

Avaliação Preliminar da Fampridina na Esclerose Múltipla: Para Além da Velocidade da Marcha

Preliminary Evaluation of Fampridine in Multiple Sclerosis: Beyond the Gait Speed

Jonathan Rios⁽¹⁾ | José Luís Coelho⁽¹⁾ | Sara Estrela Rego⁽¹⁾ | Eduarda Afonso⁽¹⁾

Resumo

Introdução: É objetivo do estudo a avaliação do impacto da fampridina na velocidade da marcha, equilíbrio e percepção da capacidade de marcha em doentes com esclerose múltipla.

Material e Métodos: Estudo prospetivo, aberto, não controlado e não randomizado, em doentes com esclerose múltipla e escala Expandida do Estado de Incapacidade (EDSS) entre 4,0-7,0 sob tratamento com fampridina. Foram usados para a avaliação do impacto da fampridina: *Multiple Sclerosis Walking scale 12 (MSWS-12)*, *Timed 25-Foot Walk (T25FW)*, *Timed Up and Go (TUG)* e escala de Equilíbrio de Berg (EEB). A análise estatística foi efetuada com um nível de significância estatística de $p < 0,05$.

Resultados: Um total de 15 doentes (88,24%) foram considerados respondedores. A melhoria do equilíbrio, velocidade da marcha e percepção da capacidade para a marcha foi estatisticamente significativa com melhoria média de 19,08% ($\pm 31,11$) no T25FW ($p = 0,022$), 19,20% ($\pm 26,13$) na EEB ($p = 0,012$), 35,97% ($\pm 34,93$) no TUG ($p = 0,022$) e 12,99% ($\pm 12,90$) na MSWS-12 ($p = 0,016$). Há uma correlação forte e estatisticamente significativa entre TUG e T25FW ($r = 0,668$, $p = 0,017$).

Conclusão: Os resultados preliminares mostram a potencialidade da fampridina na melhoria da velocidade da marcha, equilíbrio e percepção da capacidade de marcha em doentes com esclerose múltipla. São necessários estudos para caracterizar os preditores de eficácia de resposta e avaliar o potencial do fármaco noutras áreas funcionais.

Palavras-chave: Equilíbrio; Esclerose Múltipla; Fampridina; Marcha.

Abstract

Introduction: The purpose of this study is to assess the impact of fampridine on walking, balance and perception of walking capacity in multiple sclerosis patients.

Material and Methods: Prospective, open-label, non-controlled and non-randomized study on multiple sclerosis patients with an Expanded Disability Status scale (EDSS) between 4 and 7, treated with fampridine. For the evaluation of the impact of fampridine were used: *Multiple Sclerosis Walking scale 12 (MSWS-12)*, *Timed 25-Foot Walk (T25FW)*, *Timed Up and Go (TUG)* and Berg scale. The results were statistically analysed with statistical significance set to $p < 0.05$.

Results: A total of 15 patients (88.24%) were considered responders. The improvement in balance, gait velocity and perception on walking capacity were statistically significant with mean value of 19.08% (± 31.11) on T25FW ($p = 0.022$), 19.20% (± 26.13) on BBS ($p = 0.012$), 35.97% (± 34.93) on TUG ($p = 0.022$) and 12.99% (± 12.90) on MSWS-12 ($p = 0.016$). This study showed a strong and statistically significant correlation between TUG and T25FW ($r = 0.668$, $p = 0.017$).

(1) Serviço de Medicina Física e de Reabilitação do Centro Hospitalar do Algarve - Unidade de Faro, Faro, Portugal
Autor correspondente: Jonathan Rios. jonathan.s.rios.6@gmail.com. R. Leão Penedo, 8000-386 Faro, Portugal
Data de submissão: julho de 2017
Data de aceitação: novembro de 2017

Conclusion: *The preliminary results show fampridine potential for gait, balance improving and improvement on perception of walking capacity. Further research is needed to identify and characterize predictors of responsiveness and evaluate other potential functional outcomes.*

Keywords: *Fampridine; Gait; Multiple Sclerosis; Postural Balance.*

Introdução:

A esclerose múltipla (EM) é uma das doenças neurológicas progressivas mais frequentes, geralmente com início na quarta década de vida, com grande impacto a nível funcional, social e económico pela longevidade dos doentes e necessidade de tratamento a longo termo.^{1,2} Apesar da sua etiologia não estar completamente esclarecida, a desmielinização inflamatória das fibras nervosas do sistema nervoso central (SNC) é reconhecida como fator patológico determinante.^{1,2} A desmielinização, principal causadora de atrasos na condução nervosa, e posterior degenerescência neuronal, estão associados à sintomatologia e incapacidades manifestadas pelos doentes com EM.³

A incapacidade para a marcha, um marco clínico importante, é considerado um indicador primário de progressão da doença.¹ No entanto, entre outros fatores, a função do membro superior e destreza manual, o equilíbrio e a cognição podem também estar sujeitos a alterações importantes durante a sua evolução,⁴ aumentando o nível de incapacidade individual e a necessidade de cuidados de saúde e de cuidadores, com impacto negativo a nível social e económico.^{5,6}

A fampridina (com a libertação prolongada em forma de 4-aminopiridina) é um bloqueador dos canais de potássio de alta voltagem, com capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica, que inibe o efluxo dos iões de potássio, promovendo, por um lado, uma melhoria da condução dos potenciais de ação e da transmissão sináptica e neuromuscular dos neurónios desmielinizados⁷⁻¹⁰ e, por outro, um possível efeito imunomodulador nas células imunes envolvidas na patogénese da EM.¹¹

A fampridina está aprovada para o tratamento de doentes com EM e alterações da capacidade para a marcha, ou seja, para doentes com uma pontuação entre 4 e 7 na *Expanded Disability Status scale* (EDSS).⁷ Estudos têm revelado um aumento substancial da capacidade para a marcha com o uso do fármaco, tanto a nível funcional como a nível subjetivo, em doentes considerados respondedores, normalmente definido como uma melhoria de 15% a 25% na escala *Timed 25-Foot Walk* (T25FW).¹²⁻¹⁴ Dependendo das características destes estudos, 30% a 74% são considerados respondedores.¹²⁻¹⁴ Além do mais, verificaram-se

aumentos médios entre 35% e 42,9% na escala *Timed 25-Foot Walk* (T25FW), associados a uma melhoria da avaliação subjetiva do doente na escala *Multiple Sclerosis Walking scale* (MSWS).¹²⁻¹⁵ Para além desta eficácia no primeiro mês de tratamento (curto termo), outros estudos mostraram o benefício da utilização da fampridina após os 6 meses de tratamento (longo termo) na velocidade da marcha.^{16,17} Por outro lado, tem sido estudado o efeito do fármaco noutras limitações dos doentes com EM – fadiga, equilíbrio, destreza manual, cognição e qualidade de vida – embora com resultados discordantes.^{14,15,18-20}

A EM, pelas limitações físicas, cognitivas e sociais que acarreta, é uma patologia com grande impacto a nível funcional, que requer uma abordagem e intervenção multidisciplinar, com necessidade de recursos e estratégias terapêuticas disponibilizadas pela Medicina Física e de Reabilitação (MFR), com o objetivo de promover ganhos funcionais, no sentido de diminuir a restrição à participação, e o consequente aumento da qualidade de vida.²¹

Os autores do estudo propõem-se a avaliar o impacto da fampridina em doentes com esclerose múltipla (EM), caracterizando-o em termos de: i) Capacidade para a marcha; ii) Equilíbrio; iii) Avaliação subjetiva do doente em relação ao seu desempenho na marcha.

Material e Métodos

Este é um estudo clínico prospetivo, unicêntrico, aberto, não-controlado e não randomizado, com a duração de 12 meses, que inclui os doentes com diagnóstico definitivo de EM (segundo os Critérios de McDonald),²² e com alterações do padrão de marcha (avaliado de acordo com a EDSS, com pontuação entre 4 e 7). São critérios de exclusão do estudo: idade inferior a 18 anos, história de surto nos 60 dias prévios ao início da terapêutica, início da toma da medicação previamente à avaliação ou alguma contra-indicação para a administração do fármaco (doença renal crónica ou história conhecida de epilepsia).

No estudo, é utilizado o tratamento com comprimidos de fampridina de 10 mg de 12 em 12 horas, sendo os doentes avaliados previamente ao início do tratamento (D0) e após duas semanas (D14), onde é avaliada a resposta ao fármaco. É definido como respondedor, a presença de resposta positiva em pelo menos uma das

escalas objetivas, associada a uma melhoria da percepção subjetiva do doente. A resposta positiva foi definida como qualquer evolução favorável verificada nas escalas de avaliação aplicadas. Nos doentes respondedores é prosseguido o tratamento e são realizadas novas avaliações no primeiro mês (M1), terceiro mês (M3), sexto mês (M6) e um ano (M12). Durante o estudo, os doentes mantiveram o tratamento prévio para a EM (medicamentoso e de reabilitação) e a avaliação é efetuada no mesmo período do dia. Na situação de reação adversa grave, intercorrência de doença aguda ou agudização da doença de base, o doente é automaticamente excluído.

No presente estudo são usadas como medidas de avaliação dos doentes as seguintes escalas: para a avaliação da marcha o teste *Timed 25-Foot Walk* (T25FW), segundo as instruções usadas no *Multiple Sclerosis Functional Composite* (MSFC); para avaliação do equilíbrio a escala de Equilíbrio de Berg (EEB); para avaliação do equilíbrio e marcha o teste *Timed Up & Go* (TUG); para avaliação subjetiva do impacto da EM na capacidade de marcha do doente a *Multiple Sclerosis Walking scale* (MSWS-12). Os dados recolhidos foram tratados estatisticamente com o uso do programa *Statistical Package for Social Sciences, version 20.0* (SPSS) para o Windows®. O teste Shapiro-Wilk, quando necessário, é utilizado para avaliação da distribuição dos dados. Para a análise comparativa dos dados nos diferentes tempos de avaliação é utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon ou, em alternativa, o teste não paramétrico teste de Sinais (somente para a comparação no teste T25FW). Para verificar a relação entre a avaliação objetiva e subjetiva da marcha é usado o coeficiente de correlação de Pearson. O limite de significância estatística é definido por $p < 0,05$.

No presente trabalho, serão apresentados os resultados preliminares referentes aos primeiros 6 meses de avaliação e *follow-up* dos doentes.

Resultados:

Na Fig. 1 é apresentado o seguimento efetuado a todos os doentes e explicado o motivo de exclusão do estudo. Num total de 20 doentes que cumpriam os critérios de inclusão, 17 foram integrados na avaliação para a eficácia da fampridina. A análise descritiva dos dados epidemiológicos da amostra revela uma média da idade de 49,18 ($\pm 9,06$) anos, sendo sete doentes do sexo masculino (41,18%) e 10 doentes do sexo feminino (58,83%), com uma duração média da doença de 15,18 ($\pm 9,19$) anos. Os doentes apresentam uma mediana de EDSS de 6 (1,3) e em relação ao tipo de EM, 6 (35,29%) doentes tinham forma primariamente progressiva e 11 doentes (64,71%) forma secundariamente progressiva. Um total de 15 doentes (88,24%) foi considerado respondedor.

Na Tabela 1 apresentam-se os resultados do impacto da utilização da fampridina em doentes com EM respondedores ao fármaco nos diferentes testes usados. Na avaliação do T25FW (Tabela 1, Fig. 2) existe um aumento da velocidade da marcha, com redução do tempo utilizado para cumprir o teste, desde D14 e ao longo dos 6 meses de avaliação, com uma percentagem média de melhoria em M6 de 19,08% ($\pm 31,11$), tendo este valor significância estatística ($p=0,022$). Na avaliação do impacto da fampridina no equilíbrio dos doentes com EM e respondedores à fampridina, verifica-se um aumento da pontuação na EEB (Tabela 1, Fig. 3) desde D14 e ao longo dos 6 meses de avaliação, com uma percentagem média de melhoria 19,20% ($\pm 26,13$), sendo este valor estatisticamente significativo ($p = 0,012$). Relativamente à avaliação conjunta do equilíbrio e eficácia da marcha, verifica-se uma redução do tempo utilizado para cumprir o teste TUG (Fig. 4), desde D14 e ao longo dos 6 meses, com uma percentagem média de melhoria em M6 de 35,97% ($\pm 34,93$), tendo este valor significância estatística ($p = 0,022$). Na avaliação subjetiva do impacto fampridina

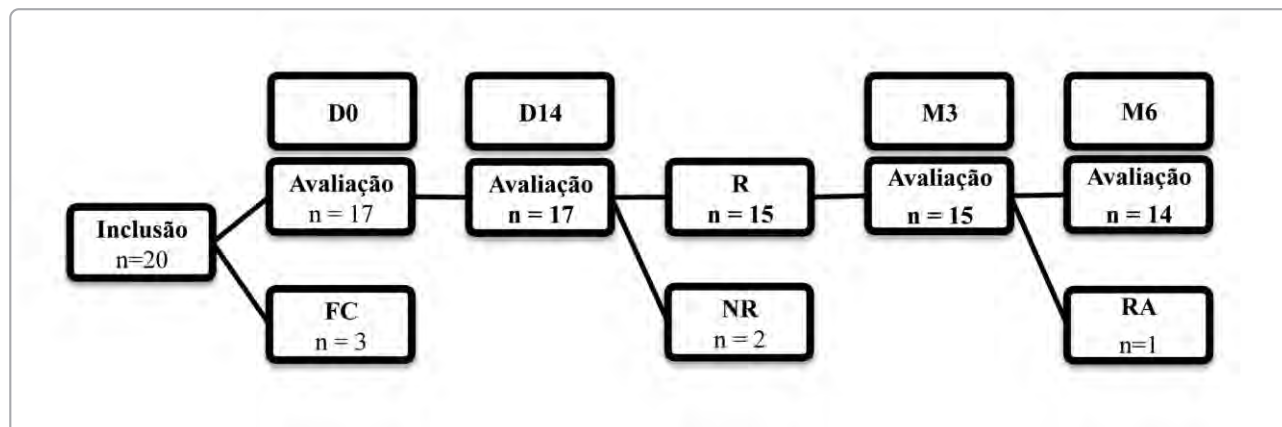
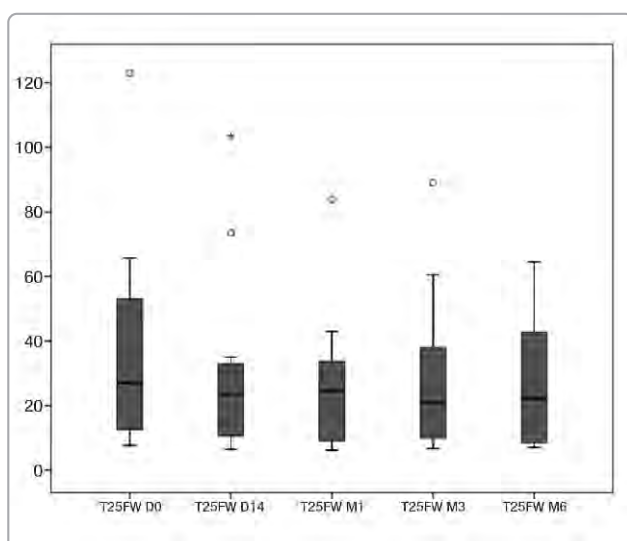
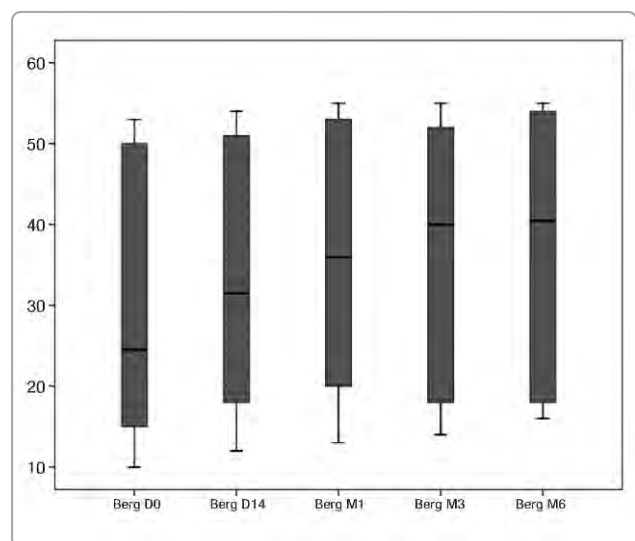


Figure 1 - Seleção, avaliação e seguimento dos doentes. FC - falta de comparância; NR - não-respondedor; R - respondedor; RA - reação adversa

Table 1: Análise descritiva e impacto funcional da utilização da fampridina na esclerose múltipla.

		T25FW (s)	Berg (pontuação)	TUG (s)	MSWS-12
D0	<i>Média (DP)</i>	35,36 (\pm 30,46)	30,47 (\pm 16,41)	60,99 (\pm 44,89)	48,13 (\pm 7,48)
	<i>Mediana (AIQ)</i>	26,94 (115,34)	27,00 (43)	50,03 (139,60)	47,00 (27)
D14	<i>Média (DP)</i>	31,53 (\pm 28,32)	31,00 (\pm 16,78)	41,49 (\pm 31,98)	39,50 (\pm 11,62)
	<i>Mediana (AIQ)</i>	24,91 (97,06)	31,50 (46)	34,96 (110,87)	39,00 (39)
	<i>Melhoria (%)</i>	12,16 (\pm 19,98)	5,44 (\pm 15,77)	30,84 (\pm 20,02)	16,27 (\pm 17,25)
	Valor p	p = 0,180	p = 0,063	p = 0,002	p = 0,007
M1	<i>Média (DP)</i>	27,87 (\pm 22,51)	34,07 (\pm 16,68)	39,00 (\pm 26,71)	40,67 (\pm 8,92)
	<i>Mediana (AIQ)</i>	24,67 (77,73)	40,00 (44)	39,37 (92,47)	39 (32)
	<i>Melhoria (%)</i>	27,76 (\pm 17,76)	14,68 (\pm 17,52)	31,90 (\pm 17,82)	15,64 (\pm 12,35)
	Valor p	p = 0,035	p = 0,002	p = 0,007	p = 0,001
M3	<i>Média (DP)</i>	29,49 (\pm 24,52)	36,43 (\pm 16,67)	40,12 (\pm 30,08)	40,50 (\pm 8,48)
	<i>Mediana (AIQ)</i>	23,85 (82,39)	43,50 (45)	31,96 (83,72)	42,00 (26)
	<i>Melhoria (%)</i>	12,28 (\pm 24,81)	16,86 (\pm 23,31)	35,97 (\pm 34,93)	16,10 (\pm 11,24)
	Valor p	p = 0,180	p = 0,007	p < 0,001	p = 0,001
M6	<i>Média (DP)</i>	25,58 (\pm 18,57)	35,75 (\pm 18,95)	31,38 (\pm 26,39)	42,54 (\pm 9,42)
	<i>Mediana (AIQ)</i>	22,30 (57,51)	40,50 (47)	20,25 (83,72)	46,00 (36)
	<i>Melhoria (%)</i>	19,08 (\pm 31,11)	19,20 (\pm 26,13)	35,97 (\pm 34,93)	12,99 (\pm 12,90)
	Valor p	p = 0,022	p = 0,012	p = 0,022	p = 0,016

Timed 25-Foot Walk (T25FW); escala de Equilíbrio de Berg (EEB); Timed Up & Go (TUG); Multiple Sclerosis Walking scale (MSWS-12); Não Aplicável (NA)

**Figure 2** - Evolução temporal do impacto da fampridina na *Timed 25-Foot Walk* (T25FW)**Figure 3** - Evolução temporal do impacto da fampridina na escala de Equilíbrio de Berg

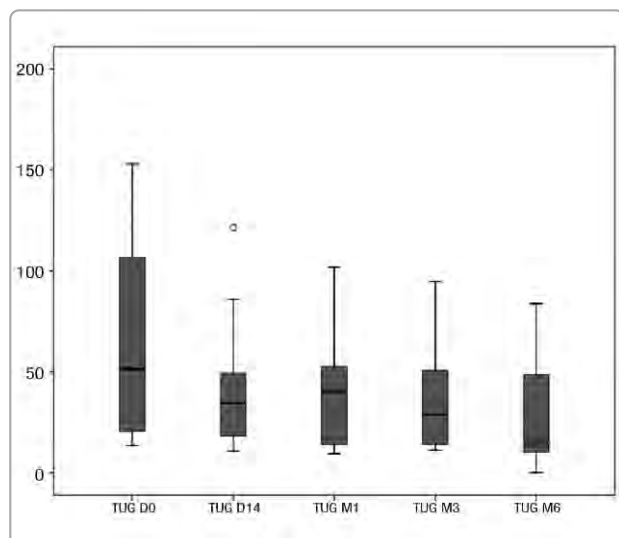


Figure 4 - Evolução temporal do impacto da fampridina na *Timed Up and Go* (TUG)

na capacidade de marcha neste grupo de doentes, verifica-se diminuição do valor médio de pontuação de MSWS-12 (Tabela 1, Fig. 5), caracterizando-se por melhoria da capacidade da marcha desde D14 e ao longo dos 6 meses, apresentando um valor de percentagem média de melhoria de 12,99% ($\pm 12,90$), sendo este valor estatisticamente significativo ($p = 0,016$).

Por último, verifica-se a existência de correlação negativa entre a análise subjetiva da capacidade da marcha (MSWS-12) e os restantes parâmetros objetivos aos 6 meses (T25FW: $r = -0,462$, $p = 0,112$; TUG: $r = -0,317$, $p = 0,315$), exceto na relação com a EEB ($r = 0,211$, $p = 0,510$), não sendo estes valores estatisticamente significativos. Por outro lado, verifica-se uma correlação positiva ao longo do tempo entre TUG relativamente às restantes escalas objetivas (T25FW: $r = 0,668$, $p = 0,017$; EEB: $r = 0,162$, $p = 0,615$), notando-se uma relação estatisticamente significativa entre o TUG e T25FW.

Discussão:

A fampridina, não sendo um agente modificador da doença, é considerada a primeira terapêutica farmacológica no tratamento sintomático de alterações da marcha em doentes com esclerose múltipla com um EDSS entre 4,0 e 7,0.^{2,7}

Este benefício é sustentado a curto prazo, geralmente após um mês de tratamento, no entanto, a evidência a longo prazo (6 a 12 meses) é ainda escassa.^{2,10} Além disso, o benefício terapêutico para além da marcha tem sido recentemente avaliado, sendo que estes doentes

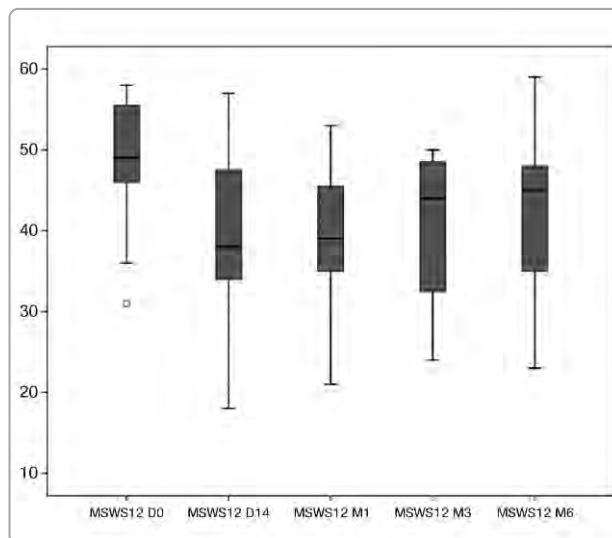


Figure 5 - Evolução temporal do impacto da fampridina na *Multiple Sclerosis Walking scale* (MSWS-12)

parecem responder favoravelmente a nível da fadiga, do equilíbrio, da destreza manual, da cognição e na qualidade de vida.^{10,14-15,18-20}

O presente estudo inclui um total de 17 doentes, dos quais 88,24% foram considerados respondedores. Este resultado revela-se superior a estudos semelhantes onde esse valor é de 30% a 74%. De referir que na literatura são considerados respondedores os doentes com uma melhoria de 15% a 25% na escala *Timed 25-Foot Walk* (T25FW).^{12-17,20} Desta forma, os resultados do presente estudo podem ser justificados pelos critérios mais abrangentes utilizados para a definição de respondedor: resposta positiva a pelo menos um dos métodos de avaliação associado a uma perceção subjetiva favorável ao efeito farmacológico

Na avaliação da velocidade da marcha, aplicando a escala T25FW, verificou-se um benefício precoce (sobretudo ao fim de um mês) e sustentado ao longo dos 6 meses de tratamento, resultado bastante similar a estudos idênticos.¹²⁻¹⁷ Neste sentido, o T25FW é um instrumento útil na avaliação da velocidade da marcha, no entanto, se considerado como critério único para respondedor à terapêutica, pode levar à classificação de falsos não respondedores às 2 semanas de avaliação (Tabela 1). Assim, consideramos que pode ser relevante a redefinição dos critérios de respondedor e o uso de outras medidas de avaliação concomitantes.

Na avaliação do equilíbrio e da capacidade de marcha, aplicando as escalas EEB e TUG respetivamente, verificou-se uma melhoria progressiva e sustentada ao longo do tempo de avaliação e que são semelhantes ao único estudo randomizado e controlado que realiza esta avaliação.²⁰ Além disso, verificou-se uma relação forte positiva entre o TUG e o T25FW. Estes resultados

revelam, uma vez mais, que a marcha é uma atividade complexa, que não está somente associada à melhoria da velocidade, mas também a domínios como o equilíbrio e a própria capacidade para a marcha. Assim, e associado aos resultados previamente discutidos, consideramos que um doente respondedor não deve ser baseado apenas no critério da velocidade da marcha, mas sim integrar outras medidas de avaliação funcional que avaliem os diferentes domínios da marcha.

Na avaliação subjetiva do impacto da fampridina nas capacidades de marcha, observou-se uma apreciação positiva da ação a curto prazo do fármaco por parte dos doentes, associada à melhoria da sua capacidade para a marcha, no entanto, esse impacto não foi sustentado ao longo do tempo. Estes resultados são similares aos restantes estudos,^{13,20} podendo ser justificados pelas expectativas que os doentes depositam no fármaco, nomeadamente pela sua perceção da eficácia a curto prazo da terapêutica e, posteriormente, da não perceção da manutenção desses ganhos ao longo do tempo, sugerindo uma expectativa de ganho funcional progressivo ao longo da terapêutica. Esta avaliação é sustentada pelos dados de correlação que mostram, ainda que pobre, uma relação inversamente proporcional dos dados objetivos funcionais com a avaliação subjetiva do doente ao longo dos 6 meses, revelando que apesar de existir uma melhoria sustentada ao longo do tempo, há uma tendência para os doentes não observarem esse mesmo impacto durante a avaliação.

Finalmente, importa realçar que a incidência de efeitos adversos do fármaco foi de 5,98% (um caso), com sintomatologia gastrointestinal, de acordo com a literatura conhecida, sendo que foi suspensa a terapêutica.¹⁷

Este estudo apresenta como principais limitações o facto de ser um estudo aberto e não randomizado, pelo que não existe um grupo controlo com placebo. Um outro fator limitante do estudo é, neste momento,

a amostra relativamente pequena de 17 doentes. Por outro lado, a existência de um pequeno número de estudos comparativos, limita também a avaliação dos dados obtidos no presente trabalho. Tratando-se de um estudo a longo prazo, atualmente com dados aos 6 meses, mas pretendendo ser prolongado até 1 ano, o alargamento dos critérios de resposta pode ser considerado como ponto forte do estudo, pois permite que um maior número de doentes possa beneficiar dos efeitos do fármaco, possibilitando que os seus benefícios sejam comprovados de forma sustentada ao longo do tempo. Além disso, o alargamento da avaliação das medidas funcionais, incluindo a intervenção do fármaco a nível do equilíbrio e da capacidade de marcha, permite perceber a eficácia do fármaco noutros domínios, que não só a velocidade da marcha.

Conclusão:

No presente estudo, de acordo com a nossa definição de respondedores à fampridina, verifica-se uma elevada percentagem de doentes com resposta positiva ao fármaco (88,24%). Em consonância com o verificado na literatura, verifica-se uma melhoria significativa ao longo dos 6 meses na capacidade e velocidade da marcha, no equilíbrio e na conjugação dos dois fatores em doentes com EM tratados com fampridina. Esta constatação objetiva traduz-se numa melhoria significativa na perceção dos doentes sobre a sua capacidade para a marcha.

Os resultados preliminares permitem, confirmar a eficácia do uso da fampridina no incremento da capacidade de marcha e do equilíbrio. Neste sentido, é necessária a realização de mais estudos prospetivos para a análise do impacto da fampridina quer na capacidade da marcha e no equilíbrio, quer em outros parâmetros como a destreza manual, função cognitiva ou qualidade de vida.

Conflitos de interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. Suporte financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa. Confidencialidade dos dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes. Todos os doentes consentiram a sua participação no estudo com assinatura do consentimento referente ao mesmo. Protecção de pessoas e animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest to declare. Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship. Confidentiality of data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients. All the patients consented to participate in the study with a signed consent form. Protection of human and animal subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki)

Referências / References:

- Cocks AJ, Young WR, Burschka JM, Hansen S, Hofstadt-van Oy U, et al. Dynamic walking features and improved walking performance in multiple sclerosis patients treated with fampridine (4-aminopyridine). *BMC Neurol.* 2015;15:17.
- Blight AR, Henney HR, Cohen R. Development of dalfampridine, a novel pharmacologic approach for treating walking impairment in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1329:33-44.
- Dutta R, Trapp BD. Pathogenesis of axonal and neuronal damage in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;68: S22-S31.
- Rudick RA, Cutter G, Reingold S. The Multiple Sclerosis Functional Composite; a new clinical outcome measure for multiple sclerosis clinical trials. *Mult Scler.* 2002; 8: 359-65.
- Dunn J. Impact of mobility impairment on the burden of caregiving in individuals with multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010; 10: 433-40.
- Pike J, Jones E, Rajagopalan K, Piercy J, Anderson P. Social and economic burden of walking and mobility problems in multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2012; 12:94.
- Preininggerova JL, Baumhackl U, Csepany T, Czaplinski A, Deisenhammer F, Derfuss T, et al. Recommendations for the use of prolonged-release fampridine in patients with multiple sclerosis (MS). *CNS Neurosci Ther.* 2013; 19: 302-6.
- Dunn J, Blight A. Dalfampridine: a brief review of its mechanism of action and efficacy as a treatment to improve walking in patients with multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2011; 27: 1415-23.
- Krishnan AV, Kiernan MC. Sustained-release fampridine and the role of ion channel dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013; 19: 385-91.
- Jensen HB, Ravnborg M, Dalgas U, Stenager E. 4-Aminopyridine for symptomatic treatment of multiple sclerosis: a systematic review. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014; 7: 97-113.
- Chwieduk CM, Keating GM. Dalfampridine extended release: in multiple sclerosis. *CNS Drugs.* 2010; 24: 883-91.
- Goodman AD, Brown TR, Edwards KR, Krupp LB, Schapiro RT, Cohen R, 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 TR, Schapiro RT, Schwid SR, Cohen, et al. Sustained-release oral fampridine in multiple sclerosis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2009; 373: 732-8.
- Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H, et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *J Neurol.* 2015; 262: 1936-45.
- Pavsic K, Pelicon K, Ledinek AH, Sega S. 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.
- Ruck T, Bittner S, Simon OJ, Göbel K, Wiendl H, Schilling M, et al. Long-term effects of dalfampridine in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2014; 337: 18-24.
- Goodman AD, Bethoux F, Brown TR, Schapiro RT, Cohen R, Marinucci LN, 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.
- Rossini PM, Pasqualetti P, Pozzilli C, Grasso MG, Millefiorini E, Graceffa A, et al. Fatigue in progressive multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of oral 4-aminopyridine. *Mult Scler.* 2001; 7: 354-8.
- Jensen HB, Ravnborg M, Mamoei S, Dalgas U, Stenager U. Changes in cognition, arm function and lower body function after slow-release fampridine treatment. *Mult Scler.* 2014; 20: 1872-8.
- Hupperts R, Lycke J, Short C, Gasperini C, McNeill M, Medori R, et al. Prolonged-release fampridine and walking and balance in MS: randomized controlled MOBILE trial. *Mult Scler.* 2016;22:212-21.
- Khan F, Turner-Stokes L, Ng L, Kilpatrick T. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2: CD006036.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001; 50: 121-7.