

Jahrgang 36

Nummer 12/2014

Fidaxomicin (UP. Masche)	45
Eine intestinale Infektion mit <i>Clostridium difficile</i> kann zu einer Kolitis und weiteren Darm-Komplikationen führen. Fidaxomicin ist ein neues Antibiotikum, das zur Behandlung einer solchen Erkrankung eingesetzt werden kann, wenn andere Medikamente (Metronidazol, Vancomycin) nicht genügen. Bei Rezidiven ist das sehr teure neue Mittel bisher nicht getestet worden.	
Wie gefährlich darf die Therapie sein? (E. Gysling)	47
Abschluss des Jahrgangs, Hinweise	48

Synopsis

Fidaxomicin

UP. Masche

Fidaxomicin (Dificlir®) ist ein neues orales Antibiotikum für die Behandlung der *Clostridium-difficile*-Kolitis.

Chemie/Pharmakologie

Fidaxomicin, das schon vor 40 Jahren erstmalig synthetisiert wurde, ist der erste Vertreter aus der Gruppe der *Makrozykline*. Es wird über eine Fermentation aus einem zu den Aktinomyzeten gehörenden Bakterium gewonnen (*Dactylosporangium aurantiacum* ssp. *hamdenensis*). Die bakterizide Wirkung von Fidaxomicin beruht darauf, dass es die RNS-Polymerase blockiert, was eine Hemmung der DNS-Transkription und der Proteinsynthese bedeutet. Das antimikrobielle Spektrum von Fidaxomicin beschränkt sich auf grampositive Keime; die stärkste Wirkung entfaltet es gegenüber *Clostridium difficile* und anderen Clostridien.

Clostridium difficile ist ein grampositives, anaerobes, sporenbildendes Stäbchenbakterium, das zwei Toxine (A und B) produziert. Es kann auf fäkal-oralem Weg den Darmtrakt besiedeln – was sich in Spitälern bei bis zu 20% der Patienten und Patientinnen ereignet – und mit einer asymptomatischen Kolonisation einhergehen. Vor allem wenn infolge einer Antibiotikatherapie der Schutz durch die normale Darmflora gestört wird, kann *Clostridium difficile* zu einem manifesten Infekt führen, der sich mit heftigen, manchmal blutigen Durchfällen und Bauchschmerzen äußert und verschiedene intestinale Komplikationen (pseudomembranöse Kolitis, Perforation, toxisches Megakolon) verursachen kann. Bisher hat man *Clostridium-difficile*-Infektionen – sofern eine antibiotische Therapie als

erforderlich betrachtet wird – in leichteren Fällen mit *Metronidazol* (Flagyl® u.a.) und in schwereren mit *Vancomycin* (Vancocin®) behandelt (siehe Tabelle 1, Seite 46). Rückfälle sind allerdings auch nach antibiotischer Therapie häufig (in 15 bis 30% der Fälle).^{1,2}

Pharmakokinetik

Fidaxomicin wird im Magen-Darm-Trakt praktisch nicht resorbiert und wirkt lokal im Darm. Maximal 3% der eingenommenen Menge gelangen in den systemischen Kreislauf.

Aus Fidaxomicin entsteht durch hydrolytische Abspaltung einer Isobutyryl-Gruppe der als OP-1118 bezeichnete Hauptmetabolit, der eine ähnliche antibakterielle Wirkung besitzt wie die Muttersubstanz. Diese Hydrolyse – an der keine Zytochrome beteiligt zu sein scheinen – findet beim nicht-resorbierten Fidaxomicin im Darm, beim resorbierten auch an anderen Orten statt. Im systemischen Kreislauf werden sowohl Fidaxomicin wie OP-1118 mit einer Halbwertszeit von 8 bis 10 Stunden eliminiert, wobei die Ausscheidung über die Galle erfolgt. Bei Lebererkrankungen können die Plasmaspiegel von Fidaxomicin und OP-1118 auf das 2- bis 3-fache ansteigen.^{1,3}

Klinische Studien

In einer kleinen *Dosisfindungsstudie* mit 45 Individuen wurden drei verschiedene Fidaxomicin-Dosen (2-mal 50, 100 und 200 mg/Tag) geprüft. Die höchste Dosis trug am besten zur Symptomlinderung und Infektheilung bei.⁴

Als ausschlaggebende klinische Studien fungieren zwei grosse, nach demselben Protokoll durchgeführte Doppelblind-Vergleiche. Sie befassten sich mit Personen im Alter von über 16 Jahren, bei denen eine als nicht-lebensbedrohlich eingestufte *Clostridium-difficile*-Infektion vorlag. Bedingung für eine Teilnahme war ein positiver Toxinnachweis im Stuhl. Auch durfte in den drei Monaten, die dem Studienbeginn vorangegangen waren, höchstens ein zweiter *Clostridium-difficile*-Infekt aufgetreten sein. Die