

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 unterschieden 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>

Opicapon

Natalie Marty

Opicapon (Ongentys®) ist nach Entacapon (Comtan®) und Tolcapon (Tasmar®) der dritte Hemmer der Catechol-O-Methyltransferase (COMT). Opicapon eignet sich zur Behandlung von Parkinson-Kranken, bei denen es unter Levodopa (in Kombination mit einem Dekarboxylasehemmer) infolge eines «wearing off»-Effekts zur Beeinträchtigung der Motorik («Off»-Episoden) kommt.

Pharmakologie

In Gegenwart von Dekarboxylasehemmern (Carbidopa oder Benserazid) wird Levodopa hauptsächlich durch die COMT abgebaut. In dieser Situation erhöht Opicapon die Plasmaspiegel von Levodopa, indem es die periphere COMT selektiv und reversibel hemmt.

Pharmakokinetik

Etwa 2 Stunden nach oraler Einnahme von Opicapon werden maximale Plasmaspiegel erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt etwa 20% und ist bei eingeschränkter Leberfunktion höher. Das Medikament wird zu inaktiven Metaboliten umgewandelt und hauptsächlich mit dem Stuhl eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt 1 bis 2 Stunden.¹ Mit einer Gabe von 50 mg Opicapon wird eine ausgeprägte und mehr als 24 Stunden anhaltende COMT-Hemmung erreicht.

Klinik

Opicapon wurde in zwei Doppelblindstudien mit 14-15 Wochen Dauer bei Personen geprüft, die unter Levodopa/Dekarboxylasehemmer motorische Störungen hatten; die individuelle «Off»-Zeit musste im Tagesdurchschnitt mindestens 1½ Stunden betragen. Die Daten beruhen auf den Tagebuch-Aufzeichnungen der beteiligten Individuen. In BIPARK-1 wurden in fünf je rund 120 Personen umfassenden Gruppen drei Opicapon-Dosen (5, 25 und 50 mg einmal täglich) mit Entacapon (200 mg jeweils mit jeder Levodopa-Dosis) und Placebo verglichen. In der Dosis von 50 mg verkürzte Opicapon die «Off»-Zeit von initial sechs Stunden um zwei Stunden, signifikant mehr als Placebo (eine Stunde) und ähnlich gut wie Entacapon.² Die kleineren Dosen waren nicht signifikant wirksamer als das Placebo. In der BIPARK-2-Studie, in der nur mit Placebo verglichen wurde, ergab sich bei insgesamt 376 Teilnehmenden ein ähnliches Resultat.³ Ein Teil der Patientinnen und Patienten, die an den BIPARK-Studien teilgenommen hatten, erhielten anschliessend in einer offenen Anschlussstudie für 1 Jahr 25 bis 50 mg Opicapon täglich. Am Ende dieser Phase betrug die Reduktion der «Off»-Zeit gegenüber dem Zustand vor der Doppelblindstudie ebenfalls etwa zwei Stunden bzw. eine Stunde gegenüber Placebo.^{3,4}

Unter Opicapon war auch der normale «On»-Zustand gegenüber Placebo länger Dyskinesie-frei, allerdings zum Teil nicht in signifikantem Ausmass.³ In einer offenen Praxisstudie bei 495 Parkinson-Kranken («OPTIPARK») ergab sich gemäss verschiedenen Skalen ebenfalls eine Verbesserung mit Opicapon.⁵

Unerwünschte Wirkungen

Dyskinesien sind unter Opicapon bei rund 20% der Behandelten zu beobachten, viel häufiger als unter Placebo (6%). Andere häufige Nebenwirkungen sind Obstipation, eine Erhöhung der Kreatinphosphokinase im Blut, orthostatische Hypotonie, Gewichtsabnahme und Schlafstörungen. Ausserdem sind unter Opicapon die folgenden Probleme beobachtet worden: plötzliches Einschlafen während Alltagsaktivitäten, Halluzinationen, aggressives Verhalten und Impuls-Kontrollverlust (z.B. Spielsucht). Gemäss einer gepoolten Analyse haben rund 70% der Behandelten mindestens eine Nebenwirkung, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung. Weniger als 2% klagten über Durchfall; auch fanden sich bisher keine Hinweise auf eine Hepatotoxizität.⁶

Interaktionen: Opicapon kann die COMT-abhängige Metabolisierung von Sympathomimetika (z.B. Adrenalin, Dopamin, Isoprenalin) beeinträchtigen und so zu einer Verstärkung ihrer Wirkung führen. Die gleichzeitige Anwendung von Opicapon und selektiven MAO-B-Hemmern – wie z.B. Rasigilin (Azilect®) – ist möglich.

Dosierung, Verabreichung, Kosten

Opicapon (Ongentys®) ist in Form von Kapseln zu 50 mg verfügbar. Die empfohlene Dosis beträgt 50 mg einmal täglich; das Medikament soll beim Zubettgehen und mindestens eine Stunde vor oder nach Levodopa-Kombinationspräparaten eingenommen werden. In den ersten Tagen bis Wochen ist häufig eine Anpassung der Levodopa-Dosierung notwendig. Die Anwendung von Opicapon bei Kindern, Jugendlichen, schwangeren und stillenden Frauen fällt ausser Betracht. Bei Personen mit reduzierter Leberfunktion wird von Opicapon abgeraten. Das Präparat ist kassenzulässig und kostet rund 200 Franken pro Monat.

Kommentar

Opicapon ist zwar wohl kaum wirksamer als Entacapon. Es hat jedoch den Vorteil, dass es nur einmal täglich eingenommen werden muss; zudem verursacht es im Gegensatz zu Entacapon nur selten Durchfall. Tolcapon sollte wegen der möglichen Hepatotoxizität vermieden werden. Damit stellt Opicapon eine vergleichsweise gute Wahl eines COMT-Hemmers dar.

Opicapon

1. EMA-Dokument zu Opicapon: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ongentys-epar-public-assessment-report_en.pdf [Link]
2. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016 Feb;15(2):154-165. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00336-1. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26725544. [Link]
3. Lees AJ, Ferreira J, Rascol O, Poewe W, Rocha JF, McCrory M, Soares-da-Silva P; BIPARK-2 Study Investigators. Opicapone as Adjunct to Levodopa Therapy in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017 Feb 1;74(2):197-206. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4703. PMID: 28027332. [Link]
4. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P. Long-term efficacy of opicapone in fluctuating Parkinson's disease patients: a pooled analysis of data from two phase 3 clinical trials and their open-label extensions. *Eur J Neurol.* 2019 Jul;26(7):953-960. doi: 10.1111/ene.13914. Epub 2019 Mar 25. PMID: 30681754; PMCID: PMC6593852. [Link]
5. Reichmann H, Lees A, Rocha JF, Magalhães D, Soares-da-Silva P; OPTIPARK investigators. Effectiveness and safety of opicapone in Parkinson's disease patients with motor fluctuations: the OPTIPARK open-label study. *Transl Neurodegener.* 2020 Mar 4;9(1):9. doi: 10.1186/s40035-020-00187-1. PMID: 32345378; PMCID: PMC7055125. [Link]
6. Lees A, Ferreira JJ, Rocha JF, Rascol O, Poewe W, Gama H, Soares-da-Silva P. Safety Profile of Opicapone in the Management of Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis.* 2019;9(4):733-740. doi: 10.3233/JPD-191593. PMID: 31498127. [Link]