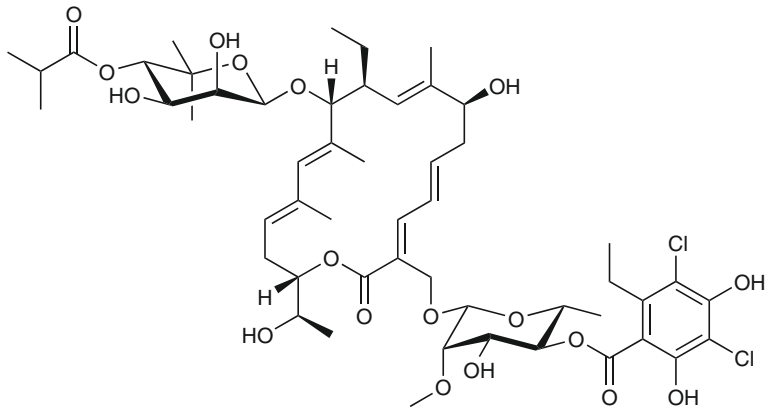


Fidaxomicin

Dificlir®



A07AA12

A

Innovative Struktur
oder neuartiges
Wirkprinzip mit
therapeutischer
Relevanz

Wertende Zusammenfassung. Fidaxomicin ist ein neuartiger Wirkstoff zur Behandlung von Darminfektionen mit *Clostridium difficile*. Der Wirkmechanismus besteht in einer Hemmung der Proteinbiosynthese durch Blockade des Bakterienribosoms. Der Wirkort am Ribosom unterscheidet sich aber von dem der bisher bekannten antibiotisch wirksamen Arzneistoffe. Im Gegensatz zu Metronidazol und Vancomycin ist Fidaxomicin bakterizid. Fidaxomicin wirkt relativ spezifisch auf den Zielkeim. Eine klinisch bedeutsame systemische Aufnahme findet nicht statt. In den Zulassungsstudien konnte eine mit Vancomycin vergleichbare Wirksamkeit belegt werden. Der postantibiotische Effekt scheint jedoch deutlich länger anzuhalten als bei Vancomycin. Dadurch wird das Rückfallrisiko verringert. Dieser Vorteil ist aber bisher nicht durch entsprechende Überlegenheitsstudien statistisch abgesichert. Ebenfalls bisher nicht untersucht ist das Ansprechen auf die Subtypen von *Clostridium difficile* sowie die Wirkung bei Patienten mit mehreren Infektionen in der Vorgeschichte. Obwohl bisher keine statistische Überlegenheit gegenüber den etablierten Therapieoptionen mit Metronidazol und Vancomycin belegt ist, bedeuten der andersartige Wirkmechanismus von Fidaxomicin und dessen positive Einflüsse auf das Rückfallrisiko eine Erweiterung der Therapiemöglichkeiten bei Clostridieninfektionen des Darms. Die Kosten für eine Behandlung mit Fidaxomicin liegen beim Hundertfachen einer Metronidazoltherapie und auch deutlich über denen einer Vancomycintherapie.

Zulassungsinhaber: Astellas Pharma Europe B. V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Niederlande.

Hersteller/Endfreigabe: Patheon UK Ltd., Kingfisher Drive, SN3 5BZ Covingham, Swindon, Wiltshire, Vereinigtes Königreich.

Kontaktadresse in Deutschland: Astellas Pharma GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64–66, 80992 München, Telefon: 089/4544–01, Telefax 089/4544–1329.

Darreichungsformen: Filmtabletten.

Zusammensetzung: Eine Tablette *Dificlir 200 mg Filmtabletten* enthält 200 mg Fidaxomicin.

Hilfsstoffe: Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Vorverkleisterte Stärke, Hydroxypropylcellulose, Butyliertes Hydroxytoluol, Carboxymethylstärke-Natrium, Magnesiumstearat; Umhüllung: Polyvinylalkohol, Titandioxid, Talkum, Macrogol, Lecithin (Soja).

Chemische Bezeichnung: [(2R,3S,4S,5S,6R)-6-[[[(3E,5E,8S,9E,11S,12R,13E,15E,18S)-12-[(2R,3S,4R,5S)-3,4-Dihydroxy-6,6-Dimethyl-5-(2-Methylpropanoyloxy)oxan-2-yl]oxy-11-Ethyl-8-Hydroxy-18-[(1R)-1-Hydroxyethyl]-9,13,15-Trimethyl-2-Oxo-1-Oxacyclooctadeca-3,5,9,13,15-Pentaen-3-yl]methoxy]-4-Hydroxy-5-Methoxy-2-Methylloxan-3-yl]3,5-Dichloro-2-Ethyl-4,6-Dihydroxybenzoat.

Summenformel: C₅₂H₇₄Cl₂O₁₈.

Mol.-Gew.: 1058,04.

Zulassung: 5.12.2011.

Zulassungsnummer: EU/1/11/733/001–004.

Markteinführung: 15.1.2013.

Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise: Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre.

Verschreibungsstatus: Verschreibungspflichtig.

Indikationen

- Bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.

Nutzenbewertung

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für Fidaxomicin zur Behandlung von Patienten mit einem milden behandlungspflichtigen Krankheitsverlauf von Clostridium-difficile assoziierten Diarrhöen im Vergleich zur Therapie mit Metronidazol keinen Zusatznutzen festgestellt, jedoch sah der G-BA bei schweren und/oder rekurrenten Krankheitsverläufen von Clostridium-difficile-assoziierten-Diarrhöen zur Vergleichstherapie mit Vancomycin einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fidaxomicin als belegt an [2]. Die *Haute Autorité de Santé* hat Fidaxomicin insgesamt einen moderaten Zusatznutzen zugeschrieben („*progrès modéré*“), den Mangel an Daten zur wiederholten Anwendung bei Rezidiven erwähnt, jedoch im Vergleich zu Vancomycin (*Vancomycin ratiopharm*[®] u. a.) eine Überlegenheit zum Zeitpunkt 4 Wochen nach Behandlung in Bezug auf die geringere Zahl der Rezidive und die Ausheilung festgestellt [3]. Das *Scottish Medicines Consortium* hat Fidaxomicin nur zum begrenzten Gebrauch akzeptiert und zwar nicht zum „*first-line use*“, sondern zur Behandlung von Erwachsenen mit einem ersten Rezidiv von CDI auf Anraten eines Mikrobiologen oder Facharztes für Infektionskrankheiten. Der „*first-line use*“ wurde wegen der nicht ausreichenden wirtschaftlichen Analyse des Zulassungsinhabers ausgeschlossen [4].

Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der Hilfsstoffe.

Ferner gelten folgende *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*:

- Es wurden Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Angioödeme berichtet. Wenn eine schwere allergische Reaktion während der Behandlung mit Fidaxomicin auftritt, soll das Arzneimittel abgesetzt und geeignete Maßnahmen sollen ergriffen werden. Einige Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen berichteten über eine Allergie gegen Makrolide in der Vorgesichte. Fidaxomicin sollte bei Patienten mit bekannter Allergie gegen Makrolide mit Vorsicht angewendet werden.
- Da nur begrenzte klinische Daten vorliegen, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion oder moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
- Aufgrund begrenzter klinischer Daten sollte Fidaxomicin bei Patienten mit pseudomembranöser Kolitis, fulminanter oder lebensbedrohlicher CDI mit Vorsicht angewendet werden.
- Es gibt keine Daten zu Patienten mit begleitender chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Aufgrund des Risikos einer verstärkten Resorption und des potentiellen Risikos von systemischen Nebenwirkungen sollte Fidaxomicin bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
- Eine gleichzeitige Gabe von potenten P-Glykoprotein-Inhibitoren wie Ciclosporin (*Sandimmun*[®] u. a.), Ketocozazol (*Nizoral*[®] u. a.), Erythromycin (*EryHexal*[®] u. a.), Clarithromycin (*Klacid*[®] u. a., siehe NEUE ARZNEIMITTEL

1991/92, S. 44 ff.), Verapamil (*Isoptin*[®] u. a.), Dronedaron (*Multaq*[®]) und Amiodaron (*Amiodaron AL*[®] u. a.) wird nicht empfohlen.

- Beschreibung der Patientenpopulation in klinischen Prüfungen: In den beiden klinischen Prüfungen an Patienten mit CDI waren 47,9 % (479/999) der Patienten (Per-Protocol-Kollektiv) ≥ 65 Jahre alt und 27,5 % (275/999) der Patienten wurden während des Untersuchungszeitraums gleichzeitig mit weiteren Antibiotika behandelt. 24 % der Patienten erfüllten in der Ausgangslage mindestens eines der folgenden drei Kriterien zur Bewertung des Schweregrads: Körpertemperatur $> 38,5^\circ\text{C}$, Leukozytenzahl > 15.000 oder Kreatininkonzentration $\geq 1,5$ mg/dl. Patienten mit fulminanter Kolitis und Patienten mit mehreren CDI-Episoden (definiert als mehr als eine vorangegangene Episode innerhalb der vergangenen 3 Monate) waren von der Teilnahme an den Studien ausgeschlossen.
- Schwangerschaft: Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Fidaxomicin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität. Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Fidaxomicin während der Schwangerschaft vermieden werden.
- Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Fidaxomicin/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Obwohl anzunehmen ist, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind hat, da die systemische Exposition von Fidaxomicin gering ist, kann ein Risiko für das Neugeborene oder den Säugling nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getrof-

fen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist, ob auf die Behandlung mit Fidaxomicin verzichtet werden soll oder die Behandlung mit Fidaxomicin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

- Fertilität: Untersuchungen an Ratten ergaben, dass Fidaxomicin keine Auswirkungen auf die Fertilität hat.

Dosierung

- Erwachsene und ältere Menschen (≥ 65 Jahre): 200 mg (eine Tablette) zweimal täglich (einmal alle 12 Stunden) unabhängig von den Mahlzeiten über 10 Tage.
- Kinder und Jugendliche: Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Fidaxomicin bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.
- Eingeschränkte Nierenfunktion: Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit schwerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion mit Vorsicht angewendet werden.
- Eingeschränkte Leberfunktion: Eine Dosisanpassung wird nicht für erforderlich gehalten. Da die klinischen Daten in dieser Population begrenzt sind, sollte Fidaxomicin bei Patienten mit moderater bis schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

DDD = 0,4 g.

Chemische Struktur, Strukturverwandte.

Fidaxomicin (Synonyme: Tiacumicin B, Lipiarmycin A3, Clostomicin B1) besteht aus einem 18-gliedrigen makrozyklischem Ring mit 4 chiralen C-Atomen und wird

deshalb als Makrozyklin bezeichnet [5]. Über Etherbrücken sind zwei lange Seitenketten an Position 2 und 11 sowie mehrere kurze an Position 8, 10 und 17 angebunden. Fidaxomicin wird mit Hilfe von *Dactylosporangium aurantiacum*-Kulturen erzeugt [6]. Er ist in Wasser praktisch unlöslich. Hauptmetabolit ist das Desisobutyryl-Derivat OP-1118.

Wirkungen und Wirkungsmechanismus.

Fidaxomicin wirkt bakterizid auf grampositive Bakterien, insbesondere gegen *Clostridium difficile* [6, 7]. Auch der durch Hydrolyse entstehende Hauptmetabolit OP-1118 ist antimikrobiell wirksam. Der Angriffspunkt ist die RNA-Polymerase, er unterscheidet sich aber von dem der Rifamycine [6].

Die In-vitro-Konzentration zur Hemmung von 90 % der *Clostridium-difficile*-Isolate (*Minimal Inhibition Concentration*, MIC₉₀) beträgt 0,12 µg/ml bzw. unter 0,5 µg/ml [7]. Andere Darmbakterien wie *Bacterioides*-Stämme oder grampositive Erreger haben hier MIC₉₀-Werte von durchschnittlich 4–8 µg/ml, d. h. eine 10–20-fach höhere Dosis. Daraus ist ableitbar, dass die Hemmwirkung in therapeutischer Dosierung recht spezifisch auf *Clostridium difficile* ausgerichtet ist und die natürliche Darmflora wenig beeinträchtigt wird. Dieser Zusammenhang konnte in der Phase-II-Vergleichsuntersuchung [7] belegt werden. Hier wurde bei einer Therapie mit 2 × täglich 50 mg, 100 mg oder 200 mg über 10 Tage der größte Teil der grampositiven Darmflora deutlich weniger beeinflusst als bei einer Vancomycinthherapie mit 4 × 125 mg (Abb. A07AA-1).

Fidaxomicin wirkt bakterizid, wenn über 6–24 Stunden die 4-fache bis 32-fache MIC₉₀ erreicht wird. Hinsichtlich Wirkstärke und -geschwindigkeit liegt Fidaxomicin damit zwischen dem hier bes-

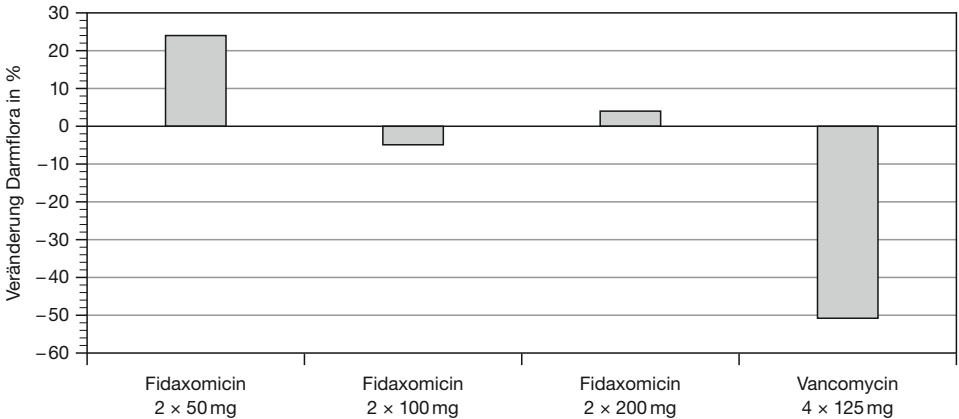


Abb. A07AA-1: Überleben der Darmflora (Bacterioides-Keimzahlen) bei Infektionen mit *Clostridium difficile* unter den verschiedenen Therapieoptionen (nach [7]).

ser wirksamen Metronidazol und dem in vitro nur 1/8 so stark wirksamen Vancomycin [8].

In den In-vitro-Tests konnten keine Kreuzresistenzen zu anderen Antibiotikaklassen wie Makroliden, β -Laktamen, Fluorchinolonen, Rifamycinen, Vancomycin oder Metronidazol gefunden werden.

Bereits bei Konzentrationen deutlich unter dem MIC₉₀-Wert wird auch die Bildung von Toxin A und B bei verschiedenen Clostridienstämmen gehemmt. Der genaue Mechanismus hierfür ist noch nicht geklärt. Aus In-vitro-Studien wurde auch ein sporentötender Effekt abgeleitet. Für die Übertragbarkeit dieses Effektes in die Praxis spricht die Überlegenheit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin durch die Verhinderung von Rückfällen in den ersten zwei Wochen nach Therapieende.

Pharmakokinetik. Aufnahme: Die absolute Bioverfügbarkeit am Menschen wurde nicht ermittelt, auch weil die endgültige Galenik der Darreichungsform erst zu Beginn der Phase III, d. h. nach Abschluss der kinetischen Untersuchungen festgelegt

wurde. Obwohl der Wirkstoff für eine lokale Wirkung im Darm entwickelt wurde und eine recht große Molekülmasse besitzt, werden nach oraler Einnahme Blutspiegel von 30–100 ng/l Fidaxomicin und Metaboliten erreicht (Tab. A07AA-1) [9]. Das Ausmaß der systemischen Aufnahme schwankte bei Gesunden um mehr als 25 % [6]. Nach Einnahme mit Nahrung liegen die Blutspiegel etwa 22 % niedriger als bei Nüchtereinnahme, die Bioverfügbarkeit blieb unverändert.

Tab. A07AA-1: Pharmakokinetische Parameter von Fidaxomicin (nach [6]).

Bioverfügbarkeit	0,2–3 %
T _{max}	1–2 h
t _{1/2}	9,64 h

Verteilung: Die Plasmaeiweißbindung beträgt 97,8 %, bzw. 96,1 % (Desisobutyryl-Metabolit). Die Bildung des Metaboliten ist nicht CYP-abhängig. Der systemisch aufgenommene Anteil des Wirkstoffs wird über die Galle wieder sezerniert. In den Zulassungsstudien wurden bei den 12 Patienten, die eine Leberfunktions-

störung 2. Grades hatten, etwa die doppelten Blutspiegel für Fidaxomicin und seinen Metaboliten gefunden. Auch bei Patienten mit chronischer Leberzirrhose waren die Werte deutlich erhöht [6].

Metabolismus: Es ist bisher nicht geklärt, ob der Hauptmetabolit OP-1118 (Desisobutryl-Fidaxomicin) bereits im Darm oder erst nach der Aufnahme aus dem Gastrointestinaltrakt gebildet wird. Die maximalen Blutspiegel von OP-1118 wurden bei erkrankten Personen gefunden und lagen mit 871 ng/ml deutlich über denen von Fidaxomicin (237 ng/ml). Bei gesunden Probanden wurden deutlich niedrigere Werte gefunden (77,4 ng/ml bzw. 28,9 ng/ml). Ob bei Entzündungen des Magen-Darm-Trakts wegen der gestörten Barrierefunktion grundsätzlich eine höhere Aufnahme stattfindet, ist aber nicht geklärt. 10 µg/ml Fidaxomicin zeigt eine geringe Hemmung einzelner CYP-Enzyme. Da dieser Wert nahe an der Löslichkeitsgrenze liegt, dürften entsprechende Effekte ohne klinische Bedeutung sein. OP-1118 erreicht aber im Gastrointestinaltrakt Konzentrationen, die auf CYP3A4 hemmend wirken können. Fidaxomicin hemmt das P-Glykoprotein (P-GP) mit einer IC₅₀ von 2,74 µg/ml. Fidaxomicin und OP-1118 werden vom Efflux-Transporter P-GP aktiv sezerniert. Dieser Effekt ist durch Ciclosporin A (*Sandimmun*[®] u. a.) und Ketoconazol (*Nizoral*[®] u. a.) hemmbar [6]. Der Effekt anderer Transportproteine wie das Organische Anionen Transport Protein (OATP), *Breast Cancer Resistance Protein* (BRCP, auch ABCG2) und *Multidrug Resistance-Related Protein* (MRP) wird als leicht bis mittelstark eingeschätzt [6].

Ausscheidung: Weniger als 1 % wird über den Urin ausgeschieden. In den Faeces werden 93 % strukturverwandte Verbindungen wiedergefunden. Davon sind 1/4 Fidaxomicin und 2/3 der Hauptmetabolit

OP-1118. Die Halbwertszeit liegt bei 8–10 Stunden, Fidaxomicin ist im Stuhl bis zu 5 Tage lang bestimmbar. Da die Konzentrationen des Wirkstoffs in den Faeces unabhängig vom Therapieerfolg mehrere Zehnerpotenzen über der minimalen Hemmkonzentration liegt [9], kann dieser Werte nicht zur Kontrolle der Therapie genutzt werden. Wegen des kurzfristigen Einsatzes und der vorwiegend auf den Magen-Darm-Trakt begrenzten Wirksamkeit und Verteilung, wurden nicht alle pharmakokinetischen Daten erhoben. Die Erhebung von klinischen Daten zu den Effekten auf weitere Transportproteine wie MRP2, OATP und BRCP wurde von der Zulassungsbehörde nachgefordert.

Klinische Prüfung. In einem offenen Vergleich von drei Fidaxomicindosierungen gegen Vancomycin an 33 Patienten mit *Clostridium-difficile*-Infektion und fünf gesunden Probanden wurde die Menge von *Bacterioides*-Spezies als Marker für die normale Darmflora untersucht [7]. Während bei Vancomycin nach den zehn Behandlungstagen der *Bacterioides*-Gehalt auf die Hälfte abgefallen war, stieg er unter Fidaxomicin leicht, aber nicht signifikant an. Der Anteil von Patienten ohne nachweisbaren Cytotoxin-B-Spiegel war bei Fidaxomicin deutlich niedriger (1/27 gegenüber 3/8). Sowohl bei Vancomycin (28 %), als auch bei Fidaxomicin (17 %) gab es aber auch Fälle, in denen keine *Bacterioides*-Spezies mehr nachweisbar waren. Die Wirkung von Fidaxomicin ist in der Mehrzahl der Fälle mit einer geringeren Beeinflussung der physiologischen Darmflora verbunden.

Für die Zulassung wurden zwei klinische Studien durchgeführt (Tab. A07AA-2). Die erste Phase-III-Studie wurde von 2006 bis 2008 an 629 Patienten in den USA und Kanada durchgeführt [9].

Tab. A07AA-2: Ergebnisse der beiden Phase-III-Studien zu Fidaxomicin (nach [9, 10]).

	Patientenzahl	Klinische Heilung	Wiederauftreten nach klinischer Heilung [% der geheilten Patienten/% der behandelten Patienten]	Heilung/Heilung ohne Wiederauftreten von Durchfall: Number needed to treat (NNT)
Fidaxomicin	287	253 (88,2 %)	39 (15,4 %/13,6 %)	1,13/1,34
Vancomycin	309	265 (85,8 %)	67 (25,3 %/21,7 %)	1,16/1,56
Fidaxomicin	252	221 (87,7 %)	28 (12,7 %/11,1 %)	1,14/1,30
Vancomycin	257	223 (86,8 %)	60 (26,9 %/23,3 %)	1,15/1,58

Die zweite Phase-III-Studie wurde mit vergleichbarem Design zwischen 2007 und 2009 in Nordamerika und Europa an 535 Patienten durchgeführt, wobei auch hier mehr als 60 % der Patienten aus den USA und Kanada stammten [10]. Zielgruppe waren Patienten, die zum Bezugszeitpunkt eine akute Diarrhö ($> 3 \times$ tgl.) bei gleichzeitigem Nachweis von Clostridien-Toxinen im Stuhl hatten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit mehr als einer Clostridien-assoziierten Diarrhö (Mehrfachrezidive) in den letzten drei Monaten sowie Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Behandlungsziel war die Beseitigung der Durchfallhäufigkeit, als Rezidiv wurde das Wiederauftreten von mehr als drei Durchfällen 24 Stunden nach Therapieende mit der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung innerhalb von 30 Tagen definiert. Die Auswertung erfolgte als modifizierte Intention-to-Treat (mITT)-Auswertung, da Patienten mit direkt vor Therapiebeginn negativ ausgefallenem Toxintest und Patienten ohne akuten Durchfall erst nach der Randomisierung von einer Behandlung ausgeschlossen und auch nicht ausgewertet wurden. In der ersten Studie [9] war der Anteil dieser Patienten in beiden Gruppen (Fidaxomicin und Vancomycin) mit etwa 5 % vergleichbar, in der zweiten Studie wurden im Fidaxomicin-Arm mehr als

doppelt so viele Patienten wie in der Kontrollgruppe nach der Randomisierung zur Verhinderung einer statistischen Verzerrung ausgeschlossen [10].

Endpunkt war die klinische Heilung zwei Tage nach Beendigung der Therapie. Als sekundäre Endpunkte wurden einerseits das Wiederauftreten von *C. difficile*-Infektionen in der vierwöchigen Nachbeobachtungsphase und der Anteil von Patienten ohne erneute Infektion festgelegt.

Während die klinische Wirksamkeit von Fidaxomicin mit der von Vancomycin vergleichbar war, zeigte die erste Studie in der Fidaxomicin-Gruppe in deutlich weniger Fällen ein Wiederauftreten von Clostridium-difficile-Infektionen [9]. Die Hemmwirkung nach Beendigung der Therapie (postantibiotischer Effekt) war abhängig vom Erregerstamm. Beim NAP1/BI/027-Stamm waren die Rezidivraten von Fidaxomicin und Vancomycin vergleichbar, bei den anderen Clostridium-Stämmen bewirkte Fidaxomicin signifikant weniger Rückfälle (7,8 %) als Vancomycin (25,5 %) bezogen auf die erfolgreich behandelten Patienten.

In der zweiten Studie mit vergleichbarem Design konnte die Nichtunterlegenheit ebenfalls belegt werden. Leider wurden keine Stratifizierung und keine Auswertung hinsichtlich der Effekte bei den verschiedenen Erregerstämmen vorge-

nommen. Der in der ersten Untersuchung bereits auffällige Stamm NAPI/BI/027 war bei den Patienten aus Nordamerika zu 46 % vertreten, während er bei den europäischen Patienten nur bei jedem Zehnten vorhanden war (Abb. A07AA-2).

Die Feststellung, dass bei den anderen, in Europa häufigeren Stämmen ein besseres Ansprechen auf Fidaxomicin erkennbar war, bestätigte sich auch hier: Der klinische Erfolg der 10-Tage-Behandlung war zwar vergleichbar, die Rückfallquoten für Fidaxomicin jedoch mit 9 % in Europa erkennbar niedriger als in den USA und Kanada mit 15 %. Bei Vancomycin war dieser Effekt mit 23 % (Europa) gegenüber 29 % (USA/Kanada) ähnlich (Abb. A07AA-3). In diesen Unterschieden spiegeln sich nicht nur die verschiedenen Erregerempfindlichkeiten wider, auch die Behandlungsmethoden waren zwischen diesen Regionen nachweislich nicht gleich (z. B. geringerer Antibiotikaeinsatz in Europa).

Eine nachträgliche Auswertung zeigte in den Fällen von begleitender Antibiotikagabe in beiden Zulassungsstudien eine bessere Wirksamkeit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin sowohl bei den Heilungsraten (90 % vs. 79,4 %), als auch bei der Verringerung des Wiederauftretens von CDI (16,9 % vs. 29,2 %) [8].

Die Nichtunterlegenheit einer Dosierung von Fidaxomicin 200 mg/12 h gegenüber Vancomycin in einer Dosierung von 125 mg/6 h über zehn Tage konnte in beiden Untersuchungen belegt werden. Die begleitende Antibiotikagabe ist aber bei der Randomisierung der Patienten nicht berücksichtigt worden (Stratifizierung). Ein therapeutischer Vorteil kann deshalb aus der erreichten statistischen Signifikanz unter Antibiotikagabe nicht abgeleitet werden.

Unerwünschte Wirkungen. In einzelnen Fällen wurden Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Eine schon bestehende Makrolid-Allergie steigert möglicherweise die Wahrscheinlichkeit des Auftretens derartiger Reaktionen. Effekte auf die QT-Zeit wurden in der klinischen Prüfung nicht beobachtet [6]. Andere typische Nebenwirkungen wurden bisher nicht beobachtet.

Arzneimittelwechselwirkungen. In den Veröffentlichungen zu den Zulassungsstudien sind keine Wechselwirkungen berichtet worden [9, 10]. Trotzdem sind aus der Pharmakokinetik des Wirkstoffs zwei potentielle Risiken ableitbar. Wegen der bekannten Beteiligung des Transportproteins P-Glykoprotein (P-GP) an der Verteilung des Arzneistoffs wird in der Fachinformation vor einer Kombination mit dessen Substraten gewarnt. Dies betrifft z. B. Ciclosporin (*Sandimmun*[®] u. a.), Digoxin (*Lanitor*[®] u. a.), Makrolid- und Azol-Antiinfektiva und Verapamil (*Isoptin*[®] u. a. [1, 6]).

Der Hauptmetabolit OP-1118 erreicht im Gastrointestinaltrakt Konzentrationen, in denen eine CYP3A4-Hemmung möglich ist [6]. Damit könnte die Kinetik von Wirkstoffen, die im Magen-Darm-Trakt einer Aktivierung unterliegen, beeinflusst werden.

Wirtschaftliche Aspekte. Die Therapie mit Fidaxomicin kostet 1909,60 €. Die Kosten für die Vergleichstherapie bei milden behandlungspflichtigen Verläufen (Metronidazol) liegen bei 15,14 € bis 25,54 €. In dieser Indikation wurde kein Zusatznutzen gesehen. Für schwere und/oder rezidivierende Krankheitsverläufe von Clostridium-difficile-assoziierten Diarrhöen ist der Therapiestandard Vancomycin (Therapiekosten zwischen 376,83 € und 1130,49 €). Bei diesen komplizier-

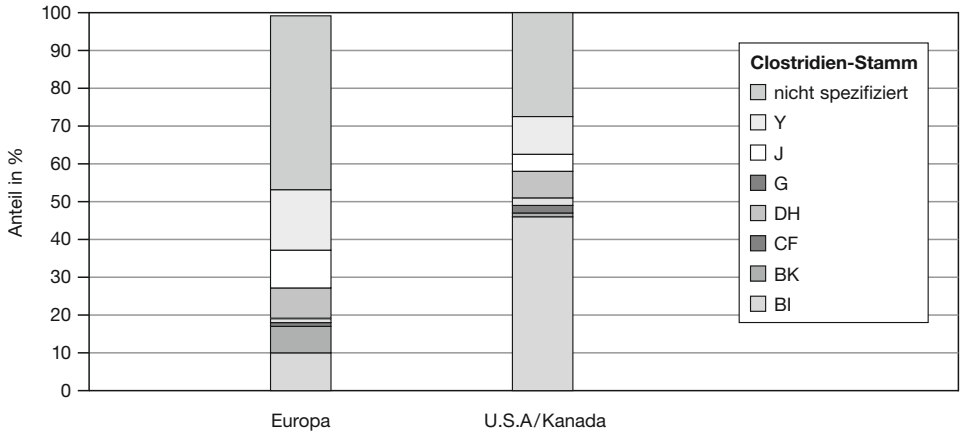


Abb. A07AA-2: Verteilung der Erregerstämme EU (n = 135) und USA/Kanada (n = 242) in der Zulassungsstudie OPT-80-004 (nach [10]). Insbesondere der mit mehr klinischen Komplikationen verbundene Stamm BI ist in Nordamerika deutlich häufiger vertreten.

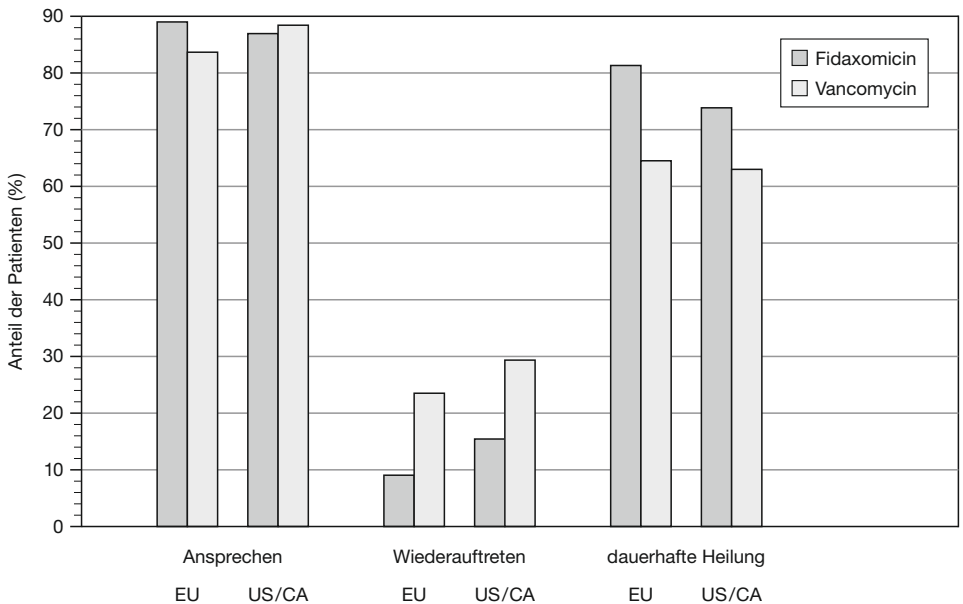


Abb. A07AA-3: Geographische Verteilung der Therapieerfolge mit Vancomycin oder Fidaxomicin (nach [10]). Dargestellt sind die Anteile der jeweiligen Gruppe an der Gesamtpatientenzahl.

„Ansprechen“: Fälle mit klinischem Erfolg direkt nach der Behandlung unabhängig vom weiteren Verlauf.

teren Verläufen wurde gegenüber Vancomycin ein beträchtlicher Zusatznutzen erkannt [2].

Angesichts der statistischen Nichtüberlegenheit gegenüber den Therapiealternativen und des nur geringen Vorteils bei der Rückfallrate bei gleichzeitig deutlich höheren Therapiekosten sind die Empfehlungen, den neuen Wirkstoff nur in begründeten Einzelfällen bei nicht ausreichenden Erfolgsaussichten der Standardtherapie einzusetzen, nachvollziehbar.

Literatur

- [1] Astellas (2014) Fachinformation *Difclir*[®].
- [2] Bundesministerium für Gesundheit (2013) Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Fidaxomicin. BAnz v. 2.8.2013.
- [3] Haute Autorité de Santé (2012) Difclir (fidaxomicine), antibiotique. Progrès thérapeutique modéré dans la prise en charge de la diarrhée, documentée à *Clostridium difficile*. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/difclir_synthese_17102012_ct12235.pdf.
- [4] Scottish Medicines Consortium (2012) Fidaxomicin 200 mg film-coated tablets (Difclir[®]) SMC No. (791/12) www.scottishmedicines.org/files/advice/fidaxomicin_Difclir_FINAL_June_2012_for_website_new.pdf.
- [5] Glaus F, Altmann K-H (2015) Total synthesis of the tiacumicin B (Lipiarmycin A3/Fidaxomicin) aglycone. *Angew Chem Int Ed* 54: 1937–1941.
- [6] European Medicines Agency (2011) Assessment report. Difclir. Fidaxomicin. Procedure No. EMEA/H/C 2087 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf.
- [7] Louie TJ, Emery J, Krulicki W et al. (2009) OPT-80 eliminates *Clostridium difficile* and is sparing of *Bacteroides* species during treatment of *C. difficile* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 261–263.
- [8] Mullane KM, Miller MA, Weiss K et al. (2011) Efficacy of fidaxomicin versus vancomycin as therapy for *Clostridium difficile* infection in individuals taking concomitant antibiotics for other concurrent infections. *Clin Infect Dis* 53: 440–442.
- [9] Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al. (2011) Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection. *N Engl J Med* 364: 422–431.
- [10] Cornely AO, Crook DW, Esposito R et al. (2012) Fidaxomicin versus vancomycin for infection with *Clostridium difficile* in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 12: 281–289.
- [11] Robert Koch Institut (2011) RKI-Ratgeber für Ärzte: *Clostridium difficile* www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Clostridium.html.
- [12] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ (2014) European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clin. Microbiol. Infect* 20 (Suppl 2): 1–26 www.escmid.org/escmid_library/medical_guidelines/escmid_guidelines/.