

Fampridin forbedrer gangen ved multipel sklerose

Henrik Kahr Mathiesen & Per Soelberg Sørensen

STATUSARTIKEL

Dansk Multipel Sclerose Center, Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2015;177:V06130416

Multipel sklerose (MS) er en kronisk, neurologisk sygdom, der kan ramme alle dele af centralnervesystemet og give symptomer i form af synstab, lammelser, spasticitet, føleforstyrrelser, nedsat blære- og tarmfunktion samt kognitive problemer. Forløbet kan variere fra helt benigne tilfælde med få anfald til fulminante forløb med svær invaliditet eller tidlig død. Hovedparten af patienterne har et attackvist forløb med hel eller delvis remission imellem attackerne for i de fleste tilfælde efter 10-15 år at gå over i en progressiv fase med gradvis forværring uafhængigt af anfald, der aftager i hyppighed, for senere helt at ophøre.

Uanset om sygdommen er attackvist eller primær eller sekundær progressiv, vil der oftest være gangforstyrrelser, der varierer fra lette udtrætningsfænomener til svære invaliderende handicap med ophævet gang- og standfunktion.

Fampridin er en tablettbehandling, der kan bedre gangfunktionen hos en del af patienterne med MS.

I januar 2011 sagde det europæiske lægemiddelagentur EMA nej til, at fampridin (Fampyra) kunne markedsføres i Europa, da man på det tidspunkt ikke mente, at behandlingens effekt stod mål med forekomsten af bivirkninger. Alvorlige bivirkninger er imidlertid sjældne, og efter fornyede ekspertvurderinger gav EMA en »betinget« markedsføringsgodkendelse, der blev godkendt af Europa-Kommissionen i juli 2011. Betingelsen var, at der blev iværk-

sat studier til nærmere belysning af effekt og sikkerhed. Biogen Idec Limited, der er indehaver af markedsføringstilladelsen, stod for iværksættelsen af disse studier, men resultaterne foreligger endnu ikke. I november 2011 blev lægemidlet markedsført i Danmark og kan ordineres af speciallæger i neurologi. Efterfølgende kan der på baggrund af dokumenteret effekt (forbedret gangtest, Timed 25 Foot Walk (T25FW)) og patientens subjektive vurdering søges om enkelttilskud og kronikertilskud. Behandlingen kan foregå på hospitalsafdelinger og kan desuden varetages af privatpraktiserende neurologer, hvilket har betydning, da en del af de patienter, der opfylder betingelserne for behandlingen, ikke følges i hospitalssektoren.

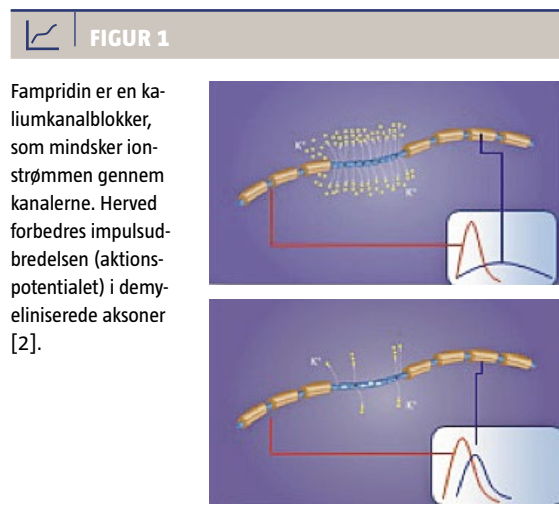
I januar 2013 blev der af Fagudvalget for Symptombehandling ved Multipel Sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) udarbejdet en behandlingsvejledning for symptomlindrende behandling af MS med fampridin. RADS er et udvalg, der er nedsat af Danske Regioner med henblik på at sikre national konsensus om behandling med lægemidler inden for sygehussektoren. Fagudvalget vurderede, at fampridin medfører en beskedent, men klinisk relevant forbedring i T25FW hos en mindre del af patienterne, som har MS og Expanded Disability Status Scale (EDSS) på 4-7, samt en klinisk meningsfuld moderat forbedring i patienternes funktionsniveau, målt med 12-item MS Walking Scale (MSWS-12). Bivirkninger forekommer ofte, men er generelt lette til moderate. Kvaliteten af den foreliggende evidens er generelt høj [1].

Denne artikel er baseret på litteraturgennemgang, produktresumé for Fampyra og behandlingsvejledningen fra RADS.

VIKRNINGSMEKANISME OG DOSERING

Fampridin er en kaliumkanalblokker. Ionstrømmen i kaliumkanalerne reduceres, hvorved depolariseringen forlænges, og derved forstærkes dannelsen af aktionspotentialer i demyeliniserede aksoner og nerveledningen i centralnervesystemet forbedres (Figur 1) [2].

Anvendelsen af depotformuleringer har ført til reduktion i forekomsten af bivirkninger. Den anbefalede dosis er 10 mg × 2 dagligt med 12 timers mellemrum, og fampridin bør ikke tages hyppigere eller i



højere doser. Tabletterne skal synkes hele og må ikke deles, knuses, opløses, suttes eller tygges, da dette fremmer optagelsen og øger risikoen for alvorlige bivirkninger.

Når ikke alle patienter med MS oplever en bedring af gangfunktionen ved behandling med fampridin, kan det skyldes, at gangfunktionen ikke kun er betinget af impulsledningen i de motoriske neuroner, men er et samspil mellem mange systemer. Gangbesvær kan således også skyldes dårlig koordination og balance samt dårligt syn [1]. Endelig kan der forekomme MS-forandringer, der er domineret af neurontab snarere end demyelinisering.

KLINISKE FORSØG

Effekten og sikkerhed ved anvendelse af fampridin er testet i en dobbeltblindet fase II-undersøgelse med 206 patienter, der fik 10 mg, 15 mg eller 20 mg 2 × dagligt eller placebo i 15 uger [3].

Den primære effektparameter var forbedring i ganghastigheden målt med T25FW. Der var ingen signifikante forskelle mellem nogen af behandlingsgrupperne eller placebogruppen. Ved post hoc-data-analyse fandt man, at en undergruppe af patienter (respondere) i den behandlede periode havde en højere ganghastighed, hvis de fik behandling, end hvis de ikke fik nogen. Der var signifikant flere respondere blandt de patienter, der fik fampridin, end blandt dem, der fik placebo (36,7% vs. 8,5%) [3].

I dette studie konkluderede man, at en mindre del af patienter, som har MS og bliver behandlet med fampridin, vil opnå en forbedret gangfunktion (være respondere). På grund af det bedste forhold mellem bivirkninger og effekt blev 10 mg × 2 dagligt valgt til videre studier.

Der er publiceret to randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede fase III-studier af fampridins effekt [4, 5]. De fleste af patienterne i disse studier fik immunmodulerende behandling. Dosis var 10 mg × 2 dagligt. Det primære endepunkt var forbedring af ganghastigheden målt ved T25FW.

En responder på behandling blev defineret som en person, der konsistent havde hurtigere ganghastighed ved mindst tre ud af fire forsøg i den dobbeltblindede periode sammenlignet med bedste ganghastighed ubehandlet.

I den ene undersøgelse forbedredes gangfunktionen hos 34,8% af i alt 229 behandlede patienter mod 8,3% af 72 placebobehandlede patienter, $p < 0,001$ [4]. I den anden undersøgelse forbedredes gangfunktionen hos 42,9% af i alt 120 behandlede patienter mod 9,3% af 119 placebobehandlede patienter, $p < 0,001$ [5]. Patienter, der responderede på fampridin, øgede deres ganghastighed med ca. 25%, og forbed-



FAKTABOKS

Fampridin kan afprøves, hvis patienten: 1) er voksen, 2) har attackvis, primær eller sekundær progressiv multipel sklerose, 3) er i stabil medicinering, 4) er uden for attack, 5) har gangbesvær eller 6) har Expanded Disability Status Scale 4-7 (lukket interval). Behandlingen skal initieres med en tougers testperiode.

Der udføres gangtest (Timed 25 Foot Walk (T25FW)) før behandlingsstart (to forsøg – bedste resultat er udgangsværdien), og patienten udfylder et spørgeskema 12-item-MS Walking Scale (MSWS-12).

Effekten vurderes efter to ugers behandling, hvor patienten igen udfører T25FW to gange. Succes defineres som en forbedring på mindst 20% på det hurtigste forsøg i forhold til udgangsværdien. MSWS-12 gentages ligeledes, og her er kravet en forbedring i form af et fald i scoren på mindst 4.

Hvis der er sufficient respons på begge skalaer, kan behandlingen fortsætte. Er ændringerne på de to skalaer ikke sufficente, seponeres behandlingen.

Hvis der kun er sufficient respons på enten T25FW eller MSWS-12, kan patienten fortsætte i behandlingen, hvis lægen og patienten i samråd vurderer, at der er en markant forbedring på den daglige livsførelse, idet forstærket nerveledning muligvis også kan føre til forbedring i andre funktioner såsom muskelstyrke, kognition, træthed, spasticitet, syn og armfunktion – og at disse ikke vil afspejles i T25FW eller MSWS-12.

Monitorering af fortsat effekt testes årligt med T25FW og MSWS-12 og vurdering af effekten på den daglige livsførelse. Er der set forværring i disse parametre, skal behandlingseffekten revurderes efter et behandlingsstop på to uger. Herefter vurderes patienten igen med T25FW, MSWS-12 og egenvurdering. Forværres patientens tilstand, kan behandlingen genoptages. Er testresultaterne uændrede (eller bedrede), seponeres behandlingen.

ringen viste sig hurtigt efter behandlingsstart (inden for få uger).

Den hyppigst forekommende bivirkning var urinsvejsinfektion, der sås hos op mod 12% af de behandlede patienter. Øvrige bivirkninger var søvnløshed, angst, balanceforstyrrelser, svimmelhed, paræstiesier, rysten, hovedpine, slaphed, dyspnø, svælgsmerter, kvalme, opkastninger, forstoppelse, fordøjelsesbesvær og rygsmerter. I sjældnere tilfælde sås der epileptiske anfald, der kan kræve behandling med benzodiazepin, phenytoin eller anden anfaldsbehandling.

Fampridin påvirker i moderat grad evnen til at betjene maskiner og føre motorkøretøj på grund af risikoen for svimmelhed. Der er ikke noget generelt kørselsforbud, men patienterne bør ikke køre, hvis de føler sig påvirkede af fampridin.

For at imødekomme EMA's krav planlægges der flere undersøgelser til yderligere belysning af sikkerhed og effekt, herunder effekterne på livskvalitet samt den sociale og beskæftigelsesmæssige situation. Resultaterne af disse undersøgelser kan få betydning for den endelige markedsføring i Danmark og resten af Europa. I USA, har et tilsvarende middel (Ampyra) været godkendt siden april 2010.

ANVENDELSE AF FAMPRIDIN

Fampridin er indiceret til forbedring af gangen hos

TABEL 1

12-item MS Walking Scale. Der stilles 12 spørgsmål om begrænsninger, som patienten har oplevet i sin gangfunktion som følge af multipel sklerose (MS) inden for de seneste to uger. Der beregnes en modificeret score = $100 \times (\text{sum} - 12)/48$. Modificeret efter [6].

Inden for de seneste to uger, hvor meget har din MS		Slet ikke	Lidt	Moderat	Ret meget	Ekstremt meget
1	Begrænset din evne til at gå?	1	2	3	4	5
2	Begrænset din evne til at løbe?	1	2	3	4	5
3	Begrænset din evne til at gå på trapper?	1	2	3	4	5
4	Vanskeliggjort det for dig at stå op og udføre opgaver?	1	2	3	4	5
5	Begrænset din balance, når du går eller står?	1	2	3	4	5
6	Begrænset din gangdistance?	1	2	3	4	5
7	Øget de anstrengelser, der skal til for at gå?	1	2	3	4	5
8	Gjort det nødvendigt at støtte dig til noget, når du går indendørs?	1	2	3	4	5
9	Gjort det nødvendigt at støtte dig til noget, når du går udendørs?	1	2	3	4	5
10	Nedsat din ganghastighed?	1	2	3	4	5
11	Haft indflydelse på hvor jævn din gang er?	1	2	3	4	5
12	Fået dig til at skulle koncentrere dig om at gå?	1	2	3	4	5

voksne patienter, der har MS og er gangbesværede (EDSS 4-7). Behandlingen skal forstås af speciallæger i neurologi med særligt kendskab til MS og bør initieres med en to-ugers behandlingsperiode, hvorefter effekten vurderes med en gangtest (T25FW). Hvis der i denne periode ikke kan dokumenteres nogen effekt, bør behandlingen ikke fortsættes. Ligeledes bør behandlingen stoppe, når/hvis patienterne ikke oplever nogen fordele ved den. Lægemedelstyrelsen har ved bevilling af enkelttilskud lagt vægt på, at der sås effekt både på gangtesten og i form af subjektive forbedringer på patienternes daglige aktivitetsniveau. RADS foreslår, at effekten ligeledes dokumenteres med et spørgeskema til patienterne (dansk udgave af MSWS-12) (Tabel 1).

Fampridin er kontraindiceret ved overfølsomhed over for fampridin/4-aminopyridin og ved samtidig anvendelse af andre lægemidler med samme indholdsstof. Epileptiske anfald i anamnesen, nyreinsufficiens i enhver grad (kreatinin-clearance < 80 ml/min) og samtidig brug af andre lægemidler, som hæmmer kationstransporter 2, for eksempel cimetid, er også kontraindikationer. Fampridin bør kun anvendes med forsigtighed sammen med lægemidler, der er substrater for kationstransporter 2, for eksempel carvedilol, propranolol og metformin.

Endelig bør fampridin administreres med forsigtighed hos patienter med hjerterytmeforstyrrelser og ledningsforstyrrelser, idet der er fare for overdoserings symptomer, da der kun foreligger få data om sikkerheden for disse patienter.

Behandling med fampridin øger risikoen for epileptiske anfald og bør anvendes med forsigtighed ved tilstedeværelsen af faktorer, der sænker tærsklen for anfald, og behandlingen bør seponeres hos patienter, der får anfald under behandlingen.

Fampridin udskilles uændret og primært gennem nyrerne, og nyrefunktionen bør undersøges inden behandlingsstart og monitoreres under behandlingen.

Der ses en øget forekomst af svimmelhed og balanceforstyrrelser i de første 4-8 uger af behandlingen. Dette kan resultere i fald, og patienter, der benytter ganghjælpemidler, bør eventuelt fortsætte med brugen af disse hjælpemidler.

Fampridin kan anvendes samtidig med interferonbeta, glatirameracetat og natalizumab, men der savnes erfaring med samtidig behandling med andre immunmodulerende eller immunsupprimerende behandlinger – herunder fingolimod. Det anbefales, at man ikke påbegynder behandling med fingolimod samtidig med fampridin på grund af mulige kardiologiske bivirkninger i startfasen.

Der er ingen data om brugen af fampridin hos gravide patienter, men i dyreforsøg har man påvist reproduktiv toksicitet, og fampridin bør undgås under graviditet. Det er uvist, om fampridin udskilles i modermælk, hvorfor behandling ikke kan anbefales under amning.

Den fysiske og psykiske byrde i forbindelse med forringet gangfunktion har en negativ indvirkning på arbejdsevne og livskvalitet for patienter med MS. En bedring i gangfunktionen vil kunne føre til forbedret livskvalitet for disse patienter og mindsket økonomisk byrde for samfundet.

Det skønnes, at der i Danmark er 4.000 patienter, der har MS og opfylder kriterierne for at forsøge behandling med fampridin. Det vides ikke, hvor mange der måtte ønske at afprøve behandlingen, men det skønnes at 5-20%, svarende til 200-800, vil ønske dette inden for det første år.

Af disse skønnes 25% at opfylde kriterierne for – og selv ønske – fortsat behandling.

KONKLUSION

Fampridin er en ny tabletbehandling til forbedring af gangfunktionen hos patienter med MS, uanset hvordan sygdommen forløber. Effekten er beskeden til moderat, idet ca. 40% af patienterne får en forøget ganghastighed på 25% over en gangdistance på godt 7,5 m (T25FW). Der er givet betinget markedsføringstilladelse, og studier er iværksat til yderligere belysning af sikkerhed og effekt.

Behandlingen er relativt kostbar: ca. 50.000 kr. årligt pr. patient i medicinudgifter og øgede resurser til personale på hospitalsafdelingerne, men dette bør sammenholdes med en eventuel mindre belastning af sundhedsvæsenet og ikke mindst effekten på patienternes livskvalitet. Fampridin er et vigtigt nyt lægemiddel, men der kræves en vurdering af effekten hos den enkelte patient, idet det kun er en del af patienterne med MS og gangbesvær, der har gavn af præparatet. Hvis anbefalingerne fra RADS overholdes, er dette en klinisk relevant anvendelse af præparatet.

KORRESPONDANCE: Henrik Kahr Mathiesen, Neurologisk Klinik, Dansk Multipel Sklerose Center, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø, E-mail: hkm@rh.dk

ANTAGET: 9. september 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 13. januar 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Fagudvalget for Symptombehandling ved Multipel Sklerose under Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for symptomlindrende behandling af multipel sklerose med fampridin (24. jan 2013). Behandlingsvejledning for symptomlindrende behandling af multipel sklerose med fampridin (24. jan 2013). www.regioner.dk/Sundhed/Medicin/Radet+for+Anvendelse+af+Dyr+Sygehusmedicin+RADS/Behandlingsvejledninger.aspx
2. Jensen HB, Stenager E, Ravnborg MH. Aminopyridiner til symptomatisk behandling af multipel sklerose. *Ugeskr Læger* 2011;173:3259-63.
3. Goodman AD, Brown TR, Cohen JA et al. Dose comparison trial of sustained-release fampridine in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1134-41.
4. 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.
5. 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.
6. 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.



Det nye nummer af Danish Medical Journal er nu tilgængeligt på nettet: www.danmedj.dk

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Journal og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Original articles

1. Acceptable effect of multimodal analgesic treatment after a Bascom cleft lift operation. *Saphana Jassim Mohamed, Billy Bjarne Kristensen, Lars Lindgaard et al*
2. A follow-up urine sample has limited value after treatment for urinary tract infection in children. *Rebekka Lytzen, Kristine Kaalund-Jørgensen, Akhlaq Ahmed et al*
3. Epidemiology of cerebral palsy in Southern Denmark. *Christina Frøslev-Friis, Ulrike Dunkhase-Heinl, Johnny Dohn Holmgren Andersen et al*
4. Low success rate of salvage surgery for testicular torsion in newborns. *Rie Jensen, Mark Ellebæk, Lars Rasmussen et al*
5. Positive experience with intrathecal baclofen treatment in children with severe cerebral palsy. *Tinett Martesen Overgård, Lars Kjærsgaard-Hansen, Morten Søre et al*

6. Rehabilitation of Danish veterans with spinal cord injuries during international missions. *Nicolaj Jersild Holm, Bodil Bjørnshave Noe, Dorte Dahl Hoffmann et al*
7. Watchful waiting versus colorectal resection after polypectomy for malignant colorectal polyps. *Katarina Levic, Monica Kjør, Orhan Bulut et al*

Clinical guideline

1. Colonoscopy surveillance for dysplasia and colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Claus Aalykke, Michael Dam Jensen, Jan Falborg Fallingborg et al*

PhD thesis

1. Development, validation and implementation of an in vitro model for the study of metabolic and immune function in normal and inflamed human colonic epithelium. *Gitte Pedersen*