

## 4-Aminopyridin (4-AP) bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) oder spastischer Spinalparalyse (SSP) – Arzneimittelinformation und Einwilligungserklärung für den zulassungsüberschreitenden Einsatz eines Arzneimittels (Off-Label-Anwendung)

### 1. Angaben zur Person

Name der Patientin / des Patienten: \_\_\_\_\_

Geburtsdatum: \_\_\_\_\_

### 2. Information zur Off-Label-Anwendung

Bei Ihnen ist die Anwendung des Medikaments 4-Aminopyridin(4-AP) vorgesehen, das in Deutschland nicht für die Behandlung der Amyotrophen Lateralsklerose (ALS) zugelassen ist. Diese "Off-Label-Anwendung" erfolgt auf Grundlage der ärztlichen Einschätzung und vorliegender wissenschaftlicher Daten.

### 3. Medizinische Voraussetzungen

- Die Diagnose lautet: spastische Gangstörung bedingt durch Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) oder spastische Spinalparalyse (SSP)
- andere Medikamente zur Behandlung der spastischen Gangstörung (z.B. Baclofen oder Tizanidin) sind ungeeignet, nicht ausreichend wirksam oder mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) verbunden.
- Die geplante Off-Label-Behandlung mit 4-AP basiert auf positiven Daten in klinische Studien bei der Multiplen Sklerose und wird durch ärztliche Fachgesellschaften bei entsprechender Indikation empfohlen. Bei der Multiplen Sklerose ist das Medikament mit dem Namen Fampridin (Handelsname: Fampyra) zugelassen.

### 4. Medizinisch-wissenschaftlicher Hintergrund

Bei der ALS oder SSP kann eine spastische Gangstörung vorliegen, die mit einer Verlangsamung des Gehens, einer Verkürzung der Gehstrecke oder einer Sturzneigung verbunden sein kann. Die spastischen Gangstörung entsteht durch eine erhöhte, unwillkürliche und unerwünschte Muskelanspannung, die durch einen Funktionsverlust hemmender motorischer Nervenzellen bedingt ist. Durch den Verlust der Nervenzellen kommt es zu einer Übererregung der Muskulatur, die als Spastizität bezeichnet wird. Durch die Behandlung mit 4-Aminopyridin (4-AP) kann eine Verbesserung der spastischen Gangstörung erreicht werden. 4-AP blockiert spannungsabhängige Kaliumkanäle und verlängert die Aktionspotenziale an den Nervenendigungen. Dadurch verändert das Medikament die neuronale Erregungsleitung, reduziert die Spastizität und kann dadurch motorische Funktionen verbessern. Nach dem gleichen Prinzip kann die Verwendung von 4-AP auch bei der ALS oder SSP zur Verbesserung des Gehens eine wichtige Behandlungsoption sein. Gegenüber anderen spastiklösenden Medikamenten (z.B. Baclofen und Tizanidin) weist 4-AP verschiedene Vorteile auf. Baclofen reduziert die Reflexaktivität im Rückenmark, kann aber zugleich zu einer Muskelschwäche, Sedierung und Müdigkeit führen. Insbesondere die Muskelschwäche ist bei der ALS problematisch, da eine Muskelschwäche (Paresen) ohnehin zu den Hauptsymptomen der ALS gehört. 4-AP bewahrt die Muskelkraft und kann daher bei der ALS das bevorzugte Medikament zur Behandlung der spastischen Gangstörung sein. 4-AP kommt als Rezepturarzneimittel zur Anwendung, das durch spezialisierte Apotheken gesondert hergestellt wird.

## 5. Gegenanzeigen

Bei der Behandlung sind folgende Gegenanzeigen zu beachten, bei denen die Einnahme von 4-AP nicht befürwortet wird:

- Epilepsie oder erhöhtes Krampfrisiko
- Moderate bis schwere Niereninsuffizienz
- Gleichzeitige Einnahme anderer neurostimulierender Substanzen

## 6. Nebenwirkungen

- Sehr häufige Nebenwirkungen (bei über 10%): Schwindelgefühl und Kopfschmerzen
- Häufige Nebenwirkungen (1-10%): Schlaflosigkeit, Übelkeit, Parästhesien (Kribbeln oder Taubheitsgefühl)
- Gelegentliche Nebenwirkungen (bei 0,1-1%): Angst, Erbrechen, Tremor
- Seltene Nebenwirkungen (bei 0,01-0,1%): Krampfanfälle (insbesondere bei Überdosierung oder bei Epilepsie), Tachykardie

## 7. Risiken und Nutzen

- Die therapeutische Wirksamkeit bei ALS ist nicht abschließend durch Zulassungsstudien gesichert.
- Unerwünschte Wirkungen können auftreten.
- Die Anwendung erfolgt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.

## 8. Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Es bestehen keine Medikamente, die spezifisch zur Behandlung der spastischen Gangstörung bei der ALS oder SSP zugelassen sind.

## 9. Einwilligungserklärung

Ich wurde umfassend über die geplante Off-Label-Anwendung von 4-AP bei meiner Erkrankung aufgeklärt. Mir ist bewusst, dass es sich um eine nicht zugelassene Therapie handelt und die langfristige Wirksamkeit sowie das Risiko-Nutzen-Profil nicht vollständig belegt sind. Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu stellen, und stimme der vorgeschlagenen Behandlung zu.

Ort, Datum: \_\_\_\_\_

Unterschrift der Patientin / des Patienten: \_\_\_\_\_

Unterschrift der Ärztin / des Arztes: \_\_\_\_\_

## Häufige Fragen zu 4-Aminopyridin (4-AP)

### Welche Studiendaten liegen zum Effekt von 4-AP vor?

4-Aminopyridin (4-AP), auch bekannt als Fampridin (Fampyra), wurde 2010 in der Europäischen Union zur Behandlung erwachsener MS-Patienten mit Gehbehinderung zugelassen. Die Zulassung bezieht sich auf MS-Patienten mit einem Expanded Disability Status Scale (EDSS) von 4 bis 7. Der EDSS ist eine wichtige Skala bei der MS, die in ihrer Bedeutung und Anwendung mit der ALS-Funktionsskala vergleichbar ist. Der therapeutische Nutzen von 4-AP wurde in mehreren Phase-III-Studien nachgewiesen (Studie MS-F203 und MS-F204). In diesen multizentrischen, doppelblinden, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studien wurden insgesamt rund 540 MS-Patienten mit eingeschränkter Gehfähigkeit eingeschlossen. Das primäre Ziel war die Verbesserung der Gehgeschwindigkeit, gemessen mit dem sogenannten Timed 25-Foot Walk. In beiden Studien zeigte sich bei über 30 % der behandelten Patienten eine signifikante Verbesserung der Gehgeschwindigkeit im Vergleich zur Placebogruppe. Die Wirkung trat meist innerhalb von zwei bis vier Wochen nach Therapiebeginn ein. Ergänzend zu den Zulassungsstudien wurden mehrere offene Langzeitstudien durchgeführt, die den Verlauf über Zeiträume von bis zu fünf Jahren dokumentierten. Diese Daten zeigten, dass die Wirksamkeit auch über längere Zeiträume stabil bleiben kann. Gleichzeitig wurde das Sicherheitsprofil von 4-AP untersucht: Nebenwirkungen wie Schwindel, Schlaflosigkeit oder Übelkeit traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf, waren in der Regel mild bis moderat ausgeprägt und meist vorübergehend. Eine der wenigen schwerwiegenden Nebenwirkungen ist das Auftreten von epileptischen Anfällen, insbesondere bei Überdosierung oder bei Patienten mit entsprechender Prädisposition. Insgesamt zeigt die klinische Studienlage bei MS, dass 4-Aminopyridin eine gut untersuchte, überwiegend sichere und in einem relevanten Anteil der Patienten auch wirksame Option zur Verbesserung der Gehfunktion darstellt. Diese Daten bilden eine wesentliche Grundlage für die Bewertung von 4-AP im Rahmen eines off-label-Einsatzes bei der ALS und SSP.

### Wann ist eine Behandlung mit 4-AP sinnvoll?

Die bisherigen Erfahrungen mit 4-AP zeigen ein optimales Ansprechen bei einer geringen oder mittleren Gangstörung. Dies entspricht einer Graduierung auf der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R-SE) von 3 Skalenpunkten („Beginnende Gehschwierigkeiten“) oder 2 Skalenpunkten („Gehen nur mit Unterstützung“) bei Frage 8 der Skala, die sich auf das Gehen bezieht. Bei einer höhergradigen Gangstörung ist kein Funktionsgewinn auf die Gangstörung zu erwarten. In dieser Situation kann 4-AP meist wieder abgesetzt werden. Ein Teil der Patienten berichtet dennoch eine positive Auswirkung auf die Spastizität – in dieser Konstellation kann die Behandlung mit 4-AP weitergeführt werden.

### Auf welchem Weg ist das Medikament 4-AP verfügbar?

4-AP ist als Fertigarzneimittel unter dem Namen „Fampyra“ zugelassen. Grundsätzlich ist die Verordnung dieses Medikamentes möglich. Dazu ist ein ärztliches Rezept erforderlich. Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen muss beantragt werden, ist jedoch unsicher und kann langwierig sein. Weiterhin müssen die Ärzte eine medizinische Begründung formulieren und die Notwendigkeit der Behandlung darlegen. Ein alternativer Zugangsweg zur 4-AP-Behandlung ist die Herstellung des Präparates auf Basis einer ärztlichen Verordnung und Rezeptur durch spezialisierte Apotheken. Die Kosten sind geringer im Vergleich zum Fertigarzneimittel bei der MS (Fampyra) und werden üblicherweise von der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung übernommen.

### **Welche Rolle spielt die ALS-Apotheke bei der 4-AP-Behandlung?**

„Reguläre“ Apotheken sind nur in Ausnahmefällen auf die kurzfristige Herstellung von 4-AP vorbereitet, da die ALS (und SSP) eine seltene Erkrankung ist und 4-AP nur bei einem Teil der Betroffenen zur Anwendung kommt. Daher wird das Medikament in herkömmlichen Apotheken nur selten nachgefragt und ist entsprechend begrenzt verfügbar. Aus diesem Grund ist die Inanspruchnahme einer spezialisierten Apotheke besonders wichtig. Diese Apotheken sind auf die Herstellung von 4-AP als Rezepturarzneimittel auf Basis einer ärztlichen Verordnung vorbereitet. Die Suche und Auswahl einer geeigneten Apotheke wird durch das Ambulanzpartner-Apothekenprogramm unterstützt.

### **Wie kann die Wirksamkeit von 4-AP erfasst und dokumentiert werden?**

Das individuelle Ansprechen auf 4-AP wird vom Patienten selbst durch eine Verbesserung oder Stabilisierung des Gehens oder des Treppensteigens bemerkt. Der therapeutische Effekt, aber auch das Ausbleiben einer Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen werden im ärztlichen Gespräch während der Behandlung erfasst. Auch die Abwägung von Hauptwirkung (Verbesserung oder Stabilisierung des Gehens) und möglichen Nebenwirkungen unterliegt einer ärztlichen Beratung und Kontrolle. Eine zusätzliche Möglichkeit für die eigene Einschätzung einer Symptomverbesserung oder einer Stabilisierung des Gehens bietet die Bewertung über die ALS-Funktionsskala – ALSFRS-R-SE. Die Fragen 8 und 9 der Skala betreffen das Gehen und Treppensteigen. Eine Erhöhung der Punktzahl oder eine Stabilisierung einer unveränderten Punktzahl sowie die Verminderung der Abnahmegeschwindigkeit über einen Zeitraum von mehreren Wochen (und Monaten) kann als Ansprechen der Therapie gewertet werden. ALS-Patienten mit einer 4-AP-Behandlung werden auf die Möglichkeit aufmerksam gemacht, die ALS-Funktionsskala über die ALS-App selbstständig zu erheben. Diese Daten sind für die Selbstkontrolle, aber auch für die behandelnden Ärzte sowie für die ALS-Forschung zu 4-AP von großem Interesse.

### **Wie kann die ALS-App bei der 4-AP-Behandlung unterstützen?**

Die Symptomverbesserung oder einer Stabilisierung des Sprechens und Schluckens kann über die ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R-SE) erfasst werden. Die Selbstbewertung der ALSFRS-R ist über die ALS-App oder über die Ambulanzpartner Plattform möglich (wenn ein Zugang über ein Smartphone nicht gewünscht oder möglich ist). Auf der Startseite der ALS-App wird der „ALS-Fragebogen“ angeboten. Dieser Fragebogen entspricht der ALS-Funktionsskala, die für die Nutzung durch Betroffene optimiert wurde („selbsterklärende“ Skala, „SE“). Insgesamt umfasst der Fragebogen zwölf Fragen zu typischen Symptomen der ALS, in weniger als 5 Minuten zu beantworten sind. Im Zusammenhang mit 4-AP sind vor allem die Fragen 8 & 9 von Bedeutung. Diese Fragen betreffen das Gehen und Treppensteigen. Alle ALS-Patienten mit 4-AP werden eingeladen, vor der ersten Einnahme des Medikamentes, die Selbstbewertung der ALSFRS-R-SE vorzunehmen. Die damit entstehende Punktzahl auf der Skala gilt als Ausgangswert vor der Therapie. Zu bevorzugen, ist sogar eine mehrfache Bewertung über mehrere Tage vor Therapiebeginn, um Schwankungen zu erfassen und in der späteren Auswertung zu berücksichtigen. Nach Beginn der Therapie sollte über 30 Tage hinweg eine tägliche Einschätzung vorgenommen werden. Nachfolgend ist eine wöchentliche Bewertung für die folgenden 6 Wochen zu empfehlen. Danach ist eine zweiwöchentliche Erhebung der ALSFRS-R-SE ausreichend. Eine Erhöhung der Punktzahl auf der ALS-Funktionsskala oder eine Stabilisierung einer unveränderten Punktzahl über einen Zeitraum von mehreren Wochen (und Monaten) sowie die Verminderung der Abnahmegeschwindigkeit kann als Ansprechen der Therapie gewertet werden. Diese Daten sind für die „Selbstkontrolle“, aber auch für die behandelnden Ärzte sowie für die ALS-Forschung zu 4-AP von großem Interesse. Die Erfassung

subjektiven Ansprechens von 4-AP ist eine zusätzliche Möglichkeit und optional.  
Selbstverständlich ist auch eine Behandlung mit 4-AP möglich, wenn der Zugang zur ALS-App nicht möglich oder nicht erwünscht ist.

**Links:**

Apothekenprogramm:

<https://www.ambulanzpartner.de/programme/als-apotheken-programm/>

Erfassung der Behandlungsergebnisse über die ALS-App:

<https://www.ambulanzpartner.de/als-app/>

Fachinformation zu Fampyra bei der Multiplen Sklerose (MS)

[https://als-charite.de/wp-content/uploads/2025/03/Fampyra-Fachinformation\\_Stand-9-2024.pdf](https://als-charite.de/wp-content/uploads/2025/03/Fampyra-Fachinformation_Stand-9-2024.pdf)