

Jahrgang 36

Nummer 12/2014

<b>Fidaxomicin</b> (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.	
<b>Wie gefährlich darf die Therapie sein?</b> (E. Gysling) .....	47
<b>Abschluss des Jahrgangs, Hinweise</b> .....	48

## Synopsis

### Fidaxomicin

UP. Masche

Fidaxomicin (Difclir®) 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).<sup>1,2</sup>

#### 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.<sup>1,3</sup>

#### 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.<sup>4</sup>

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 Toxinachweis im Stuhl. Auch durfte in den drei Monaten, die dem Studienbeginn vorangegangen waren, höchstens ein zweiter *Clostridium-difficile*-Infekt aufgetreten sein. Die

Behandlung bestand aus einer 10-tägigen oralen Verabreichung von Fidaxomicin (2-mal 200 mg/Tag) oder *Vancomycin* (4-mal 125 mg/Tag). Die Abheilung des Infekts war dadurch definiert, dass der Durchfall verschwunden war und dass nach ärztlicher Einschätzung keine Therapie mehr nötig war. Dies entsprach dem primären Endpunkt. Die Rückfallrate – ein erneuter Infekt innerhalb von 4 Wochen nach Abschluss der antibiotischen Therapie – war ein sekundärer Endpunkt.

In der ersten Studie (n=596) wurde mit Fidaxomicin bei 88% der Patienten und Patientinnen und mit Vancomycin bei 86% eine Abheilung des Infekts erzielt; die Rückfallrate betrug nach Fidaxomicin 15% und nach Vancomycin 25%.<sup>5</sup>

In der zweiten Studie (n=509) erreichte die Heilungsrate 88% unter Fidaxomicin und 87% unter Vancomycin; von einem Rückfall waren bei Fidaxomicin 13% und bei Vancomycin 27% der Behandelten betroffen.<sup>6</sup> Verglichen mit Vancomycin erfüllte Fidaxomicin damit in beiden Studien das zu Anbeginn festgelegte «Non-inferiority»-Kriterium.

### Unerwünschte Wirkungen

Als Nebenwirkungen von Fidaxomicin wurden Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz, Bauch- und Kopfschmerzen, Leberenzym erhöhungen, Anorexie und Hautausschläge notiert – Symptome, die man zum Teil auch der Grundkrankheit zuschreiben kann.

Zudem zählte man unter Fidaxomicin mehr Einzelfälle von Neutropenien und gastrointestinalen Blutungen als unter Vancomycin, wobei ein kausaler Zusammenhang aber nicht gesichert ist.<sup>7</sup>

### Interaktionen

Fidaxomicin ist ein Substrat des P-Glykoproteins. Hemmer dieses Transportproteins können die Plasmakonzentrationen von Fidaxomicin und OP-1118 erhöhen, wie es etwa in Kombination mit Ciclosporin (Sandimmun<sup>®</sup>) nachgewiesen wurde. Fidaxomicin selbst besitzt ebenfalls eine gewisse hemmende Wirkung auf das P-Glykoprotein, was zum Beispiel einen leichten Anstieg des Digoxin-Spiegels bewirken kann. Ob diese Interaktionen klinisch Bedeutung erlangen können, ist nicht klar.

### Dosierung, Verabreichung, Kosten

Fidaxomicin (Dificlir<sup>®</sup>) wird als Tabletten zu 200 mg angeboten. Es ist zugelassen zur Behandlung einer durch *Clostridium difficile* verursachten Diarrhoe. Die übliche Dosis beträgt zweimal 200 mg pro Tag, die empfohlene Therapiedauer 10 Tage. Die Behandlung einer durch Komplikationen erschwerten *Clostridium-difficile*-Infektion (z.B. mit einer pseudomembranösen Kolitis) ist nur lückenhaft dokumentiert.

Bei verminderter Leberfunktion soll Fidaxomicin mit Vorsicht eingesetzt werden. Von einer Kombination mit starken P-Glykoprotein-Hemmern wie zum Beispiel Azol-Antimykotika, Clarithromycin (Klacid<sup>®</sup> u.a.), Amiodaron (Cordaron<sup>®</sup> u.a.) oder Ciclosporin sollte man laut Fachinformation absehen. Die Anwendung bei Kindern sowie in der Schwangerschaft und Stillzeit ist nicht untersucht.

Eine 10-tägige Behandlung mit Fidaxomicin kostet 2186,50

Tabelle 1: Behandlung der *Clostridium-difficile*-Kolitis (oral, 10 Tage)

Indikation	Medikament	Dosis
Leichte Fälle	Metronidazol	3x 500 mg/Tag
Schwerere Fälle	Vancomycin	4x 125 mg/Tag*
Problemfälle (s. Text)	Fidaxomicin	2x 200 mg/Tag

\* Bei Problemfällen (Komplikationen, Rezidive) wird eine Dosis von 4x 500 mg/Tag empfohlen.

Franken; mit Vancomycin (4-mal 125 mg/Tag) kommt man auf 344,40 und mit Metronidazol (3-mal 500 mg/Tag) auf weniger als 30 Franken. Fidaxomicin wird von den Krankenkassen nur vergütet, wenn Metronidazol und Vancomycin nicht genügend wirken oder wenn sich mehrere Rezidive ereignet haben.

### Kommentar

*Nimmt man epidemiologische Daten zur Kenntnis, treten Clostridium-difficile-Infektionen mit zunehmender Häufigkeit auf, und zwar nicht nur im Spital, sondern auch im ambulanten Bereich. Dass ein Teil des Problems durch grosszügiges Verschreiben von Breitbandantibiotika und Magensäure-hemmenden Medikamenten als «hausgemacht» zu betrachten ist, mag als Randbemerkung dienen. Somit ist es grundsätzlich zu begrüssen, dass mit Fidaxomicin ein neues Antibiotikum zur Verfügung steht, das von der Wirksamkeit und Verträglichkeit her mit Vancomycin konkurrieren zu können scheint.*

*Am störendsten bei Fidaxomicin ist sicher der masslose Preis. Immerhin unterstützt er es vielleicht, dass Fidaxomicin restriktiv eingesetzt wird, wie es die Richtlinien vorsehen,<sup>8</sup> das heisst nur bei schweren oder rezidivierenden Clostridium-difficile-Infektionen. Dabei ist allerdings zu beachten, dass Fidaxomicin bei wiederkehrenden Infekten bisher nicht speziell getestet worden ist.*

### Literatur

- 1 Lancaster JW, Matthews SJ. Clin Ther 2012; 34: 1-13
- 2 Sears P et al. Ann N Y Acad Sci 2013; 1291: 33-41
- 3 Dokument der «European Medicines Agency»: <http://goo.gl/wr4kVL>
- 4 Louie T et al. Antimicrob Agents Chemother 2009; 53: 223-8
- 5 Louie TJ et al. N Engl J Med 2011; 364: 422-31
- 6 Cornely OA et al. Lancet Infect Dis 2012; 12: 281-9
- 7 Weiss K et al. Clin Infect Dis 2012; 55 Suppl 2: S110-5
- 8 Dokument von «Public Health England»: <http://goo.gl/7QjUql>

## Wie gefährlich darf unsere Therapie sein?

... On the 22<sup>nd</sup> of May she was given another injection of 0.6 whereupon the usual indications of salvarsan badly tolerated set in, and on May 25<sup>th</sup> death took place ...

(aus: Wechselmann W. The treatment of syphilis with salvarsan. 1911, Rebman London)

Über 100 Jahre nach der Einführung von Salvarsan in die Therapie sind wir geneigt anzunehmen, unsere therapeutischen Interventionen seien weit besser verträglich als damals und das bedauernde Schicksal der jungen Frau, die an der «üblichen» Salvarsan-Unverträglichkeit starb, wäre heute undenkbar. Wie kommt es dann, dass Peter Götzsche, der Leiter des nordischen Cochrane-Zentrums in Kopenhagen, in seinem neuesten Buch von etwa 200'000 Todesfällen infolge von Olanzapin (Zyprexa® u.a.) – etwa 1 Todesfall auf 100 Behandelte – schreiben kann? Und dazu noch: «Besonders traurig daran ist, dass viele dieser Patienten nie mit Zyprexa hätten behandelt werden sollen».<sup>1</sup>

Schon seit unserem Studium sind wir alle daran gewöhnt, fast ausschliesslich an die positiven Aspekte der Pharmakotherapie zu denken. Gewiss: unerwünschte Wirkungen werden erwähnt, haben jedoch nie dasselbe Gewicht wie die erwünschten Wirkungen. Es ist verständlich, dass wir wesentlich an den vorteilhaften Auswirkungen der Medikamente interessiert sind – schliesslich erwarten unsere Patientinnen und Patienten wirksame Hilfe von uns. Auch befasst sich ja der grösste Teil der klinischen Studien mit der (erwünschten) Wirksamkeit von Arzneimitteln. Daraus ergibt sich von selbst, dass negative Auswirkungen in vielen Studienprotokollen und erst recht in den entsprechenden Publikationen stiefmütterlich behandelt werden. Wenn neue Medikamente eingeführt werden, lesen wir in grossen Lettern über die «bedeutsamen» Vorteile der neuen Mittel und an unseren Fortbildungsveranstaltungen hören wir von angesehenen Fachleuten fast nur Gutes über den entsprechenden Fortschritt. Wird von unerwünschten Wirkungen gesprochen, dann meistens in dem Sinne, dass das «neue» Mittel besser verträglich sei als ein «älteres» Vergleichsmedikament. Da heute ein grosser Teil der Medikamente aufgrund von Surrogat-Endpunkten zugelassen wird, ist aber in der Regel völlig unklar, ob die neuen Mittel einen Vorteil bezüglich echter klinischer Endpunkte bringen. Es ist deshalb fast unvermeidlich, dass wir uns allzu oft in Sicherheit wagen, wenn tatsächlich relevante Gefahren bestehen.

Nur wenn wir möglichst genaue Kenntnis der möglichen Probleme hätten, könnten wir sinnvoll über den Einsatz von Medikamenten entscheiden. Leider verhalten sich nicht nur die Pharma-Hersteller, sondern auch die Behörden so, dass uns möglicherweise wichtige Fakten verborgen bleiben. So erfolgt die Zulassung eines neuen Mittels nicht selten unter bestimmten Vorbehalten («Postmarketing Commitments», PMC) – dass nämlich gewisse Sicherheitsaspekte innert

nützlicher Frist noch genauer geklärt werden sollten. Eigenartigerweise können solche Bedingungen jahrelang straflos vernachlässigt werden: von 85 «Postmarketing Commitments», die von der amerikanischen Behörde (FDA) im Jahr 2008 gefordert wurden, waren 2013 nur gerade 26 (31%) erfüllt.<sup>2</sup> In der Zwischenzeit waren zudem bei den 2008 untersuchten Medikamenten fünf zusätzliche Probleme entdeckt worden. Berichte über medikamentös induzierte Todesfälle sind offensichtlich keineswegs immer ein Grund zum Rückzug eines Medikamentes und selbst bei denjenigen Mitteln, die – mindestens in einem Land – vom Markt genommen werden, dauert es nach dem ersten Bericht über Todesfälle sehr oft mehr als zwei Jahre, bis der Rückruf erfolgt.<sup>3</sup>

Dass die Herstellerfirmen auch sonst alles Mögliche tun, um zu vermeiden, dass unerwünschte Wirkungen bekannt werden, muss hier wohl nicht gross wiederholt werden. Gut bekannte Beispiele sind die Manipulation von Publikationen zu Rofecoxib (Vioxx®)<sup>4</sup> und die selektive Veröffentlichung von Studien zu den Antidepressiva.<sup>5</sup> Im Buch von Götzsche werden noch viele andere Beispiele angeführt, alle gut dokumentiert.

Es ist mir bewusst, dass es keineswegs einfach ist, ein akzeptables Risiko unserer Pharmakotherapie zu definieren. Jede einzelne Verabreichung eines Medikaments stellt ja ein neues biologisches Experiment dar, ist doch bei jedem Individuum mit einer möglicherweise abweichenden Reaktion zu rechnen. Es wäre daher wichtig, dass wir uns von der – oft auch von «Meinungsbildnern» vertretenen – Überzeugung distanzieren, dass wir mit unserer Behandlung (und besonders mit einem neuen Mittel) immer etwas Gutes tun. Müssen wir resignieren, weil man ja nicht ständig mit «negativen Vorzeichen» behandeln kann? Nein, aber wir können uns angewöhnen, zurückhaltender mit Medikamenten und Dosierungen umzugehen, neue Medikamente besonders vorsichtig einzusetzen und genauer hinzuhorchen, wenn jemand von Nebenwirkungen berichtet. Dabei ist es durchaus angebracht, auch die Verordnungen aus dem Spital (oder von Spezialistinnen und Spezialisten) zu hinterfragen und ungenügend dokumentierte Mittel abzusetzen bzw. durch bessere zu ersetzen. Leider ist es ja so, dass massgebende Fachleute oft besonders intensiv von der Industrie beeinflusst werden.

Besonders wichtig wäre es wohl, dass sich unsere Fortbildung stärker mit medikamentös induzierten Problemen befassen würde. Über mögliche Vorteile hören wir auch sonst genug – die Gratisblätter, die wir erhalten, sind voll von offener und versteckter Pharma-Werbung. Der medizinische Fortschritt beruht aber mindestens ebenso sehr auf einem bewussteren Abwägen von Nutzen und Risiken. Übrigens: das bitterböse Buch von Götzsche sollte man lesen, es enthält wichtige Wahrheiten – auch wenn es manchmal irritiert, dass der Autor kaum einen guten Faden an unserer Pharmakotherapie lässt.

Etzel Gysling

- 1 Götzsche PC. Tödliche Medizin und organisierte Kriminalität. 2015, Riva Verlag München, Seite 351
- 2 Moore TJ, Furberg CD. JAMA Intern Med 2014; 174: 90-5
- 3 Onakpoya IJ et al. BMC Med 2015; 13: 26
- 4 Curfman GD et al. N Engl J Med 2005; 353: 2813-4
- 5 Turner EH et al. N Engl J Med 2008; 358: 252-60

## Hinweise

---

### Abschluss des Jahrgangs

Mit der vorliegenden Nummer ist der Jahrgang 36 (2014) abgeschlossen. Neben den zwölf Print-Nummern gehören die folgenden *zehn Online-Texte* zu diesem Jahrgang:

- TNF-alpha-Hemmer bei Morbus Crohn
- Pharmakotherapie bei Personen mit verkürzter Darmlänge
- Migräne-Medikamente
- Probiotika
- Antibiotika bei Haut- und Weichinfekten durch Methicillin-resistente Staphyokokken
- Kleben statt Nähen? – Wundverschluss mit Gewebeklebern
- Chronisch-entzündliche Darmkrankheiten
- Acetazolamid in der Prävention der Höhenkrankheit
- Migränebehandlung während der Schwangerschaft
- Seborrhische Dermatitis

Abonnentinnen und Abonnenten haben jederzeit Zugang zu den vollständigen Texten; alle Texte sind auch in Form von PDF-Dateien druckbar.

Webadresse: [http://www.infomed.ch/pk\\_index.php](http://www.infomed.ch/pk_index.php)

---

### Flipboard

Einmal mehr möchten wir auf das Infomed-Flipboard-Magazin hinweisen. Sie finden dort eine Zusammenstellung von Links zu Online-Texten (mehrheitlich *nicht* aus unserer «Küche» und überwiegend in englischer Sprache), die sich teilweise auf Medikamente, teilweise aber auch auf weitere Inhalte von medizinischem Interesse beziehen. Flipboard ist als App für iOS und Android erhältlich, aber auch am gewöhnlichen Computer via Browser zu erreichen.

Adresse für den Direktzugang zum Infomed-Flipboard:  
<http://goo.gl/Ywi9dc>

---

### Fragen und Kommentare

Fragen und Kommentare zu unseren Inhalten sind willkommen. Fragen senden Sie am einfachsten an unser Sekretariat:

[sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Speziell möchten wir auf die Möglichkeit hinweisen, einen Text *direkt online* zu kommentieren. Um dies zu tun, müssen Sie sich zunächst als Abonnentin oder Abonnent einwählen, anschliessend wählen Sie in der Spalte rechts neben dem Text die (blaue) Schaltfläche «Artikel kommentieren». Daraufhin öffnet sich ein Fenster, in dem Sie sich identifizieren und Ihren Kommentar eintragen können. Wir veröffentlichen keine anonymen Kommentare.

## Dank

Die folgenden Personen haben zu diesem Jahrgang als Autorinnen oder Autoren beigetragen oder bei der Durchsicht der Texte geholfen. Wir möchten ihnen sehr herzlich danken.

Daniel Aeberli, Bern

Ivo Büchler, St. Gallen

Stanislaw Büchner, Basel

Andreas Frei, Luzern

Peter Itin, Basel

Marius Kraenzlin, Basel

Barbara Loeliger, Paeroa (Neuseeland)

Bernd Nürnberg, Feuerthalen

Reto Schaffner, Chur

Felix Schürch, Zürich

Robert Theiler, Zürich

#### Fragen zur Pharmakotherapie?

Vielleicht können wir Ihnen helfen. Unser Informationszentrum beantwortet Ihre Fragen vertraulich, speditiv und kostenlos.

info-pharma, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866 – Telefax 071-910-0877

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Ihr freiwilliger Beitrag auf Postcheckkonto 90-36-1 hilft uns, diese Dienstleistung auszubauen.

## pharma-kritik

---

[www.pharma-kritik.ch](http://www.pharma-kritik.ch)

e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Herausgegeben von Etzel Gysling, gegründet 1979

in Zusammenarbeit mit Renato L. Galeazzi und Urs A. Meyer

Redaktionsteam: Renato L. Galeazzi, Etzel Gysling (Leitung), Niklaus Löffel, Urspeter Masche, Peter Ritzmann, Thomas Weissenbach

Layout und Sekretariat: Verena Gysling

Abonnementspreis für den Jahrgang 36 (2014): 92 Franken

Infomed-Verlags-AG, Bergliweg 17, 9500 Wil

Telefon 071-910-0866, Telefax 071-910-0877

Website: [www.infomed.org](http://www.infomed.org) – e-mail: [sekretariat@infomed.ch](mailto:sekretariat@infomed.ch)

Druck: Druckerei R.-P. Zehnder AG, 9500 Wil

© 2015 Infomed Wil. All rights reserved.