

## 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 R<sub>0</sub>-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>

# Semaglutid oral

Etzel Gysling

Semaglutid, ein GLP-1-Rezeptoragonist, war bisher nur zur Injektion erhältlich (Ozempic®).<sup>1</sup> Jetzt ist dieses Antidiabetikum auch in einer oralen Form (Rybelsus®) verfügbar.

## Pharmakologie

GLP-1-Rezeptoragonisten regen die Insulinsekretion an, hemmen die postprandiale Glukagonsekretion, verlangsamen die Magenentleerung und erhöhen das Sättigungsgefühl. Dank der Kombination mit einem Resorptionsverstärker (Natrium-Salcaprozat) kann Semaglutid auch bei oraler Verabreichung wirksam sein.

## Pharmakokinetik

Etwa 1 Stunde nach der Einnahme auf nüchternen Magen werden maximale Plasmaspiegel erreicht; die Bioverfügbarkeit beträgt 0,5 bis 1%. Der Polypeptid-Anteil von Semaglutid wird proteolytisch gespalten, der Fettsäure-Anteil oxidiert. Semaglutid wird mit dem Stuhl und dem Urin ausgeschieden. Die Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 1 Woche.<sup>2</sup>

## Klinik

Oral verabreichbares Semaglutid wurde im Studienprogramm «PIONEER» mit Placebo und mit mehreren oralen Antidiabetika verglichen.<sup>2</sup> Knapp 9000 Personen mit einem Typ-2-Diabetes nahmen daran teil; ihre HbA1c-Werte vor Studienbeginn lagen zwischen 7 und 9,5%. Die weitaus meisten Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden bereits mit Metformin und häufig noch mit einem weiteren oralen Antidiabetikum oder Insulin behandelt; diese Behandlung wurde während der Studien weitergeführt. Semaglutid wurde initial in einer Dosis von 3 mg/Tag verabreicht; je nach Studie erfolgte nach 4 Wochen eine Dosisteigerung auf 7 mg/Tag und nach weiteren 4 Wochen auf 14 mg/Tag. In der Regel wurden die primären Endpunkte (HbA1c- und Gewichtssenkung) nach 26 Wochen beurteilt. In diesen Studien erwies sich das orale Semaglutid (14 mg/Tag) hinsichtlich der beiden Endpunkte als signifikant wirksamer als Placebo und Sitagliptin (Januvia®, 100 mg/Tag).<sup>3,4</sup> Es war ferner ähnlich wirksam wie Liraglutid (Victoza®, 1,8 mg/Tag)<sup>5</sup> und ergab in einer offenen Studie bessere HbA1c-Werte als Empagliflozin (Jardiance®, 25 mg/Tag).<sup>6</sup>

Bei Personen über 50, die bereits Herz/Kreislauf- oder Nierenerkrankungen hatten, sowie bei solchen über 60 Jahren mit kardiovaskulären Risikofaktoren ergab sich in einer grossen Doppelblindstudie («PIONEER 6») über einen Zeitraum von median 16 Monaten, dass unter Semaglutid (14 mg/Tag) weniger (allerdings nicht signifikant weniger) kardiovaskuläre Ereignisse auftraten als unter Placebo. Die «Hazard Ratio» bezüglich des kombinierten Endpunkts, bestehend aus kardiovaskulär bedingtem Tod und nicht-

tödlichem Myokardinfarkt oder Schlaganfall, betrug 0,79 (95%-Vertrauensintervall 0,57-1,11) und entsprach damit einer «Nicht-Unterlegenheit» des aktiven Medikaments.<sup>7</sup>

## Unerwünschte Wirkungen

Wie die parenterale Form verursacht auch das orale Semaglutid sehr häufig (oft bei mehr als 20% der Behandelten) gastrointestinale Beschwerden, besonders initial. Im Vordergrund stehen Brechreiz und Erbrechen; auch Bauchschmerzen, Durchfall oder Verstopfung kommen vor. Wenn GLP-Rezeptoragonisten dabei zu einer Hypovolämie führen, so besteht auch das Risiko einer Nierenschädigung. Semaglutid kann bei Personen, die bereits eine diabetische Retinopathie haben, zusätzliche Augenkomplikationen verursachen. GLP-1-Agonisten sind mit Fällen von Pankreatitis in Verbindung gebracht worden; Tierversuche weisen auf ein erhöhtes Risiko für C-Zell-Schilddrüsentumoren hin. Hypoglykämien wurden in erster Linie bei Personen beobachtet, die auch mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelt wurden.

**Interaktionen:** Da Semaglutid die Magenentleerung verlangsamt, beeinflusst es die Resorption anderer oral verabreichter Medikamente. Nach aktuellem Wissen beeinflusst das Medikament die Aktivität der Zytochrome nicht.

## Dosierung, Verabreichung, Kosten

Orales Semaglutid (Rybelsus®) ist als Tabletten zu 3, 7 und 14 mg erhältlich und limitiert kassenzulässig. Es ist bei Typ-2-Diabetes als Monotherapie (wenn Metformin nicht vertragen wird) oder in Kombination mit anderen Antidiabetika zugelassen. Die Anfangsdosis beträgt einmal 3 mg/Tag; diese soll nach 4 Wochen auf 7 mg sowie nach Bedarf nach weiteren 4 Wochen auf 14 mg gesteigert werden. Das Präparat *muss* morgens mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück eingenommen werden. Mangels entsprechender Daten sollten Kinder und Jugendliche bis zu 18 Jahren, Schwangere und Stillende nicht mit Semaglutid behandelt werden. Orales Semaglutid kostet CHF 141.65 pro Monat, d.h. deutlich mehr als andere orale Antidiabetika.

## Kommentar

Dass auch orales Semaglutid hinsichtlich der Wirkung auf das HbA1c und das Gewicht einem DPP-4-Hemmer (Sitagliptin) überlegen ist, überrascht nicht. Relevante Vorteile gegenüber anderen Antidiabetika sind aber bisher nur spärlich nachgewiesen. Mit Rybelsus® ist zwar nun erstmals ein oral verabreichbarer GLP-1-Agonist verfügbar. Es ist aber durchaus denkbar, dass jemand die einmal-wöchentliche Injektion (mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen) der täglichen oralen Dosis vorzieht.

### Semaglutid oral

1. Gysling E. Semaglutid. *pharma-kritik* 2018;40:29-31 (pk1058) [\[Link\]](#)
2. Cowart K. Oral Semaglutide: First-in-Class Oral GLP-1 Receptor Agonist for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother.* 2020 May;54(5):478-485. doi: 10.1177/1060028019889064. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31744308. [\[Link\]](#)
3. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, Altuntas Y, Lalic NM, Morales Villegas EC, Jeppesen OK, Christiansen E, Hertz CL, Haluzík M; PIONEER 1 Investigators. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Sep;42(9):1724-1732. doi: 10.2337/dc19-0749. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31186300. [\[Link\]](#)
4. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, Blicher TM, Deenadayalan S, Jacobsen JB, Serusclat P, Violante R, Watada H, Davies M; PIONEER 3 Investigators. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea: The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019 Apr 16;321(15):1466-1480. doi: 10.1001/jama.2019.2942. PMID: 30903796; PMCID: PMC6484814. [\[Link\]](#)
5. Pratley R, Amod A, Hoff ST, Kadowaki T, Lingvay I, Nauck M, Pedersen KB, Saugstrup T, Meier JJ; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):39-50. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31271-1. Epub 2019 Jun 8. Erratum in: *Lancet.* 2019 Jul 6;394(10192):e1. PMID: 31186120. [\[Link\]](#)
6. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, Deerochanawong C, Gumprecht J, Lindberg SØ, Lingvay I, Søndergaard AL, Treppendahl MB, Montanya E; PIONEER 2 Investigators. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019 Dec;42(12):2272-2281. doi: 10.2337/dc19-0883. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31530666. [\[Link\]](#)
7. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, Jeppesen OK, Lingvay I, Mosenzon O, Pedersen SD, Tack CJ, Thomsen M, Vilsbøll T, Warren ML, Bain SC; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. Epub 2019 Jun 11. PMID: 31185157. [\[Link\]](#)