

Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2011-12-21. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvalitetsbedömningen av ingående studier är mycket begränsad. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli. Det har granskats av professor Peter Andersen och dr Lennart Persson, men inte av granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Fråga

Hur påverkas sjukdomsförloppet och livskvalitet vid behandling med icke-invasiv ventilationsbehandling för personer med framskriden amyotrofisk lateralskleros, ALS?

Sammanfattning

ALS är ett progressivt neurodegenerativt syndrom där de viljemässigt styrda musklerna i kroppen förlamas och förtvinar. Försvagad andningsmuskulatur leder till andningssvikt och död. Assisterad andning, eller icke-invasiv ventilations-behandling (*non-invasive ventilation*, NIV eller NIPPV) har använts i syfte att minska andningsbesvär, främja livskvalitet, samt förlänga överlevnaden vid ALS.

Upplysningstjänsten har identifierat en HTA¹-rapport från NICE (2010) som har utvärderat NIV-behandling och respiratorisk funktion vid ALS. NIV-behandling utvärderades i en prövning med randomiserad (lottad) kontrollgrupp (*randomized controlled trial*, RCT) som omfattade 41 patienter. Översikten inkluderar även 11 observationsstudier, varav sju var framtidsytande (prospektiva) kohortstudier. Enligt rapportens författare finns det ett begränsat vetenskapligt stöd för att NIV förlänger överlevnaden, ökar livskvaliteten och förbättrar symtom. NIV fungerar sämre för patienter med slapp bulbär funktion².

Vi har även funnit en Cochrane-rapport (2009) som har utvärderat mekanisk ventilation vid ALS. Den baserades enbart på samma RCT som utvärderas i NICE-rapporten. Cochrane-rapportens författare drog slutsatsen att NIV förlänger överlevnaden och förbättrar eller upprätthåller livskvaliteten hos ALS-patienter med god bulbär funktion, men inte hos patienter med nedsatt bulbär funktion.

En europeisk och en amerikansk specialistförening har systematiskt utvärderat det vetenskapliga underlaget för NIV-behandling vid ALS (2009 respektive 2011). De underliggande studierna är i stort samma som i NICE- och Cochrane-rapporterna ovan. I båda rapporterna drar författarna slutsatserna att NIV kan förlänga överlevnaden och kanske kan förbättra livskvaliteten.

Flera systematiska översikter rapporterar ett begränsat vetenskapligt stöd för att NIV-behandling av ALS minskar symtom, förbättrar livskvalitet och medför en viss förlängd överlevnad. Effekterna rapporteras vara signifikanta främst för patienter med god bulbär funktion. Översikterna baseras dock främst på den ovan nämnda RCT:n, samt kohortstudier med betydande svagheter i studiedesign och/eller kvalitet. I flera av observationsstudierna skiljer sig patienter i behandlingsgruppen på väsentliga punkter ifrån patienterna i kontrollgruppen, bl a bulbär funktion och NIV-tolerans. Alla studier är obalanserade vilket medför risk för skillnader i placeboeffekter främst vid mätning av "mjuka" utfallsvariabler t ex livskvalitet. Detta medför risk för att effekterna av behandlingen överskattas. NIV-behandling rapporteras dock ha få och milda biverkningar och har låga kostnader. Det är en av de få palliativa behandlingar som står till buds för denna patientgrupp idag.

Sammantaget behövs fler välgjorda studier för att bevisa att NIV har effekt på ALS-patienters livskvalitet, andningsfunktion och överlevnad.

¹ HTA: Health Technology Assessment – systematisk litteraturöversikt inklusive ekonomiska, samhälleliga, och etiska aspekter, sammanställd av en HTA organisation.

² Bulbär ALS debuterar från hjärnstammen med initiala symtom från mun, tunga och svalg. Icke-bulbär ALS (spinal) debuterar med initiala symtom från ryggmärgen, med påverkan på t ex armar och ben.

Bakgrund

Vid det progressiva syndromet ALS dör successivt de nervceller (motorneuron) i hjärnan, hjärnstammen och ryggmärgen som styr kroppens skelettmuskler [1]. Det finns många olika varianter av ALS med olika symtombild och prognos. Vilka symtom som uppkommer först beror på vilka nervceller som drabbas initialt. När de övre nervcellerna är påverkade talar man om centrala pareser³, och när nedre nervceller är påverkade talar man om perifera pareser. Cirka 75 procent av fallen debuterar i ryggmärgen, s.k. *spinal* debutvariant, med svagheter i armar och ben med t ex gångsvårigheter som följd. I 25 procent av fallen ses symtom initialt från muskulatur som styrs av hjärnstammen, s.k. *bulbär* debutvariant, med pareser i mun-, tung- och svalgmuskulaturen som följd. Syndromet fortskrider till så kallad klassisk ALS, där både spinala och bulbära symtom ses. Muskulaturen i större delen av kroppen förlamas och förtvinar. När andningsmuskulaturen försvagas leder detta till andningssvikt och slutligen död. Syndromet förvärras mycket snabbt, och omkring 90 procent av patienterna som insjuknar i ALS avlider inom 2–4 år efter debuten. Syndromet är obotlig och behandlingen är palliativ från diagnos. De två viktigaste åtgärderna anses vara sväljningsproblem och andningssvikt.

Icke-invasiv ventilationsbehandling, NIV (eller *non-invasive positive pressure ventilation*, NPPV/ NIPPV) används för ALS-patienter, främst nattetid, med syftet att minska andningsbesvär och därmed lindra symtom, öka livskvalitet och förlänga överlevnaden. Vid NIV får patienten andningshjälp med hjälp av en ansiktsmask som blåser ner luft i lungorna (BiPAP eller CPAP). Patienter med slapp, bulbär förlamning och svag ansikts- och/eller svalgmuskulatur, har ofta svårare att använda ansiktsmasken och lägre tolerans för NIV. Därför får patienter som kan vara aktuella för NIV först pröva om behandlingen tolereras. Det finns praxisvariationer i Sverige, med regionala skillnader avseende vilka ALS-patienter i som erbjuds att pröva NIV behandling.

Avgränsningar

SBU:s Upplysningstjänst har sökt efter RCT, HTA-rapporter och systematiska litteraturöversikter där man har jämfört NIV-behandling av ALS-patienter med sedvanlig behandling utan NIV. Relevanta effektmått har varit överlevnad, andningsfunktion och livskvalitet. Detta svar berör inte sociala eller etiska aspekter av behandlingen.

Resultat

Upplysningstjänsten har funnit en RCT, en NICE rapport, en Cochrane-rapport och två systematiska litteraturöversikter från specialistföreningarna AAN och EFNS som har utvärderat det vetenskapliga stödet för NIV-behandlingar av ALS [2–6] (Tabell 1).

HTA-rapporterna och litteraturöversikterna bygger i stort sett på samma studier. De har inkluderat den enda RCT som hittills utvärderat NIV vid ALS [2]. Det finns även ett flertal observationsstudier. Översikternas inklusion av dessa observationsstudier har varierat något, men överlappet är mycket stort.

RCT

RCTn av Bourke och medförfattare [2] inkluderade 41 patienter. De randomiserades till NIV eller standardbehandling då de började uppleva symtom från nedsatt andningsfunktion. I NIV-gruppen inkluderades 22 patienter och 19 i kontrollgruppen. Studien var oblandad. Författarna rapporterade bättre överlevnad för patienterna som fick NIV-behandling. Skillnaden var betydligt större då man enbart jämförde behandlingen i gruppen som hade kvarvarande bulbär funktion (samttaget 20 patienter, varav 11 fick NIV och 9 fick standardbehandling). Denna grupp uppvisade även oförändrad eller förbättrad livskvalitet under studieperioden. För gruppen med slapp, bulbär

³ pares = försvagning eller ofullständig förlamning

förlamning (21 patienter) gav NIV-behandling ingen förbättring i överlevnad men något förbättrad livskvalitet.

Systematiska litteraturöversikter

Tabell 1. HTA-rapporter och systematiska översikter

Referens	Rapporttyp	Inkluderade studier	Författarnas slutsats
NICE 2010 [3]	HTA	1 RCT [2], 11 observationsstudier	"the available evidence on the effectiveness of non-invasive ventilation for treating respiratory impairment in patients with MND is of low or very low quality."
Radunovic <i>et al.</i> 2009 [4]	Systematisk översikt (Cochrane-rapport)	1 RCT [2]	"Evidence from a single randomized trial of non-invasive ventilation in 41 participants suggests that it significantly prolongs survival and improves or maintains quality of life in people with ALS. Survival and some measures of quality of life were significantly improved in the subgroup with better bulbar function, but not in those with severe bulbar impairment."
EFNS 2011 [5]	Systematisk översikt	1 RCT [2], 10 observationsstudier	"NIPPV can prolong survival for many months and may improve the patients' quality of life."
AAN 2009 [6]	Systematisk översikt	1 RCT [2], 11 observationsstudier	"NIV is probably effective in prolonging survival and in slowing the rate of FVC decline." "NIV is possibly effective in raising QoL for patients with ALS who have respiratory insufficiency".

FVC = forced vital capacity, ett mått på lungfunktion, dvs den mängd luft som blir kvar i lungorna efter maximal, påtvingad utandning, RCT-Randomized controlled trial, QoL- Quality of life

NICE, HTA-rapport 2010 [3]

NICE-rapporten inkluderade RCT:n av Bourke [2] som den viktigaste studien. Den inkluderar även 11 observationsstudier, varav sju var prospektiva kohortstudier. I sex av de sju prospektiva kohorterna bestod dock kontrollgruppen av patienter som antingen hade god andningsfunktion, inte kunde tillgodogöra sig NIV-behandlingen (icke-toleranta) eller som inte ville ha NIV-behandling. Flera av de icke-toleranta patienterna hade sannolikt dålig bulbär funktion.

Den sammanfattande bedömningen i rapporten var att det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att NIV förlängde överlevnaden, minskade symtom och ökade livskvaliteten. Däremot var underlaget otillräckligt för att bedöma om NIV är effektiv för patienter med dålig bulbär funktion, och för ALS patienter med demens.

Cochrane-rapporten från 2009

Radunovic *et al.* utvärderade NIV-behandling vid ALS [4]. Underlaget bestod enbart av RCT:n av Bourke och rapportförfattarnas slutsats var att NIV förlänger överlevnaden och förbättrar eller upprätthåller livskvaliteten hos ALS-patienter med god bulbär funktion, men inte hos patienter med dålig bulbär funktion.

Systematiska litteraturöversikter från AAN och EFNS [6, 5]

Både de europeiska och amerikanska specialistföreningarna *European Federation of Neurological Sciences* (EFNS) och *American Academy of Neurology* (AAN), har utvärderat NIV-behandling av ALS (Tabell 1). Båda anser att det finns ett visst vetenskapligt underlag för att NIV förlänger överlevnaden, minskar symtom och ökar livskvaliteten

Hälsoekonomi

Enligt NICE-rapporten 2010 har NIV-behandlingen en relativt låg kostnad [7]. Även i en rapport från Gruis *et al.* ansågs NIV vara en kostnadseffektiv behandling även vid relativt låga skillnader i hälsorelaterad livskvalitet [8].

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Malin Höistad, Susanna Kjellander, Sally Saad, och programchef Jan Liliemark vid SBU:s kansli. Det är granskat av Peter Andersen, Överläkare, Professor i klinisk neurovetenskap, Umeå Universitet och docent Lennart Persson, Neurologiska sektionen, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Litteratursökning, 110912

CRD, The Cochrane Library, Pubmed, Embase, Cinahl

("ALS" [Title/Abstract] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Title/Abstract] OR "Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh Terms] OR "Motor Neuron Disease"[Title/Abstract] OR "Motor Neuron Disease"[Mesh Terms]) AND ("non-invasive ventilation"[Title/Abstract] OR "assisted ventilation"[Title/Abstract] OR "NIV"[Title/Abstract] OR "Positive-Pressure Respiration"[Mesh] OR ("non-invasive"[Title/Abstract] AND "positive pressure"[Title/Abstract]) OR ("noninvasive"[Title/Abstract] AND "Positive Pressure"[Title/Abstract]) OR "noninvasive ventilation"[Title/Abstract])

Referenslista

1. <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/amyotrofisklateralskleros>
2. Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ. (2006) *Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial*. Lancet Neurology 5 (2): 140-147.
3. NICE (2010) *Motor neurone disease: The use of non-invasive ventilation in the management of motor neurone disease*. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Clinical Guideline 105; Tillgänglig från: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13057/49885/49885.pdf
4. Radunovic A, Annane D, Jewitt K, Mustfa N (2009) *Mechanical ventilation for amyotrophic lateral sclerosis/ motor neuron disease*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 4. Art. No.: CD004427. DOI: 10.1002/14651858.CD004427.pub2. Tillgänglig från: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004427.pub2/pdf>
5. EFNS (2011) The EFNS Task Force on Diagnosis and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Andersen PM, Abrahams S, Borasio GD, de Carvalho M, Chio A, Van Damme P, Hardiman O, Kollewe K, Morrison KE, Petri S, Pradat PF, Silani V, Tomik B, Wasner M, Weber M. *European Federation of Neurological Societies guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) - revised report of an EFNS task force*. Eur J Neurol. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03501.x. [Epub ahead of print].
6. AAN (2009) Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, England JD, Forshew D, Johnston W, Kalra S, Katz JS, Mitsumoto H, Rosenfeld J, Shoesmith C, Strong MJ, Woolley SC; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *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. Oct 13; 73 (15): 1218-1226. Tillgänglig från (inklusive Data supplement): <http://www.neurology.org/content/73/15/1218.full.pdf+html>
<http://www.neurology.org/content/73/15/1218/suppl/DC1>
Erratum in: Neurology. 2009 Dec 15;73(24):2134. Neurology. 2010 Mar 2;74(9):781
7. NICE (2010) *Non-invasive ventilation in the management of motor neuron disease. Costing Report. Implementing NICE Guidance*. National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE Clinical Guideline 105. Tillgänglig från: www.nice.org.uk/nicemedia/live/13057/49914/49914.pdf
8. Gruis KL, Chernew ME and Brown DL (2005) *The cost-effectiveness of early noninvasive ventilation for ALS patients*. BMC Health Services Research 2005, 5: 58
Tillgänglig från: www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6963-5-58.pdf