

**Dextromethorphan/Chinidin (DMC) bei Amyotropher Lateralsklerose (ALS) –
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 Dextromethorphan/Chinidin (DMC) 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: Amyotrophe Lateralsklerose (ALS).
- andere Medikamente zur Behandlung der bulbären Symptomatik (Sprechstörung, Schluckstörung) sowie zur Behandlung der motorischen Enthemmung (unerwünschtes Lachen und Weinen sowie Gähnen) sind nicht zugelassen oder nicht ausreichend wirksam.
- Die geplante Off-Label-Behandlung mit DMC basiert auf positiven Daten in klinische Studien und wird durch ärztliche Fachgesellschaften bei entsprechender Indikation empfohlen.

4. Wissenschaftlicher Hintergrund

Mit DMC kann ein Behandlungsversuch bei Schwierigkeiten beim Sprechen (Dysarthrie) und Schlucken (Dysphagie) sowie bei ungewolltem Lachen oder Weinen („motorische Enthemmung“) unternommen werden. DMC ist in den USA zur symptomatischen Behandlung der ALS zugelassen und ist dort unter dem Namen „Nuedexta“ verfügbar. In Deutschland kann DMC durch ALS-Apotheken auf Basis einer ärztlichen Verordnung und Rezeptur hergestellt und geliefert werden. Es konnte in klinischen Studien eine Verbesserung bulbärer Symptome gezeigt werden. Der zu erwartende Effekt ist moderat, kann aber eine Erleichterung der belastenden Symptomatik darstellen.

5. Gegenanzeigen

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

- **Einnahme von Rasagilin oder Selegilin. Die Gegenanzeige von Rasagilin ist besonders relevant und zu beachten, da unter bestimmten Umständen dieses Medikament zu Behandlung der ALS empfohlen wird. In dieser Situation muss dringend von DMC abgeraten werden.** Alternativ kann **Rasagilin** beendet und nach einem Abstand von 14 Tagen die Behandlung mit DMC begonnen werden. Rasagilin und Selegilin gehören zur Gruppe der Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer), die in Kombination mit DMC ein Risiko schwerer und möglicherweise tödlich verlaufender Arzneimittelwechselwirkungen aufweisen. Die Behandlung mit einem MAO-Hemmer sollte frühestens 14 Tage nach Absetzen von Dextromethorphan/Chinidin begonnen werden.
- **Einnahme von Loperamid.** Es handelt sich um ein Medikament zu Behandlung von Durchfall. Loperamid sollte auf keinen Fall in Verbindung mit DMC verwendet werden.

- **Überempfindlichkeit** gegen die Wirkstoffe Dextromethorphan oder Chinidin (bekannte Allergie gegen Dextromethorphan oder Chinidin)
- Gleichzeitige Einnahme von Chinin oder **Mefloquin**
- **Herzrhythmusstörung** mit atrioventrikulärem Block (AV-Block) ohne implantierten Herzschrittmacher oder Patienten mit einem erhöhten Risiko für einen totalen AV-Block.
- **EKG-Veränderung mit verlängertem QT-Intervall**, kongenitalem QT-Syndrom oder mit Hinweisen auf eine Torsade-de-pointes-Tachykardie
- Gleichzeitige Behandlung mit **Thioridazin**. Hierbei handelt es sich um ein Arzneimittel, das signifikant das QT-Intervall verlängert und hauptsächlich durch CYP2D6 metabolisiert wird. Eine Wechselwirkung kann zu einer erhöhten Wirkung auf das QT-Intervall führen.
- Krankengeschichte (Anamnese) einer Thrombozytopenie (reduzierte Zahl der Blutplättchen) induziert durch Chinidin, Chinin oder Mefloquin sowie Hepatitis, Knochenmarkdepression oder Lupus-ähnlichem Syndrom

6. Nebenwirkungen

- Häufige Nebenwirkungen (bei 1-10%): Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Diarrhö, Übelkeit
- Gelegentliche Nebenwirkungen (bei 0,1-1%): Appetitminderung, Angst, Geschmacksstörungen, Hypersomnie, Muskelspastik, Synkope, Stürze, Kinetose, Tinnitus, Atrioventrikulärer Block ersten Grades, QT-Verlängerung im EKG, Abdominalschmerzen, Obstipation, Mundtrockenheit, Flatulenz, Magenbeschwerden, Erbrechen, Erhöhte Leberenzymwerte (GGT, AST, ALT), Ausschlag (Hautausschlag), Muskelspasmen, Asthenie, Reizbarkeit
- Seltene Nebenwirkungen (bei 0,01-0,1%): Anorexie

7. Risiken und Nutzen

- Die therapeutische Wirksamkeit bei ALS ist nicht abschließend durch Zulassungsstudien gesichert.
- Unerwünschte Wirkungen, insbesondere kardiale Nebenwirkungen, können auftreten.
- Eine regelmäßige ärztliche Überwachung (ggf. mit EKG-Kontrolle) sollte erfolgen.
- Die Anwendung erfolgt nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung.

8. Alternative Behandlungsmöglichkeiten

Es bestehen keine zugelassenen Medikamente zur Behandlung der bulbären Symptome sowie zur Symptomlinderung der motorischen Enthemmung bei der ALS.

9. Einwilligungserklärung

Ich wurde umfassend über die geplante Off-Label-Anwendung von Dextromethorphan/Chinidin (DMC) bei meiner ALS-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 zur Anwendung von Dextromethorphan/Chinidin (DMC) bei der ALS

Welche Studiendaten liegen zum Effekt von DMC vor?

Dextromethorphan/Chinidin (DMC) wurde ursprünglich zur Behandlung des unerwünschten Lachens und Weinens (motorische Disinhibition) entwickelt und im Jahr 2010 in den USA unter dem Namen „Nuedexta“ zugelassen. In die Anwendung von DMC zeigte sich jedoch eine weitere Eigenschaft – die Verbesserung des Sprechens und Schluckens („bulbäre Symptomatik“). Diese Wirkung auf die bulbäre Symptomatik besteht unabhängig von der ursprünglichen Anwendung, so dass DMC einem Teil der Betroffenen zur Reduktion der Sprech- und Schluckstörung eingesetzt wird, während andere Patienten das Medikament zur Symptomkontrolle von unerwünschtem Lachen und Weinen erhalten. Der positive Effekt auf die bulbäre Symptomatik wurde in zwei klinischen Studien in den USA (2017 und 2023) bestätigt und veröffentlicht. Die mittlere Verbesserung des betrug 12 % in der Sprechfunktion sowie über 50 % beim Schlucken – bei einer Therapie mit DMC für die Dauer von 28 Tagen. Der „statistische“ Effekt des Medikamentes ist moderat, dennoch kann DMC individuell eine größere Wirkung entfalten oder auch nicht effektiv sein. Studiendaten bei symptomatischen Medikamenten lassen grundsätzlich keine „Garantie“ für das Ansprechen bei einzelnen Patienten zu, so dass die individuelle Wirkung erst nach einem Behandlungsversuch abgeschätzt werden kann.

Wann ist eine Behandlung mit DMC sinnvoll?

Die bisherigen klinischen Studien und praktischen Erfahrungen mit Dextromethorphan/Chinidin (DMC) zeigte ein optimales Ansprechen bei einer geringen oder mittleren Sprechstörung. Dies entspricht einer Graduierung auf der ALS-Funktionsskala (ALSFRS-R-SE) von 3 Skalenpunkten („wahrnehmbare Sprechstörung“) oder 2 Skalenpunkten („Wiederholung zur Verständigung notwendig“) bei Frage 1 der Skala, die sich auf das Sprechen bezieht. Bei einer höhergradigen Sprechstörung ist kein Effekt auf die Sprechfunktion zu erwarten. In dieser Situation kann DMC wieder abgesetzt werden. Ein Teil der Patienten berichtet dennoch eine positive Auswirkung auf die Schluckfunktion – in dieser Konstellation kann die Behandlung mit DMC weitergeführt werden.

Auf welchem Weg ist das Medikament DMC verfügbar?

Dextromethorphan/Chinidin (DMC) ist in den USA unter dem Namen „Nuedexta“ zugelassen. Grundsätzlich ist der individuelle Import gemäß § 73 des Arzneimittelgesetzes (AMG) möglich. Dabei können Ärzte das Medikament über eine Internationale Apotheke aus dem Ausland importieren lassen. Für den Import ist ein ärztliches Rezept erforderlich. Die Kostenübernahme durch die Krankenkassen kann beantragt werden, ist jedoch unsicher und kann langwierig sein. Weiterhin müssen die Ärzte eine medizinische Begründung formulieren und die Notwendigkeit der Behandlung mit dem importierten Medikament darlegen. Ein alternativer Zugangsweg zur DMC-Behandlung ist die Herstellung des Präparates auf Basis einer ärztlichen Verordnung und Rezeptur durch spezialisierte Apotheken in Deutschland. Dadurch entfällt der Import des Fertigarzneimittel aus dem Ausland. Die Herstellung von DMC ist zeitlich kurzfristig möglich. Die Kosten sind wesentlich geringer für den Importes des Originalpräparates aus dem Ausland und werden üblicherweise von der gesetzlichen und privaten Krankenversicherung übernommen.

Welche Rolle spielt die ALS-Apotheke bei der DMC-Behandlung?

„Reguläre“ Apotheken sind nur in Ausnahmefällen auf die kurzfristige Herstellung von Dextromethorphan/Chinidin (DMC) vorbereitet, da die ALS eine seltene Erkrankung ist und DMC 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 ALS-Apotheke besonders wichtig. Diese Apotheken sind auf die Herstellung von DMC als Rezepturarzneimittel auf Basis einer ärztlichen Verordnung vorbereitet. Die Suche und Auswahl einer geeigneten ALS-Apotheke wird durch das ALS-Apothekenprogramm unterstützt.

Wie kann die Wirksamkeit von DMC erfasst und dokumentiert werden?

Das individuelle Ansprechen auf Dextromethorphan/Chinidin (DMC) wird vom Patienten selbst durch eine Verbesserung des Sprechens und Schlucken oder mit einer Verminderung des Speichelflusses (als indirektes Zeichen einer Verbesserung der Schluckfunktion) 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 der bulbären Symptomatik) und möglichen Nebenwirkungen unterliegt einer ärztlichen Beratung und Kontrolle. Eine zusätzliche Möglichkeit für die eigene Einschätzung einer Symptomverbesserung oder einer Stabilisierung der bulbären Symptome bietet die Bewertung über die ALS-Funktionsskala – ALSFRS-R-SE. Die ersten drei Fragen der Skala betreffen die Sprech- und Schluckfunktionen sowie den Speichelfluss. Die Gesamtheit dieser drei Fragen wird als bulbäre Subskala in der klinischen Forschung bezeichnet. Die zurückliegenden Studien zur Untersuchung von DMC haben ebenfalls die genannte „Sub-Skala“ untersucht. 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. Patienten mit einer DMC-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 DMC von großem Interesse.

Wie kann die ALS-App bei der DMC-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 DMC sind vor allem die ersten drei Fragen von Bedeutung. Diese Fragen betreffen die Sprech- und Schluckfunktionen sowie den Speichelfluss. Die Gesamtheit dieser drei Fragen wird als bulbäre Subskala in der klinischen Forschung bezeichnet. Alle Patienten mit DMC 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 14 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

DMC von großem Interesse. Die Erfassung subjektiven Ansprechens von DMC ist eine zusätzliche Möglichkeit und optional. Selbstverständlich ist auch eine Behandlung mit DMC, wenn der Zugang zur ALS-App nicht möglich oder nicht erwünscht ist.

Publikationen zu abgeschlossenen Studien:

Tabor Gray L, Locatelli E, Vasilopoulos T, Wymer J, Plowman EK. Dextromethorphan/quinidine for the treatment of bulbar impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2023 Aug;10(8):1296-1304. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/acn3.51821>

Smith, R., Piro, E., Myers, K., Sirdofsky, M., Goslin, K., Meekins, G., Yu, H., Wymer, J., Cudkowicz, M., Macklin, E. A., Schoenfeld, D., & Pattee, G. (2017). Enhanced Bulbar Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis: The Nuedexta Treatment Trial. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(3), 762–772. <https://doi.org/10.1007/s13311-016-0508-5>

Brooks BR, Thisted RA, Appel SH, Bradley WG, Olney RK, Berg JE, Pope LE, Smith RA; AVP-923 ALS Study Group. Treatment of pseudobulbar affect in ALS with dextromethorphan/quinidine: a randomized trial. *Neurology*. 2004 Oct 26;63(8):1364-70. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000142042.50528.2f>

Links:

Erfassung der Behandlungsergebnisse über die ALS-App:
<https://www.ambulanzpartner.de/als-app/>

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

Fachinformation der EMA zu NUEDEXTA 15 mg/9 mg Hartkapseln:
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130624126055/anx_126055_de.pdf