

Áhrif lyfsins fampridíns á skerta göngugetu sjúklinga með MS (Multiple Sclerosis)

Björg Guðjónsdóttir¹ sjúkráþjálfari

Haukur Hjaltason^{2,3} læknir

Guðbjörg Þóra Andrésdóttir³ taugasjúkráþjálfari

¹Námsbraut í sjúkráþjálfun, heilbrigðisvísindasviði Háskóla Íslands, ²læknadeild Háskóla Íslands, ³taugadeild Landspítala.

Fyrirspurnum svarar Björg Guðjónsdóttir, thbjorg@hi.is

Inngangur

MS-sjúkdómurinn er ein algengasta orsök hreyfiskerðingar fólks á aldrinum 18-50 ára.^{1,2} Hreyfiskerðing sjúklinga með MS getur leitt til truflunar á daglegum athöfnum, meðal annars vegna skertrar göngugetu og hættu á dettni. Rannsóknir sýna mishátt hlutfall skertrar göngugetu hjá þessum hópi, á bilinu 40-90%.³⁻⁵ Í rannsókn Larocca, þar sem 40% þátttakenda með MS voru með göngutruflanir, töldu 70% skerta göngugetu vera það einkenni sjúkdómsins sem væri þeim erfiðast í daglegu lífi.³ Í spurningakönnun⁶ þar sem sjúklingar með MS voru beðnir um að raða mismunandi líkamlegum þáttum eftir mikilvægi var göngugeta talin mikilvægust; þar á eftir komu sjón og vitræn geta (*cognition*). Aðspurðir um sjálfstæði í daglegum athöfnum var eitt aðaláhýggjuefnið missir getu til stöðubreytinga og að komast á milli staða. Kerfisbundin yfirlitsrannsókn frá 2010⁷ sýndi að skert göngugeta hefur áhrif á sjúkdómsbyrði, tengist minni lífsgæðum, minni getu í daglegum athöfnum og minni atvinnuþátttöku hjá fólki með MS.⁷ Margir þættir hafa áhrif á göngugetu, svo sem vöðvastyrkur og vöðvaspenna, stöðuskyn, jafnvægi og samhæfing.⁸ Rannsóknir hafa sýnt að skert göngufærni sjúklinga með MS getur falist í minni gönguhraða, styttri skreflengd, aukinni skreftíðni, breiðari undirstöðufleti, lengri tíma þar sem báðir fætur eru samtímis í gólfi í einum gönguhring og styttri sveifluþætti miðað við heilbrigða

ÁGRIP

INNGANGUR

Fampridín er lyf sem virkar sem kalíumgangaloki og er ætlað sjúklingum með skerta göngugetu vegna MS (*Multiple Sclerosis*). Með því að loka á kalíumgöng dregur lyfið úr jónaleka, sem seinkar endurskautun og hvetur þannig myndun hrifspennu í afmýluðum taugasímum. Erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á góð áhrif fampridíns á skerta göngugetu fólks með MS. Tilgangur rannsóknarinnar var að skoða áhrif lyfsins á göngugetu íslenskra sjúklinga með MS og athuga hve margir þeirra halda lyfjameðferð áfram eftir tveggja vikna reynsluylfjatímabil.

EFNIVIÐUR OG AÐFERÐIR

Þátttakendur voru 41 sjúklingur með MS sem reyndu fampridín á fyrstu 16 mánuðum notkunar þess á Íslandi. Unnið var úr sjúkraskrárgögnum Landspítala. Árangur var metinn með mælingum á gönguhraða (timed 25-foot walk, T25FW) og göngugetu (12-item multiple sclerosis walking scale, MSWS-12).

NIÐURSTÖÐUR

Niðurstöður sýndu að marktækur munur var á gönguhraða á T25FW-gönguprófinu fyrir og undir lok reynsluylfjameðferðar ($p < 0.0001$). Meðaltalsaukning gönguhraða var 22%. Einnig reyndist marktækur munur á stigagjöf á MSWS-12-göngumatsprófinu fyrir og undir lok reynsluylfjameðferðar ($p < 0.0001$). Lækkun stigafjölda á MSWS-12 gönguprófinu var að meðaltali 11.4 stig. Átján sjúklingar (43.9%) héldu lyfjameðferð áfram eftir að reynsluylfjameðferð lauk.

ÁLYKTUN

Lyfið fampridín getur bætt skerta göngugetu hjá hluta sjúklinga með MS og getur verið mikilvæg viðbót í einkenameðferð þeirra.

einstaklinga. Þessar breytingar sjást jafnvel hjá fólki með MS sem hefur tiltölulega góða hreyfigetu.^{9,10}

Best væri ef hægt væri að koma í veg fyrir að göngugeta skerðist, sem og hindra önnur einkenni sem MS-sjúkdómurinn getur valdið. Að því miðar fyrirbyggjandi lyfjameðferð sem beitt er með góðum árangri.¹¹ Einkennameðferð sem er annaðhvort lyfjameðferð eða önnur meðferð, til dæmis sjúkrapjálfun, skiptir samt áfram miklu fyrir sjúklinga, svo sem við verkjum, blöðrueinkennum, þreytu og síspennu (*spasticity*). Þjálfunarþrógram sem inniheldur styrk- og þolæfingar, gönguæfingar og jafnvægisæfingar getur einnig haft góð áhrif á göngugetu.¹²

Sérhæfð einkennameðferð sem sérstaklega er ætluð til að bæta göngugetu og gönguhraða kom til fyrir nokkrum árum þegar niðurstöður rannsóknar á lyfinu fampridín (Fampra[®]) lágu fyrir. Fampridín hefur hamlandi áhrif á kalíumtilfærslu með því að loka á kalíumgöng og eykur þannig leiðni taugaboða í afmýldum taugasímum.¹³

Lyfjaeftirlit Bandaríkjanna samþykkti notkun lyfsins í Bandaríkjunum árið 2010 fyrir fólk með MS með skerta göngugetu.¹⁴ Samþykkið byggði á niðurstöðum slembiraðaðra, tvíblindra rannsókna með samanburði við lyfleysu.^{13,14} Niðurstöður sýndu að eftir tveggja vikna meðferð með fampridíni bættu 35% sjúklinga með skerta göngugetu vegna MS, gönguhraða sinn þegar þeir gengu stutta vegalengd (timed 25-foot walk, T25FW).¹⁵ Fjórðungur viðhélt bættum gönguhraða eftir 14 vikur. Expanded Disability Status Scale (EDSS)¹⁶ er kvarði til að meta hreyfiskerðingu og mikið notaður við val á fólki í rannsóknir á MS, meðal annars lyfjarannsóknir. Gildið 4 miðar við að sjúklingur geti gengið að minnsta kosti 500 metra án hvíldar eða stuðnings, gildin 4.5-7 taka svo til stigvaxandi gönguskerðingar, gildið 7 segir til um að sjúklingur geti gengið styttra en 5 metra og sé að mestu háður notkun hjólastóls. Þátttakendur í fampridín-rannsóknunum voru með EDSS-gildi á bilinu 2,5-7 og meðaltal 5,8. Sjúklingarnir í fampridín-hópnum sem juku gönguhraða sinn (*timed walk responders*) sýndu einnig meiri framför að meðaltali samkvæmt spurningalista um göngu í daglegu lífi (12-item multiple sclerosis walking scale, MSWS-12)¹⁷ en sjúklingar sem juku ekki gönguhraða sinn (*timed walk non-responders*).¹⁸⁻²⁰ Lyfið er gefið í forðatöfluformi og ráðlagður dagsskammtur er ein 10 mg tafla tvisvar á dag. Lyfið skal ekki nota ef saga er um flog eða skerta nýrnastarfsemi.^{14,21}

Fampridín fékk markaðsleyfi á Norðurlöndunum 2011-2012. Í júlí 2013 samþykktu Sjúkratryggingar Íslands (SÍ) greiðsluþátttöku á lyfinu en krafist er lyfjaskírteinis fyrir notanda.²² Skilyrði lyfjaskírteinis frá Sjúkratryggingum Íslands eru að sjúklingur sé með MS óháð sjúkdómssgerð (kastaform eða frumkomin eða síðkomin síversnun), skerta göngugetu sem nemur EDSS 4-7 og að hún hafi verið stöðug undanfarna mánuði og þannig útilokað að göngugeta sé að versna vegna kasts eða sé í bata í kjölfar kasts. Í upphafi er lyfjaskírteini gefið út fyrir tveggja vikna lyfjaskammt. Áður en lyfjataka hefst er reglan sú hér á landi að sjúklingur hittir sjúkrapjálfa sem mælir gönguhraða hans við 7,6 m göngu (T25FW) og svarar síðan spurningalista um göngugetu sína í daglegu lífi (MSWS-12). Undir lok tveggja vikna lyfjatöku er þetta mat svo endurtekið. Ef aukning í gönguhraða er að minnsta kosti 20% á T25FW-göngu-

prófinu og lækkun er að minnsta kosti 4 stig á MSWS-12-spurningalistanum er greiðsluþátttaka samþykkt. Einnig er tekið tillit til þess ef um umtalsverðan ávinning er að ræða á aðra þætti sem auka lífsgæði sjúklings en þó að því gefnu að hann uppfylli annaðhvort af tveimur fyrrnefndum skilyrðum. Að þessum skilyrðum uppfylltum er lyfjaskírteini gefið út, í byrjun gildi það til eins árs en nú til tveggja. Að þeim tíma liðnum þarf endurtekið mat sjúkrapjálfa þar sem koma þarf fram að sjúklingur hafi haldið bættri getu sinni.²²

Hafa þarf í huga að versnun á sjúkdómnum getur haft í för með sér að áhrif lyfsins mælist minni við endurmat, þó svo að virkni þess sé enn til staðar. Ef grunur er um slíkt er stundum gert öfugt mat, það er sjúklingur hættir þá í stuttan tíma á lyfinu og komi í ljós marktæk versnun er það talið sýna áhrif fampridíns og styður því áframhaldandi notkun þess.²²

Tilgangur rannsóknar okkar var að skoða áhrif lyfsins á göngugetu sjúklinga með MS sem fyrstir fengu ávísað fampridíni hér á landi til prófunar á tveggja vikna tímabili með þá ábendingu að bæta göngugetu og hraða. Ennfremur að skoða hversu margir þeirra sem uppfylltu skilyrði áframhaldandi notkunar lyfsins héldu áfram töku þess og hversu margir hættu notkun vegna aukaverkana eða annarra ástæðna.

Efniðviður og aðferðir

Hér á landi hefur ávísun á fampridín verið bundin við taugalækna og sjúkrapjálfaamat sem að mestu hefur farið fram á Landspítala.

Rannsóknin var afturskyggn og náði yfir 16 mánaða tímabil, frá september 2013 til janúarloka 2015. Upplýsingar um þátttakendur fengust úr sjúkraskrárkerfi Landspítala. Fjörutíu og einn sjúklingur með MS sem prófað hafði lyfið myndaði rannsóknarþýðið. Þeir höfðu uppfyllt skilyrði SÍ til að hefja tveggja vikna reynslulyfjameðferð með fampridíni. Eftirfarandi breytur úr sjúkraskrá voru skráðar í gagnagrunn: aldur, kyn, flokkun á hreyfigetu samkvæmt EDSS, sjúkdómssgerð MS og niðurstöður úr gönguprófununum tveimur, T25FW og MSWS-12, fyrir og undir lok tveggja vikna reynslulyfjatöku, aukaverkanir fampridíns, hvort lyfjameðferð var hætt áður en tveggja vikna reynslutímabili lauk og hvort sjúklingur hélt áfram á lyfinu eftir tveggja vikna reynslutímabilið.

Sjúkrapjálfarar á taugadeild Landspítala lögðu gönguprófin fyrir alla sjúklinga nema einn sem var prófaður á heilsustofnun utan Reykjavíkur. Í T25FW-prófinu var gönguhraði mældur á 25 feta göngu (7,62 m). Hver sjúklingur gekk vegalengdina tvisvar á mesta hraða og var meðaltal þessara tveggja tilrauna reiknað. Notkun hjálpartækja er leyfileg við framkvæmd prófsins.¹⁵ MSWS-12 er spurningalisti þar sem hver sjúklingur svaraði 12 spurningum um göngugetu sína síðustu tvær vikur. Spurt er meðal annars hversu mikið MS-sjúkdómurinn takmarki getu til að standa, ganga, hlaupa, eða fara upp og niður stiga. Einnig er spurt um áhrif

sjúkdóms á gönguhraða, gönguvegalengd, göngujafnvægi og erfíði við göngu. Svarmöguleikar eru á raðvarða frá 1-5 þar sem 1 þýðir að sjúkdómurinn truflar alls ekki og 5 merkir að hann truflar mjög mikið. Þegar búið er að fylla út spurningalistann eru tölurnar tólf lagðar saman og niðurstaða getur í versta falli verið 60. Því hærri sem

Kerfisbundin yfirlitsrannsókn frá 20107 sýndi að skert göngugeta hefur áhrif á sjúkdómsbyrði, tengist minni lífsgæðum, minni getu í daglegum athöfnum og minni atvinnuþátttöku hjá fólki með MS.

Tafla I. Lýðfræðilegar upplýsingar um rannsóknarþýðið. Fjöldi (%).

	Fyrir lyfjagjöf (n=41)	Eftir tveggja vikna lyfjagjöf (n=34)
Aldur (meðaltal)	51.3	51.7
EDSS-gildi (meðaltal)	5.7	5.6
Allir	41 (100)	34 (100)
Konur	25 (61)	19 (56)
Kastaform	17 (41.5)	16 (47.1)
Síðkomin versnun	18 (43.9)	12 (35.3)
Frumkomin versnun	6 (14.6)	6 (17.6)

Samtalan er, þeim mun meiri áhrif hefur MS-sjúkdómurinn á göngugetu.¹⁷ Sýnt hefur verið fram á góða prófkræðilega eiginleika beggja mælitækja.^{23,24}

Tölfræði

Lýsandi tölfræði var notuð til að lýsa hópnum. Þar sem niðurstöður göngumælinganna voru ekki normaldreifðar var notað Wilcoxon-raðsummuþróf til að bera saman mælingar við upphaf og lok tveggja vikna lyfjagjafarinnar. Marktektarmörk voru sett 5% og öryggismörk 95%. Hlutfall þeirra sem hættu á lyfinu innan tveggja vikna reynslutímans var reiknað og einnig hlutfall þeirra sem héldu lyfjagjöf ekki áfram eftir þrjú vikur.

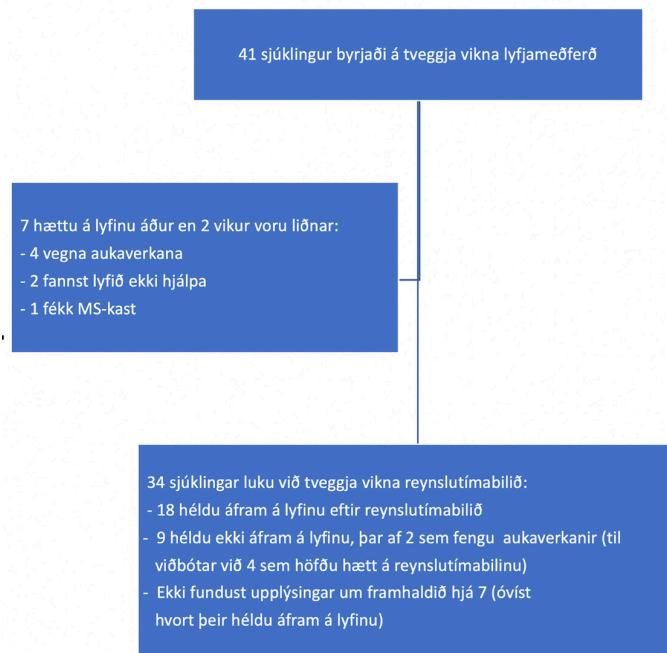
Rannsóknin var framkvæmd með leyfum frá vísindasiðanefnd Landspítala (númer 47/2014), Persónuvernd (tilvísun 2014121705PS/) og framkvæmdastjóra lækninga á Landspítala (tilv.16, LSH 119-14 ÖB/ei).

Niðurstöður

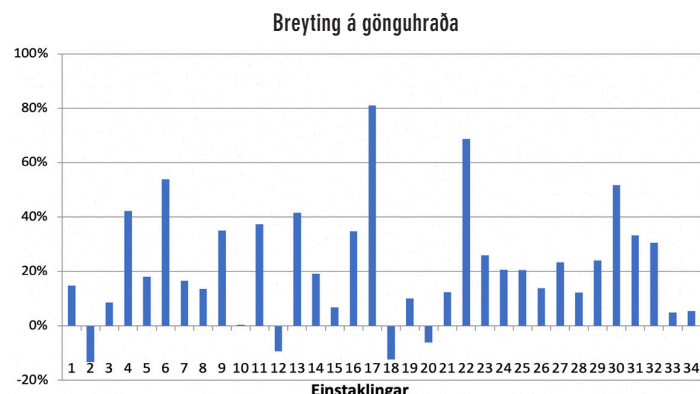
Þátttakendur voru á aldrinum 25-69 ára, meðalaldur 51 ár. Konur voru 61% af þýðinu. Sjö þátttakendur (17%) luku ekki tveggja vikna meðferð og mættu ekki í seinni göngumælingarnar. Í töflu I sjást lýðfræðilegar breytur og sjúkdómserðir MS-sjúkdóms þátttakenda. Í fyrri dálki eru upplýsingar um allan hópinn í upphafi og í seinni dálki um þá 34 sjúklinga sem luku tveggja vikna lyfjameðferð og prófaðir voru með göngumælingunum fyrir og undir lok meðferðar. Mynd 1 er flæðirit yfir ferlið hjá hópnum sem uppfyllti skilyrði tveggja vikna lyfjameðferðar. Ástæður fyrir brottfalli 7 þátttakenda (17%) á tveggja vikna reynslutímabilinu voru mismunandi eins og sjá má í flæðiriti.

Á mynd 2 sjást mælingar á T25FW-gönguþrófinu fyrir og undir lok reynslutímans hjá þátttakendum 34 sem luku því. Meðaltalsaukning gönguhraða var 22%. Mesta aukning á gönguhraða hjá stökum þátttakenda var 81%. Alls jókst gönguhraði hjá 30 þátttakendum af 34 (88%), hjá 16 (47%) jókst hann um 20% eða meira. Wilcoxon-raðsummuþróf sýndi að marktæk aukning var á gönguhraða á milli fyrri og seinni mælinga ($p < 0,0001$).

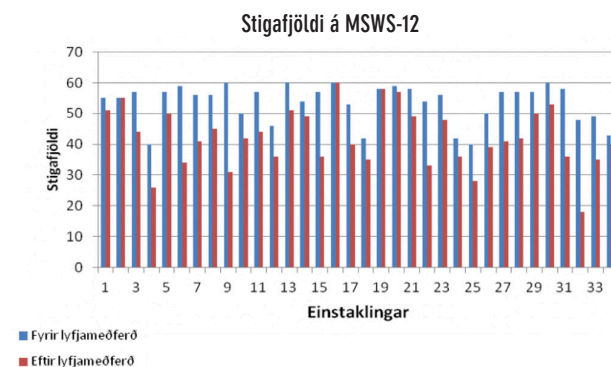
Á mynd 3 sjást niðurstöður á MSWS-12 fyrir og undir lok tveggja vikna reynslutímans fyrir þá 34 þátttakendur sem því luku. Lækkun stigafjölda hjá hópnum var að meðaltali 11,4 stig. Mesta framförin (það er lækkun á stigafjölda) var 30 stig. Alls lækkaði 31 þátttakandi (91%) stigafjölda sinn á prófinu, þar af 29 (85%) um 4 stig eða meira. Wilcoxon-raðsummuþróf sýndi fram á



Mynd 1. Flæðirit yfir ferlið sem hópurinn fór í gegnum.



Mynd 2. Breyting gönguhraða á Timed 25-foot walk.



Mynd 3. Breyting stigafjölda á 12-item multiple sclerosis walking scale.

marktæka lækkun á stigagjöf á MSWS-12 á milli fyrri og seinni prófunar ($p < 0,0001$).

Fimmtán sjúklingar (44%) juku gönguhraðann um 20% eða meira á T25FW-prófinu og lækkuðu sig jafnframt um 4 stig eða meira á MSWS-12-prófinu.

Af heildarúrtakinu héldu 18 þátttakendur (43,9%) lyfjameðferð áfram eftir að mælingum lauk. Sextán (39%) héldu lyfjameðferð ekki áfram. Óvíst er hvort 7 (17,1%) einstaklingar héldu áfram en upplýsingar um það fengust ekki.

Af þeim 15 sjúklingum (36,6%) sem uppfylltu bæði skilyrðin fyrir áframhaldandi fampridín-meðferð, héldu 13 (31,7%) lyfjameðferðinni áfram. Upplýsingar voru ófullnægjandi um tvo (4,9%) og þeir því ekki taldir með.

Umræða

Niðurstöður rannsóknarinnar sýna að marktækur munur var fyrir og undir lok fampridíns-reynslumeðferðartímabilsins á gönguhraða á T25FW annars vegar og göngugetu samkvæmt MSWS-12 spurningalistanum hins vegar hjá þeim 34 af 41 sjúklingum sem luku meðferðartímabilinu. Fyrri rannsóknir hafa aðallega gengið út á að bera saman fampridín og lyfleysu. Þar hefur komið fram aukning á gönguhraða hjá um 35-70% sjúklinga með MS sem voru á lyfinu^{18-20,25} en í okkar rannsókn voru þeir 88%. Sé miðað við heildartölu uppruna þýðis okkar, eða 41 sjúkling, er hlutfallsniðurstaðan hins vegar 73%. Ekki er útilokað að í okkar rannsókn hafi frekar valist sjúklingar sem líklegir voru taldir til að hafa gagn af lyfinu. Í rannsókn Fragoso²⁵ og fleiri juku 70% gönguhraða sinn en í þá rannsókn voru valdir þátttakendur sem voru líklegir til að svara meðferð og þar var heldur ekki lyfleysuhópur til samamburðar.

Aukning á gönguhraða var breytileg innan hópsins. Fjórðri þátttakendur minnkuðu gönguhraða en aðrir juku hann. Mesta aukning á gönguhraða var 81% en sú minnsta 0,3%. Þetta endurspeglar breiddina í hópnum og mismikil áhrif af lyfinu. Á spurningalistanum MSWS-12 um göngugetu í daglegu lífi lýsa fleiri jákvæðum áhrifum af lyfinu heldur en sem nemur aukningu á gönguhraða. Rannsóknir hafa hins vegar sýnt að það er fylgni á milli þessara tveggja mælitækja. Yfir 20% aukning á gönguhraða á T25FW tengist klínískt mikilvægum breytingum sem koma fram á svörum í MSWS-12-spurningalistanum um göngugetu.²⁶ Því er mælt með að nota þessi tvö próf þegar ákvarða á árangur af tveggja vikna prufutímabili og það er gert víða.¹⁶ Bent hefur verið á að rétt væri að bæta við fleiri mælingum þegar verið er að rannsaka hvort fampridín geti gagnast sjúklingum. Frammistöðumæling eins og T25FW eða spurningalisti gefa ef til vill ekki nægilega skýra mynd af áhrifum lyfsins á göngugetu í daglegu lífi. Pickering og fleiri²⁷ notuðu meðal annars 6 mínútna göngupróf til að mæla gönguvegalengd. Rannsakendur bentu á að áhrif lyfsins á gönguhraða kæmu fram á tveimur vikum en fyrstu merki um getu til að ganga lengri vegalengdir kæmu fram á 4. viku og næðu hámarki í 8.-12. viku lyfjameðferðar. Þetta eru mikilvægar upplýsingar því ef skoða á áhrif lyfsins á skerta göngugetu benda þær til að það þurfi lengra prófunartímabil en tvær vikur. Ruck og fleiri²⁸ mældu einnig gönguvegalengd og fundu út að hún helst ennþá aukin 9-12 mánuðum eftir upphaf lyfjatöku. Rannsakendur töldu að gengin vegalengd gæti verið betri

mæling á daglegri athafnagetu því oft er það vegalengd fremur en hraði sem takmarkar daglega getu. Í nýjum rannsóknum hafa verið notaðar fleiri mælingar á göngu fólks við aðstæður í daglegu lífi. Niðurstöður þeirra voru að gönguvegalengd jókst,^{28,29} jákvæð breyting varð á göngulagi,³⁰ hreyfing jókst samkvæmt spurningalistanum um hreyfigetu²⁹ og hröðunarmælar sýndu meiri göngu þó heildartími líkamlegrar virkni yfir daginn hafi ekki aukist.³⁰ Sjúklingar með MS eru margir í sjúkrahjálfun til lengri og skemmri tíma enda hafa rannsóknir sýnt að margar aðferðir sjúkrahjálfunar hafa jákvæð áhrif á göngu þeirra.¹² Það væri áhugavert að athuga hugsanlegan árangur af sjúkrahjálfun samhliða lyfjameðferð með fampridín.

Rannsókn okkar gefur mynd af skammtímaáhrifum fampridíns á göngugetu fólks með MS sem uppfyllti ákveðin skilyrði til að fá að prófa lyfið. Rannsókn Goodman og fleiri³¹ á langtímaáhrifum lyfsins hefur sýnt að ef notkun þess er hætt tapast fyrri aukning á gönguhraða og göngufærni minnkar. Þar kom einnig í ljós að þrátt fyrir langtímanotkun fampridíns dró almennt smám saman úr gönguhraða. Það er í samræmi við gang MS-sjúkdómsins yfir tíma og þýðir ekki að áhrif lyfsins séu að minnka. Þess má geta að hátt hlutfall þátttakenda var með meiri gönguhraða eftir tveggja ára meðferð en við upphaf meðferðar þrátt fyrir að dregið hafi úr hraðanum yfir tímabilið.³¹ Fampridín dregur ekki úr sjúkdómsvirkni MS en getur gagnast áfram og minnkað sjúkdómsbyrði þrátt fyrir versnandi sjúkdómseinkenni sem felast meðal annars í hægingu og versnun göngugetu.

Hjá nokkrum þátttakendum í okkar rannsókn urðu litlar breytingar á gönguhraða á gönguprófinu og ekki breyting á göngugetu samkvæmt spurningalistanum en breyting til batnaðar á getu til athafna, svo sem að þátttakendur dattu sjaldnar, geta þeirra var aukin til að flytja sig í og úr rúmi og snúa sér í rúmi. Samkvæmt þessu er mögulegt að fampridín geti bætt fleiri þætti en gönguhraða og göngugetu. Fampridín eykur hraða taugaboða og líklegt að lyfið hafi jákvæð áhrif á aðra þætti, svo sem líkamlega og andlega þreytu, daglegar athafnir og lífsgæði. Í rannsókn Korsen og fleiri³² komu fram marktæk jákvæð áhrif á þreytu, hugarstarf og andlega líðan eftir 12-14 daga töku á lyfinu og voru áhrifin ekki eingöngu bundin við þá sem bættu göngugetuna. Nokkrar nýlegar rannsóknir hafa sýnt fram á aukna líkamlega virkni, betra hugarstarf sem kemur fram sem bætt úrvinnsla upplýsinga (*information processing*), minni þreytu, betri samhæfingu og aukin lífsgæði hjá þeim sem taka lyfið.³³⁻³⁸ Limone og fleiri sýndu fram á að heilsutengd lífsgæði jukust marktækt við töku á fampridín miðað við samamburðarhóp.³⁹ Hér skortir enn frekari rannsóknir en vonandi geta íslenskir sjúklingar með MS notið góðs af.

Helstu takmarkanir rannsóknar okkar eru að þátttakendur eru fáir og rannsóknin afturskyggn, upplýsingar byggja á skráningu í sjúkraskrá sem ekki voru gerðar í rannsóknarskyni. Vel er þekkt að dagsform sjúklinga með MS getur verið ærið sveiflukennt, sem getur hafa haft áhrif á frammistöðu þeirra í T25FW-gönguprófinu. Einnig voru flestir þessara sjúklinga á fyrirbyggjandi lyfjameðferð sem einnig getur hafa haft áhrif á göngugetu en þeir uppfylltu skilyrði SÍ um lyfjaskírteini, sem er að göngugeta hafi verið stöðug í mánuði fyrir lyfjagjöf.

Til styrkleika má hins vegar telja að mælingar á rannsóknarbreytunum tveimur, það er T25FW og MSWS-12, voru gerðar og færðar í sjúkraskrá af þremur sjúkrahjálfurum taugadeildar

Landspítala. Sami sjúkraþjálfari sá um mælingar fyrir og í enda reynslumeðferðartímabils hvers sjúklings. Samræmi mælinga á því að hafa verið vel tryggt.

Lokaorð

Erlendar rannsóknir hafa sýnt fram á góðan árangur lyfsins fampridíns á gönguhraða og göngugetu sjúklinga með MS. Í okkar rannsókn á litlu þýði íslenskra sjúklinga með MS með skerta göngugetu, sem tók til fyrstu 16 mánaðanna í notkun lyfsins hér á landi, kom fram sambærilegur góður árangur lyfsins hjá um helmingi sjúklinga. Erlendar rannsóknir gefa vísbendingar um

að lyfið geti haft góð áhrif á aðra þætti sem skipta máli í daglegum athöfnum og heilsutengdum lífsgæðum fólks með MS. Sú er einnig reynsla okkar undanfarin ár í klínísku starfi. Svo virðist sem fampridín sé góð viðbót í einkenneðferð sjúklinga með MS.

Þakkir

Höfundar þakka Jóhannesi Má Þórisssyni sjúkraþjálfara fyrir upphafsvinnu við rannsóknina.

Greinin barst til blaðsins 30. október 2020, samþykkt til birtingar 4. mars 2021.

Heimildir

- Khan F, McPhail T, Brand C, et al. Multiple sclerosis: Disability profile and quality of life in an Australian community cohort. *Int J Rehabil Res* 2006; 29: 87-96.
- Khan F, Pallant JF. Use of the International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF) to identify preliminary comprehensive and brief core sets for multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2007; 29: 205-13.
- Larocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: perspectives of patients and care partners. *Patient* 2011;4(3):189-201.
- Kister I, Chamot E, Salter AR, et al. Disability in multiple sclerosis: a reference for patients and clinicians. *Neurology* 2013; 80: 1018-24.
- Hemmett L, Holmes J, Barnes M, et al. What drives quality of life in multiple sclerosis? *QJM* 2004; 97: 671-6.
- Heesen C, Bohm J, Reich C, et al. Patient perception of bodily functions in multiple sclerosis: gait and visual function are the most valuable. *Mult Scler* 2008; 14: 988-91.
- Sutliff MH. Contribution of impaired mobility to patient burden in multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 109-19.
- Pearson OR, Busse ME, van Deursen RW, et al. Quantification of walking mobility in neurological disorders. *QJM* 2004; 97: 463-75.
- Comber L, Galvin R, Coote S. Gait deficits in people with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Gait Posture* 2017; 51: 25-35.
- Ziemssen T, Phillips G, Shah R, et al. Development of the multiple sclerosis (MS) early mobility impairment questionnaire (EMIQ). *J Neurol* 2016; 263: 1969-83.
- Dobson R, Giovannoni G. Multiple sclerosis - a review. *Eur J Neurol* 2019; 26: 27-40.
- Baird JF, Sandroff BM, Motl RW. Therapies for mobility disability in persons with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2018; 18: 493-502.
- Lamore R, III, Jacob E, Jacob SC, et al. Dalfampridine (Ampyra): An Aid to Walking in Patients with Multiple Sclerosis. *P T* 2010; 35: 665-9.
- European Medicine Agency. Fampyra: EPAR - product information 2019 Desember 16; https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fampyra-epar-product-information_is.pdf - október 2020.
- Fischer JS, Rudick RA, Cutter GR, et al. The Multiple Sclerosis Functional Composite Measure (MSFC): An integrated approach to MS clinical outcome assessment. National MS Society Clinical Outcomes Assessment Task Force. *Mult Scler* 1999; 5: 244-50.
- Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-52.
- Hobart J, Riazi A, Lamping DL, et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* 2003; 60: 31-6.
- Goodman AD, Brown TR, Cohen JA, et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008; 71: 1134-41.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, et al. A phase 3 trial of extended release oral dalfampridine in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010; 68: 494-502.
- Goodman AD, Brown TR, Krupp LB, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 732-8.
- Þránsdóttir SG. MS - Hvar stöndum við í dag? *Meginstoð* 2013; 1: 26-32.
- Sjúkratryggingar Íslands. Lyfjaskirteini - vinnuregla. 2018 -nóvember 1; https://www.sjukra.is/media/frettabref-lyfjadeildar/Fampyra_nov-2018_.pdf - október 2020.
- Hobart J, Blight AR, Goodman A, et al. Timed 25-foot walk: direct evidence that improving 20% or greater is clinically meaningful in MS. *Neurology* 2013; 80: 1509-17.
- Phan-Ba R, Pace A, Calay P, et al. Comparison of the Timed 25-Foot and the 100-Meter Walk as performance measures in Multiple Sclerosis. *Neurorehabil Neural Repair* 2011; 25: 672-9.
- Fragoso YD, Adoni T, Alves-Leon SV, et al. Real-life experience with fampridine (Fampyra®) for patients with multiple sclerosis and gait disorders. *NeuroRehabilitation* 2016; 39: 301-4.
- Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, et al. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology* 2003; 60: 31-6.
- Pickering H, Murray J, Lin CSY, et al. Fampridine treatment and walking distance in multiple sclerosis: A randomised controlled trial. *Clinical Neurophysiol* 2017; 128: 93-9.
- Ruck T, Bittner S, Simon OJ, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2014; 337: 18-24.
- Stellmann JP, Jtussi M, Neuhaus A, et al. Fampridine and real-life walking in multiple sclerosis: Low predictive value of clinical test for habitual short-term changes. *J Neurol Sci* 2016; 368: 318-25.
- Zorner B, Filli L, Reuter K, et al. Prolonged-release fampridine in multiple sclerosis: Improved ambulation effected by changes in walking pattern. *Mult Scler* 2016; 22: 1463-75.
- Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, et al. Long-term safety and efficacy of dalfampridine for walking impairment in patients with multiple sclerosis: Results of open-label extensions of two phase 3 clinical trials. *Mult Scler* 2015; 21: 1322-31.
- Korsen M, Kunz R, Schminke U, et al. Dalfampridine effects on cognition, fatigue, and dexterity. *Brain Behav* 2017; 7: e00559.
- Bakirtzis C, Konstantinopoulou E, Langdon DW, et al. Long-term effects of prolonged-release fampridine in cognitive function, fatigue, mood and quality of life of MS patients: The IGNITE study. *J Neurol Sci* 2018; 395: 106-12.
- Jensen HB, Ravnborg M, Dalgas U, et al. 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: A systematic review. *Ther Adv Neurol Disord* 2014; 7: 97-113.
- Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A systematic review of systematic reviews. *Arch Phys Med Rehabil* 2017; 98: 353-67.
- Morrow SA, Rosehart H, Johnson AM. The effect of Fampridine-SR on cognitive fatigue in a randomized double-blind crossover trial in patients with MS. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 11: 4-9.
- Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, et al. Short-term impact of fampridine on motor and cognitive functions, mood and quality of life among multiple sclerosis patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2015; 139: 35-40.
- Triche EW, Ruiz JA, Olson KM, et al. Changes in cognitive processing speed, mood, and fatigue in an observational study of persons with Multiple Sclerosis treated with Dalfampridine-ER. *Clin Neuropharmacol* 2016; 39: 73-80.
- Limone BL, Sidovar MF, Coleman CI. Estimation of the effect of dalfampridine-ER on health utility by mapping the MSWS-12 to the EQ-5D in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 105.

ENGLISH SUMMARY

doi 10.17992/Ibl.2021.04.630

The effect of fampridine on gait in people with Multiple sclerosis (MS)

Björg Guðjónsdóttir¹

Haukur Hjaltason^{2,3}

Guðbjörg Þóra Andrésdóttir³

¹Department of Physical Therapy, School of Health Sciences, University of Iceland, ²Faculty of Medicine, School of Health Sciences, University of Iceland, ³Department of Neurology, National University Hospital, Iceland

Correspondence: Björg Guðjónsdóttir, thbjorg@hi.is

Key words: MS, fampridine, gait function, symptomatic treatment.

INTRODUCTION: Fampridine is a drug for people with Multiple Sclerosis (MS). It is a broad-spectrum voltage-dependent potassium channel blocker that enhances synaptic transmission. The drug has been shown to be able to enhance conduction in demyelinated axons, thereby leading to improved gait in patients with MS. The purpose of this study was to examine the effect of fampridine on gait function in people with MS in the end of a 2 weeks trial drug period and to observe how many patients continued drug therapy.

MATERIAL AND METHODS: Data from 41 individuals with MS was collected retrospectively for this study. Measurements were administered by physiotherapists and the results from the Timed 25-Foot Walk (T25FW) and 12-item Multiple Sclerosis Walking Scale (MSWS-12) were obtained from medical records from The National University Hospital of Iceland.

RESULTS: The results showed a significant difference in walking speed before and at the end of trial period ($p < 0.0001$). The average improvement in walking speed was 22%. Results also demonstrated a significant difference in MSWS-12 scores before and at the end of treatment ($p < 0.0001$). The average improvement in MSWS-12 was 11.4 points. Eighteen individuals (43.9%) continued treatment after the trial period.

CONCLUSION: Fampridine can have a positive effect on impaired gait function in people with MS and can be an important adjunct to treatment.



Xarelto 2,5 mg filmhúðaðar töflur

Þetta lyf er undir sérstök eftirlit til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfins komist fljótt og örugglega til skila. Tilkynta skal Lyfjastofnun um allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. **Virkt efni:** Rivaroxaban. **Ábendingar:** • Xarelto, gefið ásamt asetylísalísýsry einni sér eða asetylísalísýsry auk clopidogrels eða ticlopidins, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakökunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum eftir brátt kransæðahleikenni (acute coronary syndrome) með hákköðum lífmerkjum (biomarkers) fyrir hjartakvilla. • Xarelto, gefið ásamt asetylísalísýsry, er ætlað til fyrirbyggjandi meðferðar gegn blóðsega af völdum æðakökunar (atherothrombotic events) hjá fullorðnum sjúklingum með kransæðasjúkdóm (coronary artery disease) eða útslagæðakvilla með einkennum (symptomatic peripheral artery disease) í mikilli hættu á blóðþurrð. **Frábendingar:** • Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna. • Virk blæðing sem hefur klínísk þýðingu. • Áverk eða ástand þar sem talið er að hættu geti verið á mikilli blæðingu. Um getur verið að ræða sár sem er eða hefur nýlega verið í meltingarvegi, illkynja æxli þar sem mikil hættu er á blæðingu, nýlega áverka á heila eða mænu, nýlega aðgerð á heila, mænu eða auga, nýlega innankúpublæðing, þekkt áðahnúta í vélinda eða grun um slíkt, missmíði slag- og blááðatenginga, æðagúlp, eða mjög afbrigðilegar æðar í mænu eða heila. • Samhliða meðferð með öðrum segavarnarlyfum, t.d. ósundurgræindu (unfractionated) heparini, léttu (low molecular weight) heparini (enoxaparin, dalteparin o.s.frv.), heparin afleiðum (t.d. fondaparinux), segavarnarlyfum til inntöku (warfarin, dabigatran etexilat, apixaban o.s.frv.), nema við þær sérstöku aðstæður að verið sé að skipta um blóðþynningameðferð eða ef ósundurgræint heparin er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda öðrum aðallegg í miðlegri bláæð eða slagæð. • Meðferð samhliða blóðföguhemjandi lyfjum við bráðu kransæðahleikenni hjá sjúklingum sem áður hafa fengið heillaslag eða skammvinnu blóðþurrð í heila (TIA). • Samhliða meðferð við kransæðasjúkdóm eða útslagæðakvilla með asetylísalísýsry hjá sjúklingum með sögu um heillaslag með blæðingu eða ördrepi (lacunar stroke) eða einhverja tegund heillaslags innan síðasta mánaðar. • Lífransjúkdómur með blóðstorkuþrullunum og blæðingarhættu sem hefur klínísk þýðingu þar með talið hjá sjúklingum með skorpulífur af flokki Child Pugh B og C. • Meðgangna og brjóstgjafi. **Markaðsleyfshafi:** Bayer AG. **Heimild:** Júní 2021 í mars 2021 úr Samantekt á eiginleikum lyfs (janúar 2021). **Nálágast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþátttöku á vef Lyfjastofnunar, www.serlyfjaskra.is. Vinsamlegast kynnið ykkur fræðslufni ætlað læknum og sjúklingum áður en notkun lyfins hefst. Áhenda skal öllum sjúklingum öryggiskort áður en meðferð er hafin. Vinsamlegast hafið samband við umboðsaðila lyfins (cepharma hf.) í síma 540 8000 ef óskað er eftir fræðslufni fyrir lyfið.**

BAY210318



Eliquis (apixaban) 2,5 mg og 5 mg filmhúðaðar töflur.

Ábendingar: Eliquis 2,5 mg: Forvörn gegn bláæðasegareki (VTE) hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa gengist undir valfrjáls mjaðmarliðskipti eða hnélíðskipti. Eliquis 2,5 mg og 5 mg: Forvörn gegn heillaslagi og segareki í slagæð hjá fullorðnum sjúklingum með gáttatífi sem ekki tengist hjartalokusjúkdómum (non-valvular atrial fibrillation, NVAF) ásamt einum eða fleiri áhættuþáttum, svo sem sögu um heillaslag eða tímabundna blóðþurrð í heila (transient ischaemic attack, TIA), aldur ≥ 75 ára, háþrýsting, sykursýki eða hjartabilun með einkennum (NYHA flokkur ≥ II). Meðferð við segamyndun í djúplægum bláæðum (DVT) og lungnasegareki (PE), og forvörn gegn endurtækinni segamyndun í djúplægum bláæðum og lungnasegareki hjá fullorðnum. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna. Virk blæðing sem hefur klínísk þýðingu. Lífransjúkdómur sem fylgir blóðstorkuvilli og blæðingarhættu sem hefur klínísk þýðingu. Vefjaskemmdir eða kvillar ef það er talið vera áhættuþáttur fyrir verulegri blæðingarhættu, þar með talið nýlegur eða virkur sárásjúkdómur í meltingarvegi, illkynja æxli með mikilli blæðingarhættu, nýlegir áverka á heila eða mænu, nýleg skurðaðgerð á heila, mænu eða auga, nýleg innankúpublæðing, æðahnútar í vélinda eða grunur um slíkt, slagæða- og blááðatenging, æðagúlar eða meiriháttar óeðlilegar æðar í mænu eða heila. Samhliða meðferð með öðru segavarnarlyfum, t.d. ósundurgræint (unfractionated) heparin, létt (low molecular weight) heparin (enoxaparin, dalteparin, o.s.frv.), heparin afleiður (fondaparinux, o.s.frv.), segavarnarlyf til inntöku (warfarin, rivaroxaban, dabigatran, o.s.frv.), nema í þeim sérstöku tilvikum þegar skipt er um meðferð með segavarnarlyfum, ef ósundurgræint heparin er gefið í skömmtum sem duga til að viðhalda öðrum aðallegg í miðlegri bláæð eða slagæð eða þegar ósundurgræint heparin er gefið meðan á brennsluágerð með hjartaþræðingu vegna gáttatífs stendur.

Nálágast má upplýsingar um lyfið og samantekt á eiginleikum þess, fylgiseðil, verð og greiðsluþátttöku á vef Lyfjastofnunar – www.serlyfjaskra.is.

Markaðsleyfshafi: Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIF. Afgreiðslutilhögun: R. Greiðsluþátttaka: G. Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) dags. 11. janúar 2021. Sá sem ávarir lyfinu þarf að hafa kynnt sér fræðslufni (RMP) fyrir lyfið og tiltekið fræðslufni ætlað sjúklingum (öryggisspald fyrir sjúklinga) áður en notkun lyfins hefst. Ef óskað er eftir fræðslufni eða frekari upplýsingum má hafa samband við umboðsaðila: Icepharma hf., Lynghalsi 13, 110 Reykjavík, sími 540 8000.



Góðar nætur Betri dagar

Heiti lyfs: Slenyto 1 mg forbatöflur og 5 mg forbatöflur. Innihaldsálysing: Slenyto 1 mg og 5 mg forbatöflur. Hver forbatöfla inniheldur 1 mg eða 5 mg af melatóníni. Hjálparefni með þekktu virkun. Hvert forbatöfla inniheldur laktósóseinhýdrat sem samsvarar 8,32 mg eða 8,86 mg af laktósa. Sjá lísta yfir öll hjálparefni í SmPC. **Ábendingar:** Slenyto er ætlað til meðferðar við svefnleysi hjá börnum og unglingum á aldrinum 2-18 ára með rökun á einhverfjum og/öð Smith-Magenis hleikenni, þegar ráðstafanir í tengslum við svefnverjur hafa ekki dugað til. **Skammtar og lyfjagjöf:** Skammtar: Ráðlagður upphafsskammtur er 2 mg af Slenyto. Ef svörin er ófullnægjandi ætti að auka skammtinn í 5 mg, með hámarkskammtinum 10 mg. Slenyto á að taka einu sinni á dag, 0,5-1 klst. fyrir höftölm og með eða eftir mat. Upplýsingar liggja fyrir um allt að 2 ára meðferð. Fylgjast skal með sjúklingum með reglulegu millibili (m.k. 6 á mánaða frest) til að ganga úr skugga um að Slenyto sé ein heppilegasta meðferðin. Eftir o.m.k. 3 mánaða meðferð skal tekið tillit til meðferðarhrifna og þriggja að stöðva meðferð ef engin klínískt mikilvæg meðferðarhrif hafa komið fram. Ef minni meðferðarhrif komu frá eftir títur í stærri skammt skal sá sem ávarir lyfinu fyrst þriggja að lækka skammtinn áður en ákvörðun er tekin um að hætta övæg meðferð. Ef gleymist að taka töflu getur sjúklingurinn tekið hana áður en hann fer að sofa um kvöldið, en eftir þann tíma skal ekki taka öðru töflu fyrir en komið er að næsta dæðaða. Sérstakir háþor: Skert nýrnastarfsemi: Áhrif skertar nýrnastarfsemi á hvaða stigi sem er á lyfjahlíf melatóníns hafa ekki verið rannsökuð. Gæta skal varðar þegar melatónín er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Skert lífrastarfsemi: Engin reynsla er af notkun melatóníns hjá sjúklingum með skerta lífrastarfsemi. Því er ekki mátt með notkun melatóníns hjá sjúklingum með skerta lífrastarfsemi. Sjá SmPC. Börn (yngrir en 2 ára) Notkun melatóníns á ekki við hjá börnum á aldrinum 0 til 2 ára til meðferðar við svefnleysi. Lyfjagjöf: Til inntöku. Töflurnar á að gleypa heilar. Töflurnar á ekki að brjóta, mylja eða tryggja vegna þess að þá tapu þær forðalosunareiginleikum sínum. Töflurnar er haegt að setja í mat svo sem jógúrt, oppetsinsusafa eða rjómsól til að auðveldaða kyngingu og bæta meðferðarhrifni. Sé töflurnar blandað í mat eða drykk skal taka þær strax og ekki geyma blönduna. **Frábendingar:** Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna. Samtalin eru upp í SmPC. **Upplýsingar um aukaverkanir, millivirkni, varnaraðorð og önnur mikilvæg atriði má nálgast í sérlyfjaskrá – www.serlyfjaskra.is. Dagsetning síðustu samantektar um eiginleika lyfins (SPC) 20. september 2018. Athugið að textinn er stytur. Sjá nánar undir upplýsingar á vef síðunnar www.serlyfjaskra.is. Þökkveitingar og verð í ágúst 2020: 1 mg á 0 stk kr. 416, 5 mg á 30 stk kr. 1304. **Ávarnarheimild og afgreiðsluflokkur:** R 0. **Greiðsluþátttaka:** 0. **Markaðsleyfshafi:** RAD Neurim Pharmaceuticals EEC SARL. **Umboðsaðili á Íslandi:** Williams & Hollis ehf, Reykjavíkvegur 62, 220 Hafnarfjörð, Sími: 527-0400, www.w.h. Nánari upplýsingar um lyfið fást hjá Markaðsleyfshafa.**

