

Wytyczne EFNS

Wskazówki EFNS dotyczące Klinicznego Leczenia Stwardnienia Zanikowego Boczno – poprawiony raport oddziału specjalnego EFNS

Oddział Specjalny EFNS do Diagnozowania i Leczenia Stwardnienia Zanikowego Boczno: Peter M. Andersen^a, Sharon Abrahams^b, Gian D. Borasio^c, Mamede de Carvalho^d, Adriano Chio^e, Philip Van Damme^f, Orla Hardiman^g, Katja Kollewe^h, Karen E. Morrisonⁱ, Susanne Petri^h, Pierre-Francois Pradat^j, Vincenzo Silani^k, Barbara Tomik^l, Maria Wasner^m oraz Markus Weberⁿ

^aUmea University, Umea, Sweden; ^bUniversity of Edinburgh, Edinburgh, UK; ^cCentre Hospitalier Universitaire Vaudois, University of Lausanne, Lausanne, Switzerland; ^dHospital de Santa Maria, Lisbon, Portugal; ^eUniversity of Turin and San Giovanni Hospital, Turin, Italy; ^fUniversity of Leuven and VIB, Leuven, Belgium; ^gTrinity College and Beaumont Hospital, Dublin, Ireland; ^hMedizinische Hochschule Hannover, Germany; ⁱSchool of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham and Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK; ^jHôpital de la Salpêtrière, Paris, France; ^kUniversity of Milan Medical School, Milan, Italy; ^lJagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; ^mMunich University Hospital, Munich, Germany; oraz ⁿKantonsspital St Gallen and University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Słowa kluczowe:

Stwardnienie Zanikowe Boczne (ALS), ujawnienie diagnozy, wydzielinę oskrzelowe, opiekun, zaburzenie funkcji poznawczych, ślinienie się, Medycyna oparta na dowodach (EBM), poradnictwo dla rodzin z chorobami dziedzicznymi, żywienie, opieka paliatywna, opieka nad umierającym, wentylacja

Otrzymane 16 listopada 2010r
Przyjęte 12 lipca 2011r

Tło: Podstawa dowodowa dla diagnozy i leczenia stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) jest słaba.

Cele: Dostarczyć zalecenia oparte na dowodach lub zalecenia ekspertów dla diagnozy i leczenia ALS na podstawie poszukiwań w literaturze oraz konsensusu zespołu ekspertów.

Metody: Przeszukano wszelkie dostępne medyczne systemy bibliografii, oraz przeanalizowano oryginalne dokumenty, metaanalizy, recenzje, rozdziały książek oraz zalecenia wskazówek. W lutym 2011r. dokonano końcowego przeszukania literatury. Zalecenia osiągnięto poprzez konsensus.

Zalecenia: Pacjenci z objawami wskazującymi na ALS powinni zostać jak najszybciej zbadani przez doświadczonego neurologa. Należy dokonać wczesnej diagnozy, jak również badań o wysokim priorytecie, włączając w to neurofizjologię. Pacjent powinien zostać poinformowany o diagnozie przez konsultanta dobrze znającego zarówno pacjenta jak i chorobę. Po diagnozie, pacjent i jego bliscy/opiekunowie powinni otrzymywać regularne wsparcie od multidyscyplinarnego zespołu opieki. Jak najszybciej należy wprowadzić leczenie riluzolem. Należy spróbować kontrolować objawy takie jak ślinotok, gęsty śluz, chwiejność emocjonalna, skurcze, spastyczność oraz ból. Karmienie poprzez przeszskorną gastrostomię endoskopową poprawia odżywienie i jakość życia; rurki gastrostomiczne powinny zostać zamontowane zanim pojawi się niewydolność oddechu. Nieinwazyjna wentylacja dodatkim ciśnieniem również polepsza przeżycie i jakość życia. Istotne jest utrzymanie u pacjenta zdolności porozumiewania się. W trakcie całego przebiegu choroby, należy robić wszystko by utrzymać niezależność pacjenta. Dokument wyrażający zgodę na lub zakaz podtrzymania życia w trakcie paliatywnej opieki nad umierającym powinien być wcześniej omówiony z pacjentem i jego opiekunami, z uwzględnieniem społecznego i kulturowego pochodzenia pacjenta.

Cele

Niniejsza recenzja jest obiektywną oceną dowodów dotyczących diagnozy i leczenia klinicznego pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS). Postępy w wiedzy i opiece nad ALS dają podstawy do uaktualnienia Wskazówek EFNS z 2005 roku [1] o cel główny, w postaci ustanowienia opartych na dowodach i zorientowanych na pacjenta i opiekuna wskazówek dla klinicystów dotyczących diagnozowania i leczenia pacjentów z ALS, oraz o cel drugorzędny,

w postaci identyfikacji obszarów gdzie jest potrzeba dalszych badań naukowych.

Tło

Stwardnienie zanikowe boczne cechuje się objawami zwyrodnienia górnego i dolnego neuronu ruchowego, prowadząc do postępującego osłabienia mięśni opuszkowych, kończyn, tułowia oraz mięśni brzucha.



Pozostałe funkcje mózgowie, jak funkcje okoruchowe i funkcje zwieraczy odbytu, są względnie oszczędzone, choć u niektórych pacjentów mogą być również upośledzone. Zaburzenie funkcji poznawczych stwierdza się u 20-50% chorych na ALS, a u 5-15% występuje otępienie, zazwyczaj otępienie czołowo-skroniowe (FTD). Śmierć na skutek niewydolności oddechowej następuje średnio 2-4 lata od wystąpienia pierwszych objawów, lecz 5-10% pacjentów może przeżyć nawet dziesięć lub więcej lat [2]. Średni wiek zachorowania to 43-52 lata w rodzinnych postaciach ALS oraz 58-63 lata w sporadycznych [3]. Ryzyko zachorowania na ALS wynosi 1 do 350-500, u mężczyzn, a głównymi czynnikami ryzyka są zaawansowany wiek i skłonności dziedziczne [3-5].

Strategia poszukiwań

Od roku 2008 do lutego 2011r., przeszukaliśmy: the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library do teraz); MED-LINE-OVID (od stycznia 1966 do teraz); MEDLINE-ProQuest; MEDLINE-EIFL; EMBASE-OVID (od stycznia 1990 do teraz); the Science Citation Index (ISI); Krajowy Rejestr Badań; Oksfordzkie Centrum Medycyny Opartej na Dowodach; Amerykańska Organizacja Mowy i Słuchu (ASHA); stronę recenzji publikowanych poszukiwań dotyczących ALS Światowej Federacji Neurologicznej; Oksfordzki Podręcznik Medycyny Paliatywnej, Krajowy Rejestr Badań Brytyjskiego Ministerstwa Zdrowia (www.dh.gov.uk/en/Aboutus/Researchanddevelopment/AtoZ/DH_4002357) oraz neurologiczne krajowe bazy danych (np. <http://www.alsa.org>, <http://alsod.iop.kcl.ac.uk/>). Nie było żadnych ograniczeń wynikających z języka lub statusu danej publikacji. Konflikty interesów zostały ujawnione. Członkowie zespołu nie otrzymali odszkodowań-wynagrodzenia.

Metoda osiągnięcia konsensusu

Początkowo, dwoje badaczy dokonało niezależnej analizy literatury pod kątem każdego z 13 istotnych tematów. Każda para badaczy przygotowała pisemną analizę, która następnie została drogą mailową przedstawiona innym członkom z nimi omówiona. Następnie przewodniczący sporządził wspólny projekt i przesłał go do oddziału specjalnego do dalszego omówienia. Wszystkie zalecenia musiały zostać zaakceptowane jednogłośnie przez wszystkich członków oddziału specjalnego.

Wyniki

Literatura dotycząca 13 tematów związanych z leczeniem ALS została poddana ewaluacji przez oddział specjalny. Wyniki badań zostały poddane ewaluacji zgodnie z zaleceniami EFNS co doprowadziło do zaleceń poziomu A, B lub C [6]. Tam gdzie brakowało dowodów lecz był jasny konsensus, wyraziliśmy swoją opinię w formie Dobrych Klinicznych Punktów

Praktycznych (GCPP).

Diagnozowanie ALS

Diagnozowanie ALS jest zwykle proste jeśli pacjent ma postępujące, ogólne objawy w okolicach opuszkowych i kończyn (Tabela 1) [7]. Diagnoza we wczesnym stadium choroby, gdy pacjent ma objawy tylko w jednym lub dwóch regionach (opuszkowym, szyjnym, piersiowym, łądźwiowym) może być trudna i zależy od obecności oznak w innych okolicach oraz wyników badań dodatkowych [7-9] (klasa IV). Czas od momentu pojawienia się objawów do potwierdzenia diagnozy ALS wynosi około 10-18 miesięcy [10,11] (klasa IV). Mogą pojawić się opóźnienia, jeśli wczesne, występujące z przerwami, objawy pozostaną nierozpoznane lub zaprzeczone przez pacjenta, lub z powodu niewystarczającego kontaktu z neurologiem. Są przekonujące powody by dokonać diagnozy jak najwcześniej [12]. Pod względem psychologicznym, brak definitywnej diagnozy, nawet takiej, która niesie ze sobą marne rokowania, powoduje niepokój i rozpacz. Wczesna diagnoza może wyeliminować uciążliwe i często kosztowne wizyty w służbie zdrowia i ułatwić planowanie przyszłości. Wczesna diagnoza może również umożliwić leczenie lekami neuroprotektoryjnymi na etapie, gdy mniej komórek jest nieodwracalnie upośledzonych. Badania nad eksperymentalnymi modelami zwierzęcymi oraz u ludzi z mutacjami genu *SOD1* wskazują, że utratę neuronów ruchowych poprzedza okres zaburzenia czynności komórek [13], który może być odwracalny.

Naszym celem jest przedstawienie wskazówek dla jak najwcześniejszego postawienia właściwej diagnozy. Jako że nie ma jednego badania specyficznego tylko dla ALS, jak również nie ma czułego i specyficznego biomarkera choroby, diagnoza oparta jest na objawach klinicznych, wyniku badania neurologicznego oraz wynikach badań laboratoryjnych, elektrodiagnostycznych oraz neuroobrazowania (Tabele 1 i 2) [14].

Tabela 1 Kryteria diagnostyczne dla ALS

Diagnoza ALS wymaga obecności: (kryteria dodatnie)
Objawów uszkodzenia dolnego neuronu ruchowego (włącznie z cechami EMG w mięśniach nie dotkniętych klinicznie)
Objawów uszkodzenia górnego neuronu ruchowego
Postępowania objawów
Diagnoza ALS wymaga braku obecności: (diagnoza przez wykluczenie):
Objawów czuciowych
Zaburzeń zwieraczy
Zaburzeń wzrokowych
Objawów autonomicznych
Zaburzeń czynności zwojów podstawy mózgu
Otępienia typu Alzheimerera
Zespołów naśladujących ALS (Tabela 3)
Diagnoza ALS jest poparta przez:
Drgania pęczkowe mięśni w jednej lub więcej okolicy
Zmiany neurogenne w wynikach EMG
Pravidowe przewodzenie w nerwach ruchowych i czuciowych
Brak bloku przewodzenia

ALS – stwardnienie zanikowe boczne; EMG – elektromiografia.

Tabela 2 Diagnozowanie stwardnienia zanikowego bocznego/chorobę neuronów ruchowych: zalecane badania

Test	Klasa dowodu	Zalecane obowiązkowe testy	Zalecane dodatkowe testy w wybranych przypadkach
<i>Badania biochemiczne</i>			
Krew			
Szybkość opadania krwinek	IV	x	-
Białko C-reaktywne	IV	x	-
Badania hematologiczne	IV	x	-
ASAT, ALAT, dehydrogenaza mleczanowa	IV	x	-
TSH, hormonu wolnego T ₄ , wolnego T ₃	IV	x	-
Witamina B ₁₂ i kwas foliowy	IV	x	-
Elektroforeza białka surowicy	IV	x	-
Immuno elektroforeza surowicy	IV	x	-
Kinaza kreatyny	IV	x	-
Kreatynina	IV	x	-
Elektrolity (Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ , Ca ²⁺ , HPO ₄ ²⁻)	IV	x	-
Glukoza	IV	x	-
Konwertaza angiotensyny	IV	-	x
Mleczany	IV	-	x
Test heksozoaminidazy A i B	IV	-	x
Przeciwciała gangliozydu GM-1	IV	-	x
Przeciwciała Anty Hu, przeciwciała anty MAG	IV	-	x
Przeciwjądrowe przeciwciała RA, anty DNA	IV	-	x
Przeciwciała przeciw receptorom acetylocholinyl oraz przeciw kinazie tyrozynowej MuSK	IV	-	x
Serologia (<i>Borelia</i> , wirus HIV)	IV	-	x
Analiza DNA (na obecność SOD1, SMN, SBMA, TDP43, FUS)	IV	-	x
CSF			
Liczba komórek	IV	-	x
Cytologia	IV	-	x
Całkowite stężenie białka	IV	-	x
Glukoza, mleczany	IV	-	x
Elektroforeza białek wraz z wskaźnikiem IgG	IV	-	x
Serologia (<i>Borelia</i> , wirus)	IV	-	x
Przeciwciała przeciwko gangliozydom	IV	-	x
Mocz			
Kadm	IV	-	x
Ołów (wydzielina 24-h)	IV	-	x
Rtęć	IV	-	x
Mangan	IV	-	x
Immuno elektroforeza moczu	IV	-	x
Neurofizjologia			
Elektromiografia	III	x	-
Szybkość przewodzenia nerwów	III	x	-
tcMEP(TMS)	IV	-	x
Radiologia			
Rezonans magnetyczny/tomografia komputerowa (głowa/ odcinek szyjny, piersiowy, lędźwiowy)	IV	x	-
Rtg klatki piersiowej			
Mammografia	IV	-	x
Biopsja			
Mięśni	III	-	x
Nerwów	IV	-	x
Szpiku kostnego	IV	-	x
Węzłów chłonnych	IV	-	x

Tabela 3 Choroby, które mogą naśladować ALS.

Nieprawidłowości anatomiczne / zespół zmiążdżenia
 Typ 1 Arnolda-Chiariego i inne tyłomózgowe wady rozwojowe
 Guzy okolicy szyjnej, otworu wielkiego lub posterior fossa
 Wklinowanie się dysku szyjnego z osteochondrozą
 Oponiak szyjny
 Guz przestrzeni pozagardłowej (retropharyngeal)
 Torbiel nadtwardówkowa kręgową
 Mielopatia kręgową i/lub radikulopatia ruchowa
 Syringomielia

Nabyte defekty enzymów
 Gangliozydoza dorosłych GM₂ (niedobór heksozaminidazy A lub B)
 Amylopektynoza (Glikogenoza typu IV)
 Choroba Pompego (Glikogenoza typu II)

Zespoły autoimmunologiczne
 Gammopatia monoklonalna z neuropatią ruchową
 Wielogniskowa neuropatia ruchowa z/bez blokiem przewodzenia
 Zespoły „nieodpornego” (dysimmune) dolnego neuronu ruchowego (z przeciwciałami GM₁, GD_{1b} oraz asialo-GM1)
 Inne zespoły „nieodpornego” (dysimmune) dolnego neuronu ruchowego wraz z CIDP
 Stwardnienie rozsiane
 Miastenia (w szczególności wariant z przeciwciałami przeciw kinazie tyrozynowej MuSK)

Nieprawidłowości wewnątrzwydzielnicze
 Zespół Allgrove’a
 Zanik mięśni w cukrzycy
 Gruczolak wysepkowatokomórkowy powodujący neuropatię
 Nadczynność tarczycy z miopatią
 Niedoczynność tarczycy z miopatią
 Nadczynność przytarczyc (pierwotna)
 Nadczynność przytarczyc (wtórna wskutek niedoboru witaminy D)
 Hipokaliemia (zespół Conna)

Toksyny zewnątrzpoходne
 Ołów (?), rtęć (?), kadm, aluminium, arsen, tal, mangan, pestycydy organiczne; neuropatyryzm, konzo

Infekcje
 Ostre zapalenie istoty szarej rdzenia
 Zespół postępującego zaniku mięśni po zapaleniu istoty szarej rdzenia
 HIV-1 (z miopatią wodniczkową)
 Mielopatia związana z HTLV-1 (tropikalna paraplegia kurczowa)
 Neuroborelioza
 Kılıowe hipertroficzne zapalenie opony twardej
 Kręgowie śpiączkowe zapalenie mózgu, ospa wietrzna-półpasiec
 Włośnica
 Brucelozę, choroba kociego pazura
 Zaburzenia prionów

Miopatie
 Miopatia kachektyczna
 Miopatia rakowata
 Miopatia z niedoborem dystrofiny
 Zapalenie mięśni z ciałami wtrętowymi
 Miopatie zapalne
 Miopatia nemalinowa
 Zapalenie wielomięśniowe
 Sarkoidowe zapalenie mięśni

Zespoły nowotworowe
 Przewlekła białaczka limfatyczna
 Glejak wewnątrzrdzeniowy
 Zaburzenia limfoproliferacyjne z gammopatią monoklonalną i/lub prążkami oligoklonalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym
 Zespół guza Pancoasta
 Paraneoplastyczne zapalenie mózgu i rdzenia z udziałem przednich komórek rogów rdzenia
 Zespoły sztywności uogólnionej

Urazy fizyczne
 Neuronopatia po wstrząsie elektrycznym
 Wywołane promieniowaniem radikulo-pleksopatie i/lub mielopatia

Tabela 3 (ciąg dalszy)

Zaburzenia naczyniowe
 Tętniczko-żylnie wady rozwojowe
 Zespół Dejerine'a przedniej tętnicy opuszkowej
 Udar
 Zapalenie naczyń

Inne schorzenia neurologiczne
 Atypowe formy MND/ALS z rejonu Zachodniego Pacyfiku (Guam, Nowa Gwinea, Półwysep Kii, Japonia)
 Karaibskie atypowe formy demencji MND-PSP (Gwadelupa)
 Forma początku choroby MND/ALS u nieletnich z Madras (Południowe Indie)
 O tępienie czołowo-skroniowe z MND/ALS (włącznie z chorobą Picka z zanikiem mięśni)
 Zanik wieloukładowy
 Zespół zaniku oliwkowo-mostowo-mózdkowego
 Stwardnienie boczne pierwotne (niektóre podrodzaje niezwiązane z ALS)
 Postępujące zapalenie mózgu i rdzenia z sztywnością PSP
 Dziedziczna paraplegia kurczowa (wiele wariantów, niektóre podrodzaje z zanikiem mięśni dalszych kończyn)
 Postępujący zanik mięśni rdzeniowych (niektóre podrodzaje niezwiązane z ALS)
 Rdzeniowo-opuszkowy zanik mięśni z/bez mutacji receptora dynaktyny lub androgeny
 Zanik mięśni rdzeniowych I-IV
 Zespół Browna-Vialetto-Van Laerego (wczesno-początkowe opuszkowo-rdzeniowe ALS z głuchotą typu odbiorczego)
 Zespół Fazio-Londe (dziecięce postępujące porażenie opuszkowe)
 Zespół Harpera-Younga (zanik mięśni rdzeniowych kraniowych i kończyn dalszych)
 Monomeliczny sporadyczny zanik mięśni rdzeniowych (łągodny ogniskowy zanik mięśni, włącznie z zespołem Hirayamy)
 Polineuropatie z dominującymi objawami ruchowymi (jak dziedziczna neuropatia ruchowa i czuciowa typu 2, dziedziczna neuropatia ruchowa typu 5)
 Rodzinna polineuropatia skrobiawicza
 Łagodne drgania pęczkowe mięśni
 Miokimia

ALS – stwardnienie zanikowe boczne; MND – choroba neuronu ruchowego; PSP Postępujące porażenie nadjądrowe.

Należy dołożyć starań by wykluczyć choroby, które mogą naśladować ALS (Tabela 3) [15,16]. W praktyce specjalistycznej, 5-8% oczywistych pacjentów z ALS ma alternatywną diagnozę, która może być możliwa do leczenia w nawet 50% przypadków [16-19] (klasa IV). Ewolucja atypowych objawów oraz brak postępu typowych objawów są najistotniejszymi sygnałami sugerującymi alternatywną diagnozę [16]. Diagnoza powinna być regularnie poddawana ocenie [18,19]. Poprawione Kryteria El Escorial [20, podsumowane w Tabeli 4] są nadmiernie restrykcyjne i nie są przeznaczone do stosowania w rutynowej praktyce klinicznej [21]. Nowy elektrodiagnostyczny algorytm Awaji [22] dodany do kryteriów El Escorial ulepsza czułość diagnostyczną bez strat w specyficzności [23] oraz ulepsza wczesną diagnozę, jak zostało to pokazane w kilku badaniach klasy IV [24-27]. Klinicyści musi zdecydować, na skali prawdopodobieństwa, czy pacjent ma ALS, nawet w przypadku brak jednoznacznych objawów uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego [28]. Doświadczenie sugeruje, iż postawienie wczesnej diagnozy ALS jest istotniejsze niż potencjalny wzrost ryzyka postawienia złej diagnozy

Tabela 4 Poprawione kryteria badań diagnostycznych El Escorial dla ALS wraz z elektrodiagnostycznym algorytmem Awaji – podsumowanie (Zmodyfikowane z [20] i [22])

Klinicznie określone ALS	Objawy kliniczne uszkodzenia UMN i LMN lub dowód elektrofizjologiczny w trzech okolicach
Klinicznie określone ALS – poparte laboratoryjnie	Objawy kliniczne uszkodzenia UMN i/lub LMN w jednej okolicy oraz pacjent jest nosicielem patogenetycznej mutacji genu SOD1
Klinicznie możliwe ALS	Dowód kliniczny lub elektrofizjologiczny UMN i LMN poprzez objawy uszkodzenia LMN i UMN w dwóch okolicach wraz z pewnymi objawami UMN rostralnymi do oznak LMN
Klinicznie możliwe ALS	Objawy kliniczne lub elektrofizjologiczne uszkodzenia UMN i LMN w tylko jednej okolicy, lub Objawy uszkodzenia UMN i LMN w co najmniej dwóch okolicach, lub Objawy uszkodzenia UMN i LMN w dwóch okolicach bez żadnych objawów UMN rostralnych do objawów LMN. Neuroobrazowanie i badania laboratoryjne (Tabela 2) wykluczyły inne diagnozy.

ALS – stwardnienie zanikowe boczne; EMG – elektromiografia.; LMN – dolny neuron ruchowy; UMN – górny neuron ruchowy.

Zalecenia

1. Diagnoza powinna być postawiona jak najwcześniej. Pacjenci, u których podejrzewa się ALS powinni zostać skierowani w pierwszej kolejności do doświadczanego neurologa (GCPP).
2. Wszystkie podejrzewane nowe przypadki powinny zostać poddane natychmiastowym szczegółowym badaniom klinicznym i paraklinicznym (patrz Tabele 1 i 2) (GCPP).
3. W niektórych przypadkach, mogą być potrzebne dodatkowe badania (patrz Tabela 2).
4. Może zaistnieć potrzeba powtórzenia badań jeśli początkowe testy są niejednoznaczne (GCPP).
5. Zrewidowanie diagnozy jest zalecane w przypadku gdy nie ma żadnych dowodów na typowy postęp choroby lub gdy u pacjenta pojawią się atypowe cechy (patrz Tabela 1) (GCPP).

Przekazanie pacjentowi diagnozy

Przekazanie diagnozy o ALS wymaga umiejętności. Jeśli zostanie dokonane w nieodpowiedni sposób, efekt może być druzgocący, pozostawiający pacjenta w poczuciu opuszczenia i niszczący relacje pacjent–lekarz [29] (klasa III). Ponad połowa ankietowanych pacjentów i opiekunów stwierdza, że są niezadowoleni ze sposobu w jaki zostali poinformowani o diagnozie [29,30] (klasa IV). Badania nad innymi chorobami śmiertelnymi [31] pokazują zalety stosowania szczególnych technik, takich jak przedstawione w Tabeli 5 [32]. Pacjenci / opiekunowie są bardziej zadowoleni jeśli stosuje się efektywne strategie komunikacyjne, oraz więcej czasu poświęca się na omówienie diagnozy [30,33] (klasa IV). Bezduszne przekazanie diagnozy może wpłynąć na psychiczne przystosowanie się rodzin / opiekunów do straty bliskiej osoby w późniejszym czasie [34] (klasa IV).

Tabela 5 Jak lekarz powinien poinformować pacjenta o tym, że jest chory na ALS?

Zadanie	Zalecenia
Miejsce	Ciche, wygodne i ustronne
Struktura	Osobiście, twarzą w twarz Dogodny czas (co najmniej 45-60 min) Wystarczająco dużo czasu by nie dopuścić do pośpiechu lub by inne osoby przeszkadzały Nawiąź kontakt wzrokowy i usiądź blisko pacjenta
Uczestnicy	Poznaj pacjenta <i>przed</i> spotkaniem, włączając w to rodzinę, sytuację emocjonalną i społeczną, wywiad chorobowy, oraz wszelkie istotne wyniki badań. Miej wszelkie fakty przed sobą. Zapewnij obecność grupy wspierającej pacjenta (krewni); często zaletą jest gdy grupa wspierająca pacjenta 'przewyższa liczebnie' personel medyczny obecny na spotkaniu. Zapewnij dostęp do specjalistycznej pielęgniarki klinicznej lub pracownika poradni społecznej.
Co powiedzieć	Dowiedz się co pacjent już wie o swoim stanie Ustal ile pacjent chce wiedzieć na temat ALS i dopasuj do tego swoje informacje. Upředź pacjenta, że masz do przekazania złą wiadomość. Możliwe, że całą prawdę trzeba będzie przekazać 'na raty' Użyj poprawnej nazwy ALS, a nie 'zużycie i zerwanie nerwów ruchowych' Wyjaśnij anatomie choroby (sporządź prosty rysunek) Jeśli pacjent wykazuje chęć poznania przebiegu choroby, bądź szczerzy w temacie prawdopodobieństwa postępów i prognoz, lecz podaj ogólne ramy czasowe i zwróć uwagę na ograniczenia wszelkich przewidywań Powiedz, że obecnie nie ma lekarstwa a objawy stopniowo się pogarszają Wspomnij, że prognozy są bardzo różne i że część pacjentów żyje 5, 10 a nawet więcej lat. Zwróć uwagę i zbadaj reakcję pacjenta i uwzględnij reakcję emocjonalną Podsumuj rozmowę słownie, pisemnie i/lub na taśmie audio Uwzględnij czas na pytania
Zapewnienie	Przyznaj, że jest to druzgocąca wiadomość, lecz omów powody do nadziei takie jak badania, próby leków, oraz zmienność choroby Wyjaśnij, że powikłania ALS da się leczyć. Zapewnij, że zostaną podjęte wszelkie działania by utrzymać funkcjonowanie pacjenta oraz że uszanujesz decyzje pacjenta dotyczące leczenia. Zapewnij, że nadal będziesz się zajmować pacjentem, że nie zostanie opuszczony. Poinformuj o grupach wsparcia dla pacjentów (zaoferuj dane kontaktowe i broszury). Poinformuj o leczeniu neuroochronnym (tj. riluzol) oraz przeprowadzanych badaniach naukowych. Omów możliwości wzięcia udziału w programach badań naukowych (jeśli dostępne) Wyraź gotowość do zasięgnięcia drugiej opinii jeśli pacjent sobie tego życzy
Jak powiedzieć	Sposób emocjonalny: ciepło, troska, empatia, szacunek. Bądź szczerzy i zycziwy, ale nie sentymentalny Podawaj informacje w tempie pacjenta; pozwól by pacjent decydował o tym co ma być mu przekazane.
Język	Ostrożny dobór prostych słów, jednak bezpośrednich; bez używania eufemizmów czy żargonu medycznego

Zmodyfikowane z [1].

Zalecenia

1. Diagnoza powinna być przekazana przez konsultanta dobrze znającego pacjenta (GCPP).
2. Lekarz powinien rozpocząć konsultację od zapytania pacjenta co już wie albo podejrzewa (GCPP).
3. Diagnoza powinna być przekazana osobiście, przy zapewnieniu wystarczającej ilości czasu na rozmowę (sugerowane co najmniej 45-60 min). Zapewnij drukowane materiały na temat choroby, na temat organizacji pomagających i wspierających oraz na temat stron internetowych z informacjami. List podsumowujący rozmowę może być pomocny dla pacjentów i opiekunów (GCPP).
4. Zapewnij pacjentów, że nie zostaną opuszczeni przez służby medyczne i że będą wspierani przez profesjonalny zespół opieki nad ALS (tam gdzie to możliwe), wraz z regularnymi kontrolnymi wizytami u neurologa. Ustal pierwszą wizytę kontrolną, najlepiej w ciągu 2-4 tygodni (GCPP).
5. Unikaj: ukrywania diagnozy, dostarczania niewystarczających informacji, podawania niechcianych informacji, przekazywania informacji w sposób bezduszny, odbierania nadziei (GCPP).

Opieka multidyscyplinarna

Specjalistyczne przychodnie multidyscyplinarne (centra wysoce specjalistyczne) mogą zapewnić pacjentom z ALS optymalną obsługę diagnostyczną i leczniczą [28,32,35,36]. Porównania pomiędzy klinicznymi i populacyjnymi grupami pacjentów (kohortami) potwierdziły naruszenie metodologii próby losowej podczas kierowania do konsultacji (referral bias): pacjenci leczący się w przychodniach multidyscyplinarnych są zwykle młodszy i mają objawy od dłuższego czasu niż pozostali [35-39] (Klasa II). Dwa badania (Klasa II) [36,38] wykazały niezależną korzyść w postaci wydłużenia przeżycia, bardziej znaczące u pacjentów opuszkowych, podczas gdy inne badanie wykazało brak efektu [39]. Pacjenci leczący się w przychodniach multidyscyplinarnych są rzadziej przyjmowani do szpitala a ich okres hospitalizacji jest krótszy niż w przypadku pacjentów przychodni ogólnych [36] (Klasa II). Zwiększone stosowanie riluzolu wentylacji nieinwazyjnej, zwrócenie uwagi na żywienie oraz wcześniejsze skierowanie do służb opieki paliatywnej prawdopodobnie przyczynia się do zwiększonego czasu przeżycia wśród pacjentów przychodni multidyscyplinarnych [36, 38, 40, 41]. Centra wysoce specjalistyczne mogą również polepszyć jakość życia pacjentów z ALS (klasa III), prawdopodobnie w związku z lepszym zaopatrzeniem w odpowiednie pomoce i urządzenia [40,42,43].

Zalecenia

1. Opieka multidyscyplinarna powinna być dostępna dla ludzi dotkniętych ALS. Leczenie w przychodniach multidyscyplinarnych może wydłużyć przeżycie, zmniejszyć komplikacje medyczne (poziom B) oraz polepszyć poziom życia (poziom C).
2. Następujący specjaliści powinni być częścią zespołu przychodni multidyscyplinarnej lub być łatwo dostępnymi: neurolog,—pulmonolog i anestezjolog, gastroenterolog, lekarz rehabilitant, doradca społeczny, terapeuta zajęciowy, terapeuta mowy, terapeuta oddechowy, pielęgniarka specjalistyczna, fizjoterapeuta, dietetyk, psycholog, dentysta oraz lekarz opieki paliatywnej (GCPP).
3. Pacjenci powinni z reguły być poddawani kontroli co 2-3 miesiące, choć mogą potrzebować częstszych kontroli w miesiącach po postawieniu diagnozy lub w późniejszych stadiach choroby, oraz rzadszych kontroli w przypadku gdy ich choroba postępuje wolno. Zespół wsparcia pacjenta powinien utrzymywać regularny kontakt z pacjentem oraz krewnymi pomiędzy wizytami kontrolnymi (GCPP).
4. Idealnie by było, gdyby pacjent był poddawany kontroli przez tego samego neurologa, blisko współpracującego z lekarzem pierwszego kontaktu pacjenta (lekarzem rodzinnym) (GCPP).
5. Bardzo ważne są efektywne kanały komunikacji oraz koordynacja pomiędzy zespołem przyszpitalnej przychodni multidyscyplinarnej, sektorem podstawowej opieki lekarskiej, zespołem opieki paliatywnej oraz służbami społecznymi (GCPP).

Opiekunowie pacjentów z ALS i ciężar opieki

ALS powoduje postępującą utratę niezależności i zwiększoną potrzebę pomocy przy codziennych czynnościach. Opiekunowie—coraz więcej czasu poświęcają opiece [44]. Obciążenie opiekunów jest związane osobistymi i społecznymi ograniczeniami oraz z problemami psychologicznymi i emocjonalnymi (Klasa IV) [45,46]. Opiekunowie często poszukują informacji na temat ALS, a wielu z nich bierze aktywny udział w relacjach między pacjentem a lekarzem, od momentu postawienia diagnozy aż do momentu podjęcia decyzji dotyczącej dokumentu wyrażającego zgodę lub zakaz podtrzymania życia oraz podczas opieki nad umierającym. Niektóre objawy ALS są przyczyną szczególnego stresu u opiekunów. W przypadku gdy pacjent traci zdolność efektywnego komunikowania się, opiekunowie mogą stać się odizolowani intelektualnie i emocjonalnie. Zastosowanie alternatywnych wspomagających środków komunikacji może pomóc przywrócić komunikację. Niektóre badania wykazały, że zapewnienie pacjentom mechanicznej wentylacji

wywołuje u opiekunów szczególny stres obniżający jakość ich życia i zwiększający zakres ich obowiązków

Seksualność może być sprawą problematyczną dla wielu par opiekun – pacjent z ALS. Potwierdzone problemy obejmują spadek libido, bierność partnera oraz własna bierność opiekuna. Do najczęściej wymienianych przyczyn należy słabość fizyczna oraz zmiany wyglądu ciała spowodowane ALS (Klasa IV) [50].

Połowa pacjentów z ALS w kohorcie z Wielkiej Brytanii i Niemiec zmarła w domu [51]. Spodziewanie się bliskiej śmierci pacjenta może zwiększyć u opiekuna cierpienie i niepokój. Jednakże, Neudert i inni stwierdza, że większość pacjentów z ALS umiera w spokoju i żaden pacjent nie 'dusi się na śmierć' jeśli na miejscu są odpowiednie środki opieki paliatywnej (Klasa IV) [51].

Niektórzy opiekunowie przechodzą przez proces smutku począwszy od momentu postawienia diagnozy [52,53]. Przewidywanie straty bliskiej osoby w przyszłości jest równie ważne jak sama strata w przyczynianiu się do trudności psychologicznych. Opiekunowie ryzykują uczuciami wypalenia, reperkusjami wymuszonych zmian w organizacji życia oraz trudnościami finansowymi [53,54].

Zalecenia

1. Należy uznać podwójną rolę opiekunów w procesie choroby: są oni najważniejszym źródłem dla pacjenta, sami jednak też są dotknięci, i dlatego należy też zająć się ich własnymi potrzebami jako opiekunów (GCPP).
2. Idealnie by było, gdyby opiekunowie byli zaangażowani od momentu postawienia diagnozy, przy zachowaniu niezależności pacjenta (GCPP).
3. Należy wziąć pod uwagę własne potrzeby zdrowotne opiekunów. W razie potrzeby należy zapewnić wsparcie fizyczne, psychologiczne i duchowe (GCPP).
4. Istotne jest by utrzymać komunikację między pacjentami a opiekunami (GCPP).
5. Należy poinformować pacjentów oraz ich opiekunów/krewnych o prawdopodobieństwie spokojnego procesu śmierci (GCPP).
6. Wszystkim opiekunom należy zaoferować wsparcie oraz poradnictwo w zakresie utraty bliskiej osoby (GCPP).

Leczenie neuroprotektoryjne /leczenie-modyfikujące przebieg choroby

Jak dotąd, riluzol jest jedynym lekiem, który wykazał zdolności do spowolnienia przebiegu ALS w czterech badaniach Klasy I [55-58]; recenzja Cochrane została również opublikowana [59]. Doustne podawanie 100 mg riluzolu dziennie wydłużyło roczny czas przeżycia o 15% oraz wydłużyło czas przeżycia o około 3 miesiące po leczeniu 18-to miesięcznym. Nastąpił oczywisty skutek dawki. Aby opóźnić jeden zgon na 12 miesięcy trzeba było leczyć riluzolem jedenastu

związanych z obsługą wentylatora i pokryciem wzrastających kosztów opieki (Klasa IV) [47-49].

ludzi. Badania te nie uwzględniały pacjentów z wczesnym stadium choroby.

Następnie, retrospektywne badania Fazy IV z pięciu baz danych pochodni wskazują, że ogólny zysk w przeżyciu (tj. w trakcie całego przebiegu choroby) może wynieść 6 (Klasa III) [60], 10 (Klasa IV) [61], 12 (Klasa IV) [62], 14 (Klasa IV) [63] lub 21 (Klasa IV) [64] miesięcy, mimo iż szacunki te są prawie na pewno obciążone wpływem czynnika ubocznego zmieniającego losowość próbki statystycznej. Lek jest bezpieczny, z jedynie niewielką ilością poważnych efektów ubocznych. Zmęczenie zanotowano jako efekt uboczny u 26% pacjentów przyjmujących riluzol, w porównaniu do 13% przyjmujących placebo (liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego – NNH = 8) [55]. Pomimo że pacjenci z postępującym zanikiem mięśni lub pierwotnym stwardnieniem bocznym nie byli włączeni w badania z riluzolem, badania patologiczne i genetyczne wykazują, że część pacjentów z postępującym zanikiem mięśni oraz pierwotnym stwardnieniem bocznym można zakwalifikować do zespołu ALS, tak więc lek ten może im przynieść korzyści [16,65] (Klasa IV). Riluzol może mieć słabe działanie w późnym stadium ALS, nie jest jednak oczywiste czy i kiedy leczenie powinno zostać przerwane. Przetestowano dużą liczbę innych leków pod kątem ALS, niestety z negatywnymi skutkami (Tabela 6).

Zalecenia

1. Pacjentom z ALS powinno się zaproponować leczenie riluzolem, 50 mg dwa razy dziennie (poziom A).
2. Leczenie powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej po postawieniu diagnozy (GCPP). Powinno się również omówić z pacjentem i opiekunami realne oczekiwania związane ze skutkami leczenia oraz potencjalne efekty uboczne (GCPP).
3. Pacjentów z postępującym zanikiem mięśni, pierwotnym stwardnieniem bocznym lub dziedziczną paraplegią kurczową nie powinno się z reguły leczyć riluzolem (GCPP).
4. Bez względu na skłonność rodzinną, wszystkim pacjentom z objawowym postępującym MND oraz będącym nosicielami mutacji genu *SOD1* powinno się zaproponować leczenie riluzolem (GCPP).
5. Obecnie nie ma wystarczających dowodów by zalecać leczenie witaminami, testosteronem, przeciwutleniaczami takimi jak ko-enzym Q-10 oraz miłorząb dwupłatowy, dożylną terapią immunoglobulinową, cyklosporyną, interferonami, Copaxonom, trójpeptydem KDI, czynnikami odżywiającymi nerwy (włącznie z BDNF, IGF-1 oraz mecasermin rinfabate), ceftriaxonem, kreatyną, gabapentin, minocykliną, komórkami macierzystymi lub litem (GCPP).

Leczenie objawowe

Celem leczenia objawowego jest polepszenie jakości życia pacjenta i opiekuna. Objawy powinny być leczone

w miarę jak stają się widoczne i powodują niesprawność.

Tabela 6 Zestawienie najważniejszych sprawdzonych badań terapeutycznych nad ALS

Ukończone próby
<i>N</i> - Acetylcysteine*
Neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego *
Aminokwasy rozgałęzione*
Buspirone*
Celecoxib*
Ciclosporin*
Rzęskowy czynnik neurotropowy*
Koenzym Q10*
Copaxone*
Kreatyna*
Dextromethorphan*
Gabapentin*
Glejopochodny czynnik neurotroficzny*
IGF-1*
Indinavir*
Interferon-beta- 1a*
Lamotrigine*
Lit*
Napromienianie limfoidalne *
Memantine*
Minocyclin*
Nimodipine*
ONO-2506*
Oxandrolone*
Pentoxifylline*
Riluzol
Selegiline*
Talampanel*
TCH346*
Thalidomide*
Topiramate*
Kwas walproinowy*
Verapamil*
Witamina E*
Xaliproden*
Trwające próby Fazy II/III (2009-2011)
Arimoclomol
Ceftriaxone
Cistanche total glycosides
Terapia wielolekowa (celecoxib, creatine, minocycline)
Edaravone
Czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów
Hormon wzrostu
R(+) pramipexole (KNS-760704)
Mecobalamin
Olanzapine
Olesoxime
Pioglitazone
Pyrimethamine
SB-509
SOD1 DNA antysensowe oligonukleotydy
Kwas tauroursodeoksycholowy
Próby Fazy III planowane lub rozważane
AEOL 10150
Celastrol
IGF-1 – dostarczenie poprzez wirusa
Inhibitory NAALADase
Nimesulide
Ritonavir i hydroxyurea
Sodium phenylbutyrate
Scriptaid
Aplikacja VEGF do komory wewnątrzmoźgowej

IGF-1 – Insulinopodobny czynnik wzrostu.

*Nie zaobserwowano żadnych korzyści terapeutycznych.

Ślinotok

Ślinotok (nadmierne ślinienie się) występuje często i może powodować niepełnosprawność społeczną. Często stosuje się amitryptylinę, lecz nie ma żadnych oficjalnych badań potwierdzających jej skuteczność [66]. Dawki doustne w postaci 10 mg trzy razy dziennie zwykle są wystarczające. Krople atropiny, 0.5% lub 1%, stosowane trzy lub cztery razy dziennie podjęzykowo mają zaletę w postaci krótkiego czasu działania – cenne u pacjentów, którzy cierpią na ślinotok, na zmianę z nieprzyjemną suchością w ustach. Glycopyrolate (w formie rozpylonej lub dożylniej) okazał się być efektywny u pacjentów z chorobą Parkinsona [67] (Klasa I), nie ma jednak badań dotyczących ALS. Skopolamina, podawana przezskórnie 1.5 mg co trzeci dzień, redukuje wypływ ślinowy (Klasa IV) [68,69]. Szczególna opieka jest potrzebna u starszych pacjentów z powodu częstych efektów ubocznych w postaci zaburzenia lub utraty kontroli nad pęcherzem. Badania z toksyną botulinową (typ A) (Klasa IV) [70-72] oraz pojedyncza próba losowa z toksyną botulinową typu B (Klasa I) [73] wstrzykniętą do gruczołów ślinowych wykazały zmniejszenie ilości śliny u pacjenta z opornym na leczenie ślinotokiem. Zastrzyki były dobrze tolerowane. Należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentów z poważnym porażeniem opuszkowym z uwagi na możliwość wystąpienia utrudnienia połykania wraz z poważnymi skutkami [74]. Innym sposobem jest napromienianie zewnętrzne gruczołów ślinowych, co zostało potwierdzone satysfakcjonującymi wynikami czterech badań (Klasa IV) [75-78]. Interwencje chirurgiczne mogą prowadzić do problematycznych skutków, takich jak zwiększone wydzielanie gęstego śluzu [79].

Zalecenia

Ślinotok w ALS należy leczyć amitryptyliną, skopolaminą doustnie lub przezskórnie, albo podjęzykowymi kroplami atropiny (GCPP).

1. U pacjentów z ślinotokiem opornym na leczenie, skuteczne i zwykle dobrze tolerowane są zastrzyki z toksyny botulinowej aplikowane do ślinianki przyusznej i/lub podżuchwowej (poziom B dla toksyny botulinowej typu B, poziom C dla toksyny typu A).
2. Napromieniania gruczołów ślinowych można spróbować gdy nieskuteczne okaże się leczenie farmakologiczne (GCPP).
3. Interwencje chirurgiczne nie są zalecane (GCPP).

Wydzieliny oskrzelowe

Pacjenci z niewydolnością opuszkową lub oddechową często zgłaszają trudności ze skutecznym wydalaniem lepkiej płwociny, a nagromadzenie śluzu jest czynnikiem źle prognozującym u pacjentów z ALS leczonych

Korzystne może okazać się leczenie mukolitykami takim jak gwajafenezyna czy N-acetylocysteina, antagonistami beta-receptorów (takimi jak metoprolol czy propranolol) [81] (Klasa IV), i/lub przeciwocholinergicznymi lekami rozszerzającymi oskrzela takimi jak ipratropium i/lub theophylline, czy nawet furosemidem, choć nie ma żadnych badań kontrolowanych dotyczących ALS. Mechaniczne urządzenia wspierające kaszel (insuflator-eksuflator) z użyciem maski do twarzy okazały się skuteczne u pacjentów z ALS w próbach niekontrolowanych [82,83] (Klasa IV).

Zalecenia

1. Korzystny może być mukolityk włącznie z N-acetylocysteiną, 200-400 mg trzy razy dziennie (GCPP).
2. Można stosować kombinacje antagonistów beta-receptorów i rozpylacza z solanką i/lub przeciwocholinergicznym lekiem rozszerzającym oskrzela i/lub mukolityk i/lub furosemid. Mukolityki powinno się stosować jedynie w przypadku gdy obecny jest wystarczający przepływ kaszlu (GCPP).
3. Należy nauczyć pacjenta i opiekuna techniki wspomaganie ruchów wydechowych przy zastosowaniu ręcznie wspomaganego kaszlu (może być również wykonane przez fizykoterapeutę) (GCPP).
4. Pomocne może okazać się zastosowanie mechanicznego insuflatora-eksuflatora, szczególnie w przypadku ostrego zakażenia dróg oddechowych (GCPP).
5. Przydatne może być także domowe, przenośne urządzenie ssące oraz nawilżacz pokojowy (GCPP).

Rzekomoopuszkowa chwiejność emocjonalna

Chwiejność emocjonalna występuje u co najmniej 50% pacjentów z ALS bez względu na to czy objawy opuszkowe są obecne czy nie [84]. Chwiejność emocjonalna nie ma związku z zaburzeniem funkcji poznawczych [85]. Charakterystyczne cechy rzekomoopuszkowe takie jak patologiczny płacz, śmiech lub ziewanie mogą powodować wycofanie się pacjenta z życia towarzyskiego i negatywnie wpływać na jego jakość życia. Najczęściej stosowane środki to trójcykliczne leki przeciwdepresyjne oraz selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI), które okazały się skuteczne w małych badaniach kontrolowanych z użyciem placebo czy też w badaniach serii przypadków [86,87] (Klasa IV). Dwie

losowe próby kontrolowane z użyciem ustalonej dawki kombinacji dekstrometofanu i chinidyny wykazały skuteczność w poprawie chwiejności emocjonalnej i jakości życia [88,89] (Klasa I). Takie leczenie zostało

nieinwazyjną wentylacją [80]. Błona śluzowa jamy nosowej, krtani, tchawicy, oskrzelowych dróg oddechowych i płuc powoduje ciągły napływ płynów surowiczych i śluzowatych.

zatwierdzone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA).

Zalecenia

1. Informować pacjenta i krewnych o tym, że chwiejność emocjonalna nie jest oznaką dodatkowego zaburzenia nastroju lecz jest spowodowane organicznym uszkodzeniem mózgu (GCPP).
2. Dokuczliwą chwiejność emocjonalną należy leczyć (GCPP). Zwykle wystarczą leki przeciwdepresyjne takie jak amitriptylina (szczególnie u pacjentów z ślinieniem się), fluwoksamina oraz citalopram (poziom C).
3. Skuteczna okazała się też kombinacja dekstrometofany i chinidyny (poziom A).

Kurcze

Kurcze mogą być dokuczliwymi objawami szczególnie w nocy. Pojedyncza losowa próba kontrolowana z użyciem tetrahydrokannabinolu nie zdołała wykazać skuteczności u pacjentów z ALS cierpiących na umiarkowane i ostre kurcze [90] (Klasa I). Lewetiracetam okazał się być korzystny w małym otwartym badaniu pilotażowym [91] (Klasa IV). Siarczan chininy został zakazany przez FDA z powodu kwestii bezpieczeństwa [92]. Jednakże, najnowszy przegląd Cochrane Review na temat kurczy niezwiązanych z ALS wykazuje skuteczność siarczaniu chininy bez żadnych różnic w zakresie poważnych efektów niepożądanych pomiędzy zastosowaniem placebo i aktywnego leku [93]. Sposoby leczenia takie jak masaże, ćwiczenia fizyczne, hydroterapia w podgrzewanych basenach, karbamazepina, diazepam, fenytoina oraz werapamil zostały poddane próbom ale nie przeprowadzono żadnych badań kontrolowanych dla ALS.

Zalecenia

1. Można spróbować lewetiracetam. W przypadku efektów ubocznych lub braku skuteczności, skuteczny może okazać się siarczan chininy (200 mg dwa razy dziennie) (GCPP).
2. Pomocne mogą być także fizykoterapia, ćwiczenia fizyczne i/lub hydroterapia (GCPP).

Spastyczność

Fizykoterapia jest podstawą leczenia spastyczności w ALS i przynosi efekty (Klasa III) [94]. Stosowano również inne działania takie jak hydroterapia, gorąco, zimno, ultradźwięki, stymulacja elektryczna, chemoodnerwienie, a w rzadkich przypadkach zabieg chirurgiczny, jednak nie istnieją żadne badania kontrolowane dotyczące ALS. U pacjentów cierpiących na ALS z oporną na leczenie spastycznością, oraz towarzyszącym jej bólem, podawanie baklofenu

dooponowo okazało się bardziej skuteczne niż podawanie doustne i znacząco poprawiło jakość życia pacjentów (Klasa IV) [95,96]. Mimo iż nieprzetestowane formalnie w kontekście ALS, w praktyce klinicznej stosuje się: gabapentin (900-2400 mg dziennie), tyzanidyna (6-24 mg dziennie), memantine (10-60 mg dziennie), dantrolene (25-100 mg dziennie), tetrazepam (100-200 mg dziennie) oraz diazepam (10-30 mg dziennie). Toksynę jadu kiełbasianego A stosuje się z powodzeniem w leczeniu pojedynczych przypadków szczykościsku i szorstkiego wysokiego świstu oddechowego [97].

Zalecenia

1. Regularna fizykoterapia może pomóc złagodzić poważną spastyczność (GCPP).
2. Można spróbować leków zmniejszających napięcie mięśniowe takich jak baklofen i tyzanidyna (GCPP).
3. Jeśli pomimo podania leków doustnych spastyczność jest ciężka, pomocny może okazać się baklofen podany dooponowo (GCPP).
4. Można rozważyć zastosowanie hydroterapii z ćwiczeniami w ciepłych basenach (32-34°C) oraz krioterapii (GCPP).

Depresja i niepokój

Depresja i niepokój występują często u pacjentów z ALS i u ich opiekunów [98]. Niepokój jest szczególnie obecny w fazie diagnozy i fazy końcowej [99]. Nie przeprowadzono żadnych oficjalnych badań z użyciem leków przeciwdepresyjnych u pacjentów z ALS, ale doświadczenie pokazuje, że skuteczne mogą być trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) oraz SSRI takie jak escitalopram. W późniejszych etapach mirtazapina może być lepiej tolerowana niż SSRI czy amitryptylina. Wybór może zostać podyktowany dodatkowymi objawami (np. ślinotok, bezsenność, apatia, utrata apetytu), na które różnie działają różne leki przeciwdepresyjne. Nie ma systematycznych badań nad lekami przeciwlękowymi w ALS. Niektóre leki przeciwdepresyjne jak escitalopram, wywołują efekt przeciwlękowy, ale konieczne może być dodatkowe podanie doustne diazepamu lub podjęzykowe podanie lorazepamu.

Zalecenia

1. Depresję w ALS należy leczyć odpowiednim antydepresantem, na przykład amitryptyliną, SSRI, lub mirtazapiną. SSRI mogą być lepsze dla pacjentów starszych lub upośledzonych poznawczo (GCPP).
2. Niepokój należy leczyć bupropionem lub benzodiazepinami takimi jak tabletki lub czopki diazepam, tabletkami Temesta 0.5 mg dwa lub trzy razy dziennie, albo lorazepamem podjęzykowo (GCPP).

Bezsennaść i zmęczenie

Bezsennaść często występuje u pacjentów z ALS w ostatnich miesiącach życia [100]. Prawdopodobnie jest

tego kilka przyczyn, takich jak: depresja, kurcze, ból oraz wyczerpanie oddechowe, które należy leczyć jeśli zostaną rozpoznane. Najczęściej stosowanymi lekami na bezsenność w ALS są amitryptylina oraz zolpidem [66]. Zmęczenie jest częstym i potencjalnie wycieńczającym objawem. Może mieć podłoże centralne i/lub obwodowe [100]. Jedno otwarte badanie oraz jedno małe badanie Klasy I z użyciem modafinilu wykazały znaczące zmniejszenie zmęczenia przy wartości 1.6 miary „number-needed-to-treat” [101,102]. Jednakże, długoterminowe efekty w ALS nie zostały jeszcze zbadane.

Zalecenia

1. Bezsenność należy leczyć amitryptyliną, mirtazapiną lub odpowiednimi lekami nasennymi (np. zolpidem) (GCPP).
2. W przypadku wycieńczającego zmęczenia można rozważyć podanie modafinilu (poziom A).

Zakrzepica żylna

U pacjentów z ALS jest zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich (DVT), z roczną zapadalnością co najmniej 2.7% [103,104]. Zwiększone ryzyko jest związane z unieruchomieniem oraz upośledzoną funkcją oddechową i jest niezależne od wieku pacjenta.

Nie ma żadnych badań dotyczących leczenia DVT u pacjentów z ALS.

Zalecenia

1. DVT należy leczyć antykoagulantami (GCPP).
2. Należy zastosować optymalne leczenie czynników ryzyka wystąpienia zakrzepicy żylniej. Zaleca się fizykoterapię, unoszenie kończyn oraz pończochy uciskowe (GCPP).
3. Obecnie jest zbyt mało dowodów by można było zalecić profilaktyczne leczenie medyczne z użyciem antykoagulantów.

Niepotwierdzone terapie

Pacjenci z ALS często korzystają z medycyny alternatywnej i komplementarnej (CAM) jak witaminy, suplementy ziołowe, homeopatia i akupunktura [105]. Seria prób Klasy IV przetestowała interferon-alfa [106], rekombinant ludzki SOD1 [107], rzęskowy czynnik neurotropowy [108], neurotropowy czynnik pochodzenia mózgowego [109] oraz podobne leki, wszystkie bez dowodów na korzyści kliniczne. Insulinopodobny czynnik wzrostu-1 został bezpiecznie wstrzyknięty dooponowo, stwierdzono nieznaczny efekt kliniczny [110] (Klasa IV). W losowych, kontrolowanych i otwartych badaniach filtracja płynu mózgowo-rdzeniowego została przeprowadzona u 11 pacjentów z ALS, bez efektów klinicznych [111,112] (Klasa IV). Badanie bezpieczeństwa Fazy I terapii tlenem pod wysokim ciśnieniem wykazało pewne efekty na zmęczenie u czterech na pięciu pacjentów z ALS [113], podczas gdy badanie fazy II wykazało efekt negatywny [114] (Klasa IV). Powtarzalna przezczaszkowa stymulacja magnetyczna kory ruchowej

miała korzystny skutek w próbie pilotarzewej (Klasa IV) [115] ale nie opóźniła pogorszenia czynnościowego w podwójnie ślepych badaniu kontrolowanym placebo u 20 pacjentów [116] (Klasa III).

Terapia komórkami macierzystymi jest w przypadku ALS nadal na etapie eksperymentalnym. Dożylnie, dooponowe lub domięśniowe podanie hematopoetycznych komórek macierzystych pochodzących z krwi obwodowej lub szpiku kostnego zostało przetestowane u niewielkiej liczby pacjentów [117-122] (Klasa IV). Nawet jeśli zabiegi te są bezpieczne krótkoterminowo, dotychczasowe badania nie dostarczyły wystarczająco przekonujących danych by pozwolić na wprowadzenie tej metody do praktyki klinicznej [123]. Efektywność kliniczna nie została udowodniona, a bezpieczeństwo długoterminowe nadal wymaga potwierdzenia.

Wielu pacjentów z ALS otrzymało, w układzie nienaukowym, domózgowy przeszczep komórek osłonkowych drogi węchowej [124,125], co u niektórych doprowadziło do poważnych efektów ubocznych [126] (Klasa IV).

Zalecenia

1. Zanim terapie komórkami staną się rzeczywistością, konieczne jest dokładniejsze przedkliniczne wyjaśnienie i ewaluacja kilku otwartych pytań (GCPP).
2. Żadne dobrze zaprojektowane próby kliniczne testujące terapie komórkami nie zostały jak dotąd ukończone w celu wykazania bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej popartej dowodami patologicznymi u wystarczającej liczby pacjentów.
3. Pacjentów z ALS należy ostrożnie informować o istniejących wiarygodnych danych dotyczących terapii komórkami. Wszelkie obecne leczenie przy użyciu przeszczepu komórek są czysto eksperymentalne i nie ma żadnego udowodnionego efektu działania na chorobę. Jeśli zdecydują się poddać przeszczepowi, należy dokonać szczegółowego badania przed i po zastosowaniu leczenia komórkami macierzystymi oraz je udokumentować w celu wzbogacenia wiedzy w zakresie korzyści i/lub skutków ubocznych (GCPP).
4. Otoczeniu pacjenta należy przekazać dokładne i bezstronne informacje dotyczące terapii komórkami oraz innych niepotwierdzonych, alternatywnych terapii (GCPP).
5. Wszelkie zabiegi związane z wstrzyknięciem i przeszczepieniem komórek macierzystych pacjentowi z ALS należy traktować jako eksperymentalne, powinny zostać one zaakceptowane przez komisję etyczną badań medycznych i przeprowadzone w pełnej zgodności z Deklaracją Helsińską (WMA, 1964) (GCPP).

Testy genetyczne i doradztwo

W różnych populacjach, częstotliwość występowania rodzinnego ALS wynosi między 5 a 23% wszystkich

przypadków ALS [2, 3, 127]. Od 1993r., mutacje w dziesięciu genach – *SOD1*, *VAPB*, *SETX*, *ALSIN*, *ANG*, *FUS*, *TARDBP*, *ATXN2*, *OPTN* i *VCP* – są kojarzone z ALS (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/als/>). Mutacje w ostatnich dziewięciu genach wydają się być rzadkie, nie jest jasne czy wszystkie wykazane mutacje są patogeniczne, a analiza tych genów jest obecnie wykonywana jedynie w układzie badawczym. Wykazano również niewielką liczbę pacjentów (często zdiagnozowanych jako sporadyczne ALS) z mutacjami w innych genach, lecz związek przyczynowy nadal wymaga udowodnienia. Od 1993r., zgłoszono 164 mutacji w genie *SOD1* (<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/als/>). Najczęstszą mutacją jest D90A, która w wielu europejskich krajach jest dziedziczona jako cecha recesywna z charakterystycznym wolno postępującym fenotypem, pomimo to odnotowano także rodziny w których mutacja *D90A-SOD1* była dziedziczona autosomalnie dominująco i wówczas choroba postępowała znacznie szybciej [65,128]. Około 12-23% pacjentów, u których zdiagnozowano rodzinne ALS jest nosicielem mutacji *SOD1* [127]. Mutacje *SOD1*, *FUS* oraz *TARDBP* zostały opisane u małej ilości pacjentów ze sporadycznym ALS, co sugeruje, że niektóre mutacje zmniejszyły penetrację choroby [<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/als/>, 65,127-130]. Test diagnostyczny DNA *SOD1* przyspiesza proces diagnostyczny i może być pomocny w diagnozowaniu pacjentów z atypowymi cechami [65,127,130], jak również w dostarczeniu pewnych informacji prognostycznych [<http://alsod.iop.kcl.ac.uk/als/>, 127] (Klasa IV). Nie ma żadnej specyficznej terapii dla pacjentów z mutacją genu *SOD1*, ale obecnie trwają trzy kliniczne próby zorientowane szczególnie na *SOD1*. Możliwe jest przeprowadzenie przedobjawowego (przewidującego) testu genetycznego ale jest to delikatna kwestia o implikacjach emocjonalnych, etycznych i prawnych, które muszą zostać omówione zanim analiza zostanie dokonana [131]. Szczególnego namysłu wymaga wykonanie testu przedobjawowego w rodzinach z rodzinnym ALS gdzie mutacja jest związana ze zmniejszoną penetracją choroby lub zmiennym rokowaniem (Klasa IV) [65,127,130].

Zalecenia

1. W przypadku wszystkich pacjentów z podejrzeniem ALS, postępującego zaniku mięśni, stwardnienia bocznego pierwotnego lub otępienia czołowo-skroniowego, należy uzyskać szczegółową historię medyczną pacjenta, rodzeństwa, rodziców i dziadków oraz ich rodzeństwa aby potencjalnie wykryć chorobę rodzinną o zmniejszonej penetracji (GCPP).
2. Analiza kliniczna DNA mutacji genów powinna być przeprowadzona jedynie w przypadkach ze znaną rodzinną historią ALS, oraz w przypadkach sporadycznego ALS z charakterystycznym fenotypem recesywnej mutacji D90A (GCPP).
3. Analiza kliniczna DNA mutacji genów *nie* powinna być przeprowadzona w przypadkach sporadycznego ALS z typowym klasycznym fenotypem ALS (GCPP).

4. W przypadkach rodzinnych i sporadycznych gdzie diagnoza jest niejasna, analiza DNA SMN, receptora androgenu lub *TARDBP*, *FUS*, *ANG* lub *SOD1* może przyspieszyć proces diagnostyczny (GCPP).
5. Przed pobraniem krwi do analizy DNA, pacjent powinien otrzymać poradę genetyczną. Należy dać pacjentowi czas do namysłu. Analiza DNA powinna być przeprowadzona tylko za świadomą zgodą pacjenta (GCPP).
6. Przedobjawowy test genetyczny należy wykonać jedynie u dorosłych krewnych pierwszego stopnia pokrewieństwa pacjenta ze znaną mutacją genu. Test należy przeprowadzić wyłącznie na zasadzie dobrowolności zgodnie z poniższym zarysem (Tabela 7) i zgodnie z przyjętymi normami etycznymi (GCPP).
7. Wyniki analizy DNA przeprowadzonej u pacjenta i jego krewnych jako część projektu badawczego nie powinny być wykorzystywane w praktyce klinicznej ani wyjawiane krewnym niedotkniętym chorobą. Wyniki badań powinny być przechowywane w osobnej teczce a nie w standardowej karcie medycznej pacjenta (GCPP).

Leczenie oddechowe u pacjentów z ALS

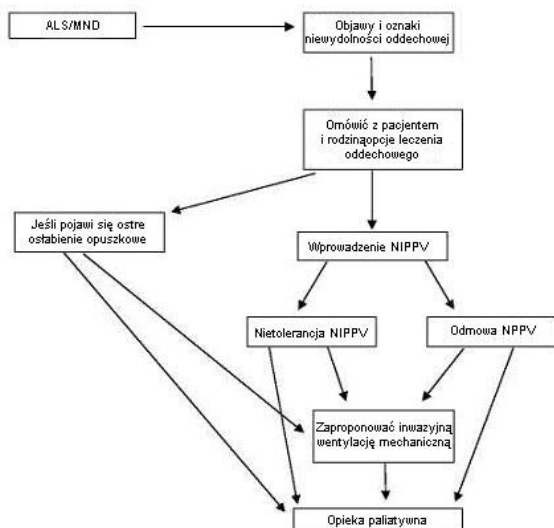
Powikłania oddechowe są główną przyczyną śmierci w ALS (Rys. 1), głównie jako konsekwencja osłabienia przepony w połączeniu z aspiracją i infekcją [132]. Natężona pojemność życiowa mierzona w pozycji stojącej oraz pojemność życiowa to najczęściej

stosowane testy do oceny funkcji oddechowych i powinny być regularnie wykonywane wraz z oceną objawów wskazujących na niewydolność oddechową (Tabela 8). Ciśnienie powietrza wdychanego nosem (SNP) może być bardziej dokładne u pacjentów z osłabieniem mięśni twarzy, lecz ani natężona pojemność życiowa, ani SNP nie-są czułymi testami niewydolności oddechowej u pacjentów z ostrymi objawami opuszkowymi [133]. Przeszkórna nocna oksymetria jest prostym narzędziem do badania pacjentów i może być przydatna do ustalenia potrzeby zastosowania nieinwazyjnej wentylacji dodatnim ciśnieniem (NIPPV) [134]. Reakcje nerwu przeponowego mogą zapowiadać hipowentylację w ALS [135]. Nieprawidłowe wartości ciśnień parcjalnych tlenu i dwutlenku węgla we krwi są zazwyczaj stwierdzane w późniejszy stadium choroby. Efektywność kaszlu można ocenić poprzez pomiar przepływu kaszlu [136].

Nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem oraz, rzadziej, inwazyjna wentylacja mechaniczna (IMV) są stosowane do złagodzenia objawów niewydolności oddechowej oraz do wydłużenia życia. Nie ma oczywistego dowodu odnośnie czasu i kryteriów zastosowania NIPPV i IMV u pacjentów z ALS (Tabela 9). Stosowanie wentylacji mechanicznej różni się w różnych krajach, co odzwierciedla różnice ekonomiczne i kulturowe [28,142]. Idealnie by było, gdyby dokument wyrażający zgodę pacjenta lub zakaz podtrzymania życia oraz plan leczenia niewydolności oddechowej został sporządzony zanim wystąpią powikłania oddechowe [28,35,142].

Tabela 7 Wskazówki dotyczące przedobjawowego badania genetycznego stwardnienia zanikowego bocznego

1. Osoba badana powinna należeć do rodziny z rozpoznaną mutacją genu *SOD1*, *FUS* lub *TARDBP*
2. Osoba badana powinna być krewnym pierwszego stopnia pokrewieństwa osoby dotkniętej chorobą, lub krewnym drugiego stopnia jeśli krewny pierwszego stopnia nie żyje.
3. Osoba badana powinna mieć 18 lat lub więcej
4. Osoba badana powinna być zdrowy fizycznie i umysłowo
5. Osoba badana nie powinna być pod wpływem stresu emocjonalnego (np. po niedawnym ślubie, rozwodzie, utracie pracy, zajściu w ciążę, itd.)
6. Osoba badana powinna uczestniczyć w badaniu jako ochotnik bez nacisku ze strony osób trzecich
7. Osoba badana powinna mieć zapewnione co najmniej dwie sesje doradztwa genetycznego przed pobraniem krwi
8. Osoba badana może zażyczyć sobie więcej niż dwie sesje doradztwa genetycznego
9. Doradztwo genetyczne powinno być przeprowadzone przez profesjonalistów ze szczególną wiedzą na temat stwardnienia zanikowego bocznego i genetyki
10. Po pobraniu próbki krwi, analizę mutacji należy wykonać jak najszybciej aby zminimalizować dyskomfort emocjonalny związany z zabiegiem
11. Osoba badana powinna zostać poinformowany o wynikach badania na prywatnym spotkaniu z doradcą genetycznym. Informacji o wyniku badania nigdy nie powinno się przekazywać listownie ani w formie elektronicznej
12. Wskazane jest by osobie badanej towarzyszył bliski przyjaciel w trakcie sesji doradztwa genetycznego oraz podczas ogłaszania wyników badania
13. Osoba badana może w dowolnej chwili zażądać zniszczenia próbki krwi i danych na temat badania
14. Osoba badana może w dowolnej chwili i bez wyjaśnienia wycofać się z badania i zdecydować, że nie chce być powiadomiony o wynikach
15. Zasoby profesjonalne i społeczne powinny być dostępne by zająć się wpływem wyniku badania na osobę badaną i jego krewnych
16. Wynik badania jest sprawą osobistą i powinien być przechowywany w oddzielnej teczce w karcie medycznej
17. Wynik badania jest sprawą osobistą i żadne osoby trzecie nie mogą żądać dostępu do wyniku (chyba że inaczej stanowi prawo krajowe)



Rysunek 1 Schemat leczenia zaburzeń oddechowych w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS)/chorobie neuronu ruchowego (MND). NIPPV – nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem.

Tabela 8 Objawy i oznaki niewydolności oddechowej w stwardnieniu zanikowym bocznym

Objawy	Oznaki
Duszność przy niewielkim wysiłku lub mówieniu	Tachypnoe
Orthopnoe	Używanie pomocniczych mięśni oddechowych
Częste nocne budzenie się	Paradoksalne ruchy brzucha
Nadmierna ospałość w dzień	Zmniejszone ruchy ściany klatki piersiowej
Zmęczenie w ciągu dnia	Słaby kaszel
Poranny ból głowy	Pocenie się
Trudności w wydalaniu wydzielin	Tachykardia
Apatia	Poranna dezorientacja, halucynacje
Słabe łaknienie	Utrata wagi
Słaba koncentracja i/lub pamięć	Suchość w ustach

Zmodyfikowane z Leigh *i in.* [28].

Tabela 9 Proponowane kryteria dla NIPPV [z bibliografii 28,135,138]

Objawy związane z osłabieniem mięśnia oddechowego. Co najmniej jeden z poniższych
Duszność
Tachypnoe
Orthopnoe
Zakłócony sen na skutek nocnej desaturacji/rozbudzenia
Poranny ból głowy
Używanie pomocniczych mięśni oddechowych podczas spoczynku
Paradoksalne oddychanie
Zmęczenie w ciągu dnia
Nadmierna ospałość w dzień (ESS > 9)
Nieprawidłowe wyniki badań funkcji oddechowych. Co najmniej jedno z poniższych
Maksymalna pojemność życiowa < 80% przewidzianej wartości
Wciąganie ciśnienia nosowego (SNP) < 40 cmH ₂ O
PI max < 60 mmH ₂ O
Znaczna nocna desaturacja w całonocnej oksymetrii
Poranne stężenie gazu we krwi pCO_2 > 45 mmHg

ESS – Skala Senności Epworth; NIPPV – nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem.

Nieinwazyjna wentylacja dodatnim ciśnieniem zwiększa czas przeżycia i polepsza jakość życia pacjenta a jednocześnie jest preferowaną terapią łagodzącą objawy niewydolności oddechowej [47,49,137-142] (spośród których [140] to Klasa I). Leczenie jest zwykle stosowane w nocy dla złagodzenia objawów nocnej hipowentylacji (Tabela 9). NIPPV polepsza jakość życia i wydłuża przeżycie u pacjentów z niewydolnością oddechową, chociaż nie zostało to potwierdzone u pacjentów z postacią opuszkową choroby [140,142]. Pacjenci z porażeniem opuszkowym są mniej podatni na NIPPV, częściowo na skutek zwiększonej ilości wydzieliny [81]. Stosowanie stymulacji przeponowej lub ćwiczeń oddechowych w ALS nie zostało przyjęte [143,144].

Inwazyjna wentylacja mechaniczna może przedłużyć czas przeżycia w ALS, w niektórych przypadkach o wiele lat. Jednakże, nie udokumentowano żadnego polepszenia jakości życia, na dodatek istnieje ryzyko, że u niektórych pacjentów może się pojawić zespół zamknięcia. W różnych krajach i w różnych kulturach bardzo różnie wygląda sytuacja z dostępnością i zaakceptowaniem IMV u pacjentów z ALS. Jest on droga i ma znaczący wpływ emocjonalny i społeczny na pacjentów i opiekunów (Tabela 10) [33,48,145,146].

W sytuacji gdy pacjent decyduje się na zaprzestanie wspomagania—oddechu, stosuje się morfinę pozajelitowo, benzodiazepinę oraz leki przeciwwymiotne [146]. W Klasie I istnieją dowody na stosowanie opioidów i/lub tlenu do leczenia duszności u pacjentów z końcowym stadium raka czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc [opisane w 147,148], lecz nie ma żadnych badań kontrolowanych nad ALS.

Polepszenie wydalania wydzielin oskrzelowych jest istotną rzeczą u pacjentów z ALS dla polepszenia jakości życia, zwiększenia tolerancji na NIV oraz zmniejszenia ryzyka infekcji [81]. Przydatne mogą być urządzenia wspierające kaszel oraz oscylacja ściany klatki piersiowej [149,150].

Tabela 10 Zalety i wady inwazyjnej wentylacji mechanicznej

Zalety
Zwiększa czas przeżycia
Zapobiega aspiracji
Zdolność zapewnienia bardziej efektywnego ciśnienia wentylatora oraz lepszej wymiany gazu
Wady
Powoduje wytwarzanie większej ilości wydzieliny oskrzelowej
Zwiększa ryzyko infekcji
Powoduje ryzyko przetoki tchawiczo-przelykowej, zwężenie tchawicy czy rozmięknienie chrząstek tchawicy
Poważnie zwiększa koszty
Zwiększa obciążenie rodziny i opiekuna, włącznie z potrzebą 24-godzinnej opieki pielęgniarstwa
Problemy etyczne związane z zaprzestaniem

Zalecenia

- Objawy lub oznaki niewydolności oddechowej (włącznie z objawami nocnej hipowentylacji) powinny być sprawdzane podczas każdej wizyty (GCPP).
- Maksymalna pojemność życiowa oraz pojemność życiowa są najbardziej dostępnymi i najbardziej praktycznymi badaniami służącymi do regularnego monitorowania funkcji oddechowych (GCPP).
- Do monitorowania można stosować SNP, szczególnie u pacjentów z postacią opuszkową i osłabieniem mięśni twarzy (GCPP).
- Zaleca się przeskorną nocną oksymetrię jako badanie przesiewowe oraz dla monitorowania funkcji oddechowych (GCPP).
- Objawy niewydolności oddechowej powinny spowodować rozmowę z pacjentem i opiekunem na temat rodzajów leczenia oraz ostatniego etapu choroby. Wczesne rozmowy są potrzebne by umożliwić wcześniejsze planowanie ustalenie wytycznych pacjenta dotyczących podtrzymania życia (GCPP).
- Należy rozważyć zastosowanie NIPPV zamiast IMV u pacjentów z objawami niewydolności oddechowej (GCPP).
- NIPPV może wydłużyć czas przeżycia o wiele miesięcy (poziom A) oraz może polepszyć jakość życia pacjenta (poziom C).
- Aktywne radzenie sobie z wydzielinami i dostarczenie urządzeń wspomagających kaszel może zwiększyć efektywność wentylacji wspomaganą w ALS (GCPP).
- IMV wywiera poważny wpływ na opiekunów, dlatego powinna być wprowadzona dopiero po (GCPP).
- Powinno się unikać nieplanowanego (w nagłej potrzebie) IMV poprzez wczesną rozmowę na tematy związane z końcem życia, koordynację z zespołami opieki paliatywnej oraz poprzez sporządzenie dokumentu wyrażającego zgodę lub zakaz podtrzymania życia (GCPP).
- Należy unikać samej terapii tlenowej, jako że może ona zaostrzyć zatrzymanie w organizmie dwutlenku węgla oraz suchość w ustach. Tlenu należy używać tylko w przypadku pojawienia się objawowego niedotlenienia (GCPP).

12. Leczenie medyczne duszności występujących z przerwami powinien obejmować:
 - a w przypadku krótkich ataków duszności: złagodzenie niepokoju i podanie lorazepamu 0.5-2.5 mg podjęzykowo;
 - b w przypadku dłuższych faz duszności (> 30 min): podanie morfiny 2.5 mg doustnie lub podskórnie (GCPP).
13. W leczeniu medycznym przewlekłych duszności, należy zacząć od morfiny 2.5 mg doustnie cztery do sześciu razy dziennie. W przypadku ostrych duszności, należy podać morfinę podskórnie lub jako wlew dożylny. Należy zacząć od 0.5 mg/h i miareczkować. W razie potrzeby, należy dodać midazolam (2.5-5 mg) lub diazepam w celu regulacji objawów nocnych i złagodzenia niepokoju (GCPP).

Żywnienie dojelitowe u pacjentów z ALS

Utrata wagi w momencie diagnozy jest niezależnym czynnikiem prognostycznym przeżycia w ALS [151]. Dane wskazują, że pacjent z ALS ma zwiększone spoczynkowe zużycie energii [152]. Początkowe leczenie utrudnienia połykania jest oparte na: poradnictwie dietetycznym, modyfikacji konsystencji pożywienia i płynów (miksowanie jedzenia, dodawanie zagęszczaczy do płynów), przepisanie suplementów bogatych w białko i kalorie, edukowanie pacjenta i opiekunów na temat technik karmienia i połykania takich jak połykanie nadgłośniowe czy zmiany pozycji ciała [153,154] oraz wyginanie szyi do przodu podczas połykania w celu ochrony dróg oddechowych ('chin-tuck manoeuvre'). Część pacjentów mających problemy z przełykaniem wody z kranu łatwiej może przełykać napoje gazowane i/lub lodowato zimne. Gdy pojawi się potrzeba zastosowania zgłębnika do sztucznego karmienia, trzy zabiegi pozwalają uniknąć konieczności poważnej operacji i narkozy: przeszłona gastrostomia endoskopowa (PEG), przeszłona gastrostomia radiologiczna (PRG) oraz karmienie przez sondę nosowo-żołądkową (NGT).

Przesłona gastrostomia endoskopowa jest standardowym i szeroko dostępnym zabiegiem karmienia dojelitowego w ALS [153,154]. PEG polepsza żywienie, lecz nie ma przekonujących dowodów na to, że zapobiega aspiracji lub polepsza jakość życia czy też przeżycie [154] (Klasa III). Zabieg wymaga łagodnej sedacji i z tego powodu jest bardziej ryzykowny u pacjentów z osłabieniem oddechowym i/lub w zaawansowanym stadium choroby [153,154]. Nieinwazyjna wentylacja podczas zabiegu PEG może być wykonalna u pacjentów z osłabieniem oddechowym (Klasa IV) [155]. Moment wprowadzenia PEG zależy głównie od objawów, stanu odżywienia oraz funkcji oddechowych [156]. Aby zmniejszyć ryzyko, PEG należy zastosować zanim pojemność życiowa spadnie poniżej 50% przewidywanej [154-156] (Klasa IV). PRG jest nowszą alternatywą do PEG a jej główną zaletą jest fakt, iż nie wymaga sedacji pacjenta do jej wprowadzenia [155-158]. PRG może być równie zadowalająca ale lepiej tolerowana niż PEG [158-161],

jednak PRG nie jest tak szeroko dostępna. Wprowadzenie NGT jest drobnym zabiegiem, który może być stosowany u wszystkich pacjentów, lecz może mieć on wady takie jak zwiększenie wydzielin ustno-gardłowych czy spowodowanie dyskomfortu a nawet owrzodzenia jamy nosowo-gardłowej [162,163].

Najnowsze badania sugerują, że możliwe jest karmienie pozajelitowe w domu jako alternatywa dla karmienia dojelitowego u pacjentów z zaawansowanym ALS i słabymi funkcjami oddechowymi [163,164] (Klasa IV).

Zalecenia

1. Dysfunkcja opuszkowa i stan odżywienia, wraz z wagą ciała, powinny być sprawdzane w trakcie każdej wizyty. Trudności w picciu wody z kranu są często pierwszą oznaką poważnego utrudnienia połykania (GCPP).
2. Pacjenci powinni zostać skierowani do dietetyka jak tylko pojawi się utrudnienie połykania. Terapeuta mowy i języka może udzielić cennych rad dotyczących technik połykania (GCPP).
3. Moment wprowadzenia PEG/PRG zależy od indywidualnego podejścia, biorąc pod uwagę objawy opuszkowe, niedożywienie (utrata wagi o ponad 10%), funkcje oddechowe oraz ogólny stan pacjenta. Zaleca się wczesne wprowadzenie sondy żywieniowej (GCPP).
4. W przypadku wskazania na PEG, pacjent i opiekunowie powinni zostać poinformowani: (i) o korzyściach i ryzyku związanym z zabiegiem; (ii) że jest możliwość przyjmowania pożywienia doustnie tak długo jak jest to możliwe; oraz (iii) że odraczenie PEG do późnego stadium choroby może zwiększyć ryzyko zabiegu (GCPP).
5. PRG jest dobrą alternatywą dla PEG. Zabieg ten może być stosowany jako wybór lub w przypadku gdy PEG zostało uznane za niebezpieczne (GCPP).
6. Dla zarówno PEG jak i PRG zaleca się sondy o stosunkowo dużych średnicach (np. 18-22 Charriè re) aby zapobiegać ich zatkanie (GCPP).
7. Profilaktyczne podanie antybiotyków w dniu zabiegu może zmniejszyć ryzyko infekcji (GCPP).
8. Karmienie NGT może być stosowane na krótki okres czasu oraz wtedy gdy ani PEG ani PRG nie są odpowiednie (GCPP).
9. Karmienie pozajelitowe w domu może być stosowane u pacjentów z zaawansowanym ALS (GCPP).

Funkcje poznawcze w ALS

Stwardnienie zanikowe boczne jest w znacznej ilości przypadków związane z zespołem czołowo-skroniowym, a tacy pacjenci mają krótszy czas przeżycia [165-167] (Klasa IV). Około 5-15% pacjentów z ALS spełnia kryteria diagnostyczne otępienia czołowo-skroniowego, najczęściej wariantu czołowego z zaburzeniem funkcji wykonawczych i zmianą zachowania [168,169] (Klasa III), choć opisane są także postępujące afazje. Jedna trzecia

pacjentów wykazuje łagodne zaburzenia poznawcze (ALSci) i/lub zachowania (ALSbi) [168,169]. ALSci jest związane z wczesnymi brakami w płynności słownej (litery) oraz łagodnymi zaburzeniami funkcji wykonawczych [170], (Klasa III). Zmiany językowe są czasami odnotowywane jako objawy upośledzenia pamięci, lecz bardziej prawdopodobne jest, że są one skutkiem braku kodowania niż zapamiętywania [170]. ALSbi wykazuje zmianę zachowania, która częściowo spełnia kryteria otępienia czołowo-skroniowego wraz z najczęściej odnotowywaną apatią [171,172] (Klasa IV). Opisano również zaburzenie funkcjonowania emocjonalnego i społecznego [173,174] (Klasa III). Zanik mózgu na obrazie rezonansu magnetycznego lub niestabilność fiksacji wzroku mogą być biomarkerami nieprawidłowości poznawczych i zachowania [175,176] (Klasa III).

Stworzono wiele zestawów testów służących do przesiewowego badania funkcji poznawczych [177,178] (Klasa III), [179] (Klasa IV). Braki w płynności słownej (litery) są czułą miarą zaburzeń poznawczych jeśli badanie zostanie odpowiednio dopasowane do braków fizycznych a wyniki zostaną ustandaryzowane do osiągnięć edukacyjnych i IQ przed chorobą [170] (Klasa III).

Opiekunowie mogą nie zdawać sobie sprawy z łagodnego upośledzenia w przypadku gdy zwiększająca się niepełnosprawność fizyczna powoduje utratę niezależności pacjenta i większe uzależnienie od innych osób w codziennych czynnościach. Zaburzenie funkcji wykonawczych może objawiać się poprzez trudności w radzeniu sobie z finansami, planowaniu przyszłości, podejmowaniu decyzji i uczeniu się nowych zadań, włączając w to korzystanie ze sprzętu związanego z objawowym leczeniem ALS (np. gastrostomia, NIV).

Zalecenia

1. Zespół czołowo-skroniowy występuje nawet u połowy pacjentów z ALS (poziom B) i wiąże się z gorszym rokowaniem. Objawy zaburzeń poznawczych mogą wystąpić się przed lub po pojawieniu się objawów ruchowych.
2. Test przesiewowy MMSE jest badaniem niewrażliwym na ALSci i ALSbi.
3. Szybkie narzędzia przesiewowe, które obejmują badania płynności słownej mogą zidentyfikować pacjentów, dla których wskazane jest przeprowadzenie bardziej szczegółowej oceny neuropsychologicznej (poziom C).
4. U wszystkich pacjentów z zespołami czołowych zaburzeń funkcji wykonawczych należy dołożyć starań by podczas podejmowania decyzji pacjenci podejmowali zezwolenia po wyjaśnieniu; może zaistnieć potrzeba rozważenia kwestii zdolności do wykonania zadań (GCPP).
5. Opiekunowie/pracownicy służby zdrowia powinni być poinformowani o objawach zespołu zaburzeń funkcji wykonawczych oraz przeszkoleni w zakresie leczenia (GCPP).

Komunikacja u pacjentów z ALS

Większość klinicznie oczywistych trudności komunikacyjnych w ALS wynika z upośledzenia wymowy. Jednakże, mogą również pojawić się delikatne zmiany w funkcji języka uzewnętrznione przez zmniejszoną wydajność słowną, zmniejszoną umiejętność literowania, zwiększoną trudność w znajdowaniu słów oraz upośledzone rozumienie słuchowe specyficznych części języka (np. bardziej czasowników niż rzeczowników) oraz bardziej złożonych konstrukcji językowych [179-181]. Braki mogą być delikatne i możliwe do rozpoznania jedynie przy pomocy badań neuropsychologicznych [170,182]. Upośledzenie języka może pogorszyć jakość życia zarówno pacjenta jak i opiekunów oraz może spowodować trudności w leczeniu klinicznym (Klasa IV) [182]. Oficjalna ocena i wsparcie neuropsychologiczne mogą być niezbędne u pacjentów z towarzyszącymi rozwijającymi się brakami językowymi (patrz poprzedni paragraf). Ogólnym celem powinna być optymalizacja skuteczności komunikacji, poprzez koncentrację na sensownej komunikacji międzyludzkiej z opiekunem i rodziną. Powinna ona obejmować strategię skutecznej rozmowy oraz, w razie potrzeby, wprowadzenie alternatywnych środków komunikacji.

Wspomagające i alternatywne systemy komunikacji mogą znacząco polepszyć jakość życia zarówno pacjenta jak i opiekunów. Leczenie prostetyczne (podniesienie podniebienia i/lub proteza wspomagająca podniebienie) może być pomocne w zmniejszeniu nosowania otwartego oraz w polepszeniu artykulacji, nie ma jednak żadnych oficjalnych badań porównawczych dotyczących ALS. Dla pacjentów wymagających pełnej wentylacji mechanicznej, pomocne mogą być wspomagające wyspecjalizowane środki komunikacji, takie jak wskazywanie okiem, eye-gaze (spoglądanie okiem) czy head-tracking (śledzenie głowy).

Zalecenia

1. Zaleca się regularną (tj. co 3–6 miesięcy) ocenę funkcjonowania mowy i języka, dokonaną przez wyszkolonego terapeutę mowy i języka (GCPP).
2. Pacjenci z oznakami wczesnych braków językowych powinni zostać poddani pełnym badaniom neuropsychologicznym (GCPP).
3. Zastosowanie odpowiednich systemów wspomagających komunikację (od tablic z postaciami lub słowami do wskazywania, aż po komputerowe mowy) powinno być dopasowane indywidualnie, a w razie potrzeby należy też zapewnić odpowiednie przeszkolenie i wsparcie (GCPP).

Opieka paliatywna i nad umierającym

Opieka paliatywna powinna być uwzględniona w planie opieki dla pacjentów i opiekunów od momentu

postawienia diagnozy [183]. Celem opieki paliatywnej jest maksymalne polepszenie jakości życia pacjentów i ich rodzin poprzez łagodzenie objawów, zapewnienie w razie potrzeby wsparcia emocjonalnego, psychologicznego i duchowego, usuwanie przeszkód do spokojnej śmierci oraz wspieranie rodziny po stracie bliskiej osoby [184]. Stosowne jest wczesne skierowanie do specjalistycznej opieki paliatywnej. Opieka paliatywna środowiskowa lub poprzez kontakty z hospicjum (np. zespoły opieki domowej) może działać wspólnie z opieką multidyscyplinarną przychodni neurologicznej. Niewielki odsetek pacjentów z ALS wyraża zainteresowanie samobójstwem wspomaganym [185] i może zdecydować się na eutanazję tam, gdzie jest to zalegalizowane [186]. Pozostałe aspekty opieki nad umierającym zostały omówione w poprzednich paragrafach.

Zalecenia

1. Gdy tylko jest to możliwe, należy zaproponować działania zespołu opieki paliatywnej we wczesnym stadium choroby.
2. Gdy pacjent prosi o rozmowę na temat opieki i/lub zabiegów w końcowym etapie choroby lub nadarza się sposobność do takiej rozmowy, należy podjąć rozmowy na temat decyzji dotyczących końcowego etapu życia.
3. Jeśli pacjent ma duszność, inne objawy hipowentylacji (patrz Tabela 8) lub maksymalną pojemność życiową poniżej 50%, należy omówić możliwości wspomaganie oddechowego oraz kwestie dotyczące końcowego etapu życia.
4. Należy poinformować pacjenta o sytuacji prawnej związanej z dokumentem wyrażającym zgodę lub zakaz podtrzymania życia oraz wyznaczeniem pełnomocnika do opieki medycznej. Należy zaoferować pomoc przy sformułowaniu tego dokumentu (GCPP).
5. Co 6 miesięcy należy ponownie omawiać preferencje pacjenta dotyczące leczenia podtrzymującego życie (GCPP).
6. Należy zainicjować wczesne skierowanie do hospicjum lub zespołu opieki domowej, na długo przed końcowym etapem ALS (GCPP).
7. Należy zdawać sobie sprawę z wagi kwestii duchowych dla jakości życia pacjenta i jego wyborów leczenia. Należy nawiązać współpracę z lokalnymi duszpasterzami aby zajęli się potrzebami pacjenta i jego krewnych (GCPP).
8. W leczeniu objawowym duszności i/lub nieuleczalnego bólu, należy stosować opioidy, same lub w połączeniu z benzodiazepinami jeśli pojawia się niepokój. Miareczkowanie dawkowania przeciw objawom klinicznym rzadko, o ile w ogóle, powoduje depresję oddechową zagrażającą życiu (GCPP).
9. Niepokój i dezorientacja w obliczu śmierci spowodowane hiperkapnią mogą być leczone neuroleptykami (np. chlorpromazine 12.5 mg co 4-12 h doustnie, dożylnie lub przez odbyt) (GCPP).
10. Tlen należy stosować tylko gdy pojawia się objawowe niedotlenienie narządów i tkanek (GCPP).

Dalszy rozwój

Jako że jest to choroba o niskiej zapadalności oraz krótkim czasie przeżycia, większość zleceń stanowią GCPP oparte o konsensus ekspertów w dziedzinie ALS. W celu polepszenia leczenia ALS, pilnie potrzebne są dalsze losowe oraz podwójnie ślepe badania kliniczne.

Zalecenia do badań naukowych

1. Potrzebne są dalsze badania biomarkerów (obrazowanie, proteomika i metabolomika krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego, markery neurofizjologiczne) aby wspomóc wcześniejszą specyficzną diagnozę ALS oraz by monitorować możliwe skutki w próbach klinicznych.
2. Potrzebne są dalsze badania wpływu specjalistycznych przychodni MND na wyniki kliniczne, jakość życia oraz obciążenie opiekuna.
3. Potrzebne są dalsze badania mające na celu optymalizację leczenia objawowego kurczy mięśni, ślinienia się oraz wydzielin oskrzelowych u pacjentów z ALS.
4. Potrzebne są lepsze kryteria do zdefiniowania stosowania PEG, PRG, NIV oraz IMV.
5. Potrzebne są dalsze badania aby ocenić skutki PEG/PRG, urządzeń wspomagających kaszel oraz wspomaganie wentylacji na jakość życia i czas przeżycia.
6. Potrzebne są dalsze badania aby ocenić zaburzenia językowe i ich leczenie w ALS.
7. Potrzebne są systematyczne badania aby ocenić upośledzenia pojmowania i częstość zaburzeń płata czołowego w ALS oraz by ustandaryzować metody kliniczne, neuropsychologiczne i neuroradiologiczne na tym polu. Przyszłe kryteria diagnostyczne dla ALS powinny obejmować parametry związane z zaburzeniami pojmowania i demencją.
8. Potrzebne są badania nad medyczno-ekonomicznym wpływem droższych zabiegów (NIV, IMV, urządzenia wspomagające kaszel, zaawansowany sprzęt do komunikacji).
9. Potrzebne są dalsze badania aby zharmonizować bazy danych pacjentów centrów ALS.
10. Potrzebne są dalsze badania nad duchowymi i psychospołecznymi czynnikami determinującymi jakość życia pacjentów i ich rodzin i opiekunów, jak również badania nad odsetkiem pacjentów zainteresowanych oraz czynnikami determinującymi życzenie przyspieszonej śmierci.

Konflikty interesów

Dr. Andersen pracował jako konsultant w Avanir Pharmaceuticals. Pozostali autorzy nie zgłaszają żadnych konfliktów interesów.

Finansowanie

Obecne wskazówki zostały sporządzone bez udziału

zewnątrznego wsparcia finansowego.