

Vier neue Medikamente – Seiten 34-37

- **Semaglutid oral:** Mit dem oralen Semaglutid (Rybelsus®) ist erstmals ein GLP-1-Rezeptoragonist zur oralen Anwendung verfügbar. Wie die subkutan verabreichbare Form senkt dieses Medikament das HbA1c und das Körpergewicht signifikant, verursacht aber ausgeprägte Magen-Darm-Beschwerden.
- **Esketamin:** In Form eines Nasensprays (Spravato®) ist das S-Enantiomer von Ketamin zur Behandlung einer «therapieresistenten» Depression zugelassen. Hinsichtlich der psychischen Auswirkungen teilt diese Form die Eigenschaften von Ketamin. Das Nebenwirkungspotential ist so bedeutsam, dass dieses Medikament zurzeit nicht empfohlen werden kann.
- **Opicapon:** Opicapon (Ongentys®) ist ein Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT) und kann motorische Störungen bei der Behandlung von Parkinsonkranken mit Levodopa («wearing-off»-Effekte) reduzieren. Die Substanz hat nach aktuellem Wissen die günstigere Nutzen/Risiko-Bilanz als andere COMT-Hemmer.
- **Ceftazidim/Avibactam:** In der Kombination mit Avibactam (Zavicefta®) kann Ceftazidim bei schwierig behandelbaren gram-negativen Infektionen, die gegen Ceftazidim allein resistent sind, wirksam sein. Da jedoch bereits auch gegen die Kombination Resistenzen bekannt sind, sollte dieses neue Spital-Antibiotikum zurückhaltend eingesetzt werden.

Arzneimittel-Probleme – Seite 38

Auch kleine Kortikosteroid-Dosen haben kardiale Risiken

Bei längerer Verabreichung führen gemäss einer neuen Kohortenstudie selbst kleinste Steroiddosen (weniger als 5 mg Prednisolon-Äquivalent täglich) zu Herz-Kreislauf-Komplikationen. Viele Leute in der Kohorte hatten allerdings weitere Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Übergewicht).

Finasterid für Suizide bei jungen Männern verantwortlich?

Junge Männer, die wegen einer Alopezie Finasterid einnehmen, scheinen gehäuft depressiv und Suizid-gefährdet zu sein. Unklar bleibt, ob Medienberichte zum sogen. Post-Finasterid-Syndrom einen «reporting bias» ausgelöst haben.

Nicht nur Bisphosphonate verursachen Kieferknochennekrosen

Bisphosphonate und Denosumab sind als Ursache von Kieferknochennekrosen bekannt. In einzelnen Fällen können aber auch nicht-antiresorptive Medikamente für diese Komplikationen verantwortlich sein, besonders in der Krebstherapie.

COVID-19 – Seite 39

Ein Mini-Glossar

Viele Begriffe im Zusammenhang mit COVID-19 sind heute fast allen Leuten vertraut. Dennoch bleiben manchmal Fragen zur genaueren Definition. Wir haben deshalb ein kleines Glossar zusammengestellt, in dem z.B. die folgenden Fragen beantwortet werden:

Was bedeutet der Ct-Wert und wie zuverlässig lässt er sich interpretieren?

Von welchen Faktoren wird der R₀-Wert beeinflusst?

Inwiefern unterscheiden sich mRNA-Impfstoffe von den bisher verwendeten Impfstoffen?

Literatur

Die Literaturhinweise zu den Synopsis-Texten dieser Nummer finden sich online an folgender Adresse:

<https://www.pkweb.ch/pk1126>

Esketamin

Andreas Frei

Zur Behandlung einer schweren Depression, die auf mindestens zwei Antidepressiva nicht angesprochen hat, kann Esketamin (Spravato®) als Nasenspray – in Kombination mit einem oralen Antidepressivum – eingesetzt werden.

Pharmakologie

Esketamin ist das S-Enantiomer von Ketamin (Ketalar® u.a.), das seit Jahren als parenterales Anästhetikum verwendet wird. «Off label» gelangt Ketamin auch als Antidepressivum zum Einsatz. Wie Ketamin hat Esketamin komplexe Auswirkungen auf verschiedene Neurotransmitter und wirkt unter anderem als Antagonist an zentralnervösen Rezeptoren von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA-Rezeptoren). Dies soll durch Freisetzung von Glutamat einen neurotrophen Effekt haben, was die antidepressive Wirkung erklären soll.¹

Pharmakokinetik

Mit der intranasalen Applikation werden innerhalb einer halben Stunde maximale Plasmaspiegel erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 48%. Verschiedene Cytochrome (besonders CYP2B6 und CYP3A4) sind für die Metabolisierung verantwortlich, wobei Noresketamin, ein relativ wenig aktiver Metabolit, gebildet wird. Die Halbwertszeit liegt zwischen 7 und 12 Stunden; das Mittel wird überwiegend als Metaboliten mit dem Urin ausgeschieden.

Klinik

In den bisher bekannten Studien wurde Esketamin zweimal wöchentlich in einer Dosis von 56 oder 84 mg intranasal mit einem Placebo-Nasenspray verglichen. Personen, die ungenügend auf mindestens zwei Antidepressiva angesprochen hatten, nahmen teil; alle erhielten ausserdem einen Serotonin- oder einen Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI oder SNRI). Die Wirkung wurde anhand der «Montgomery Åsberg Depression Rating Scale» (MADRS) beurteilt; ein Wert von 60 entspricht der stärksten Ausprägung einer Depression. Da Esketamin (wie Ketamin) in der Regel vorübergehend zu dissoziativen Symptomen («high») führt, sind Studien mit diesem Medikament nicht eigentlich doppelblind.

In einer Studie («TRANSFORM-2») mit 227 Personen wurde mit Esketamin eine statistisch signifikante Wirkung erreicht: Nach 4 Wochen Behandlung fand sich unter Esketamin ein um 21 Punkte reduzierter MADRS-Punktwert; unter Placebo betrug die Reduktion nur 17 Punkte.² Es bleibt offen, ob dieser Unterschied von 4 Punkten klinisch relevant ist.

In einer ähnlichen Studie wurde Esketamin bei Personen im Alter von mindestens 65 Jahren geprüft. Nach vier Wochen ergab sich aber eine vergleichsweise bescheidene Abnahme des MADRS-Punktwertes (um 10), die gegenüber Placebo nicht signifikant unterschiedlich war.³

Bei 297 depressiven Patientinnen und Patienten, die nach 16 Wochen Behandlung mit Esketamin und oralem Antidepressivum eine stabile Besserung erreicht hatten, wurde in einer randomisierten Studie untersucht, wie sich das Absetzen von Esketamin auswirkt. Bei den Personen, bei denen Esketamin durch einen Placebo-Nasenspray ersetzt wurde, kam es rascher zu einem Rückfall der Depression als bei denjenigen, die weiter Esketamin erhielten.⁴ Diese Studie hat jedoch verschiedene methodologische Mängel, die von der amerikanischen Behörde (FDA) kritisiert wurden.

Unerwünschte Wirkungen

Esketamin verursacht insbesondere am Tag der Verabreichung sehr zahlreiche unerwünschte Wirkungen. Bei mehr als 60% der Behandelten sind dissoziative Symptome (Wahrnehmungsstörungen, Halluzinationen u.a.) und bei gegen 20% ein starker Blutdruckanstieg zu beobachten. Weitere sehr häufige Symptome sind Sedation, Brechreiz/Erbrechen, Geschmacksstörungen, Schwindel und Angst. Auch Symptome der unteren Harnwege (Pollakisurie, Zystitis) kommen vor. Esketamin hat wie Ketamin ein Missbrauchs- und Abhängigkeitsrisiko. In den Esketamingruppen der bisher publizierten Studien kam es zu 3 Suiziden. Ob Esketamin wie Ketamin langfristig zu einer kognitiven Beeinträchtigung führt, ist bisher nicht dokumentiert.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Esketamin (Spravato®) wird in Form eines Nasenspray-Applikators mit 28 mg angeboten. Die richtige Anwendung ist in der Fachinformation beschrieben und soll genau beachtet werden. Nach einer ersten Dosis von 56 mg (bei Personen über 65: 28 mg) kann das Mittel für 4 Wochen zweimal wöchentlich appliziert und die Dosis allenfalls bis auf 84 mg erhöht werden. Nachher soll die Behandlungsfrequenz reduziert werden. Alle Behandlungen müssen in der Klinik oder in der Praxis erfolgen (Überwachung, Blutdruck-Kontrollen, Reanimationsbereitschaft). Kinder, Jugendliche bis 18 Jahre, schwangere und stillende Frauen dürfen kein Esketamin erhalten. Die Behandlung mit Esketamin ist teuer und wird von den Krankenkassen nur auf fachärztliches Gesuch hin erstattet. Die Kosten für den ersten Behandlungsmonat betragen über 4000 Franken.

Kommentar

Die Wirksamkeit von Esketamin ist noch ungenügend dokumentiert. Auch ist das Nebenwirkungspotential der Substanz so bedeutsam, dass eine Behandlung mit diesem «NMDA-Antagonisten» auch bei sogenannt therapieresistenten Depressionen zurzeit nicht empfohlen werden kann.

Esketamin

1. Zheng W, Cai DB, Xiang YQ, Zheng W, Jiang WL, Sim K, Ungvari GS, Huang X, Huang XX, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. *J Affect Disord.* 2020 Mar 15;265:63-70. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.002. Epub 2020 Jan 3. PMID: 31957693. [Link]
2. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, Mazzucco C, Hough D, Thase ME, Shelton RC, Molero P, Vieta E, Bajbouj M, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2019 Jun 1;176(6):428-438. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.19020172. Epub 2019 May 21. Erratum in: *Am J Psychiatry.* 2019 Aug 1;176(8):669. PMID: 31109201. [Link]
3. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, Hough D, Manji H, Drevets WC, Sanacora G, Steffens DC, Adler C, McShane R, Gaillard R, Wilkinson ST, Singh JB. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020 Feb;28(2):121-141. doi: 10.1016/j.jagp.2019.10.008. Epub 2019 Oct 17. PMID: 31734084. [Link]
4. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, Lane R, Lim P, Duca AR, Hough D, Thase ME, Zajecka J, Winokur A, Divacka I, Fagiolini A, Cubala WJ, Bitter I, Blier P, Shelton RC, Molero P, Manji H, Drevets WC, Singh JB. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2019 Sep 1;76(9):893-903. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1189. PMID: 31166571; PMCID: PMC6551577. [Link]