ravipäeval ja kellest 9 lõpetas uuringu, kinnitasid 7 haige (77.8%) tulemused kliinilist paranemist esmase tulemusnäitaja, arteriaalse vere oksügenisatsiooni ( hapniku osarõhk, pO<sub>2</sub> ja hapnikugradient toaõhul) paranemise alusel. Malur jt uuringus vaadeldud PPAR<math>\gamma</math> ja ABCG1 mRNA ekspressiooni tase tõusis raviga statistiliselt oluliselt (vastavalt 2.8 ja 5.3 x, p <math>\leq</math> 0.05 6 patsienti). Samuti tõusis surfaktandi degradatsiooni võtmeensüümi lüsoosomaalse fosfolipaas A (LPLA2) tase</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Kavuru jt uuringus paranes uuritavatel enne ja pärast ravi võrdluses kopsufunktsioon ja kopsude kõrglahutusliku kompuutertomograafia leid ning antikehade hulk vereseerumis ja BAL-s</p> <p>Malur jt uuringus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ PAP alveolaarmakrofaagide rakusisese lipiidide hulk vähenes</li> <li>➤ Suurenes ekstratsellulaarse kolesterooli hulk BALs</li> <li>➤ Vähenes surfaktandi proteiin A hulk BAL vedelikus</li> </ul>



4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>Kavuru jt uuringus</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ forsseeritud vitaalkapatsiteet ( FVC, p= 0.16)</li> <li>➤ totaalne kopsumaht ( TLC p = 0.041)</li> <li>➤ kopsude difusioonivõime ( DLCO, p = 0.16)</li> <li>➤ BAL antikehade hulk langes ( p =0.016)</li> <li>➤ Vereseerumi antikehade hulk langes (p väärtus 0.016)</li> </ul> <p>Malur jt uuringus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Rakusisese neutraalsete lipiidide hulk vähenes, p= 0.005)</li> <li>➤ Suurenes ekstratsellulaarse kolesterooli hulk BALs, p= 0.004</li> <li>➤ Vähenes surfaktandi proteiin A hulk BAL vedelikus, p= 0.04</li> </ul>
---	--

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Rituksimab on geenitehnoloogiliselt saadud kimäärne hiire/inimese monoklonaalne antikeha, mis oma olemuselt on glükosüleeritud immunoglobuliin, mis sisaldab inimese IgG1 põhiregioone ja hiire immunoglobuliini kerge ja raske ahela regioonide vahelduvaid järjestusi (45). Anti-CD20 ravi monoklonaalse antikeha, rituksimabiga on toimunud parkümmend aastat, alates sellest ajast, mil ravim sai esimese FDA näidustuse B-rakulise lümfoomi ravis. Tänapäevaks on ravim leidnud kasutust ka EBV reaktivatsiooni ja süsteemsete sidekoehaiguste (reumatoidartriit, granulomatoosne polüangiit ja mikroskoopiline polüangiit) ning nahahaiguste (*Pemphigus vulgaris*) ravis. Kuna rituksimab mõjutab immuunsussüsteemi, võib ravim suurendada infektsioonide tekke tõenäosust. Mõned infektsioonid võivad olla tõsised ja vajada ravi. Rituksimabiraviga kaasnevad infusiooniga seotud reaktsioonid, mis võivad olla seotud tsütokiinide ja/või teiste keemiliste mediaatorite vabanemisega. Tsütokiini vabanemise sündroom ei pruugi olla kliiniliselt eristatav ägedatest ülitundlikkusreaktsioonidest. Väga harvaks, kuid kliiniliselt oluliseks kaasuvaks nähuks võib olla progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia (PML). Mõningatel juhtudel on täiendavate kõrvaltoimetena kirjeldatud müokardiinfarkti, kodade virvendust, kopsuturset ja ägedat pöörduvat trombotsütopeeniat. Kuna rituksimabi manustamise ajal võib tekkida hüpotensioon, tuleb kaaluda antihüpertensiivse ravi katkestamist 12 tundi enne infusiooni alustamist.

Ravi saavate haigete tarvis on koostatud ohutusteavet sisaldav patsiendi teabeleht

[https://www.ravimiregister.ee/Data//aRMM/34433/386b3fba-9de4-475e-b346-d9a06f58e2a8/Patsiendile\\_Teabeleht.pdf](https://www.ravimiregister.ee/Data//aRMM/34433/386b3fba-9de4-475e-b346-d9a06f58e2a8/Patsiendile_Teabeleht.pdf)

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud ja eelnevalt kirjeldust ja hindamist leidnud kaks avatud II faasi kontseptsiooni kinnitanud uuringut (Kavuru jt, Malur jt) ning haigusjuhud (Amital jt ja Borie jt) on veenvalt näidanud rituksimabi tõhusust aPAP ravis (31-34).

Mõnevõrra hilisem prospektiivne uuring, mis publitseeriti 2018a (Soyez jt), kus kaasati uuringusse Prantsusmaa 11 keskuse 13 patsienti, ei kinnitanud kliiniliselt olulist muutust rituksimabiga ravitud aPAP haigete tulemusnäitajate osas 3, 6 ja 12 kuu möödumisel ravi algusest. 6 kuu möödumisel ravi algusest vajas 3 patsienti WLL või GM-CSF ravi. Alveoloarteriaalne hapnikugradient, hapniku osarõhk arteriaalses veres ja kopsude eluline maht (VC) ei paranenud ühelgi haigetest. Kopsude gaasivahetuse võime (DLCO) paranes ühel ja kopsude kuvamismeetod, kompuutertomograafiline leid kinnitas positiivset dünaamikat kahel haigel. Paranejate hulgas olid haiged, kellel oli kõrgem anti GM-CSF autoantikehade hulk (ELISA), kes olid saanud vähem aPAP haigusspetsiifilist ravi enne, kui alustasid ravi rituksimabiga ja need, kellel oli ravi alguses madalam hapniku osarõhk arteriaalses veres. Ükski neist neljast haigest kolmeteistkümnest (30%), kellel tekkis paranemine 6 kuu möödumisel ravi algusest, ei olnud eelnevalt saanud ja ei vajanud ka järgneva 12 kuu jooksul täiendavat aPAP ravi (30). Võrreldes Kavuru jt uuritavatega olid selles uuringus osalenud haiged vähem hüpokseemilised (Soyez jt, PaO<sub>2</sub> 68 mmHg, Kavuru jt PaO<sub>2</sub> 54 mmHg). Patsiendid, kes Soyecz jt uuringus raviga paranesid, olid aga algselt hüpokseemilisemad ja madalama hapniku osarõhuga arteriaalses veres, kui need, kellel ei tekkinud olulist paranemist (p=0.07). Ka oli erinevus eelnevas haigusspetsiifilises ravis. Soyecz jt, uuringu raames näitasid paremat ravivastust eelnevalt vähem haigusspetsiifilist ravi saanud haiged, Kavuru jt uuringus seevastu olid parema tulemusega need, keda oli eelnevalt ravitud kuni 5 WLLga. Alveoloarteriaalse gradiendi paranemine tekkis antud uuringuhaigetel alles 12 kuu möödumisel ravi algusest. Pikaldast ravivastust bioloogilisele ravile ei ole süsteemsete sidekoehaiguste, autoimmuunse trombotsütopeenilise purpura jt haiguste korral kirjeldatud. Hiline PAP ravivastus võib olla tingitud ajast, mis on vajalik alveolaarmakrofaagide, kelle eluiga on 2-3 kuud, normaalse funktsiooni taastamiseks ja alveolaarse surfaktandi käitluse paranemiseks (46). Üksikisiku tasandilt vaadates oli neid, kes Soyecz jt uuringus paranesid - kirjelduse kohaselt olid need raskemad haiged (hüpokseemia raskus sarnanes Kavuru jt uuringuhaigetele). Muid asjaolusid, mis määrasid uuritavate gruppide üsna erinevad ravitulemused, ei olnud antud uuringuandmete põhjal võimalik tuvastada.

## 6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses esitatud andmed alternatiivsete raviviiside (WLL, GM-CSF asendusravi, plasmaferees, kopsusiirdamine) kohta on piisavad. Kirjanduses on veel üksikraporteid antioksidatiivse toimega pulmonaalse surfaktandi tootmist stimuleeriva ekspektorandi, ambroksooli (45 mg päevaannuses) edukusest raske aPAP haigete ravis (38,39) ja suukaudsete statiinidega (40) saavutatud kliinilis-radioloogilis- ja füsioloogilisest aPAP haigete paranemisest. McCarthy jt statiinidega tehtud uuringud ei välista, et statiini mõju vereseerumi kolesteroolile ja HDL fraktsioonile võiks viidata ka tõhususele PAP ravis, kuna aPAP haigetel on teadaolevalt kõrgeenenud seerumi LDL:HDL suhe ja madal HDL tase, LDL:HDL suhe on pöördvõrdeliselt seotud haiguse raskusega. Mc Carthy jt uuring ei defineerinud kindlat statiini annust või aega, mille jooksul saavutatakse maksimaalne ravimi toime. Seega on vajalikud veel täiendavad uuringud

täpsustamaks statiini toimemehhanismi, farmakokineetikat ja statiinide potentsiaalset rolli aPAP haigete ravis.

**7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist. Tegemist on harvikaigusega, rahvusvahelised ravijuhised puuduvad.

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Esitatud andmed ja tegevused on kohased ja teostatavad.

**9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja- vajalik valmisolek on olemas

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp- vajalik valmisolek on olemas

9.3. Raviarve eriala- on hinnatud korrektselt

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks- vajalik valmisolek on olemas

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus- ei ole vajalik

9.6. Teenuseosutaja valmisolek- vajalik valmisolek on olemas

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist

**11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

Teenuse prognoos on õige ja asjakohane. Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed.

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule- ei lisandu

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule- Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?-ei lisandu uusi ravijuhte

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. Taotluses esitatud andmed on piisavad, ei vaja täiendamist

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusel- eeldatavasti haigestunud isiku seisund paraneb, kuid millise töövõime tasemele, ei ole täpselt teada

### **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

Teenused on suunatud haiguse ravimisele, haiguskuulu ja elukvaliteedi parandamisele. Ravi eesmärgiks on haiguse stabiliseerimine ning remissioon. Arvestades haiguse mõju inimese sotsiaalsele ja tervislikule seisundile ning töövõimele, ei ole omavastutus põhjendatud.

### **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

Vähetoenäone. Raviteenust osutatakse piirkondlikus või keskhaiglas, kus on olemas haiguse diagnoosimise, aPAP haigete jälgimise ning raviotsuste tegemise kompetents

### **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemusi

### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Tervishoiuteenuse ohutuks ja optimaalseks osutamiseks ei ole vaja lisada teenusele kohaldamise tingimusi.

### **17. Kokkuvõte**

Käesoleva tervishoiuteenuse taotluse eesmärgiks on pakkuda parimat võimalikku ravi neile aPAP haigetele, kellel esmavaliku ravimeetodit, milleks on WLL, ei ole võimalik rakendada, kui põhjuseks on väga raske haige üldseisund, mille korral ei ole WLL ohutult teostatav või ei ole WLL vajalikku kompetentset personali. Alternatiivsete ravivõimaluste vajadusega on ka kõik need aPAP haiged Eestis, kellel ei ole eelneva(te) WLL-ga olnud võimalik saavutada haiguse stabiliseerumist, haiguse remissiooni (WLL ravirefraktaarsed haiged).

Kuratiivse ravi puudumisel vajavad need haiged haiguse süvenemisel töö- ning ressursimahukamat ettevõtmist, kopsusiirdamist või siis surevad aPAP tingitud hingamispuudulikkuse või infektsioonsete tüsistuste tõttu.

Toetudes olemasolevatele kliinilistele ravimuringutele ja üksikraportitele on rituksimabi näol tegemist mõõduka-raske kuluga aPAP haigete elukvaliteeti parandava ja haiguskoormust vähendava ravimiga.

Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur on näidustatud seega aPAP haigetele:

- kellel mõlema kopsu täielik lavaaž on osutunud ebaefektiivseks või kellel mõlema kopsu lavaaž on esmase ravimeetodina vastunäidustatud või kindlatel põhjustel teostamatu,
- kellel on tegemist keskmise raskusega või raske kuluga haigusega,

- kellel esineb koormustaluvuse langus koormushingeldusega või on rahuoleku hingeldus ja
- kellel esineb hüpokseemia (arteriaalses veres PaO<sub>2</sub> < 65 mmHg ) koos või süsihappegaasi retentsioonita,

Arvestades kaasaegset aPAP käsitlust, praegust aPAP ravi korraldust- ja ravivõimalusi Eestis, hindan näidustusi bioloogilisele ravile anti-CD-20 monoklonaalse antikeha, rituksimabiga mõõduka- raske aPAP haige ravis õigeaks, põhjendatuks ning asjakohaseks.

## 18. Kasutatud kirjandus

- 1.Rosen S H *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. N. Engl. J. Med. 1958 Jun 05; 258(23): 1123-1142  
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM195806052582301>
- 2.Leth S *et al.* Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Treatment options in year 2013. *Respirology*, 2013; 18: 82-91  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1440-1843.2012.02274.x>
- 3.Seymour JF *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis: progress in the first 44 years. *Am Respir Crit Care med*, 2002 Jul; 166 (2): 215-235  
<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.2109105>
- 4.Zhang D *et al.* Secondary pulmonary alveolar proteinosis: a single-center retrospective study( a case series and literature review). *BMC Pulmonary Medicine*, 2018; 18:15-21  
<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12890-018-0590-z>
- 5.Chung J *et al.* .Secondary pulmonary alveolar proteinosis: A Confusing and Potentially Serious Complication of Hematological Malignancy. *J Thorac Imaging*, 2009 May; 24(2): 115-118  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742334/pdf/nihms-85818.pdf>
- 6.Kinehara Y *et al.* Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulmonary Medicine*, 2014; 14:172  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4228074/>
- 7.Sato S *et al.* Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis developed during immunosuppressive treatment in polymyositis with interstitial lung disease: a case report, *BMC Pulmonary Medicine*, 2020 Apr; 20(1):84  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7132862/>
- 8.Nagasawa J *et al.* Systemic lupus erythematosus complicating autoimmune pulmonary alveolar proteinosis that was worsened by immunosuppressive therapy. *Lupus*, 2013; 22: 1060-1063  
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0961203313498798>
- 9.Tanaka Y *et al.* Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in a patient with sarcoidosis. *Clinical Case Reports*, 2019 Apr; 7: 731-734
- 10.Sakamoto N *et al.* Pulmonary alveolar Proteinosis with Ulcerative Colitis. *Intern Med*, 2018 Sep; 57(18): 2705-2708  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6191585/pdf/1349-7235-57-2705.pdf>
- 11.Griese M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. *Pediatrics* 2017; 140 (2): e20170610  
<https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/140/2/e20170610.full.pdf>

12. Carrington JM *et al.* Pulmonary Alveolar Proteinosis, in StatPearls. Treasure Island (FL), 2018  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482308/>
13. Blirando C. Pulmonary Alveolar Proteinosis Management: Current and Future Therapeutic Strategies. *EC Pulmonology and Respiratory Medicine* 8.2, 2019:140-158  
<https://www.econicon.com/ecprm/pdf/ECPRM-08-00333.pdf>
14. Campo I *et al.* Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2016 Aug; 11(1):115  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006612/pdf/13023\\_2016\\_Article\\_497.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5006612/pdf/13023_2016_Article_497.pdf)
15. Campo I *et al.* Assessment and management of pulmonary alveolar proteinosis in a reference center. *Orphanet J Rare Dis*, 2013 Mar; 13: 8:40  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3605309/pdf/1750-1172-8-40.pdf>
16. Rodriguez Portal J A R. Treatment of Adult Primary Alveolar Proteinosis. *Arch Bronchopneumol*, 2015; 51(7): 344-349  
<https://www.archbronconeumol.org/en-pdf-S1579212915001238>
17. Borie R *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir Rev*, 2011, 20 (120): 98-107  
<https://err.ersjournals.com/content/errev/20/120/98.full.pdf>
18. Gay P *et al.* Efficacy of Whole-Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Multicenter International Study of GELF. *Respiration*, 2017 Jan;93: 198-206  
<https://www.karger.com/Article/Pdf/455179>
18. Turkalj M *et al.* Successful Treatment of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis in a Pediatric Patient. *Am J Case Rep*, 2016 Sep;17:641-645  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5012460/pdf/amjcaserep-17-641.pdf>
19. Bonella F *et al.* Pulmonary alveolar proteinosis: New insights from a single-center cohort of 70 patients. *Respiratory Medicine*, 2011;105:1908-1916  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0954611111002952?token=EC0D8A78BBD D6F48C35A30D43B99A9D0E5880F29E439896EA171CE60FC258583C0DB8C7EDA 00F688543F281D94D68C40>
20. Ben-Dov I *et al.* Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: Clinical course and diagnostic criteria. *Autoimmunity Reviews* 2014, Apr-May;13(4-5):513-517  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1568997214000585?token=374E5853909928 4DE51D187A176BB2EE268274AB7512006CEE40401FAD563F37E2F0B60A0EC83 F0493B0DCAAD22A051E>
21. Huizar I *et al.* Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2009 Sep; 15 (5): 491-498  
[https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Fulltext/2009/09000/Alveolar\\_proteinosis\\_syndrome\\_\\_pathogenesis,.16.aspx](https://journals.lww.com/co-pulmonarymedicine/Fulltext/2009/09000/Alveolar_proteinosis_syndrome__pathogenesis,.16.aspx)
22. Gajewska ME *et al.* Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in an adolescent successfully treated with inhaled rhGM-CSF ( molgramostim). *Respiratory Medicine Case Reports*, 2018 Feb; 23: 167-169  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5925949/pdf/main.pdf>
23. Tazawa R *et al.* Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*, 2019 Sep; 381(10):923-932  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1816216?articleTools=true>

- 24.Papiris SA *et al.* Long-term inhaled granulocyte macrophage-colony-stimulating factor in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: effectiveness, safety, and lowest effective dose. *Clin Drug Investig* 2014 Aug;34(8): 553-564  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40261-014-0208-z.pdf>
- 25.Sewaralthab K *et al.* Potential association between membranous nephropathy and sargramostim therapy for pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Nephrol Case Stud.*2014 Dec; 15,3:31-36  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5437997/pdf/CNCS-3-031.pdf>
- 26.Sheng G *et al.* Better approach for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis treatment: inhaled or subcutaneous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: a meta-analysis. *Respiratory Research*, 2018 Aug; 19(1):163  
[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117963/pdf/12931\\_2018\\_Article\\_862.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6117963/pdf/12931_2018_Article_862.pdf)
- 27.Ohkouchi S *et al.* Sequential Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Inhalation after Whole-Lung Lavage for Pulmonary Alveolar Proteinosis. A Report of Five Intractable Cases. *Ann Am Thorac Soc.*2017 Aug; 14(8):1298-1304  
<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1513/AnnalsATS.201611-892BC>
- 28.Boyce DS *et al.* Combined-modality therapy for pulmonary alveolar proteinosis in a remote setting: a case report. *BMC Pulmonary Medicine*, 2019; 19: 61  
<https://bmcpulmed.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12890-019-0822-x>
- 29.Punatar AD *et al.* Opportunistic infections in patients with pulmonary alveolar proteinosis.*J Infect* 2012 Aug;65(2):173-179  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0163445312000953?token=134344947A25AD9C8F9A2B8986045BA111A8A50B34D8540B2E033CD1114EB04A439E359E92FC7773DEDBD2E6C942D5B8>
- 30.Soyez B *et al.* Rituximab for autoimmune alveolar proteinosis, a real life cohort study.*Respiratory Research*, 2018 Apr; 19(1):74  
<https://respiratory-research.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12931-018-0780-5>
- 31.Borie R *et al.* Rituximab therapy in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.*Eur respir J*, 2009; 33: 1503-1506  
<https://erj.ersjournals.com/content/erj/33/6/1503.full.pdf>
- 32.Kavuru MS *et al.* An Open-Label Trial of Rituximab Therapy in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Eur Respir J*, 2011 Dec; 38(6): 1361–1367  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874725/pdf/nihms528502.pdf>
- 33.Malur A *et al.* Rituximab therapy in pulmonary alveolar proteinosis improves alveolar macrophage lipid homeostasis.*Respiratory Research*, 2012 Jun; 13(1):46  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3432632/pdf/1465-9921-13-46.pdf>
34. Amital A *et al.* Therapeutic effectiveness of rituximab in a patient with unresponsive autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax*, 2010 Nov; 65(11): 1025-1026  
<https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/11/1025.full.pdf>
- 35.Luisetti M *et al.* Plasmapheresis for treatment of pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*, 2009 May; 33(5):1220-1222

<https://erj.ersjournals.com/content/erj/33/5/1220.full.pdf>

36. Bonfield TL. Anti-GM-CSF titer predicts response to GM-CSF therapy in pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Immunol*. 2002 Dec;105(3):342-350

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1521661602953015?token=31460B8F9054173A26D6DAD781ACB82B5126B20F7C429878B50CA24E1FE3448759F745F689DFE180A3D44AFBD843E88E>

37. Jézéquel A. [Plasmapheresis failure in the treatment of auto-immune pulmonary alveolar proteinosis]. *Rev Mal Respir*. 2017 Mar;34(3):240-243

<https://www.em-consulte.com/revmalrespir/article/1110128/>

38. Oda N *et al*. Marked improvement in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with severe hypoxemia in a patient treated with ambroxol: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 2015; 9:100

[https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437789/pdf/13256\\_2015\\_Article\\_588.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4437789/pdf/13256_2015_Article_588.pdf)

39. Hashizume T. Pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with ambroxol. *Intern Med*, 2002 Dec; 41(12): 1175-1178

[https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1992/41/12/41\\_12\\_1175/\\_pdf/-char/env](https://www.jstage.jst.go.jp/article/internalmedicine1992/41/12/41_12_1175/_pdf/-char/env)

40. McCarthy C *et al*. Statin as a novel pharmacotherapy of pulmonary alveolar proteinosis. *Nature Communications*, 2018 Aug; 9(1):3127

<https://www.nature.com/articles/s41467-018-05491-z.pdf>

41. Trapnell BC *et al*. Pulmonary alveolar proteinosis. *N Engl J Med*, 2003 Dec; 349(26): 2527-2539

<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra023226?articleTools=true>

42. Inoue Y *et al*. Characteristics of a large cohort of patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Apr;177(7):752-762

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2720118/pdf/AJRCCM1777752.pdf>

43. Uchida K. Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor autoantibodies and myeloid cell immune functions in healthy subjects. *Blood*. 2009 Mar;113(11):2547-2556

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2656275/>

44. Hwang JA *et al*. Clinical significance of cigarette smoking and dust exposure in pulmonary alveolar proteinosis: a Korean national survey. *BMC Pulm Med*, 2017 Nov;17(1): 147

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697136/>

45. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rixathon-epar-product-information_et.pdf)

46. Nakata K *et al*. Augmented proliferation of human alveolar macrophages after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1999 Jan; 93(2):667-673

<https://ashpublications.org/blood/article/93/2/667/247833/Augmented-Proliferation-of-Human-Alveolar>