

Vurdering av

European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis

McCarthy, C., et al., European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis. European Respiratory Journal, 2024.

Kvalitetsutvalget har innhentet uttalelse fra:

1. Overlege, PhD Anders S. Bugge, Lungeavdelingen, Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet
2. Overlege, PhD Morten Svalebjørg, Anestesiavdelingen, Oslo universitetssykehus – Rikshospitalet

Oppsummering:

Retningslinjene tar for seg diagnostikk og behandling av pulmonal alveolær proteinose (PAP), en avleiring av proteinøst materiale i lungene. Dokumentet er på 22 sider, og inkluderer 129 referanser[1]. Retningslinjene er utarbeidet av et ekspertpanel «Task Force», formelt i regi av European Respiratory Society (ERS), og det er for det meste europeiske, inklusive skandinaviske spesialister i lungesykdommer blant forfatterne. Det medvirker også to pasientrepresentanter i panelet.

Dokumentet er i tre hoveddeler. Den første delen beskriver sykdommen og oppsummerer prosessen og metodene som ble brukt til å utarbeide dokumentet. Herunder defineres sykdomsaktivitet, alvorlighetsgrad av sykdommen og sykdomsprogresjon. Det er også figurer som illustrerer radiologiske funn ved CT og en tabell som klassifiserer patogenesen med enten forstyrrelser i absorpsjon eller produksjon av surfaktant. Absorpsjonsforstyrrelser undergrupperes igjen i primær (autoimmun eller arvelig) og sekundær sykdom med en omfattende liste over kjente utløsende årsaker (hamatologiske, maligne, infeksiose eller miljøeksponering).

Den andre hoveddelen tar for seg fem fokuserte PICO (Patients, Intervention, Comparison, Outcomes) spørsmål og to beskrivende spørsmål (narrative questions) om diagnostikk og behandling av PAP. PICO-spørsmålene besvares ut fra en vurdering av systematiske oversiktsartikler og metaanalyser, mens de beskrivende spørsmålene ble belyst ved systematiske litteratursøk. For anbefalingen er retningslinjene i GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)- og EtD (Evidence-to-Decision)-metodologien brukt for gradering av evidensens kvalitet. I dette systemet er hvert anbefalt tiltak enten foreslått «we

suggest» eller anbefalt «we recommend». Foreslått tilsvarer «svakt» eller «betinget anbefalt» i typisk GRADE-terminologi, og anbefalt tilsvarer «sterkt anbefalt» fra tidligere.

De syv spørsmålene som besvares oppsummeres:

Hvordan bør pasienter med mistenkt PAP, utredes og behandles for sykdommen:

1. a) når bør man benytte bronkalveolær lavage (BAL) i utredningen?
1. b) bør man ta lungebiopsier for å stille diagnosen?
2. bør man ta serologiprøver mot spesifikke antistoffer (granulocyt-makrofag kolonistimulerende faktor [GM-CSF]) for å påvise autoimmun PAP (aPAP)?
3. bør man eller bør man ikke behandle pasienter med kliniske symptomer og påvist PAP med «lungevask»?
4. bør eller bør ikke pasienter med bekreftet aPAP behandles med inhalert GM-CSF (sargramostim)?
5. bør eller bør ikke pasienter med bekreftet aPAP behandles med rituximab?
6. bør eller bør ikke pasienter med bekreftet aPAP behandles med plasmaferese?
7. bør eller bør ikke pasienter med bekreftet aPAP, på tross av «lungevask» og/eller farmakologisk behandling ved progresjon av sykdommen lungeplanteres?

Dokumentet tar stilling til alle spørsmålene organisert i en tabell (**tabell 1**), med en kort oppsummering av anbefalingene. Man går deretter grundig igjennom og begrunner alle anbefalingene ut fra tilgjengelig litteratur. Den siste delen av dokumentet beskriver en sammenfattet, hierarkisk anbefaling om behandling av PAP, basert på svarene gitt i PICO-spørsmålene i andre del.

Anbefalingene fra andre del av dokumentet oppsummeres som følger:

BAL i utredningen er sterkt anbefalt fordi det er en enkel, ikke-invasiv undersøkelse med svart lav risiko for komplikasjoner (strong recommendation, very low certainty of evidence). Skyllvæsken farges med Periodic Acid-Schiff (PAS) eller leukofuksin og er, hvis den er positiv nærmest patognomonisk for PAP med en diagnostisk treffsikkerhet på omkring 90%. Dessuten utelukker man samtidig infeksjon som differensialdiagnose ved mikrobiologiske undersøkelser av skyllevæsken.

Dokumentets **Figur 2** er en visuell oppsummering og algoritme for ulike diagnostiske tiltak med tilknyttet evidens som leder frem til PAP-diagnosen.

Lungebiopsi er ikke anbefalt rutinemessig ved utredning av PAP (conditional recommendation, moderate certainty of evidence). På grunn av lavere diagnostisk treffsikkerhet og større risiko for komplikasjoner ved lungebiopsi, er BAL med PAS-farging å foretrekke. Imidlertid kan man i uavklarte, sjeldne tilfeller der verken BAL, serologiske antistoffundersøkelser (GM-CSF) og gentesting har kunnet bekrefte PAP,

vurdere å ta lungebiopsier. I første omgang foreslås da transbronkiale lungebiopsier med tang, da det er lite evidens (kun én retrospektiv analyse) for nytten av transbronkiale kryobiopsier. I siste omgang kan kirurgiske biopsier vurderes, men også her, som ved andre biopsimetoder, er det på grunn av sykdommens gjerne flekkvise utbredelse, risiko for at man ikke treffer områder med sykdomsaktivitet.

Serologiprøve mot spesifikke antistoffer (GM-CSF) er sterkt anbefalt ved klinisk mistenkt eller cytologisk bekreftet PAP (strong recommendation, moderate certainty of evidence). Fordi 90% av tilfellene med PAP har autoimmun årsak er det anbefalt å teste for antistoffer. Denne testen er ansett patognomonisk for aPAP og bekrefter diagnosen. Det er vist i en rekke studier at prøven har svært høy sensitivitet og spesifisitet i tillegg til høy reproduserbarhet.

Lungevask (Whole Lung Lavage [WLL]) er sterkt anbefalt behandling ved symptomgivende aPAP med redusert gassutveksling og funksjonsfall (strong recommendation, very low certainty of evidence). Det finnes ikke anbefalinger for eller imot lungevask ved sekundær PAP fordi det ikke finnes studier eller andre holdepunkter for å gi anbefalinger om dette. Lungevask ble første gang utført i 1964 og er den vanligste behandlingen av PAP. Ved gjennomgang av tilgjengelig data fra 10 studier fant man moderat eller signifikant bedring i symptomer i seks av disse, mens det i fire studier ble vist en symptombedring hos 68-90% av pasientene. Det anbefales å vaske begge lungene.

Det finnes ingen guidelines for hvordan prosedyren gjennomføres, men prinsipielt intuberes pasientene i narkose med to-lumen trakealtube, og kroppstemperert saltvann (± 20 liter) settes i porsjoner vekselvis ned i den ene lungen mens den andre ventileres normalt. Samtidig med at saltvannet er satt ned i lungen tippes pasienten med den siden som vaskes ned, og det gjøres vibrasjoner av thorax slik at man får mobilisert mest mulig proteinrikt innhold. Når skyllevannet i retur ikke lenger er blakket, avsluttes prosedyren. Pasienten ventileres deretter normalt i begge lunger noen timer før ekstubasjon. Man har på Rikshospitalet trent personale (anestesi/operasjon) og en egen prosedyre for lungevask.

Komplikasjoner etter lungevask er vanligvis feber (18%), pneumoni (5%), lekkasje av væske til ventilert lunge (4%) og pneumothorax (0,8%). Det kan i svært sjeldne tilfeller ved alvorlig redusert lungefunksjon være aktuelt å gjennomføre prosedyren med støtte av extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Inhalert GM-CSF er sterkt anbefalt ved aPAP, men anbefalingen gis med lav grad av sikkerhet (strong recommendation, very low certainty of evidence). Det anbefales imidlertid å behandle pasientene som ikke har vedvarende effekt av lungevask og som har stadig behov for nye prosedyrer, fordi medikamentet kan utsette behovet for gjentatt lungevask (GM-CSF administration may prevent or delay the next WLL). Den reduserte graden av behandlingens anbefaling beror på at det er få pasienter

inkludert i RCT-studiene og fordi de øvrige studiene stort sett er retrospektive observasjonsstudier og case reports. Alle studiene viste bedre resultater i gassutveksling, lungefunksjonsmålinger, kliniske parameter (gangtest, SGRQ, CAT, mMRC) og radiologiske funn (tetthetsmålinger på CT). Det ble kun rapportert trivielle uønskede hendelser («adverse events») og ingen dødsfall. Den medikamentelle behandlingen anses derfor å være trygg, og reduserer behovet for lungevask som er en mer invasiv og ressurskrevende prosedyre. Det gis ingen anbefaling om behandlingsvarighet eller behandlingsregime, men de tilgrunnliggende studiene har benyttet enten molgramostim eller sargramostim hos pasienter med mild til moderat sykdom. Det ble gitt behandling hver annen uke i 3-6 måneder, både én og to ganger daglig, og oppstart av behandling var alt fra 1-6 måneder etter siste lungevask. En fordel med behandlingen er at den kan gis hjemme eller ved et nærliggende sykehus, noe som letter tilgjengeligheten av behandlingen.

Rituximab foreslås (conditional recommendation, very low certainty of evidence) til pasienter med aPAP som har vedvarende symptomer og oksygenbehov på tross av gjentatt lungevask og behandling med inhalert GM-CSF. Anbefalingen er basert på få, ikke-randomiserte studier uten kontrollgrupper og case reports. Alle pasienten hadde først gjennomgått lungevask og/eller fått GM-CSF behandling. Det var i disse studiene bedret alveolær-arteriell oksygengradient (A-aDO₂) og bedret partialtrykk av oksygen (PaO₂), men sprikende resultater hva gjelder behov for ytterligere lungevask, radiologiske funn, FVC, gassdiffusjonskapasitet og gangtest. Når det gjelder sikkerhet ved bruk av rituximab, er det ikke tilstrekkelige data for å kunne bestemme dette nærmere ved PAP, men resultater fra metaanalyser av andre studier viser ingen økt risiko for alvorlige uønskede hendelser, infeksjoner eller kardiovaskulære hendelser.

Plasmaferese foreslås (conditional recommendation, very low certainty of evidence) kun hos pasienter med alvorlig aPAP som har vedvarende symptomer og oksygenbehov på tross av gjentatte lungevask, behandling med inhalert GM-CSF og rituximab. Forslaget er basert på 14 case reports, og kun fire av rapportene beskriver tydelig symptombedring, og rituximab ble gitt etter plasmaferese i to av rapportene. Dessuten ble effekten i de fleste tilfellene beskrevet ved subjektivt symptomlette og bygget ikke på objektive mål. Komplikasjonsraten ved plasmaferesebehandlinger ved PAP lar seg ikke evaluere, men fra metaanalyser fra mer enn 15.500 pasienter var det en komplikasjonsrate på 15% for voksne og 70% hos barn.

Lungetransplantasjon foreslås (conditional recommendation, very low certainty of evidence) for pasienter som oppfyller kriteriene for lungetransplantasjon gitt av the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Dette dreier seg om et fåtall pasienter med kronisk respirasjonssvikt der alle andre behandlinger for PAP har vært nytteløse. Om det er risiko for residiv av PAP etter lungetransplantasjon er ikke kartlagt. Hos pasienter med aPAP vil det kunne være risiko for residiv fordi produksjonen av GM-CSF-antistoffer kan fortsette også etter

transplantasjon. Det er mulig at denne produksjonen begrenses av den immunsupprimerende behandlingen som følger en transplantasjon. Hos pasienter med genetisk utløst PAP kan makrofagene til resipienten bli byttet ut med makrofagene fra donor, og på den måten øke risiko for residiv av PAP. Imidlertid har makrofager fra donor ved flere tilfeller blitt påvist opp til 3,5 år etter transplantasjon, og dette kan ha en beskyttende effekt mot sykdomsresidiv. Risiko for sykdomsresidiv av PAP anses ikke å utgjøre noen kontraindikasjon for transplantasjon. Noen svært få, genetisk betingede tilfeller av progredierende PAP kan være aktuelle for benmargstransplantasjon dersom lungene ikke har utviklet irreversibel lungefibrose. Teoretisk kan man også tenke seg en kombinert lunge- og benmargstransplantasjon hos pasienter med genetisk årsak til PAP og progredierende lungefibrose.

Behandlingshierarki

Behandling er indisert ved aktiv eller forverring av sykdom, mens ved lettgradige symptomer uten respirasjonssvikt eller livstruende komplikasjoner og akseptabel livskvalitet kan man avvente aktiv behandling og i første omgang kun følge utviklingen. Dette fordi omkring 7% av pasienter med påvist PAP kan gå i spontan remisjon. Indikasjoner for behandling vil være fall i PaO_2 i hvile, økende radiologiske forandringer, fall i DLCO og FVC, redusert SpO_2 i hvile eller økende respiratoriske symptomer.

De forskjellige RCTene for inhalert GM-CSF benyttet litt varierende inklusjonskriterier med hensyn til sykdomsaktivitet. I PAGE-studien var $\text{PaO}_2 < 9,3$ kPa (< 70 mmHg) etter 5 minutter i liggende stilling uten oksygentilskudd, eller $\text{PaO}_2 < 10,0$ (< 75 mmHg) og minst ett annet symptom (hoste, slimproduksjon eller anstrengelsesdyspne). I IMPALA-studien var inklusjonskriteriene stabil eller progredierende aPAP over en periode på minimum 2 måneder før inklusjon, $\text{PaO}_2 < 10,0$ (< 75 mmHg) i hvile eller saturasjonsfall på $> 4\%$ ved 6-minutters gangtest og $\text{A-aDO}_2 \geq 3,3$ kPa (≥ 25 mmHg). Den anbefalte behandlingsalgoritmen for PAP er illustrert i dokumentets **Figur 3**. Denne er basert på konsensus innad i ekspertpanelet ut fra de ovenfor nevnte PICO-spørsmålene med vekt på potensiell gevinst, risiko og ressursbehov for de forskjellige alternativene, evidensen som støttet PICO-spørsmålene og dagens kliniske praksis.

Behandlingsrespons

Det finnes ingen standardkriterier for behandlingsrespons. Målene for behandlingen er enten å oppnå tilbakegang eller varig stabilisering av sykdommen uten behov for gjentatte lungevask. Effekten av lungevask har vært målt ved bedring av blodgassverdier og tilbakegang av radiologiske forandringer. I RCTene var A-aDO_2 primære endepunkt, mens bedring i DLCO og radiologisk tilbakegang (HRCT) var sekundære endepunkter. Disse resultatene er nærmere beskrevet i PICO-spørsmål 2. Forbedring i livskvalitet og/eller symptomer har vært vurdert både subjektivt og ved

spørreskjema. Disse spørreskjemaene er imidlertid designet for pasienter med KOLS, og ikke for pasienter med PAP. Biomarkører kan være lovende for evaluering av respons på behandlingen, men disse er foreløpig ikke validert i studier.

Ekspertpanelet erkjenner nytten av lungefunksjonstester og blodgassparametre til å definere respons, men de kan ikke sette noen absolutte grenseverdier for disse ut fra dagens dokumentasjon. I tillegg foreslår de evaluering av symptomer og radiologisk tilbakegang over en periode (≥ 6 måneder).

Refraktær sykdom

Refraktær PAP kan defineres som vedvarende eller forverring av respirasjonssymptomer, lungefunksjon, redusert gassutveksling i lungene og vedvarende radiologiske forandringer ved HRCT på tross av adekvat behandling og etter en foreslått observasjonsperiode (≥ 6 måneder). Komplikasjoner til behandlingen bør ekskluderes som årsak til behandlingssvikt. Behovet for gjentatt lungevask over tid og stadig kortere behandlingsintervaller har vært brukt som indikatorer på behandlingssvikt, men her er eksisterende studier for små og variert sammensatt til at man kan treffe sikre konklusjoner. Ekspertpanelet foreslår grundig og tett evaluering av pasientene etter behandlingen med siktemål om å vurdere sykdomsaktivitet og for å utelukke langtidskomplikasjoner eller ledsagende sykdommer som årsak til behandlingssvikt.

Vurdering:

Når det gjelder dokumentets første del med definisjon, beskrivelse og diagnostikk av PAP, må dette antas å være nyttig ved anamneseopptak og initial utredning.

Tabellfremstillingen av både patogenese og gjennomgang av de definerte PICO-spørsmålene i dokumentets andre del er likeledes av stor verdi fordi det bygger på systematiske søk og kritisk gjennomgang av all tilgjengelig dokumentasjon om PAP. Den tredje delen der man kommer inn på behandling av sykdom er også nyttig, men her kommer det dessverre ikke mer nøyaktige beskrivelser av verken prosedyrer for lungevask eller anbefalt medikamentell behandling. Dette begrunner forfatterne i diskusjonsdelen av dokumentet med at standardisering og kriterier for behandling og behandlingsrespons mangler. De setter imidlertid opp flere forslag til forskningstema for hvordan man vitenskapelig kan komme frem til mer presise retningslinjer, spesielt vedrørende behandling.

Tilpasning i Norge

Her til lands er det så vidt oss bekjent, kun Rikshospitalet som utfører terapeutisk lungevask ved PAP. Dette er en prosedyre i regi av anesthesiavdelingen som utføres i samarbeid med operasjonsavdelingen og fysioterapiavdelingen. Det er en ressurs-

og tidkrevende prosedyre med mye involvert personell. Indikasjonsstillingen for behandlingen gjøres i samarbeid mellom lungeavdelingen og anestesilegene med spesiell erfaring med lungevask. Pasientene observeres på lungeavdelingen etter prosedyren i minst 24 timer, gjerne også lenger, og de dekkes med antibiotika for å forebygge eventuell prosedyre-relatert infeksjon. Slik retningslinjene anbefaler vaskes vanligvis begge lunger, men ikke i samme seanse. Det kan gjerne gå 4-6 uker mellom behandlingene. Vi begynner vanligvis med den lungen som har mest utbredte forandringer, dersom det er noen sideforskjell på HRCT. Effekten av behandlingen evalueres etter 3-4 måneder, og dersom vi finner behov for ytterligere behandling (vedvarende eller økende radiologiske forandringer, redusert DLCO og PaO₂, saturasjonsfall ved 6-minutters gangtest) utføres ny lungevask omtrent 6 måneder etter første behandling. Vi har hittil ingen erfaring med inhalert GM-CSF ved aPAP, da ingen medikamenter foreløpig har godkjenning som behandling verken i Europa eller Norge på denne indikasjonen. Dette utelukker ikke at vi vil kunne vurdere dette i enkelttilfeller slik dokumentet anbefaler, men fordi vi allerede har gode erfaringer med lungevask, gjerne med gjentatte prosedyrer, vil vi fortsatt ha dette som førstevalg ved behandlingen.

Tillegg; august 2025

IMPALA-2 studien konkluderer med at inhaler molgramostim en gang daglig i 48 uker ga signifikant økning i gassdiffusjon (DLCO) sammenlignet med placebo hos pasienter med aPAP[2].

Referanser

1. McCarthy, C., et al., *European Respiratory Society guidelines for the diagnosis and management of pulmonary alveolar proteinosis*. European Respiratory Journal, 2024. **64**(5): p. 2400725.
2. Trapnell, B.C., et al., *Phase 3 Trial of Inhaled Molgramostim in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis*. New England Journal of Medicine, 2025. **393**(8): p. 764–773.