

La Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale predice la sopravvivenza nei pazienti affetti da sclerosi laterale amiotrofica in ventilazione meccanica invasiva*

Daniele Lo Coco, MD; Santino Marchese, MD; Vincenzo La Bella, MD, PhD;
Tommaso Piccoli, MD; Albino Lo Coco, MD

Obiettivo: Valutare se la Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFERS), uno strumento validato che indaga lo stato funzionale e la progressione di malattia nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA), permette di predire il tempo di permanenza in ospedale e la sopravvivenza nei pazienti affetti da SLA trattati con ventilazione a pressione positiva intermittente per via tracheostomica (VIPPT).

Metodi: Sono stati seguiti con disegno prospettico, dall'ammissione in ospedale fino al decesso, trentatré pazienti SLA consecutivi in insufficienza respiratoria sottoposti a VPPIT. È stata esaminata l'associazione tra il punteggio all'ALSFERS al momento dell'ammissione in ospedale e il tempo di permanenza in ospedale e la sopravvivenza dopo VPPIT tramite il modello predittivo di Cox, stratificando per età, sesso e durata dei sintomi.

Risultati: Il punteggio mediano all'ALSFERS dei pazienti con SLA all'ammissione ospedaliera è stato di 11 (range: 4-22). Il tempo mediano di permanenza in ospedale è stato di 55 giorni (range: 7-124 giorni), con un tasso di mortalità ospedaliera del 9%. La sopravvivenza mediana dei 30 pazienti (91%) dimessi dall'ospedale è stata di 37 mesi (range: 2-64 mesi). Il punteggio totale all'ALSFERS (sopra o sotto il punteggio mediano) è risultato un fattore predittivo significativo del tempo di permanenza in ospedale (hazard ratio [HR]: 2,86, IC del 95%: 1,2-6,5, $p = 0,003$) e della sopravvivenza dopo VPPIT (HR: 3,76, IC del 95%: 1,4-9,7, $p = 0,002$). Inoltre, il punteggio totale all'ALSFERS al momento dell'ammissione ospedaliera è risultato associato al tempo di permanenza in ospedale (HR: 2,1, IC del 95%: 1,1-5,1, $p = 0,005$) ed alla sopravvivenza (HR: 0,52, IC del 95%: 0,1-0,8, $p = 0,002$) anche quando è stato incluso in un modello di regressione multivariata di Cox insieme alle altre variabili demografiche e cliniche.

Conclusione: Nei pazienti SLA con insufficienza respiratoria acuta sottoposti a VPPIT il punteggio totale all'ALSFERS può predire il tempo di permanenza in ospedale e la sopravvivenza a lungo termine dopo ventilazione meccanica invasiva.

(*CHEST Edizione Italiana 2007; 3:43-48*)

Parole chiave: sclerosi laterale amiotrofica; insufficienza respiratoria; tracheostomia; ventilazione meccanica; ALSFRS; sopravvivenza

Abbreviazioni: ALSFRS = amyotrophic lateral sclerosis functional rating scale; APACHE = acute physiology and chronic health evaluation; HR = hazard ratio (rapporto di rischio); IC = intervallo di confidenza; IMC = indice di massa corporea; SLA = sclerosi laterale amiotrofica; UTI = unità di terapia intensiva; UiTIR = unità intermedia di terapia intensiva respiratoria; VPPIT = ventilazione a pressione positiva intermittente per via tracheostomica

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una patologia neurodegenerativa del sistema motorio caratterizzata dalla comparsa di debolezza muscolare progressiva che conduce fino alla paralisi completa ed al decesso entro 2-5 anni dall'esordio della malattia. L'insufficienza respiratoria, anche se raramente,

può talvolta essere il sintomo d'esordio della SLA, specialmente in pazienti in cui la malattia non è stata diagnosticata in precedenza, oppure può essere il punto finale di arrivo della progressiva alterazione della funzione polmonare, spesso esacerbata dalla presenza di intasamento bronchiale da muco. Tali e-

pisodi possono causare polmoniti ricorrenti, ospedalizzazione in unità di terapia intensiva (UTI), intubazione tracheale ed anche la tracheostomia o il decesso.

La ventilazione a pressione positiva a intermittenza per via tracheostomica (VPPIT) può prolungare la sopravvivenza nei pazienti con insufficienza respiratoria, ma è solitamente associata ad un notevole carico finanziario ed assistenziale.¹ Al momento attuale, soltanto pochi studi hanno indagato l'esito della VPPIT nei pazienti affetti da SLA,^{2,3} e c'è scarsa conoscenza delle caratteristiche cliniche di questi pazienti in insufficienza respiratoria associate all'utilizzo dei servizi di terapia intensiva. Inoltre, l'identificazione di fattori predittivi della sopravvivenza dopo VPPIT potrebbe essere d'aiuto nel consigliare questi pazienti e le loro famiglie nel prendere decisioni sul supporto ventilatorio e potrebbe aiutare i medici nel programmare gli interventi sanitari.

La Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS)⁴ è una scala funzionale specifica per la SLA, risultata predittiva di sopravvivenza in questi pazienti in molti studi sperimentali così come in una popolazione ambulatoriale di pazienti.⁵⁻¹² Tuttavia, nella maggior parte di questi studi i pazienti SLA sottoposti a VPPIT non erano inclusi.^{5-9,11,12} Abbiamo quindi effettuato uno studio prospettico volto ad indagare la capacità del punteggio totale all'ALSFRS di predire il tempo di permanenza in ospedale e la sopravvivenza dopo VPPIT.

METODI

Lo studio è stato approvato da un comitato etico locale, ed è stato ottenuto il consenso orale da tutti i partecipanti. Abbiamo studiato con disegno prospettico pazienti affetti da SLA reclutati consecutivamente con insufficienza respiratoria sottoposti a VPPIT e ricoverati acutamente presso l'Unità di Terapia Intensiva (UTI) dell'Ospedale Civico di Palermo tra il maggio 1997 ed il dicembre 2002. L'Ospedale Civico è un grande ospedale urbano con una terapia intensiva medica di 15 posti letto, che serve un'ampia comunità così come popolazioni di riferimento. I pazienti sono stati diagnosticati come SLA probabile o definita in

*Dall'ALS Research Center (Drs. D. Lo Coco, La Bella, and Piccoli), Dipartimento Universitario di Neuroscienze Cliniche, Università di Palermo, Palermo, Italia; and Pneumologia e Unità di Terapia Intensiva Respiratoria (Drs. Marchese and A. Lo Coco), Ospedale Civico, Palermo, Italia

Gli autori hanno dichiarato all'ACCP che non sussiste conflitto di interesse significativo con aziende/organizzazioni i cui prodotti o servizi vengono discussi nell'articolo.

Manoscritto ricevuto il 7 novembre 2006; revisione accettata il 23 marzo 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml).

Corrispondenza: Daniele Lo Coco, MD, ALS Research Center, Dipartimento Universitario di Neuroscienze Cliniche, Università di Palermo, Via G La Loggia, 1, 90129 Palermo, Italia; e-mail: danielelococo@yahoo.com

(CHEST 2007; 132:64-69)

accordo ad i criteri rivisti El-Escorial WFN.¹³ I pazienti che è stato possibile estubare o a cui è stato possibile chiudere la tracheostomia ed avviare alla ventilazione non invasiva sono stati esclusi dallo studio.

Sono state raccolte le caratteristiche cliniche e demografiche di presentazione di tutti i pazienti tra cui: età, sesso, data della diagnosi e sede di esordio della SLA, tempo tra esordio della malattia ed insufficienza respiratoria, condizione precipitante lo scompenso respiratorio, precedente utilizzo della ventilazione non invasiva, indice di massa corporea (IMC), stato civile (coniugato o non coniugato/vedovo), stato socio-economico e data del decesso. Lo stato socio-economico è stato ottenuto derivandolo dal reddito annuo riferito, ed è stato considerato basso se < € 20.000. Sono stati inoltre registrati il pH arterioso, la PaCO₂ ed il punteggio all'acute physiology and chronic health evaluation (APACHE II).¹⁴ Come punteggio APACHE II è stato considerato il valore peggiore entro 24 ore dall'ammissione in UTI. L'alterazione dello stato funzionale a causa della SLA è stata valutata utilizzando la Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale (ALSFRS),⁴ una scala a punti costituita da 10 componenti, che misura lo stato funzionale bulbare, delle estremità superiori ed inferiori e della respirazione. I punteggi possono variare tra 0 (alterazione grave) a 40 (funzione normale). Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati valutati entro un mese prima ed una settimana dopo l'insufficienza respiratoria.

L'insufficienza respiratoria acuta ipercapnica è stata definita dalla presenza di una PaCO₂ > 55 mm Hg, un pH < 7,30 e valori normali o elevati di bicarbonati. I criteri per l'intubazione endotracheale includevano la presenza di insufficienza respiratoria acuta (come precedentemente definita) in associazione alla decisione clinica che il paziente richiedesse immediato supporto mediante l'intubazione endotracheale stessa e la ventilazione meccanica.

La VPPIT è stata iniziata in UTI tramite ventilatori a volume controllato connessi a tubi tracheostomici in modalità SINV + PSV. La saturazione arteriosa è stata mantenuta al di sopra del 92%. Per il trattamento delle secrezioni ci si è avvalsi di insufflatori-essufflatori meccanici. Quando possibile, il tubo tracheostomico è stato mantenuto non cuffiato per prevenire un danno alla trachea. Quando i pazienti si erano stabilizzati e non necessitavano ulteriormente del monitoraggio in UTI, sono stati trasferiti presso l'Unità intermedia di Terapia Intensiva Respiratoria (UiTIR) per proseguire la ventilazione meccanica. Il tempo di permanenza in ospedale è stato definito come il tempo totale trascorso in UTI addizionato al tempo totale trascorso in UiTIR.

Sono stati registrati il trattamento e l'esito delle cure includendo il tempo di permanenza in ospedale, il tempo di sopravvivenza dopo VPPIT, il numero di ore di ventilazione, la causa del decesso. Tutti i pazienti sono stati seguiti fino al decesso o per almeno 60 mesi dopo l'inizio della VPPIT.

Analisi statistica

Poiché abbiamo considerato la natura dello studio come esplorativa, il campione è stato determinato *a priori* per avere un potere statistico > 70% di individuare un hazard ratio (HR, rapporto di rischio) di 2 come effetto predittivo importante, con un livello di significatività di 0,05. Abbiamo considerato come endpoint dello studio: il tempo trascorso in ospedale ed il tempo di sopravvivenza dopo VPPIT. Le decisioni cliniche di trasferire dalla UTI alla UiTIR e di dimettere il paziente sono state prese in cieco rispetto al valore basale all'ALSFRS. Per calcolare la sopravvivenza a lungo termine, i pazienti in VPPIT che erano ancora in vita alla fine dello studio (maggio 2006) sono stati considerati censore. È stato usato il metodo di Kaplan-Meier per ottenere le curve di sopravvivenza ed è stato effettuato il Log-Rank test (il test dei ranghi logaritmici) per paragonare le curve ottenute. L'associazione tra il punteggio basale all'ALSFRS ed il tempo trascorso in ospedale e la sopravvivenza è stata analizzata mediante il metodo predittivo di Cox, stratificando per età, sesso

Tabella 1—Caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti affetti da SLA con insufficienza respiratoria all'ammissione in ospedale*

Caratteristiche	Valori
Età, anni (media ± DS)	61,9 ± 11,9
Sesso	
Uomini	25
Donne	8
Tempo mediano (in mesi) dall'esordio della SLA all'insufficienza respiratoria (range interquartile)	29 (14-38)
Esordio bulbare della SLA (%)	5 (15,1%)
Punteggio mediano all'ALSFERS (range interquartile)	11 (7-15,5)
IMC mediano (range interquartile)	22,3 (20,8-25,7)
Precedente utilizzo di ventilazione non invasiva (%)	3 (9%)
Stato civile, coniugati (%)	29 (87,9%)
Stato socio-economico, basso (%)	21 (63,6%)
pH arterioso (media ± DS)	7,13 ± 0,06
PaCO ₂ (media ± DS)	82,77 ± 7,36
Punteggio APACHE II (media ± DS)	22,6 ± 8,1

*I valori sono espressi come media ± DS, mediana (range interquartile) o N. (%).

e durata di malattia. Non è stata applicata la correzione per osservazioni multiple per la natura esplorativa dello studio. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate stratificando il campione in due sottogruppi di pazienti in funzione del punteggio totale all'ALSFERS superiore o inferiore al valore mediano ed anche includendo il punteggio totale all'ALSFERS nel modello come variabile continua.

RISULTATI

Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti affetti da SLA

Sono stati inclusi nello studio trentatré pazienti affetti da SLA. Le principali caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti sono riportate nella Tabella 1. Nove pazienti (27%) sono stati ammessi in ospedale con insufficienza respiratoria prima che la diagnosi di SLA fosse stata fatta. Tre pazienti avevano precedentemente espresso direttive anticipate chiedendo di essere resuscitati e sottoposti a ventilazione meccanica in caso di insufficienza respiratoria acuta.

Le principali cause del deterioramento acuto dello stato respiratorio sono state: polmonite (n = 15), dispnea rapidamente ingravescente (n = 11) ed arresto respiratorio improvviso (n = 6). In un caso non si è riusciti ad estubare il paziente dopo un'anestesia generale per un intervento chirurgico. Tre pazienti (9%) erano stati già trattati in precedenza con ventilazione non-invasiva, ma avevano mostrato uno scarso adattamento all'apparecchio.

Il tempo mediano di permanenza in ospedale è stato di 59 giorni (range: 7-124 giorni), e tre pazienti (9%) sono deceduti in ospedale in seguito allo sviluppo di una grave broncopolmonite. Il tempo mediano di permanenza in UTI è stato di 11 giorni (range: 3-36 giorni). Tutti i pazienti dimessi dall'ospedale (n =

30) sono stati trattati con supporto respiratorio a lungo termine per via tracheostomica al proprio domicilio. Il numero di ore di ventilazione alla dimissione era compreso tra le 16 e le 24 ore al giorno, ed è cresciuto gradualmente con il tempo. Il tempo di sopravvivenza mediano dopo VPPIT è stato di 37 mesi (range: 2-64 mesi). Nessun paziente è stato perso al follow-up. Un paziente ha sviluppato uno stato di locked-in. Nessun paziente ha chiesto di terminare il supporto respiratorio ed abbandonare le cure. La principale causa di morte è stata l'infezione del tratto respiratorio (n = 15). Altre cause di morte sono state: morte improvvisa (n = 5), infezione non a carico del tratto respiratorio (n = 4), insufficienza renale (n = 2), arresto cardiaco (n = 1). Al termine dello studio tre pazienti (10%) erano ancora in vita, con un tempo di sopravvivenza medio di 61 mesi.

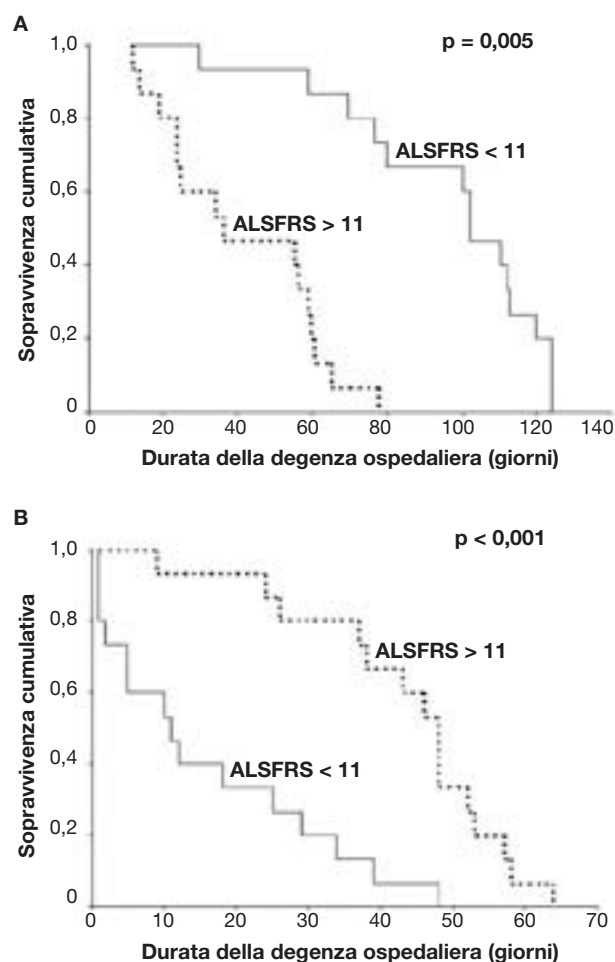


FIGURA 1. In alto, A: Tempo di permanenza in ospedale in funzione del punteggio all'ALSFERS (sopra e sotto il punteggio mediano). I pazienti con un punteggio all'ALSFERS ≥ 11 hanno mostrato una permanenza in ospedale significativamente più breve rispetto ai pazienti con un punteggio all'ALSFERS < 11 ($p = 0,005$). In basso, B: Sopravvivenza a lungo termine dopo VPPIT in funzione del punteggio all'ALSFERS (sopra e sotto il punteggio mediano). I pazienti con un punteggio all'ALSFERS ≥ 11 hanno mostrato una sopravvivenza significativamente più lunga rispetto ai pazienti con un punteggio all'ALSFERS < 11 ($p < 0,001$).

Associazione tra il punteggio all'ALSFRS ed il tempo di permanenza in ospedale

I pazienti che presentavano al momento dell'ammissione in ospedale un punteggio totale all'ALSFRS al di sotto del valore mediano di 11 hanno mostrato un incremento del rischio di permanenza più lunga in ospedale di 2,9 volte rispetto ai pazienti con un punteggio al di sopra del valore mediano (HR: 2,86, IC del 95%: 1,2-6,5, $p = 0,003$), stratificando per età, sesso, durata di malattia e punteggio APACHE II. Il tempo mediano di permanenza in ospedale per i pazienti con un punteggio basale all'ALSFRS al di sopra del valore mediano è stato di 36 giorni (range: 12-78 giorni), mentre è stato di 102 giorni (range: 30-124 giorni) per quelli con un punteggio basale al di sotto del valore mediano (Figura 1, *in alto*, A; $p = 0,005$). Il punteggio totale all'ALSFRS inoltre è risultato predittore del tempo trascorso in ospedale quando incluso nel modello di Cox come variabile continua (HR: 1,4, IC del 95%: 1,03-1,76, $p = 0,01$). Quando il punteggio totale all'ALSFRS è stato incluso nel modello di analisi multivariata insieme ad età, sesso, durata dei sintomi, sedi di esordio della SLA e IMC, si è mostrato ancora una volta capace di predire il tempo di permanenza in ospedale (HR: 2,1, IC del 95%: 1,1-5,1, $p = 0,005$; Tabella 2).

Associazione tra punteggio all'ALSFRS e sopravvivenza a lungo termine

I pazienti con un punteggio totale all'ALSFRS all'ammissione in UTI al di sotto del valore mediano di 11 hanno mostrato un rischio di mortalità più elevato di 3,8 volte rispetto ai pazienti con un punteggio al di sotto del valore mediano (HR: 3,76, IC del 95%: 1,4-9,7, $p = 0,002$), stratificando per età, sesso e durata dei sintomi. Il tempo mediano di sopravvivenza dopo VPPIT per i pazienti con un punteggio all'ALSFRS basale sopra il valore mediano è stato di 48 mesi (range: 9-64 mesi), mentre è stato di 10 mesi (range: 1-48) per quelli con un punteggio basale inferiore al valore mediano (Figura 1, *in basso*, B; $p < 0,001$). Inoltre, il potere predittivo del punteggio totale all'ALSFRS è rimasto anche quando è stato

Tabella 2—Analisi di regressione multivariata per indagare le variabili associate al tempo di permanenza in ospedale nei pazienti con SLA in insufficienza respiratoria

Variabili	Hazard ratio (Intervallo di confidenza del 95%)	Valore di p
Età all'insufficienza respiratoria	0,96 (0,88–1,04)	0,326
Sesso (maschile)	1,72 (0,39–7,57)	0,38
Sede di esordio dei sintomi (non bulbare)	2,28 (0,62–8,42)	0,214
Punteggio all'ALSFRS	2,1 (1,14–5,11)	0,005
IMC	0,87 (0,70–1,07)	0,19

Tabella 3—Analisi di regressione multivariata per lo studio dei fattori associati al tempo di sopravvivenza dopo VPPIT nei pazienti con SLA

Variabili	Hazard ratio (Intervallo di confidenza del 95%)	Valore di p
Età all'insufficienza respiratoria	1,11 (0,98–1,20)	0,058
Sesso (maschile)	2,07 (0,41–10,48)	0,38
Sede di esordio dei sintomi (non bulbare)	0,37 (0,13–1,14)	0,069
Punteggio all'ALSFRS	0,52 (0,32–0,81)	0,002
IMC	0,88 (0,71–1,10)	0,27

incluso nel modello di regressione come variabile continua (HR: 0,79, IC del 95%: 0,6-0,9, $p = 0,02$). Successivamente, abbiamo incluso il punteggio all'ALSFRS in un modello finale che includeva anche le altre variabili cliniche e demografiche ritenute importanti (età, sesso, durata dei sintomi, sede di insorgenza della SLA e IMC) ed abbiamo trovato che il punteggio all'ALSFRS era significativamente associato ad un tempo di sopravvivenza più lungo dopo VPPIT (HR: 0,52, IC del 95%: 0,3-0,8, $p = 0,002$). Una tendenza simile, ma non statisticamente significativa, è stata riscontrata anche per le variabili età e sede di insorgenza dei sintomi (Tabella 3).

DISCUSSIONE

Questi dati ottenuti dall'analisi del nostro gruppo di pazienti affetti da SLA con insufficienza respiratoria sottoposti a ventilazione invasiva e seguiti nel tempo fino al decesso, suggeriscono che il punteggio totale all'ALSFRS al momento dell'ammissione in UTI possa predire il tempo di permanenza in ospedale ed il tempo di sopravvivenza dopo VPPIT. La ventilazione meccanica è usata nei pazienti con SLA per alleviare i sintomi respiratori e per prolungare la sopravvivenza. Il supporto ventilatorio è fornito solitamente in maniera non invasiva attraverso una maschera nasale o oro-facciale. Tuttavia, la ventilazione non invasiva non permette di supportare il paziente indefinitamente e ad un certo punto questi pazienti hanno bisogno per sopravvivere della VPPIT, che è usualmente iniziata in UTI. Negli ultimi decenni i pazienti che sono stati sottoposti a ventilazione meccanica in UTI è aumentato rapidamente, e costi sanitari sempre maggiori, associati al fatto che la popolazione tende progressivamente ad invecchiare, hanno spinto a riflettere sui costi assistenziali e sui benefici della terapia intensiva e delle terapie di supporto per la vita.^{16,17} Così, considerata la limitata disponibilità, la grande domanda ed il costo elevato dei servizi di terapia intensiva, potrebbe essere importante identificare delle potenziali variabili associate ad una più lunga permanenza in ospedale nei pazienti affetti da SLA. Nel nostro studio abbiamo riscontrato che il

punteggio basale all'ALSFERS era un fattore predittivo significativo del tempo trascorso in ospedale, suggerendo che una maggiore disabilità funzionale possa predire difficoltà nella stabilizzazione respiratoria e nella gestione di questi pazienti, un maggior carico assistenziale e conseguentemente un ritardo nella dimissione al domicilio. Lo stato funzionale al momento dell'ammissione, quindi, potrebbe essere d'aiuto nel programmare un'adeguata organizzazione delle risorse sanitarie per questi pazienti gravemente malati.

Si potrebbe obiettare che i pazienti al momento della loro ammissione in ospedale potrebbero essere scompensati in maniera acuta a causa dello stress di una condizione che può essersi prolungata anche per diversi giorni, e questo fatto potrebbe ostacolare la valutazione del paziente tramite la ALSFRS. Tuttavia, poiché la maggior parte dei pazienti riportati in questo studio erano regolarmente seguiti presso il nostro ambulatorio per la diagnosi ed il trattamento della SLA, non abbiamo incontrato alcuna difficoltà nella raccolta dei dati, e tutti i pazienti sono stati valutati entro un mese prima ed una settimana dopo l'insorgenza dell'insufficienza respiratoria. Inoltre, è stato ampiamente dimostrato, sia dal nostro gruppo che da altri,^{18,19} che l'ALSFERS può essere somministrata semplicemente ed in maniera affidabile ai caregiver (a chi si prende cura dei pazienti) dei pazienti, se i pazienti stessi non sono disponibili, senza nessuna significativa perdita di informazioni.

Sebbene il supporto ventilatorio invasivo prolunghi la sopravvivenza, questo è un trattamento costoso ed ha un impatto emotivo e sociale importante sia sui pazienti che sui caregiver. Per tali motivi la VPPIT è utilizzata poco frequentemente in molti Paesi Occidentali.²⁰⁻²² Al contrario, in Giappone la VPPIT è proposta alla maggior parte dei pazienti con SLA e la ventilazione viene proseguita fino al decesso.²³ Come risultato di questa situazione le conoscenze sul decorso di malattia nei pazienti che sopravvivono all'insufficienza respiratoria sono limitate, e c'è notevole variabilità tra gli studi pubblicati nel tempo intercorso tra l'inizio della VPPIT ed il decesso. Hayashi ed Oppenheimer³ hanno studiato il maggior numero di pazienti con SLA in VPPIT. Questi autori hanno pubblicato i dati ottenuti dall'analisi di 70 pazienti in supporto ventilatorio ed hanno mostrato che circa il 50% di essi era ancora in vita dopo 5 anni, mentre il 10% era sopravvissuto oltre 10 anni.³ D'altra parte, Bradley e coll.² hanno riscontrato una sopravvivenza media di 7,4 mesi (range compreso tra 1 settimana e 3,5 anni). Nel presente studio confermiamo che i pazienti con SLA in VPPIT hanno un'elevata probabilità di sopravvivenza a lungo termine. Il tempo di sopravvivenza mediano è stato di 37 mesi, con un range compreso tra 2 e 64 mesi, e, in accordo con gli studi precedenti, la causa più comune di morte è stata imputabile ad infezioni del tratto respiratorio.

Le differenze nei tassi di sopravvivenza tra i vari studi potrebbero probabilmente essere legate a differenze intrinseche tra le popolazioni studiate. Tuttavia, poiché ci sono pochi dati sugli esiti a lungo termine della VPPIT nei pazienti affetti da SLA, i nostri risultati potrebbero essere di aiuto nel prendere decisioni riguardo le terapie di supporto per la vita in questi pazienti.

Siamo d'accordo con le linee guida¹ attuali che suggeriscono di affrontare il problema dell'insufficienza respiratoria con tutti i pazienti una volta che la SLA viene diagnosticata con certezza, e che le discussioni riguardo le loro preferenze dovrebbero essere iniziate abbastanza presto nel corso della malattia sia con i pazienti che con i caregiver. Inoltre, dovrebbe essere fornita assistenza nella formulazione delle direttive anticipate, poiché è raramente appropriato o addirittura possibile discutere di tali argomenti al momento di una emergenza.^{1,2} La tracheostomia in urgenza senza preventiva discussione delle problematiche di fine vita e delle cure palliative dovrebbe essere evitata.¹ Nella nostra coorte tre pazienti avevano formulato direttive anticipate precise chiedendo di essere sottoposti a ventilazione invasiva, mentre i pazienti rimanenti avevano preferito non discutere tali argomenti o non erano ancora a conoscenza di essere affetti da SLA al momento dell'insufficienza respiratoria. Risultati quasi identici sono stati ottenuti in precedenti studi su pazienti con SLA in ventilazione invasiva.²⁴⁻²⁶ Tuttavia, l'introduzione graduale della ventilazione non invasiva a partire dalla fine degli anni novanta ci ha permesso di iniziare discussioni anticipate sulla fase terminale di malattia in maniera più semplice ed efficace sia con i pazienti che con le loro famiglie, agevolando così la formulazione di direttive anticipate. Come risultato, il numero di pazienti sottoposti a VPPIT senza adeguata programmazione anticipata si è gradualmente ridotto negli ultimi dieci anni (osservazioni aggiuntive non pubblicate).

Infine, poiché le variabili cliniche predittive di sopravvivenza dopo VPPIT sono state ancora poco studiate, abbiamo indagato in questi pazienti la relazione tra il punteggio totale all'ALSFERS e la sopravvivenza. Abbiamo osservato che il punteggio totale all'ALSFERS all'ammissione in ospedale era un fattore predittivo significativo di sopravvivenza dopo VPPIT. È interessante notare che questo dato si è mantenuto anche dopo aver stratificato in base all'età, sesso e durata dei sintomi. Questi risultati sono in accordo con gli studi precedenti⁵⁻¹¹ che hanno dimostrato il valore predittivo di questa scala di valutazione nei pazienti affetti da SLA in numerosi studi sperimentali così come in una popolazione ambulatoriale di pazienti con SLA, ed estendono l'utilità di questa scala funzionale di semplice somministrazione ai servizi di rianimazione.

Una limitazione di questo studio è che la numero-

sità relativamente piccola del campione studiato potrebbe limitare l'estensione dei risultati ad altre popolazioni di pazienti e permette di identificare soltanto fattori associati a grandi hazard ratio da testare, successivamente, in studi più grandi di conferma. Tuttavia, la bassa prevalenza dei pazienti con SLA in VPPIT rende difficile compiere studi su popolazioni più numerose ed enfatizza la necessità di studi multicentrici. Inoltre, la nostra popolazione di pazienti con SLA, composta da un gruppo di pazienti consecutivi ammessi ad una UTI che serve una grande comunità, potrebbe rappresentare più accuratamente il decorso clinico dei pazienti ospedalizzati a causa della SLA. Infine, poiché il tasso di declino del punteggio all'ALSFRS è una misura importante per determinare la progressione di malattia, in studi futuri questa valutazione potrebbe fornire utili informazioni addizionali rispetto all'utilizzo del semplice punteggio.

La VPPIT è l'unica terapia nota capace di mantenere in vita i pazienti con SLA per lunghi periodi di tempo. Nonostante la bassa prevalenza di questo intervento nei pazienti affetti da SLA, almeno nei Paesi Occidentali, molti dei pazienti che avevano scelto la VPPIT erano felici della scelta fatta ed erano soddisfatti della loro qualità di vita.^{24,25} Rimane da valutare l'efficacia di interventi di supporto dei caregiver e dei pazienti su componenti multiple ed il loro effetto sulla qualità della vita. I nostri risultati, che suggeriscono che il punteggio all'ALSFRS potrebbe predire il tempo di permanenza in ospedale e la sopravvivenza dopo ventilazione meccanica invasiva, potrebbero essere di aiuto nelle discussioni sull'assistenza di fine vita e potrebbero facilitare il processo decisionale nei pazienti con insufficienza respiratoria.

BIBLIOGRAFIA

- 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; 12:921-938
- Bradley MD, Orrell RW, Clarke J, et al. Outcome of ventilatory support for acute respiratory failure in motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72:752-756
- Hayashi H, Oppenheimer EA. ALS patients on TPPV: totally locked-in state, neurologic findings and ethical implications. *Neurology* 2003; 61:135-137
- The ALS CNTF Treatment Study (ACTS) Phase I-II Study Group. The Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale: assessment of activities of daily living in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 1996; 53:141-147
- ALS CNTF Treatment Study Group. A double-blind placebo-controlled clinical trial of subcutaneous recombinant human ciliary neurotrophic factor (rHCNTF) in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1996; 46:1244-1249
- A controlled trial of recombinant methionyl human BDNF in ALS: the BDNF Study Group (Phase III). *Neurology* 1999; 52:1427-1433
- Miller RG, Moore DH, Gelinas DF, et al. Phase III randomized trial of gabapentin in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2001; 56:843-848
- Groeneveld GJ, Veldink JH, van der Tweel I, et al. A randomized sequential trial of creatine in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2003; 53:437-445
- Cudkovic ME, Shefner JM, Schoenfeld DA, et al. A randomized, placebo-controlled trial of topiramate in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2003; 61:456-464
- Meininger V, Asselain B, Guillet P, et al. Pentoxyfylline in ALS: a double-blind, randomized, multicenter, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66:88-92
- Kaufmann P, Ley G, Thompson JLP, et al. The ALSFRS predicts survival time in an ALS clinic population. *Neurology* 2005; 64:38-43
- Traynor BJ, Zhang H, Shefner JM, et al. Functional outcome measures as clinical endpoints in ALS. *Neurology* 2004; 63:1933-1935
- Brooks BR, Miller RG, Swash M, et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1:293-299
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-829
- British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax* 2002; 57:192-211
- Fuchs VR. Health care for the elderly: How much? Who will pay for it? *Health Aff (Millwood)* 1999; 18:11-21
- Hamel MB, Philips RS, Davis RB, et al. Outcomes and cost-effectiveness of ventilatory support and aggressive care for patients with acute respiratory failure due to pneumonia or acute respiratory distress syndrome. *Am J Med* 2000; 109:614-620
- Mannino M, Cellura E, Grimaldi G, et al. Telephone follow-up for patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2007; 14:79-84
- Kasarskis EJ, Dempsey-Hall L, Thompson MM, et al. Rating the severity of ALS by caregivers over the telephone using the ALSFRS-R. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6:50-54
- Melo J, Homma A, Iturriaga E, et al. Pulmonary evaluation and prevalence of non-invasive ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter survey and proposal of a pulmonary protocol. *J Neurol Sci* 1999; 169:114-117
- Bradley WG, Anderson F, Bromberg M, et al. Current management of ALS: comparison of the ALS CARE Database and the AAN practice parameter. *Neurology* 2001; 57:500-504
- Bourke SC, Williams TL, Bullock RE, et al. Non-invasive ventilation in motor neuron disease: current UK practice. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2002; 3:145-149
- Bourke SC, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: current practice and future role. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2004; 5:67-71
- Moss AH, Casey P, Stocking CB, et al. Home ventilation for ALS patients: outcomes, costs, and patient, family, and physician attitudes. *Neurology* 1993; 43:438-443
- Cazzoli PA, Oppenheimer EA. Home mechanical ventilation for ALS: nasal compared to tracheostomy-intermittent positive pressure ventilation. *J Neurol Sci* 1996; 139(suppl):123-128
- Moss AH, Oppenheimer EA, Casey P, et al. Patients with amyotrophic lateral sclerosis receiving long-term mechanical ventilation: advance care planning and outcomes. *Chest* 1996; 110:249-255