

Przetłumaczono przez KMK Biuro Tłumaczeń Elżbieta Płaskowska na zlecenie Dignitas Dolentium

Wytyczne Europejskiej Akademii Neurologii (EAN) dotyczące postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym, opracowane we współpracy z Europejską siecią referencyjną ds. chorób nerwowo- mięśniowych (ERN EURO-NMD)

Philip Van Damme¹  | Ammar Al-Chalabi²  | Peter M. Andersen³  | Adriano Chio^{4,5}  |
Philippe Couratier⁶  | Mamede De Carvalho⁷  | Orla Hardiman⁸  |
Magdalena Kuźma-Kozakiewicz⁹  | Albert Ludolph¹⁰  | Christopher J. McDermott¹¹  |
Jesus S. Mora¹²  | Susanne Petri¹³  | Katrin Probyn¹⁴  | Evy Reviers¹⁵  |
François Salachas¹⁶  | Vincenzo Silani^{17,18}  | Ole-Bjørn Tysnes¹⁹  |
Leonard H. van den Berg²⁰  | Gemma Villanueva¹⁴  | Markus Weber²¹ 

Adres do korespondencji:

Philip Van Damme, Department of Neurology, University Hospitals Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgia.
Email: philip.vandamme@uzleuven.be

Informacje o finansowaniu

ERN Euro-NMD; European Academy of Neurology; ALS Liga Belgium; EUpALS; ENCALS

Spis treści

Abstrakt.....	3
WPROWADZENIE.....	4
METODY.....	4
WYNIKI.....	5
Zalecenia.....	10
Rozdział 1. Terapie modyfikujące przebieg choroby.....	10
1a. Riluzol.....	10
1b. Edarawon.....	10
1c. Terapie komórkowe.....	10
1d. AMX0035.....	10
1e. Tofersen.....	10
Rozdział 2. Świadczenie usług — opieka wielodyscyplinarna (MDT)*.....	11
Rozdział 3. Postępowanie w problemach z komunikowaniem się*.....	12
Rozdział 4. Postępowanie w problemach z odżywianiem.....	12
Rozdział 5. Postępowanie z objawami ze strony układu oddechowego.....	13
5a. Bezproduktywny kaszel*.....	13
5b. Gęsta wydzielina*.....	13
5c. Niewydolność oddechowa.....	13
Rozdział 6. Postępowanie z innymi objawami.....	14
6a. Osłabienie mięśni*.....	14
6b. Skurcze mięśni.....	14
6c. Spastyczność.....	14
6d. Ból.....	14
6e. Ślinotok.....	15
6f. Labilność emocjonalna.....	15
6g. Zmęczenie.....	15
6h. Zaparcia.....	15
6i. Zaburzenia głosu i skurcz krtani.....	16
6j. Bezsenna.....	16
Rozdział 7. Wsparcie psychologiczne i emocjonalne*.....	16
7a. Lęk.....	17
7b. Depresja i problemy emocjonalne.....	17
Rozdział 8. Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich.....	17
Rozdział 9. Schyłek życia*.....	17
WNIOSKI.....	18

Abstrakt

Kontekst: Niniejszą aktualizację wytycznych dotyczących postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS) opracowano na zlecenie Europejskiej Akademii Neurologii (EAN) we współpracy z Europejską siecią referencyjną ds. chorób nerwowo-mięśniowych (ERN EURO-NMD), przy wsparciu European Network for the Cure ALS (ENCALS) oraz European Organization for Professionals and Patients with ALS (EUpALS).

Metody: Do oceny skuteczności interwencji w ALS wykorzystano metodykę GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation). Panel ds. wytycznych wspierało dwóch stałych recenzentów Cochrane Response. Grupa robocza sporządziła wykaz 26 pytań badawczych, przeprowadziła systematyczne przeglądy, oceniła jakość dostępnych dowodów naukowych i przedstawiła konkretne zalecenia. W przypadku braku wystarczających dowodów przedstawiono oświadczenia wyrażające konsensus ekspertów.

Wyniki: W toku prac nad przyporządkowywaniem wytycznych zidentyfikowano tylko jedną inną wytyczną dotyczącą ALS, w której zastosowano metodologię GRADE (wytyczne NICE). W przypadku wielu pytań badawczych uzyskano tylko ograniczony zakres dowodów naukowych. Zalecenia NICE można było zaadoptować do 8 spośród 26 ocenianych pytań badawczych. Inne zalecenia wymagały aktualizacji dotychczasowych przeglądów systematycznych lub przeglądów *de novo*. Zalecenia dotyczące obecnie dostępnych metod leczenia modyfikującego przebieg choroby, opieki wielodyscyplinarnej, wsparcia żywieniowego i oddechowego, pomocy w komunikacji, wsparcia psychologicznego, leczenia częstych objawów ALS (np. skurczy mięśni, spastyczności, zespołu rzekomoopuszkowego, gęstej wydzieliny, ślinotoku, bólu) i postępowania u schyłku życia.

Wnioski: Niniejsza aktualizacja wytycznych z wykorzystaniem metodologii GRADE wyznacza ramy postępowania w ALS. Krajobraz leczenia szybko się zmienia, a kolejne aktualizacje zostaną opracowane z chwilą, gdy będą dostępne nowe dowody naukowe.

SŁOWA KLUCZOWE

leczenie modyfikujące przebieg choroby, gastrostomia, wytyczne, opieka wielodyscyplinarna, wentylacja nieinwazyjna

WPROWADZENIE

Pierwsze europejskie wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) opublikowała grupa zadaniowa Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS) w 2005 r., a ich aktualizacja ukazała się w 2011 r.^{1, 2} W 2016 r. Europejska Akademia Neurologii (EAN) zleciła przygotowanie nowych wytycznych dotyczących postępowania w ALS. Powołano panel ds. wytycznych składający się z ekspertów w dziedzinie ALS z 14 krajów europejskich, do którego w okresie późniejszym dołączyło dwóch recenzentów z Cochrane Response i przedstawiciele pacjentów z EUpALS. Wytyczne opracowano we współpracy z Europejską Siecią Leczenia ALS (ENCALS), Europejską siecią referencyjną ds. chorób nerwowo-mięśniowych (EURO-NMD) oraz EUpALS.

Stopniowa utrata neuronów ruchowych w korze ruchowej, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym w przebiegu ALS powoduje postępujące osłabienie, sztywność i zanik mięśni, co prowadzi do pogorszenia funkcji motorycznych i w istotny sposób wpływa na jakość życia pacjentów.³⁻⁵ Mediana przeżycia osób chorych na ALS wynosi około 3 lat od momentu wystąpienia objawów choroby, a główną przyczyną zgonu jest niewydolność oddechowa. U nawet 50% osób z ALS choroba wywołuje – oprócz deficytów motorycznych – również objawy pozaruchowe obejmujące przede wszystkim płaty czołowe i przednie płaty skroniowe, które mogą powodować zaburzenia behawioralne i poznawcze.⁶ Około 10% pacjentów w momencie rozpoznania ALS spełnia kryteria otępienia czołowo-skroniowego (FTD).⁷ FTD ma niewątpliwie duży wpływ na leczenie ALS, jednak dostępne są nieliczne dane naukowe na temat następstw rozpoznania FTD w kontekście opieki nad pacjentami z ALS. Panel ds. wytycznych polegał zatem na odrębnych publikacjach dotyczących diagnostyki i leczenia zaburzeń poznawczych i behawioralnych u pacjentów z ALS.^{8, 9}

U większości osób z ALS nie udaje się określić przyczyny choroby. U około 20% pacjentów można rozpoznać mutację genu odpowiedzialną za rozwój tej choroby. Wraz z pojawieniem się terapii molekularnych określonych podtypów genetycznych ALS rysuje się coraz wyraźniejszy konsensus co do proponowania wszystkim osobom chorym na ALS szybkich testów genetycznych. Z kolei w tych wytycznych nie uwzględniono badań genetycznych. Wytyczne dotyczące testów genetycznych w kierunku ALS omówiono w innych publikacjach.^{10, 11}

W niniejszych wytycznych podjęto próbę przedstawienia wskazówek dotyczących stosowania terapii modyfikujących przebieg choroby w warunkach klinicznych, gdyż opracowano kilka nowych leków tej klasy. Ponadto zalecenia dotyczą świadczenia opieki wielodyscyplinarnej, postępowania w osłabieniu mięśni, skurczach mięśni, spastyczności, ślinotoku, nieproduktywnego kaszlu, gęstego śluzu, niewydolności oddechowej, niedożywienia, labilności emocjonalnej, lęku, depresji, bezsenności, zmęczenia, zapobiegania zakrzepicy żył głębokich, bólu mięśniowo-szkieletowego, zapań, zaburzeń głosu i stridoru oraz problemów z komunikacją. Omówiono także kwestię wsparcia psychologicznego i decyzji dotyczących opieki u schyłku życia. W wielu z tych obszarów nie są dostępne żadne randomizowane kontrolowane badania kliniczne (RCT) spełniające kryteria jakości, które mogłyby dostarczyć wskazówek dotyczących postępowania. We wdrażaniu zaleceń należy też wziąć pod uwagę istotne regionalne różnice w organizacji opieki nad osobami chorymi na ALS.¹² Niniejsze wytyczne są skierowane do wszystkich pracowników służby zdrowia, którzy opiekują się osobami chorymi na ALS.

METODY

Do opracowania niniejszych wytycznych wykorzystano metodologię GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) zgodnie z wytycznymi EAN.¹³ Za podstawę wytycznych przyjęto 26 pytań przeglądowych uzgodnionych przez grupę roboczą ds. wytycznych. Pytania przeglądowe opracowano przy użyciu schematu PICO (pacjent, interwencja, porównanie i efekt). Pytania odzwierciedlały kluczowe obszary kliniczne, które rozpoznano. Wszystkie indywidualne pytania badawcze i raporty dowodowe wymieniono w Dodatku S1 i S2.

Przy opracowywaniu tych wytycznych zastosowano podejście GRADE-ADOLOPMENT¹⁴ (przyjęcie, dostosowanie i w razie potrzeby opracowanie rekomendacji od nowa).

W pierwszej kolejności przeprowadzono przyporządkowywanie (mapowanie) wytycznych w poszukiwaniu innych wytycznych, w których zastosowano metodologię GRADE i analizowano podobne pytania badawcze. Zidentyfikowano tylko jedną, opublikowaną w 2019 r wytyczną opracowaną przez NICE.¹⁵

Zaadaptowano zalecenia z brytyjskich wytycznych NICE¹⁵, dostosowując je do europejskiego kontekstu, lub opracowano zalecenia de novo w oparciu o (a) dostępne przeglądy Cochrane (b) zaktualizowane przeglądy Cochrane lub (c) przeglądy systematyczne de novo.

Przeprowadzono systematyczne przeglądy i aktualizacje przeglądów, stosując standardową metodologię Cochrane. Postępowano zgodnie ze wskazówkami zawartymi w *Cochrane Handbook* w zakresie wyszukiwania, przeglądu i selekcji badań, pozyskiwania danych i zarządzania nimi, oceny ryzyka błędu systematycznego i analizy danych.¹⁶ Pewność dowodów oceniano zgodnie ze wskazówkami zawartymi w *Cochrane Handbook*.¹⁷ Wyszukiwanie przeprowadzono wstępnie w lipcu 2018 r. i zaktualizowano w styczniu 2023 r. Strategię wyszukiwania opisano w Załączniku S3.

Grupa opracowująca wytyczne formułowała zalecenia de novo, korzystając ze schematu EtD (od dowodów naukowych do zaleceń).¹⁸ W EtD uwzględnia się podsumowanie dowodów naukowych na temat korzyści i zagrożeń wynikających z każdej opcji interwencji, ale także dodatkowe uwagi grupy opracowującej wytyczne (istotność problemu [np. ryzyko wyjściowe], wartości i preferencje pacjentów, wykorzystanie zasobów i koszty, wykonalność i akceptowalność). Wszystkie dostępne dowody naukowe przedstawiono na spotkaniu konsensualnym. Wszystkie zalecenia wydano w oparciu o wypracowany konsensus. Członkowie grupy opracowującej wytyczne zaangażowani w badania podstawowe mogliby uczestniczyć w dyskusjach, ale zostali wyłączeni z podejmowania decyzji dotyczących ośnośnych zaleceń.

WYNIKI

W ramach przyporządkowywania wytycznych zidentyfikowano wytyczne NICE ALS, w których również wykorzystywano metodologię GRADE i tożsame pytania badawcze.¹⁹ Wytyczne Amerykańskiej Akademii Neurologii (AAN) zawierały tożsame pytania badawcze, ale nie stosowano w nich metodologii GRADE.^{20, 21} W wytycznych NICE ALS i wytycznych AAN ALS nie uwzględniono kilku pytań badawczych, ponieważ dotyczą one nowych opcji leczenia.

Pytania badawcze podzielono na 9 grup zawierających 26 indywidualnych pytań przeglądowych (w tym 3 pytania z pytaniami dodatkowymi [podpytaniami]) (Tabela 1).

W 8 pytaniach (lub podpytaniach) badawczych zaadoptowano dowody naukowe z dostępnych zaleceń NICE. W 8 pytaniach wykorzystano dowody naukowe z dostępnych przeglądów systematycznych lub je zaktualizowano, a w przypadku 16 pytań przeprowadzono przeglądy de novo. 7 z tych przeglądów uznano za przegląd pusty (*empty review*), a rekomendacje opierały się na opinii ekspertów.

Obszerny przegląd pytań badawczych, przegląd dowodów naukowych, ram EtD (od dowodów naukowych do zaleceń) i uzasadnienia zaleceń przedstawiono w Dodatku S1. Przegląd dowodów, ocena ryzyka błędu systematycznego (*bias*), analiza danych i podsumowanie wniosków według metodologii GRADE są dostępne w Dodatku S2.

Skróty: ADOLOPMENT – podejście zakładające przyjęcie, dostosowanie i opracowanie rekomendacji od nowa; ALS – stwardnienie zanikowe boczne; GRADE – system klasyfikacji zaleceń; IV – wentylacja inwazyjna; NIV – wentylacja nieinwazyjna; MDT – zespół wielodyscyplinarny; MND – choroba neuronu ruchowego; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; RCT – randomizowane kontrolowane badanie kliniczne; SR – przegląd systematyczny; ŻŻG – zakrzepica żył głębokich.

Uwagi ogólne

- Są to wytyczne ogółouropejskie, zatem mogą występować różnice w dostępności środków farmakologicznych w poszczególnych krajach europejskich.
- Na poziomie krajowym mogą też obowiązywać różne ramy prawne.
- Współistniejące otępienie czołowo-skroniowe (FTD) może wpływać na podejmowanie decyzji dotyczących postępowania w ALS. Przed podjęciem decyzji o leczeniu pacjenta z ALS i FTD neurolog z zespołu wielodyscyplinarnego (MDT) powinien ocenić zdolność pacjenta do podejmowania decyzji i wyrażania zgody, nasilenie FTD i zaburzeń poznawczych oraz prawdopodobieństwo tego, że pacjent wyrazi zgodę na leczenie i będzie w stanie je stosować (wytyczna NICE dotycząca opieki wielodyscyplinarnej, MDT).
- Osobom, które nie są w stanie odbywać wizyt w ośrodku zdrowia, można zasadniczo zapewnić opiekę zdrowotną świadczoną zdalnie / telekonsultacje (zdalne interwencje).
- Określenie „choroba neuronu ruchowego”, MND (w wytycznych NICE) zastąpiono skrótem ALS, ponieważ panel uznał ALS za najczęściej używany termin w Europie.

Interpretacja i treść zaleceń

Siła zalecenia odzwierciedla stopień pewności panelu ds. wytycznych co do tego, że u wszystkich pacjentów, do których zalecenie ma zastosowanie, pożądane efekty interwencji przeważają nad działaniami niepożądanymi i *vice versa*. W przypadku rekomendacji składających się z wielu podpunktów siłę rekomendacji podaje się na końcu.

Aby ułatwić zrozumienie zaleceń i ich interpretację, w niniejszych wytycznych panel ds. wytycznych stosował następujące sformułowania.

- W przypadku silnych rekomendacji stosowano wyrażenia „Należy...”, „Nie należy...” lub „Zaproponować...”.
- W przypadku słabych rekomendacji stosowano na przykład sformułowanie „Rozważyć...”.

Silna rekomendacja pozytywna	U większości pacjentów korzyści przewyższają zagrożenia. Oznacza to, że wszyscy lub niemal wszyscy pacjenci będą chcieli skorzystać i uzyskają korzyści z zalecanej interwencji. W tekście oznaczona symbolem ++.
Słaba rekomendacja pozytywna	To, że korzyści przewyższają zagrożenia, jest mniej oczywiste. Wielu pacjentów nadal odniosłoby korzyści z zalecanej interwencji i preferowałoby jej zastosowanie, ale mogą występować większe różnice indywidualne. W tekście oznaczona symbolem +.
Słaba rekomendacja negatywna	To, że zagrożenia przewyższają korzyści, jest mniej oczywiste. Wielu pacjentów nie odniosłoby korzyści z interwencji i nie zdecydowałoby się na nią, ale mogą występować większe różnice indywidualne. W tekście oznaczona symbolem −.
Silna rekomendacja negatywna	U większości pacjentów zagrożenia przewyższają korzyści. Oznacza to, że wszyscy lub niemal wszyscy pacjenci nie zdecydują się na interwencję i nie uzyskają z niej żadnych korzyści. W tekście oznaczona symbolem − −.

TABELA 1 Pytania badawcze i podsumowanie wyników procesu GRADE-ADOLOPMENT oraz decyzja w sprawie zaleceń.

Rozdział	Pytanie w przeglądzie wytycznych	Temat	Uwzględnione w wytycznych NICE	Przeglądy systematyczne (SR)	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (RCT)	Decyzja ADOLOPMENT
1. Terapie modyfikujące przebieg choroby	Jaka jest skuteczność farmakoterapii modyfikującej przebieg choroby u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Riluzol	Tak	1 SR Cochrane (Miller 2012 ²²)	4 badania RCT uwzględnione w SR Cochrane (Bensimon 1994 ²³ , Bensimon 2002 ²⁴ , Lacomblez 1996 ²⁵ , Yanagisawa 1996 ²⁶)	Wykorzystanie przeglądu Cochrane
		Edarawon	Nie	–	3 badania RCT (Abe 2014 ²⁷ , Abe 2017a ²⁸ , Abe 2017b ²⁹)	Nowy przegląd
		Terapie komórkowe	Nie	1 SR Cochrane (Abdul Wahid 2019 ³⁰)	2 badania RCT uwzględnione w Abdul Wahid 2019 ³⁰ (Gothelf 2017/Berry 2019 ³¹ , Oh 2018 ³²)	Aktualizacja przeglądu Cochrane
		AMX0035	Nie	–	4 nowe badania RCT (Amirzagar 2015 ³³ , Cudkowicz 2022 ³⁴ , Duning 2011 ³⁵ , Nefussy 2010 ³⁶)	Nowy przegląd
2. Realizacja świadczenia	Jaka jest skuteczność skoordynowanej klinicznej opieki wielodyscyplinarnej (MDT) w ALS w porównaniu ze standardową opieką realizowaną przez lokalnego neurologa u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Tofersen	Nie	–	1 badanie RCT (Paganoni 2020 [CENTAUR] ³⁷)	Nowy przegląd
		MDT	Tak	-	1 badanie RCT (Miller 2022 [VALOR] ³⁸)	Zaadoptowanie zaleceń NICE
					-	
3. Postępowanie w problemach z komunikowaniem się	Jaka jest skuteczność interwencji w przypadku problemów z komunikowaniem się u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Komunikacja	Tak	-	-	Zaadoptowanie zaleceń NICE
4. Postępowanie w problemach z odżywianiem	Jaka jest skuteczność interwencji w przypadku niedożywienia u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Postępowanie w niedożywieniu	Częściowo – wyznaczenie terminu gastrostomii	-	4 badania RCT (Dorst 2022 [Badanie TOLCAL-ALS] ³⁹ , Ludolph 2020 [LIPCAL-ALS] ⁴⁰ , Wang 2022 ⁴¹ , Wills 2014 ⁴²)	Interwencje dietetyczne: nowy przegląd Terapia dysfagii, żywienie dojelitowe, żywienie pozajelitowe: puste przeglądy [zalecenia oparte na konsensusie]
5. Postępowanie z objawami ze strony układu oddechowego	Jaka jest skuteczność interwencji w przypadku bezproduktywnego kaszlu u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Bezproduktywny kaszel	Tak	-	-	Zaadoptowanie zaleceń NICE
	Jaka jest skuteczność interwencji w przypadku gęstej wydzieliny u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Gęsta wydzielina	Tak	-	-	Zaadoptowanie zaleceń NICE
	Jaka jest skuteczność interwencji w przypadku niewydolności oddechowej u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Niewydolność oddechowa	Częściowo – wyłącznie leczenie farmakologiczne	2 SR Cochrane (Maguire, nieopublikowane, Raduovic 2017 ⁴³)	3 badania RCT uwzględnione w Maguire (ND) (Gonzalez- Bermejo 2016 [RespiStimALS] ⁴⁴ , McDermott 2016 [DIPALS] ⁴⁵ , Katz 2017 [NEALS]) 2 badania RCT uwzględnione w Raduovic 2017 (Bourke 2006 ⁴⁶ , Jacobs 2016 ⁴⁷)	Wykorzystanie przeglądu Cochrane w odniesieniu do NIV i stymulacji nerwu przeponowego Zalecenia oparte na konsensusie dotyczące IV (pusty przegląd) Dostosowanie zaleceń NICE w odniesieniu do interwencji farmakologicznych

Tabela nr 1 (c.d.)

Rozdział	Pytanie w przeglądzie wytycznych	Temat	Uwzględnione w wytycznych NICE	Przeglądy systematyczne (SR)	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (RCT)	Decyzja ADOLOPMENT
6. Postępowanie z innymi objawami	Jaka jest skuteczność interwencji ukierunkowanych na osłabienie siły mięśniowej u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Oslabienie mięśni	Tak	-	-	Zaadoptowanie zaleceń NICE
	Jaka jest skuteczność farmakoterapii modyfikującej przebieg choroby ukierunkowanej na skurcze mięśni u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Skurcze mięśni	Tak	1 przegląd Cochrane (Balendra, nieopublikowane)	4 badania RCT uwzględnione w Balendra (ND) (Oskarsson 2018 ⁴⁸ , Weber 2010 ⁴⁹ , Weiss 2016 ⁵⁰ Weiss 2021 ⁵¹)	Wykorzystanie SR Cochrane (aktualizacja, nieopublikowana)
	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych i fizjoterapeutycznych ukierunkowanych na spastyczność u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Spastyczność	Tak	1 przegląd Cochrane (Asworth 2012 ⁵²)	1 badanie RCT uwzględnione w Asworth 2013 (Drory 2001 ⁵³) 1 nowe badanie RCT (Riva 2019 ⁵⁴)	Aktualizacja SR Cochrane
	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych ukierunkowanych na ból mięśniowo-szkieletowy u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Ból mięśniowo-szkieletowy	Nie	-	1 badanie RCT (Riva 2019 ⁵⁴)	Nowy przegląd
	Jaka jest skuteczność interwencji ukierunkowanych na ślinotok u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Ślinotok	Tak	1 SR Cochrane (James 2022 ⁵⁵)	-	Wykorzystanie SR Cochrane
	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych ukierunkowanych na labilność emocjonalną u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Labilność emocjonalna	Nie	-	3 badania RCT (Brooks 2004 ⁵⁶ , Pioro 2010 ⁵⁷ , Smith 2017 ⁵⁸)	Nowy przegląd
	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych ukierunkowanych na zmęczenie u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Zmęczenie	Nie	-	1 badanie RCT (van Groenestijn 2019 ⁵⁹)	Nowy przegląd
	Jaka jest skuteczność interwencji ukierunkowanych na zaparcia u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Zaparcia	Nie	-	-	Pusty przegląd [zalecenia oparte na konsensusie]
	Jaka jest skuteczność interwencji ukierunkowanych na zaburzenia głosu i skurcz krtani u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Zaburzenia głosu i skurcz krtani	Nie	-	-	Pusty przegląd [zalecenia oparte na konsensusie]
	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych i nefarmakologicznych ukierunkowanych na bezsenność u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Bezsенność	Nie	-	-	Pusty przegląd [zalecenia oparte na konsensusie]

(c.d.)

Tabela nr 1 (c.d.)

Rozdział	Pytanie w przeglądzie wytycznych	Temat	Uwzględnione w wytycznych NICE	Przeglądy systematyczne (SR)	Badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (RCT)	Decyzja ADOLOPMENT
7. Wsparcie psychologiczne i emocjonalne	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Lęk	Częściowo (wsparcie psychologiczne, nieukierunkowane wyłącznie na stany lękowe)	-	-	Pusty przegląd [zalecenia oparte na konsensusie]
		Depresja	Częściowo (wsparcie psychologiczne, nieukierunkowane wyłącznie na stany lękowe)	-	-	Pusty przegląd [zalecenia oparte na konsensusie]
8. Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich	Jaka jest skuteczność interwencji farmakologicznych i niefarmakologicznych w profilaktyce pierwotnej ZŻG u osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Zakrzepica żył głębokich, ZŻG	Nie	-	-	Pusty przegląd [zalecenia oparte na konsensusie]
9. Schyłek życia	Jaka jest najlepsza metoda planowania schyłku życia osób z ALS i zespołami pokrewnymi?	Opieka u schyłku życia	Tak	-	-	Zaadoptowanie zaleceń NICE

Zalecenia

Rozdział 1. Terapie modyfikujące przebieg choroby

1a. Riluzol

- Wszystkim pacjentom z ALS należy dożywotnio podawać riluzol od momentu rozpoznania choroby. [++]
- W razie zaobserwowania działań niepożądanych należy rozważyć zmniejszenie dawki i dokonać ponownej oceny. [+]
- Jeśli działania niepożądane utrzymują się, należy rozważyć odstawienie riluzolu. [+]

Uwagi:

Zalecana dawka: 50 mg dwa razy dziennie.

Pacjenci mogą mieć odmienne preferencje co do postaci doustnej, płynnej lub innej. W poszczególnych krajach niektóre postaci farmaceutyczne riluzolu mogą nie być dostępne.

1b. Edarawon

- W oparciu o dostępne dowody obecnie nie zaleca się stosowania dożylnego lub doustnego edarawonu poza badaniami klinicznymi. [— —]

Uwagi:

Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników trwającego badania III fazy dotyczącego doustnej postaci edarawonu w Europie nastąpi przegląd dostępnych dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń.

1c. Terapie komórkowe

- Brak zaleceń co do stosowania terapii komórkowych poza badaniami klinicznymi do momentu uzyskania pozytywnych danych z badań III fazy. [— —]

Uwagi:

Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników badania III fazy nastąpi przegląd dostępnych dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń.

1d. AMX0035

- W oparciu o dostępne dowody nie zaleca się obecnie stosowania AMX0035 poza badaniami klinicznymi, do momentu udostępnienia danych z badania III fazy. [—]

Uwagi:

Rekomendacja tymczasowa. Po opublikowaniu wyników prowadzonego obecnie badania III fazy nastąpi przegląd dowodów naukowych i aktualizacja zaleceń.

1e. Tofersen

- U pacjentów z postępującym ALS związanym z obecnością patogennych mutacji genu kodującego białko dysmutazę ponadtlenkową 1 (SOD1) tofersen należy stosować jako leczenie pierwszego rzutu. [++]
- Uświadomić pacjenta, że leczenie to może wiązać się z ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi. [++]

Uwagi:

Tofersen może nie być dostępny we wszystkich krajach.

U pacjentów z powolną progresją omówić bilans potencjalnych korzyści i zagrożeń.

Lek podaje się dooportunowo, więc należy omówić z pacjentem obciążenia związane z leczeniem.

Rozdział 2. Świadczenie usług — opieka wielodyscyplinarna (MDT)*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- Zapewnić skoordynowaną opiekę osobom chorym na ALS, opartą na specjalistycznym zespole wielodyscyplinarnym (MDT) sprawującym opiekę w warunkach klinicznych. Opieka kliniczna może odbywać się w warunkach lokalnej społeczności lub w warunkach szpitalnych. [++]
- Uwarunkowania MDT:
 - Zespół MDT powinni tworzyć pracownicy służby zdrowia i opieki społecznej posiadający wiedzę specjalistyczną w zakresie ALS oraz personel odwiedzający pacjentów w ich domach.
 - Zapewnić skuteczną komunikację i koordynację pomiędzy wszystkimi pracownikami służby zdrowia i opieki społecznej zaangażowanymi w opiekę nad pacjentem a członkami rodziny i/lub opiekunami (w stosownych przypadkach).
 - Zespół MDT powinien przeprowadzać regularne, skoordynowane oceny (zwykle co 3–6 miesięcy, w zależności od postępu choroby), aby ocenić objawy i potrzeby pacjenta.
 - Zapewnienie skoordynowanej opieki osobom, które nie mogą odbywać wizyt w ośrodku zdrowia; proponować wizyty zdalne i/lub domowe stosownie do potrzeb pacjenta
 - Planowanie wizyt z wyprzedzeniem. [++]
- Zespół MDT powinien oceniać i monitorować następujące obszary oraz zarządzać nimi, m.in. pod względem odpowiedzi na leczenie:
 - Masa ciała, dieta, podaż składników odżywczych i płynów, karmienie i połykanie
 - Zaburzenia mięśniowe, takie jak osłabienie, atrofia, sztywność i skurcze mięśni
 - Ocena funkcjonalna (przy użyciu poprawionej skali oceny funkcjonowania w stwardnieniu zanikowym bocznym [ALSFRS-R])
 - Sprawność fizyczna, w tym mobilność, korzystanie z pomocy i wykonywanie czynności dnia codziennego
 - Zaburzenia wydzielania śliny, takie jak ślinotok i uporczywe wydzielanie gęstej śliny
 - Mowa i komunikowanie się
 - Produktywność kaszlu
 - Czynność układu oddechowego, objawy ze strony układu oddechowego i wentylacja nieinwazyjna (NIV)
 - Ból i inne objawy, takie jak zaparcia
 - Zdolności poznawcze i zachowanie
 - Potrzeby w zakresie opieki społecznej dla pacjenta oraz członków rodziny i/lub opiekunów (w stosownych przypadkach)
 - Potrzeby w zakresie opieki u schyłku życia
 - Potrzeby w zakresie poradnictwa i wsparcia dla pacjenta oraz członków rodziny i/lub opiekunów (w stosownych przypadkach) [++]
- Zespół MDT powinien stosować ALSFRS-R do długookresowej oceny funkcjonowania pacjenta. [++]
- Zespół MDT powinien składać się z pracowników służby zdrowia i innych specjalistów posiadających wiedzę specjalistyczną na temat ALS i powinien obejmować następujące osoby:
 - Neurolog
 - Wspecjalizowana pielęgniarka
 - Pulmonolog
 - Rehabilitant
 - Dietetyk
 - Psychoterapeuta
 - Psycholog kliniczny i/lub neuropsycholog
 - Pracownik opieki społecznej
 - Terapeuta zajęciowy
 - Logopeda (patrz pytanie dotyczące komunikowania się)
 - Pracownik służby zdrowia ze specjalistyczną wiedzą z zakresu opieki paliatywnej (specjalistyczną wiedzę w zakresie opieki paliatywnej w ALS może zapewnić – jako członek zespołu MDT – neurolog lub pielęgniarka, bądź specjalista opieki paliatywnej). [++]
- Zespół MDT powinien mieć dostęp do następujących świadczeń:
 - Specjalistyczna opieka paliatywna
 - Gastroenterologia lub radiologia interwencyjna
 - Rehabilitacja
 - Urządzenia wspomagające mobilność
 - Urządzenia do komunikacji alternatywnej i wspomagającej (AAC)
 - Środowiskowe zespoły opieki neurologicznej lub zespoły opieki domowej, jeżeli zespoły neurologiczne nie są dostępne. [++]

Rozdział 3. Postępowanie w problemach z komunikowaniem się*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- W ramach oceny potrzeb pacjenta w zakresie mowy i komunikowania się – przez zespół MDT i innych specjalistów – należy omówić komunikację bezpośrednią i zdalną, na przykład przy użyciu telefonu, poczty elektronicznej, Internetu i mediów społecznościowych. Należy zadbać o to, aby logopeda niezwłocznie przeprowadził ocenę i dokonał przeglądu. [++]
- Niezwłocznie zapewnić urządzenia do komunikacji alternatywnej i wspomagającej (AAC), stosownie do potrzeb pacjenta, aby umożliwić pacjentowi w jak największym stopniu uczestnictwo w aktywnościach dnia codziennego i utrzymać jakość życia pacjenta. Pomocne może być zastosowanie zarówno technologii niskiego poziomu, na przykład alfabetu, tablic słownych lub obrazków, jak i technologii wysokiego poziomu, na przykład komputera osobistego lub tabletu wyposażonego w pomoce do komunikacji głosowej. Przegląd potrzeb komunikacyjnych pacjenta w ramach zespołu MDT. [++]
- Skierować pacjenta do specjalistycznego ośrodka komunikacji alternatywnej i wspomagającej (AAC) lub nawiązać kontakt z taką placówką, jeśli pacjent potrzebuje lub prawdopodobnie będzie potrzebować zaawansowanego technologicznie sprzętu wspomagającego komunikację (takich jak na przykład bank wiadomości i głosów, technologia śledzenia ruchu gałek ocznych itp.). [++]
- Zaangażowanie innych pracowników służby zdrowia, np. terapeutów zajęciowych, aby zapewnić powiązanie sprzętu AAC z innymi technologiami wspomagającymi, takimi jak systemy kontroli otoczenia i komputery osobiste lub tablety. [++]
- Zapewnić regularne, ciągłe monitorowanie potrzeb i możliwości pacjenta w zakresie komunikowania się w miarę postępu ALS i sprawdzać, czy pacjent zachowuje zdolność korzystania ze sprzętu AAC. W razie potrzeby dokonać ponownej oceny i nawiązać współpracę ze specjalistycznym ośrodkiem AAC. [++]
- Zapewnić pacjentowi z ALS oraz członkom rodziny i/lub opiekunom pacjenta (w stosownych przypadkach) stałe wsparcie i szkolenia w zakresie korzystania ze sprzętu AAC i innych strategii komunikacyjnych. [++]

Rozdział 4. Postępowanie w problemach z odżywianiem

Informacje ogólne

- Ustalić przyczyny utraty masy ciała i zmniejszonej podaży pokarmu i płynów (np. problemy z połykaniem, niewydolność oddechowa, depresja, utrata apetytu, zanik mięśni, osłabienie kończyn górnych). [++]
- W razie utraty masy ciała lub trudności w połykaniu należy skonsultować się z dietetykiem, logopedą i/lub terapeutą zajęciowym w celu uzyskania porady w zakresie:
 - Składu, konsystencji i częstotliwości posiłków
 - Suplementów diety
 - Podaży płynów i ich konsystencji
 - Ryzyka zadławienia
 - Użycia naczyń i sztućców
 - Ułożenia ciała i usadzenia. [++]

Żywnienie dojelitowe*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- Rozważyć gastrostomię już na wczesnym etapie oraz omawiać potrzebę gastrostomii w regularnych odstępach czasu w miarę postępu ALS, biorąc pod uwagę preferencje pacjenta i kwestie problematyczne, takie jak trudności z połykaniem, utrata masy ciała, czynność oddechowa, wysiłek związany z karmieniem i piciem oraz ryzyko zadławienia. Należy pamiętać, że niektórzy pacjenci mogą nie wyrazić zgody na gastrostomię. [++]
- Wyjaśnić korzyści wynikające z wczesnego założenia gastrostomii i możliwe ryzyko związane z późnym założeniem gastrostomii (np. krytycznie niska masa ciała, powikłania ze strony układu oddechowego, ryzyko odwodnienia, różne metody zakładania gastrostomii oraz większe ryzyko śmiertelności i powikłań po zabiegu):
 - W niewydolności oddechowej w pierwszej kolejności wprowadzić NIV [zalecenie dodane przez EAN]
 - Jeżeli wystąpi niewydolność oddechowa, gastrostomię wykonać po ustabilizowaniu pacjenta za pomocą NIV. [zalecenie dodane przez EAN] [++]
- Jeżeli pacjent zostanie zakwalifikowany do gastrostomii, należy ją założyć niezwłocznie. [++]
 - W oczekiwaniu na założenie gastrostomii należy w razie potrzeby rozważyć karmienie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. [zalecenie dodane przez EAN] [++]
- Omówić gastrostomię z członkami rodziny i/lub opiekunami pacjenta (w stosownych przypadkach i za zgodą pacjenta, jeśli pacjent jest w stanie udzielić zgody). [++]

Żywnienie pozajelitowe

- Jeżeli nie można wykonać gastrostomii, należy rozważyć żywienie pozajelitowe. [nowe zalecenie dodane przez EAN] [+

Rozdział 5. Postępowanie z objawami ze strony układu oddechowego

5a. Bezproduktywny kaszel*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- Pacjentom z ALS, których kaszel jest bezproduktywny, zaoferować techniki wspomaganie kaszlu, takie jak kaszel wspomagany manualnie. [++]
- Rozważyć niewspomagane dokładanie (nadbudowanie) oddechu (*breath stacking*) i/lub kaszel wspomagany manualnie jako leczenie pierwszego rzutu u osób z ALS i bezproduktywnym kaszlem. [+]
- U pacjentów z zespołem opuszkowym lub bezproduktywnym kaszlem pomimo niewspomagane dokładanie oddechu (*breath stacking*) należy rozważyć wspomaganie dokładanie oddechu (np. przy użyciu worka do zwiększania pojemności płuc). [+]
- Rozważyć zastosowanie mechanicznego urządzenia wspomagającego kaszel (asystora kaszlu), jeśli technika wspomaganego dokładania oddechu nie jest skuteczna lub lekarz uzna to za konieczne. [+]
- Dodatkowo do asystora kaszlu należy rozważyć stosowanie ssaka [nowe zalecenie dodane przez EAN]. [+]

5b. Gęsta wydzielina*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- Przegląd wszystkich leków towarzyszących, szczególnie leków na ślinotok. [++] (patrz postępowanie w ślinotoku)
- Poradnictwo dotyczące połykania, diety, postawy, ułożenia ciała, pielęgnacji jamy ustnej, odsysania i nawadniania. [++]
- Rozważyć stosowanie nawilżania, nebulizatorów (np. roztworu soli), beta-blokerów (np. propranololu, metoprololu), leków mukolitycznych (np. acetylocysteiny, guaifenezyny). [+]
- Powyższe interwencje rozważyć jako monoterapię lub terapię skojarzoną. [zalecenie dodane przez EAN] [+]

5c. Niewydolność oddechowa

Wentylacja nieinwazyjna (NIV)

- NIV należy zaproponować wszystkim pacjentom z ALS, u których występują objawy przedmiotowe lub podmiotowe niewydolności oddechowej lub wskazują na nią badania laboratoryjne. [++]

Uwagi:

Należy dołożyć wszelkich starań, aby umożliwić stosowanie NIV niezależnie od czynności opuszki.

Wentylacja inwazyjna (IV)

- W stosownym momencie omówić z pacjentem, rodziną i opiekunami opcję stosowania wentylacji inwazyjnej:
 - Powinno to stanowić jeden z elementów planowania opieki z wyprzedzeniem (ACP).
 - Należy w miarę możliwości unikać doraźnego stosowania wentylacji inwazyjnej w nagłych przypadkach (np. nieplanowanego przyjęcia do szpitala).
 - Należy starannie wybrać moment tej rozmowy, biorąc pod uwagę stan kliniczny pacjenta oraz zdolność pacjenta i opiekuna, aby emocjonalnie poradzić sobie z tą rozmową. [++]

Stymulacja nerwu przeponowego

- W leczeniu ALS nie należy stosować stymulacji przeponowej. [– –]

Interwencje nefarmakologiczne*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- U pacjentów, którzy nie tolerują lub nie akceptują NIV lub IV, u których próby stosowania NIV nie powiodły się, u których NIV nie jest już skuteczna lub w schyłkowym stadium choroby:
 - Rozważyć opioidy jako opcję łagodzenia objawów duszności
 - Rozważyć zastosowanie benzodiazepin, aby złagodzić duszność zaostrzoną przez stany lękowe. [+]

Rozdział 6. Postępowanie z innymi objawami

6a. Osłabienie mięśni*

*Na podstawie wytycznej NICE.

Informacje ogólne

- Omówienie dostępnych możliwości leczenia zaburzeń mięśniowych. Uwzględnienie potrzeb i preferencji pacjenta oraz tego, czy pacjent ma trudności z przyjmowaniem leków (np. problemy z połykaniem). [++]
- W ramach MDT przegląd metod leczenia zaburzeń mięśniowych; pytania o to, jak pacjent ocenia leczenie, czy leczenie działa i czy wywołuje działania niepożądane. [++]

Interwencje niefarmakologiczne: programy ćwiczeń fizycznych

- Rozważyć program ćwiczeń dla osób z ALS, który pozwoli:
 - Utrzymać zakres ruchomości w stawach
 - Zapobiegać przykurczom
 - Zmniejszyć sztywność mięśni i ograniczyć związany z tym dyskomfort
 - Optymalizować funkcjonowanie i jakość życia pacjenta. [+
- Wybór programu odpowiedniego do stanu sprawności pacjenta i dostosowany do jego potrzeb, możliwości i preferencji. Uwzględnienie takich czynników jak potrzeby związane z postawą i nasilenie zmęczenia. W programie można uwzględnić ćwiczenia oporowe, z aktywnym wspomaganie lub pasywne. [++]
- Sprawdzić, czy członkowie rodziny i/lub opiekunowie (w stosownych przypadkach) są chętni i zdolni pomagać pacjentowi w wykonywaniu programu ćwiczeń. [++]
- Poradnictwo dla pacjenta i członków rodziny i/lub opiekunów (w stosownych przypadkach) na temat bezpiecznego przenoszenia ręcznego. [++]
- Jeśli pacjent z zaburzeniami mięśniowymi potrzebuje ortez, należy niezwłocznie skierować pacjenta do poradni ortopedycznej i dostarczyć ortez. [++]

6b. Skurcze mięśni

- W leczeniu skurczów rozważyć stosowanie blokerów kanału sodowego (ranolazyny, siarczuanu chininy, meksyletyny, karbamazepiny), gabapentyny, pregabaliny i baklofenu jako leczenia objawowego. [+
- Podawanie siarczuanu chininy rozpocząć od małych dawek (100 do 200 mg na dzień), przed przepisaniem i po zastosowaniu leku monitorować pacjenta w kierunku sercowych zdarzeń niepożądanych. [++]

Uwagi:

- W wyborze leczenia uwzględnić inne choroby współistniejące (np. jeśli u pacjenta występuje również spastyczność, należy rozważyć zastosowanie baklofenu jako leczenia pierwszego rzutu).

6c. Spastyczność

Interwencje niefarmakologiczne

- W leczeniu spastyczności należy rozważyć metody niefarmakologiczne, takie jak fizjoterapia. [+

Interwencje farmakologiczne

- W leczeniu sztywności mięśni, spastyczności lub zwiększonego napięcia rozważyć kannabinoide, baklofen, tyzanidynę lub gabapentynę. [+
- Jeśli takie leczenie jest nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane u pacjentów ze spastycznością ogniskową, należy rozważyć podanie toksyny botulinowej. [+

6d. Ból

- Aktywna ocena bólu. [++]
- Rozpoznać i leczyć przyczynę lub konstelację przyczyn (np. skurcze, spastyczność, nieprawidłowe ułożenie, zamrożony bark, sztywne stawy, brak ruchomości stawów, ucisk na staw, rany na skórze, dyskomfort związany z zespołem niespokojnych nóg). [++]

- Poradnictwo dla pacjenta i jego opiekunów w zakresie strategii zapobiegawczych:
 - Układanie, mobilizacja, fizjoterapia (np. profilaktyka zamrożonego barku)
 - Czynniki fizyczne (np. szyny). [++]
- W leczeniu bólu stawów rozważyć celowane zastrzyki z kortykosteroidu. [+]
- W leczeniu bólu o charakterze neuropatycznym stosować się do istniejących zaleceń (np. NICE). [++]

6e. Ślinotok

- W wyborze leczenia należy wziąć pod uwagę dodatkowe objawy lub choroby współistniejące (dysfagia, dyzartria, depresja) i zdarzenia niepożądane. [++]
- Wyjaśnić pacjentowi, że niektóre napoje (np. napoje słodkie i kwaśne, mleko lub sok) mogą pobudzać wydzielanie śliny. [++]
- Należy pamiętać, że nie ma dowodów na to, że mechaniczne odsysanie śliny jest korzystne. [++]
- Jako leczenie pierwszego rzutu rozważyć leki przeciwcholinergiczne (np. amitrypylinę, atropinę, glikopirołan, oksybutyninę, skopolaminę). [+]
- Rozważyć dekstrometorfan/chinidynę (DMQ), szczególnie u osób z labilnością emocjonalną/afektem rzekomoopuszkowym. [+]
- U osób z ciężkim ślinotokiem, u których farmakoterapia jest nieskuteczna lub źle tolerowana, rozważyć podanie toksyny botulinowej;
 - Takie leczenie musi prowadzić specjalistyczny ośrodek/lekarz specjalista. [+]
- U pacjentów, u których powyższe metody leczenia zawiodły, należy rozważyć radioterapię. [+]
- Nie zaleca się chirurgicznego leczenia ślinotoku. [–]

Uwagi:

Jeśli dostępne są różne postacie leku (postać doustna, plastry lub zastrzyki podskórne), omówić z pacjentem preferowany sposób podawania.

Należy pamiętać, że używanie ssaków może nasilać wydzielanie śliny [dodane przez EAN].

6f. Labilność emocjonalna

- W leczeniu labilności emocjonalnej u osób z ALS rozważyć przeciwdepresyjne selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (SSRI), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne lub dekstrometorfan + chinidynę (DMQ). [+]
- W wyborze leczenia uwzględnić choroby współistniejące (np. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne u pacjentów z problemami ze snem i ślinotokiem). [+]
- Upewnić się, że odróżniono labilność emocjonalną od objawów depresji i FTD. [–]

Uwaga:

U niektórych pacjentów DMQ mogą korzystnie wpływać na czynność opuszkową.

6g. Zmęczenie

- Rozpoznać i wyeliminować przyczyny zmęczenia (mogą to być między innymi zaburzenia oddychania, depresja, stany lękowe, bezsenność, ślinotok, niedożywienie, odwodnienie, ból i spastyczność, inne choroby współistniejące) (np. zakażenie, zaparcia, zaburzenia czynności wątroby, anemia, leukopenia, działania niepożądane leków). [++]
- Rozważyć wstrzymanie leczenia farmakologicznego, jeżeli zmęczenie jest prawdopodobnie działaniem niepożądanym terapii lekowej (np. riluzolu). [+]

6h. Zaparcia

- Aktywnie oceniać, czy występują zaparcia. [++]
- Sprawdzić, czy zaparcia występowały przed rozpoznaniem ALS. [++]
- Rozpoznać przyczynę, na przykład: stosowanie opioidów lub leków antycholinergicznych, dyskomfort w jamie brzusznej spowodowany NIV (nadmierna produkcja gazów jelitowych), bezruch, odwodnienie, niskie spożycie błonnika, utrata siły mięśni brzucha. [++]
- Poradnictwo w zakresie podaży błonnika i płynów. [++]
- Jeżeli te interwencje nie przyniosą efektów, rozważyć zastosowanie środków przeczyszczających. [+]
- Upewnić się, że warunki opieki umożliwiają regularne wizyty w toalecie. [++]
- Podkreślać znaczenie regularnej mobilizacji/fizjoterapii. [++]

6i. Zaburzenia głosu i skurcze krtani

Zaburzenia głosu

- U osób z ALS, u których występuje zaburzenia głosu, rozważyć terapię logopedyczną. [+]

Skurcze krtani

- Rozpoznać możliwe przyczyny skurczu krtani, na przykład:
 - Nagromadzenie płynu lub śliny w krtani
 - Refluks żołądkowo-przełykowy
 - Dym
 - Intensywne zapachy
 - Emocje
 - Alkohol
 - Podmuchy zimnego powietrza
 - Ostre potrawy. [++]
- Doradzić pacjentom, aby w miarę możliwości unikali tych czynników wyzwalających. [++]
- U pacjentów, u których występują skurcze krtani, należy przekazać pacjentowi i jego rodzinie lub opiekunom informacje o obrazie klinicznym i samoograniczającym się charakterze objawów.
- Doradzić pacjentowi następujący wieloetapowy manewr:
 - Szybkie pionizowanie górnej części tułowia
 - Oddychanie przez nos
 - Częste połykanie śliny
 - Oddychanie z powolnym wydechem przez usta. [+]
- W przypadku sytuacji kryzysowej należy rozważyć zastosowanie benzodiazepin (np. podjęzykowych). [+]
- Jeżeli stosowane odpowiednio często nefarmakologiczne metody leczenia są nieskuteczne, należy rozważyć regularne stosowanie benzodiazepin. [+]
- W chorobie refluksowej przełyku (GERD) zastosować leki zobojętniające kwas żołądkowy. [++]
- Rozważyć leki poprawiające perystaltykę jelit, stosowane przed posiłkami i przed snem. [+]

6j. Bezsenność

- U osób z ALS, które doświadczają trudności ze snem, należy rozpoznać i leczyć ich przyczynę. Przykład:
 - Lęk
 - Niewydolność oddechowa
 - Ból
 - Skurcze mięśni
 - Niepokój emocjonalny, depresja
 - Bezdech senny
 - Unieruchomienie/niedobór spontanicznej mobilności podczas snu
 - Zespół niespokojnych nóg
 - Nokturia (częste oddawanie moczu w nocy)
 - Sztywność. [++]
- Jeśli bezsenność utrzymuje się, rozważyć zastosowanie interwencji nefarmakologicznych, takich jak techniki relaksacyjne. [+]
- Jeśli interwencje nefarmakologiczne są nieskuteczne, należy rozważyć:
 - Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne w małych dawkach (TCA)
- Leki nasenne. [+]
- Jeśli bezsenność ma podłoże lękowe lub depresyjne, rozważyć zastosowanie inhibitorów wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI) (np. mirtazapiny) lub kwetiapiny. [+]
- U pacjentów, u których utrzymuje się bezsenność, rozważyć konsultację w klinice zaburzeń snu. [+]

Rozdział 7. Wsparcie psychologiczne i emocjonalne*

Informacje ogólne

*Na podstawie wytycznej NICE.

- Podczas oceny przez zespół MDT i innych konsultacji przedyskutować z pacjentem wpływ ALS na jego stan psychologiczny i emocjonalny i zapytać o potrzeby w zakresie opieki psychologicznej lub wsparcia. Tematy do omówienia:
 - Jak pacjent postrzega ALS i jaki ALS ma wpływ na codzienne życie pacjenta
 - Akceptacja i radzenie sobie z diagnozą i rokowaniem, w tym obawy i lęk przed śmiercią

- Zdolność do kontynuowania aktywności zawodowej i wykonywania czynności dnia codziennego
- Dostosowanie się do zmian w życiu i percepcji własnej osoby
- Zmiany w związkach, rolach w rodzinie i dynamice rodziny
- Seksualność i intymność
- Wpływ ALS na innych członków rodziny i/lub opiekunów
- Zdolność i chęć opiekunów do zapewnienia bezpośredniej opieki i obsługi sprzętu. [++]
- Poinformować pacjenta i rodzinę/opiekunów, gdzie szukać wsparcia emocjonalnego i psychologicznego (m.in. grupy wsparcia i fora internetowe), a także gdzie uzyskać opiekę wytchnieniową. W razie potrzeby skontaktować się z poradnią lub psychologiem w celu uzyskania specjalistycznej oceny i wsparcia. [++]

7a. Lęk

- U chorych z ALS, którzy doświadczają stanów lękowych, należy rozpoznać i leczyć ich przyczynę.
 - Akceptacja rozpoznania i radzenie sobie z diagnozą
 - Trudności w oddychaniu
 - Strach przed śmiercią
 - Ból
 - Ograniczenia w funkcjonowaniu
 - Problemy z komunikacją. [++]
- Rozważyć zaproponowanie wsparcia psychologicznego. [+]
- Oprócz terapii psychologicznej należy rozważyć zastosowanie interwencji farmakologicznych takich jak:
 - Krótko działające leki przeciwlękowe
 - SSRI. [+]
- Jeśli leki przeciwlękowe lub SSRI są nieskuteczne lub przeciwwskazane, należy rozważyć SNRI. [+]
- U pacjentów w zaawansowanym/późnym stadium ALS lub gdy psychoterapia nie jest możliwa lub pacjent jej nie akceptuje, farmakoterapię należy stosować jako leczenie pierwszego rzutu. [++]

7b. Depresja i problemy emocjonalne

- Sprawdzić, czy występują jakiekolwiek objawy depresji i niepokoju emocjonalnego. [++]
- Rozważyć stosowanie psychoterapii i/lub farmakoterapii. [+]
- Przy wyborze farmakoterapii uwzględnić indywidualne cechy pacjenta, takie jak inne objawy ALS (np. zaparcia, ślinotok, labilność emocjonalna, bezsenność) i inne choroby współistniejące. [+]

Rozdział 8. Profilaktyka zakrzepicy żył głębokich

- Przedyskutować z pacjentem zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich (ZZG) z powodu ograniczonej mobilności. [++]
- Wyjaśnić, że nie ma wystarczających dowodów potwierdzających zasadność stosowania leków przeciwzakrzepowych w pierwotnej profilaktyce ZZG. [++]
- Doradzić pacjentom z ALS metody niefarmakologiczne, które mogą być pomocne:
 - Pasywna fizjoterapia
 - Uniesienie kończyn
 - Pończochy uciskowe
 - Drenaż limfatyczny w postaci masażu [++]

Rozdział 9. Schyłek życia*

*Na podstawie wytycznej NICE.

- W momentach newralgicznych, takich jak rozpoznanie ALS, jeśli występuje znacząca zmiana w czynności układu oddechowego lub jeśli potrzebne są interwencje, takie jak gastrostomia lub NIV, pacjentowi z ALS należy zapewnić możliwość omówienia preferencji i obaw pacjenta dotyczących opieki u schyłku życia. Należy starannie wybrać moment tej rozmowy i uwzględnić aktualne możliwości komunikacyjne pacjenta, jego stan poznawczy i zdolności umysłowe oraz zdolność skutecznego zmagania się z problemami:
 - Należy być przygotowanym na rozmowę na temat zagadnień związanych ze schyłkiem życia, kiedy tylko pacjent wyrazi chęć takiej rozmowy.
 - Zapewnić wsparcie i porady dotyczące planowania opieki z wyprzedzeniem u schyłku życia. Można omówić m.in. następujące tematy:
Co może się dzieć u schyłku życia, na przykład, jak może przebiegać proces umierania

Zapewnienie dostępności leków stosowanych w terapii paliatywnej w domu

Planowanie opieki z wyprzedzeniem, w tym podjęcie z wyprzedzeniem decyzji o odmowie leczenia, niepodejmowaniu próby resuscytacji i ustanowieniu pełnomocnictwa trwałego (jest to prawnie wiążące upoważnienie wyznaczonej osoby do podejmowania decyzji dotyczących majątku, finansów lub opieki medycznej osoby, która takiego pełnomocnictwa udzieli)

Zapewnienie dostępności planów opieki z wyprzedzeniem, gdy zajdzie taka potrzeba, na przykład włączenie ich do dokumentacji medycznej pacjenta

Kiedy objąć pacjenta specjalistyczną opieką paliatywną

Obszary, które pacjent może chcieć zaplanować: (i) Jakie są życzenia pacjenta (np. preferowane miejsce śmierci)?; (ii) Czego pacjent nie chce (np. przyjęcie do szpitala)?; (iii) Kto będzie podejmował decyzje w imieniu pacjenta, jeśli zajdzie taka potrzeba?; oraz (iv) Co powinno się stać, jeśli pacjent zachoruje na chorobę współistniejącą?

Wentylacja inwazyjna [nowe zalecenie dodane przez EAN]

Sedacja paliatywna i odstawienie leczenia

Należy być przygotowanym na rozmowę na temat eutanazji i samobójstwa wspomagane. [nowe zalecenie dodane przez EAN]. [++]

- W razie oczekiwanego pogorszenia zdolności komunikacyjnych, stanu poznawczego lub zdolności umysłowych rozważyć omówienie z pacjentem planowania opieki z wyprzedzeniem. [++]
- W przypadku planowania interwencji takich jak gastrostomia i NIV zapewnić możliwość rozmowy i przeglądu wszelkich podjętych z wyprzedzeniem decyzji o odmowie leczenia, niepodejmowaniu próby resuscytacji oraz pełnomocnictwa trwałego. [++]
- Zapewnić dodatkowe wsparcie u schyłku życia, na przykład dodatkową opiekę psychologiczną, społeczną lub pielęgniarzką, aby odciążyć nieformalnych opiekunów i rodzinę i umożliwić im spędzanie czasu z chorym na ALS. [++]
- U schyłku życia zapewnić szybki dostęp do następujących świadczeń, jeśli nie zostały jeszcze zapewnione:
 - Metody komunikowania się dostosowane do potrzeb danej osoby, np. system AAC
 - Specjalistyczna opieka paliatywna
 - Aparatura, jeśli jest potrzebna, m.in. strzykawki, ssaki, fotel z podwyższeniem, łóżko szpitalne, komoda i podnośnik
 - Leki stosowane w leczeniu paliatywnym, w tym opioidy i benzodiazepiny stosowane w leczeniu duszności i lęku oraz antagonisty receptorów muskarynowych stosowane w leczeniu zaburzeń w wydzielaniu śliny i nadmiernej wydzieliny dróg oddechowych. [++]
- Zaoferować wsparcie w żałobie członkom rodziny i/lub opiekunom (w stosownych przypadkach). [++]
- Uwzględnić potrzeby w zakresie wsparcia duchowego pacjenta i jego rodziny i/lub opiekunów (w stosownych przypadkach). [nowe zalecenie dodane przez EAN]. [++]

Uwagi:

Omówić podjęte z wyprzedzeniem decyzje o odmowie leczenia, niepodejmowaniu próby resuscytacji i pełnomocnictwo trwałe, zgodnie z lokalnym prawem. [zalecenie dodane przez EAN].

Omówić eutanazję i wspomagane samobójstwo w krajach, w których jest to legalne. [zalecenie dodane przez EAN].

WNIOSKI

Niniejsze wytyczne dotyczące postępowania w ALS stanowią aktualizację wytycznych EFNS opublikowanych w 2012 roku. Ten dokument zawiera zaktualizowane zalecenia dotyczące postępowania w ALS oraz zalecenia dotyczące nowych terapii ALS. Krajobraz leczenia ALS szybko się zmienia: kolejne aktualizacje zostaną opracowane z chwilą, gdy będą dostępne nowe dowody naukowe.

WKŁAD AUTORÓW

Philip Van Damme: Opracowanie konceptu; pozyskiwanie finansowania; manuskrypt – spisanie wersji oryginalnej; wyszukiwanie informacji; nadzór; walidacja; przechowywanie danych; zarządzanie projektem. **Ammar Al-Chalabi:** Opracowanie konceptu; manuskrypt – recenzja i redakcja; walidacja; wyszukiwanie informacji. **Peter M. Andersen:** Opracowanie konceptu; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja; wyszukiwanie informacji. **Adriano Chiò:** Opracowanie konceptu; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja; wyszukiwanie informacji. **Philippe Couratier:** Opracowanie konceptu; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja; wyszukiwanie informacji. **Mamede De Carvalho:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Orla Hardiman:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Magdalena Kuzma-Kozakiewicz:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Albert Ludolph:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Christopher J. McDermott:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Jesus S. Mora:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Susanne Petri:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Katrin Probyn:** Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja.

Manuskrypt – przygotowanie pierwotnej wersji roboczej; metodologia; walidacja; oprogramowanie; analiza formalna; przechowywanie danych; opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; zarządzanie projektem; wizualizacja. **Evy Reviere**: Walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja; pozyskanie finansowania. **François Salachas**: Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Vincenzo Silani**: Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Ole-Bjorn Tysnes**: Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja. **Leonard H. van den Berg**: Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja; pozyskanie finansowania. **Gemma Villanueva**: Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; manuskrypt – przygotowanie pierwotnej wersji roboczej; metodologia; walidacja; wizualizacja; oprogramowanie; analiza formalna; przechowywanie danych; nadzór, zarządzanie projektem. **Markus Weber**: Opracowanie konceptu; wyszukiwanie informacji; walidacja; manuskrypt – recenzja i redakcja

AFILIACJE

¹Department of Neurology, University Hospitals Leuven, Department of Neuroscience KU Leuven, Center for Brain & Disease Research VIB, Leuven, Belgia

²Department of Basic and Clinical Neuroscience, Maurice Wohl Clinical Neuroscience Institute, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, Londyn, Wielka Brytania

³Department of Clinical Science, Neurosciences, Umeå University, Umeå, Szwecja

⁴Rita Levi Montalcini Department of Neuroscience, University of Turin, Turyn, Włochy

⁵Azienda Ospedaliero Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Turyn, Włochy

⁶Centre SLA, CHU Limoges, Limoges, Francja

⁷Faculdade de Medicina, Instituto de Medicina Molecular, Universidade de Lisboa, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lizbona, Portugalia

⁸Academic Unit of Neurology, Trinity Biomedical Sciences Institute, Trinity College Dublin, Dublin, Irlandia

⁹Klinika Neurologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, Warszawa, Polska

¹⁰Department of Neurology, Ulm University, German Center for Neurodegenerative Diseases (DZNE), Ulm, Niemcy

¹¹Sheffield Institute for Translational Neuroscience, University of Sheffield, Sheffield, Wielka Brytania

¹²ALS Unit, Department of Neurology, Hospital Universitario San Rafael, Madryt, Hiszpania

¹³Department of Neurology, Hannover Medical School, Hannover, Niemcy

¹⁴Cochrane Response, Londyn, Wielka Brytania

¹⁵EUpALS (European Organization for Professionals and Patients with ALS) and ALS Liga België, Leuven, Belgia

¹⁶Neurology Department, Paris ALS Center, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paryż, Francja

¹⁷Department of Neuroscience and Laboratory of Neuroscience, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Mediolan, Włochy

¹⁸Department of Pathophysiology and Transplantation, Dino Ferrari Center, Università degli Studi di Milano, Mediolan, Włochy

¹⁹Department of Neurology, Haukeland University Hospital, Bergen, Norwegia

²⁰Department of Neurology, UMC Utrecht Brain Center, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Holandia

²¹Neuromuscular Diseases Unit/ALS Clinic, St. Gallen, Szwajcaria

PODZIĘKOWANIA

Przekazujemy wyrazy wdzięczności Ruth Brassington, redaktorze naczelnej grupy recenzującej Cochrane Neuromuscular, za jej wsparcie w opracowywaniu pytań badawczych i udostępnianie wyników z przeglądów Cochrane, co istotnie usprawniło proces opracowywania wytycznych. Dziękujemy także Elise Cogo za pomoc w opracowaniu strategii wyszukiwania piśmiennictwa oraz Hannie Bergman, Brianowi Buckleyowi, Nicholasowi Henschke, Jennifer Petkovic, Meghan Sebastianski i Yaninie Sguassero z Cochrane Response za ich wkład w selekcję i pozyskiwanie danych. C.J.M. korzysta ze wsparcia NIHR BRC Sheffield i grantu NIHR Research Professorship. AAC korzysta ze wsparcia NIHR Maudsley BRC i zajmuje stanowisko starszego badacza NIHR. P.V.D. pełni funkcję starszego badacza klinicznego w FWO-Vlaanderen.

INFORMACJE O FINANSOWANIU

Niniejsze wytyczne opracowano przy wsparciu EAN, ENCALS, ERN EURO-NMD, EUpALS i ALS Liga België.

OŚWIADCZENIE O KONFLIKCIE INTERESÓW

P.V.D. zasiadał w radach doradczych firm Biogen, CSL Behring, Alexion Pharmaceuticals, Ferrer, QurAlis, Cytokinetics, Argenx, UCB, Muna Therapeutics, Alektor, Augustine Therapeutics, VectorY, Zambon i Amylyx (wynagrodzenie na rzecz instytucji). P.V.D. otrzymywał honoraria za prelekcję od firm Biogen i Amylyx (płatne na rzecz instytucji). P.V.D. brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) sponsorowanych przez firmy Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, Wave Life Sciences, Corcept Therapeutics, Transposon Therapeutics, Sanofi, AB Science, IONIS Pharmaceuticals, Apellis Pharmaceuticals, Alexion Pharmaceuticals, Orphazyme, Orion Pharma i AL-S Pharma. P.V.D. korzysta ze wsparcia E. von Behring Chair for Neuromuscular and Neurodegenerative Disorders (od firmy CSL Behring, płatne na rzecz instytucji).

AAC świadczy usługi konsultacyjne i zasiada w radach doradczych firm Amylyx, Apellis, Biogen, Brainstorm, Cytokinetics, GenieUs, GSK, Lilly, Mitsubishi Tanabe Pharma, Novartis, OrionPharma, Quralis, Sano i Sanofi; w tym opracowaniu wykorzystano następujący patent: 'Use of CSF-neurofilament determinations and CSF-neurofilament thresholds of prognostic and stratification value with regards to response to therapy in neuromuscular and

neurodegenerative diseases' i przegląd systematyczny „Disease-modifying pharmacological treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease” (AAC jest członkiem Cochrane Collaboration, który pracował nad tym przeglądem).

PMA zasiadała w radach doradczych firm Arrowhead, Avrion, Biogen Idec, Orphazyme, Hoffman La Roche, Regeneron, uniQure i VectorY. PMA uczestniczy/pełnił rolę badacza w badaniach klinicznych leków na ALS sponsorowanych przez AB Science, AL-S Pharma i Lilly, Amylyx, Alexion Pharmaceuticals, Biogen Idec, IONIS Pharmaceuticals, Orion Pharma, PTC, Rhône-Poulenc i Sanofi.

A.C. zasiadała w naukowych radach doradczych firm Mitsubishi Tanabe, Biogen, Roche, Denali Pharma, Ferrer, Cytokinetics, Lilly, VectorX, Zambon i Amylyx Pharmaceuticals oraz otrzymała grant badawczy od Biogen. *A.C. zasiada w komisjach monitorujących bezpieczeństwo danych (DSMB) firm AL-S Pharma i AB Science.* A.C. brała udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, Corcept Therapeutics, Sanofi, AB Science, IONIS Pharmaceuticals, Apellis Pharmaceuticals, Alexion Pharmaceuticals, Orion Pharma i NeuroSense.

PC zasiadał w naukowych radach doradczych firm Mitsubishi Tanabe, Biogen, Cytokinetics, Zambon i Amylyx Pharmaceuticals. PC zasiadał w komisjach monitorujących bezpieczeństwo danych (DSMB) AB Science. PC brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, AB Science, IONIS Pharmaceuticals, Apellis Pharmaceuticals, Alexion Pharmaceuticals i Orion Pharma.

M.D.C. zasiadał w radach doradczych firmy Cytokinetics. M.D.C. brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez Cytokinetics, Ferrer, Amylyx i AB Science. M.D.C. otrzymał granty badawcze od firm Cytokinetics i Biogen.

O.H. zasiadała w radach doradczych firm Biogen, Orion Pharma, Novartis, Amylyx, Cytokinetics, Accelsior, Sanofi, Neuroscense i Sanofi. Otrzymywała honoraria za prelekcję od firm Biogen, Novartis, Lundbeck, Cytokinetics i Apellis. Pełni funkcję badacza w badaniach klinicznych sponsorowanych przez Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, Corcept Therapeutics, IONIS Pharmaceuticals, Apellis Pharmaceuticals, Alexion Pharmaceuticals i Orion Pharma. Pełni rolę głównego badacza w ramach partnerstwa akademickiego i branżowego PRECISION ALS. Jest redaktorką naczelną czasopisma *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*.

M.K.-K. zasiada w radzie doradczej firm Ferrer i Amylyx. Otrzymywała honoraria za prelekcję od firm Biogen i Ferrer. Pełni funkcję badacza w badaniach klinicznych sponsorowanych przez Amylyx, Apellis, Alexion, Corcept, Cytokinetics, Ferrer International, IONIS i PTC Therapeutics.

A.L. jest członkiem rad doradczych firm Roche Pharma AG, Biogen, Alector i Amylyx. Otrzymywał wynagrodzenie od Biologix, Niemieckiego Towarzystwa Neurologicznego, Biogen, Springer Medicine, Amylyx i firmy Streamed Up! GmbH. A.L. bierze udział w badaniach sponsorowanych przez Amylyx, Ferrer International, Novartis Research and Development, Mitsubishi Tanabe, Apellis Pharmaceuticals, Alexion, Orion Pharma, Unię Europejską, BMBF, Biogen i Orphazyme.

C.J.M. zasiadał w radach doradczych firm Biogen, Amylyx, Ferrer, Orion Pharma, Orphazyme i Novartis. C.J.M. brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, Orphazyme i Orion Pharma.

J.S.M. zasiadał w radach doradczych firm AB Science, Biogen Idec, Cytokinetics, Ferrer i Trophos/Roche. J.S.M. brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez AB Science, Alexion Pharmaceuticals, Amylyx, Biogen Idec, Cytokinetics, ONO, Orion Pharma, Rhône-Poulenc-Rorer, Sanofi i Trophos/Roche.

S.P. otrzymywała honoraria za prelekcję od firm Amylyx, Biogen, ITF-Pharma, Roche i Zambon oraz zasiadała w radach doradczych firm Amylyx, Biogen, Roche, Zambon i ITF Pharma. S.P. brała udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez Alexion Pharmaceuticals, AL-S Pharma, Amylyx, Apellis Pharmaceuticals, Biogen, Cytokinetics, Corcept Therapeutics, Ferrer, Sanofi, Orion Pharma i Orphazyme. S.P. otrzymała grant badawczy od NDR.

K.P. jest zatrudniona w Cochrane Response, jednostce Cochrane Collaboration. EAN zleciło Cochrane Response wykonanie serii przeglądów systematycznych, które przyczyniły się do powstania tej publikacji.

E.R. jest przewodniczącą EUpALS, European Organization for Professionals and Patients with ALS. EUpALS współpracuje z firmami zajmującymi się badaniami klinicznymi potencjalnych nowych terapii ALS. W chwili sporządzenia tego opracowania partnerami branżowymi EUpALS byli (w kolejności alfabetycznej): Amylyx, Apellis, Biogen, Brainstorm, Corcept Therapeutics, Cytokinetics, Ferrer, Italfarmaco, Julius Clinical, Novartis, Regeneron, Sanofi, Tranquis Therapeutics, UCB, Wave Life Sciences, Worldwide Clinical Trials i Zambon Biotech. F.S. zasiadał w radach doradczych firmy Biogen.

F.S. brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez firmy Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, Alexion Pharmaceuticals i Corcept Therapies.

V.S. otrzymywał wynagrodzenie za usługi doradcze i/lub prelekcje od firm AveXis, Cytokinetics, Italfarmaco, Liquidweb S.r.l., Novartis Pharma AG, Amylyx Pharmaceuticals i Zambon Biotech SA, oraz otrzymuje lub otrzymywał granty badawcze od włoskiego Ministerstwa Zdrowia, AriSLA i E-Rare Joint Transnational Call. V.S. brał udział jako badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez Cytokinetics, Ferrer International SA, Mitsubishi Tanabe, Amylyx, AB Science, Sanofi, PTC Therapeutics i PPD. Jest członkiem redakcji czasopism *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *European Neurology*, *American Journal of Neurodegenerative Diseases*, *Frontiers in Neurology* oraz *Exploration of Neuroprotective Therapy*. V.S. został mianowany przewodniczącym i współprzewodniczącym grupy roboczej ekspertów EURO-NMD w ramach europejskiej sieci referencyjnej ds. chorób neuronów ruchowych.

O.-B.T. wygłaszał wykłady na temat ALS na zaproszenie Novartis Pharma A.G.

L.H.v.d.B. zasiadał w radach doradczych firm Biogen, Amylyx, Ferrer, Corcept, QurAlis, Cytokinetics, Argenx, VectorY i Zambon. L.H.v.d.B. brał udział jako główny badacz w badaniach klinicznych dotyczących ALS sponsorowanych przez firmę Biogen, Cytokinetics, Ferrer, Amylyx, Wave Life Sciences, Corcept Therapeutics, Sanofi, AB Science, IONIS Pharmaceuticals, Apellis Pharmaceuticals, Alexion Pharmaceuticals, Orphazyme i Orion Pharma.

G.V. jest zatrudniona w Cochrane Response, jednostce Cochrane Collaboration. EAN zleciło Cochrane Response wykonanie serii przeglądów systematycznych, które przyczyniły się do powstania tej publikacji.

M.W. zasiadał w radach doradczych firm Biogen Idec, Mitsubishi Tanabe, Merz Switzerland, Amylyx, Neuraxpharm, Biologix i Allmiral. PMA uczestniczy/pełni rolę badacza w badaniach klinicznych leków na ALS sponsorowanych przez Alexion Pharmaceuticals, Biogen Idec, IONIS Pharmaceuticals i Mitsubishi Tanabe.

OŚWIADCZENIE O DOSTĘPNOŚCI DANYCH

Dane, które są podstawą wniosków przedstawionych w tym opracowaniu, są dostępne w materiałach uzupełniających.

ORCID:

Philip Van Damme  <https://orcid.org/0000-0002-4010-2357>

Ammar Al-Chalabi  <https://orcid.org/0000-0002-4924-7712>

Adriano Chiò  <https://orcid.org/0000-0001-9579-5341>

Philippe Couratier  <https://orcid.org/0000-0001-9562-856X>

Mamede De Carvalho  <https://orcid.org/0000-0001-7556-0158>

Orla Hardiman  <https://orcid.org/0000-0003-2610-1291>

Magdalena Kuźma-Kozakiewicz  <https://orcid.org/0000-0002-9676-1263>

Christopher J. McDermott  <https://orcid.org/0000-0002-1269-9053>

Susanne Petri  <https://orcid.org/0000-0002-9783-8584>

Vincenzo Silani  <https://orcid.org/0000-0002-7698-3854>

Leonard H. van den Berg  <https://orcid.org/0000-0002-6559-3965>

Gemma Villanueva  <https://orcid.org/0000-0002-1306-1721>

Markus Weber  <https://orcid.org/0000-0002-5538-9274>

PIŚMIENNICTWO

- Andersen PM, Borasio GD, Dengler R, et al. EFNS task force on management of amyotrophic lateral sclerosis: guidelines for diagnosing and clinical care of patients and relatives. *Eur J Neurol*. 2005;12(12):921-938.
- Diagnosis ETfO, Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis, Andersen PM, et al. EFNS guidelines on the clinical management of amyotrophic lateral sclerosis (MALS)—revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):360-375.
- Hardiman O, Al-Chalabi A, Chiò A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17085.
- van Es MA, Hardiman O, Chiò A, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*. 2017;390(10107):2084-2098.
- Masrori P, Van Damme P. Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *Eur J Neurol*. 2020;27(10):1918-1929.
- Phukan J, Pender NP, Hardiman O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol*. 2007;6(11):994-1003.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456-2477.
- Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, et al. Amyotrophic lateral sclerosis—frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(3-4):153-174.
- Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2020;33(5):649-654.
- Roggenbuck J, Eubank BHF, Wright J, Harms MB, Kolb SJ, the ALS Genetic Testing and Counseling Guidelines Expert Panel. Evidencebased consensus guidelines for ALS genetic testing and counseling. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023;10(11):2074-2091.
- Salmon K, Kiernan MC, Kim SH, et al. The importance of offering early genetic testing in everyone with amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2022;145(4):1207-1210.
- Janssens AI, Ruytings M, Al-Chalabi A, et al. A mapping review of international guidance on the management and care of amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2016;17(5-6):325-336.

13. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, Deuschl G, Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1505-1510.
14. Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADEADOLPMENT. *J Clin Epidemiol*. 2017;81:101-110.
15. National Institute for Health and Care Excellence. NICE Guideline. *Motor neurone disease: assessment and management*. Motor Neurone Disease: Assessment and Management; 2019.
16. Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;10:ED000142.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):380-382.
18. Li SA, Alexander PE, Reljic T, et al. Evidence to decision framework provides a structured "roadmap" for making GRADE guidelines recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2018;104:103-112.
19. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Motor neurone disease: assessment and management (NG42 NG)*. National Clinical Guideline Centre; 2016.
20. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/ behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1227-1233.
21. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: drug, nutritional, and respiratory therapies (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2009;73(15):1218-1226.
22. Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(3):CD001447.
23. Bensimon G, Lacomblez L, Meininger V. A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(9):585-591.
24. Bensimon G, Lacomblez L, Delumeau JC, Bejuit R, Truffinet P, Meininger V. A study of riluzole in the treatment of advanced stage or elderly patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2002;249(5):609-615.
25. Lacomblez L, Bensimon G, Leigh PN, Guillet P, Meininger V. Dose-ranging study of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotrophic Lateral Sclerosis/Riluzole Study Group II. *Lancet*. 1996;347(9013):1425-1431.
26. Yanagisawa N, Shindo M. Neuroprotective therapy for amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Rinsho Shinkeigaku*. 1996;36(12):1329-1330.
27. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallelgroup, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2014;15(7-8):610-617.
28. Writing Group Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group. ALSSG. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(7):505-512.
29. Writing Group on Behalf of the Edaravone ALS 18 Study Group. Exploratory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis (Japan ALS severity classification: Grade 3, requiring assistance for eating, excretion or ambulation). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2017;18(sup1):40-48.
30. Abdul Wahid SF, Law ZK, Ismail NA, Lai NM. Cell-based therapies for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD011742.
31. Berry JD, Cudkowicz ME, Windebank AJ, et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, and biomarker results. *Neurology*. 2019;93(24):e2294-e2305.
32. Oh KW, Noh MY, Kwon MS, et al. Repeated intrathecal mesenchymal stem cells for amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;84(3):361-373.
33. Amirzagar N, Nafissi S, Tafakhori A, et al. Granulocyte colonystimulating factor for amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of Iranian patients. *J Clin Neurol*. 2015;11(2):164-171.
34. Cudkowicz ME, Lindborg SR, Goyal NA, et al. A randomized placebo-controlled phase 3 study of mesenchymal stem cells induced to secrete high levels of neurotrophic factors in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2022;65(3):291-302.
35. Duning T, Schiffbauer H, Warnecke T, et al. G-CSF prevents the progression of structural disintegration of white matter tracts in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot trial. *PLoS ONE*. 2011;6(3):e17770.
36. Nefussy B, Artamonov I, Deutsch V, Naparstek E, Nagler A, Drory VE. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor administration for treating amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. *Amyotroph Lateral Scler*. 2010;11(1-2):187-193.
37. Paganoni S, Macklin EA, Hendrix S, et al. Trial of sodium phenylbutyrate-taurursodiol for amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383(10):919-930.
38. Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A, et al. Trial of antisense oligonucleotide tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022;387(12):1099-1110.
39. Dorst J, Doenz J, Kandler K, et al. Fat-rich versus carbohydrate-rich nutrition in ALS: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2022;93(3):298-302.
40. Ludolph AC, Dorst J, Dreyhaupt J, et al. Effect of high-caloric nutrition on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*. 2020;87(2):206-216.
41. Wang S, Yuan T, Yang H, Zhou X, Cao J. Effect of complete highcaloric nutrition on the nutritional status and survival rate of amyotrophic lateral sclerosis patients after gastrostomy. *Am J Transl Res*. 2022;14(11):7842-7851.

42. Wills AM, Hubbard J, Macklin EA, et al. Hypercaloric enteral nutrition in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet*. 2014;383(9934):2065-2072.
43. Radunovic A, Annane D, Rafiq MK, Brassington R, Mustfa N. Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;10(10):CD004427.
44. Gonzalez-Bermejo J, Morélot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(12):1217-1227.
45. McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. DiPALS: Diaphragm Pacing in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis—a randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2016;20(45):1-186.
46. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):140-147.
47. Jacobs TL, Brown DL, Baek J, Migda EM, Funckes T, Gruis KL. Trial of early noninvasive ventilation for ALS: a pilot placebo-controlled study. *Neurology*. 2016;87(18):1878-1883.
48. Oskarsson B, Moore D, Mozaffar T, et al. Mexiletine for muscle cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomized, double-blind crossover trial. *Muscle Nerve*. 2018;58(1):42-48. doi:[10.1002/mus.26117](https://doi.org/10.1002/mus.26117)
49. Weber M, Goldman B, Truniger S. Tetrahydrocannabinol (THC) for cramps in amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(10):1135-1140.
50. Weiss MD, Macklin EA, Simmons Z, et al. A randomized trial of mexiletine in ALS: safety and effects on muscle cramps and progression. *Neurology*. 2016;86(16):1474-1481.
51. Weiss MD, Macklin EA, McIluff CE, et al. Effects of mexiletine on hyperexcitability in sporadic amyotrophic lateral sclerosis: preliminary findings from a small phase II randomized controlled trial. *Muscle Nerve*. 2021;63(3):371-383.
52. Ashworth NL, Satkunam LE, Deforge D. Treatment for spasticity in amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(2):CD004156.
53. Drory VE, Goltsman E, Reznik JG, Mosek A, Korczyn AD. The value of muscle exercise in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*. 2001;191(1-2):133-137.
54. Riva N, Mora G, Sorarù G, et al. Safety and efficacy of nabiximols on spasticity symptoms in patients with motor neuron disease (CANALS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2019;18(2):155-164.
55. James E, Ellis C, Brassington R, Sathasivam S, Young CA. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;5(5):CD006981.
56. Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, et al. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology*. 2004;63(8):1364-1370.
57. Pioro EP, Brooks BR, Cummings J, et al. Dextromethorphan plus ultra low-dose quinidine reduces pseudobulbar affect. *Ann Neurol*. 2010;68(5):693-702.
58. Smith R, Pioro E, Myers K, et al. Enhanced bulbar function in amyotrophic lateral sclerosis: the Nuedexta treatment trial. *Neurotherapeutics*. 2017;14:762-772.
59. van Groenestijn AC, Schroder CD, van Eijk RPA, et al. Aerobic exercise therapy in ambulatory patients with ALS: a randomized controlled trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019;33(2):153-164.

INFORMACJE DODATKOWE

Informacje uzupełniające są dostępne online w sekcji „Informacje dodatkowe”.

Jak cytować tę publikację: Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, et al. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). *Eur J Neurol*. 2024;31:e16264. doi:[10.1111/ene.16264](https://doi.org/10.1111/ene.16264)