

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2013-01-15-D-051 Fidaxomicin**

Stand: April 2012

## I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien der VerfO

### Fidaxomicin (2012-B-007)

zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 Satz 2 VerfO	
1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Vancomycin, Metronidazol, Teicoplanin ...
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	entfällt
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.	entfällt
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	⇒ <i>Aufbereitung der Evidenz</i>
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	entfällt
6. [...] vorzugsweise eine Therapie, [...] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	entfällt

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet (Auszug)

Wirkstoff ATC-Code Ggf. Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation/SmPC)
Fidaxomicin	DIFICLIR ist indiziert bei Erwachsenen zur Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen (CDI), auch bekannt unter der Bezeichnung Clostridium-difficile-assoziierte Diarrhö (CDAD) (siehe Abschnitt 5.1). Offizielle Leitlinien zum angemessenen Gebrauch von Antibiotika sollten berücksichtigt werden.
Metronidazol P01AB01	Bei folgenden Indikationen ist Metronidazol angezeigt [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infektionen mit Beteiligung von Anaerobiern, besonders Infektionen, die vom weiblichen Genitale, Magen-Darm-Trakt, Hals-Nasen-Ohren- und Zahn-Mund-Kiefer-Bereich ausgehen</li> </ul>
Vancomycin J01XA01	zur Behandlung bestimmter Darmentzündungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotikabedingter pseudomembranöser Enterokolitis (z.B. durch Clostridium difficile)</li> <li>• Staphylokokken-Enterokolitis</li> </ul>
Teicoplanin J01XA02.	Durch grampositive Erreger verursachte mittelschwere und schwere Infektionen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1) [...] <ul style="list-style-type: none"> <li>• des Magen-Darm-Traktes (z. B. pseudomembranöse Enterokolitis)</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Abteilung Fachberatung Medizin**

**Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie nach §35a SGB V  
Vorgang: Fidaxomicin  
(A-015)**

Datum: 13.03.2012

*Systematische Recherche:*

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Clostridium difficile Infektionen/Clostridium difficile assoziierte Diarrhö“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die Jahre 2005-2012 eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2012 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), AWMF, GIN, NGC, TRIP. Es wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 84 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

<b>Leitlinien</b>	
<p><b>Bauer (2009):</b> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI)</p>	<p><b>Recommendations for the treatment of CDI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Mild CDI:</u> In the case of mild CDI (stool frequency &lt; 4 times daily; no signs of severe colitis), clearly induced by the use of antibiotics, it is acceptable to discontinue the inducing antibiotic and observe the clinical response, but patients must be followed very closely for any signs of clinical deterioration and placed on therapy immediately if this occurs.</li> <li>• In all cases other than mild CDI medical treatment for CDI should be started. Antibiotics may be started while awaiting diagnostics when there is sufficient clinical suspicion. We recommend treatment of an initial episode of CDI with the following antibiotics, according to disease severity (implementation category between brackets), when oral therapy is possible:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ non-severe: metronidazole 500 mg tid orally for 10 days (A-I)</li> <li>○ severe: vancomycin 125 mg qid* orally for 10 days (A-I)</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Note: CDI is judged to be severe when one or more of the markers of severe colitis mentioned under 'definitions' is present. It is unclear whether moderate disease in a patient with other unfavourable prognostic factors, such as advanced This is left to the judgment of the treating physician. There is no evidence that various genotypes of C. difficile should be treated differently if disease severity does not differ.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• When oral therapy is impossible, we recommend the following antibiotics, according to disease severity (implementation category between brackets):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ non-severe: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10 days (A-III)</li> <li>○ severe: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10 days (A-III) + intracolonic vancomycin 500 mg in 100 mL of normal saline every 4–12 h (C-III) and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube (C-III)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Recommendations for medical treatment of recurrent CDI:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• We recommend treatment of recurrent CDI with the following antibiotics (implementation category between brackets):             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ First recurrence: See Recommendations for medical treatment of initial CDI.</li> <li>○ Second recurrence and subsequent recurrences:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ If oral therapy is possible: vancomycin 125 mg qid* orally for at least 10 days (B-II) and consider a taper/pulse strategy (B-II)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• If oral therapy is impossible: metronidazole 500 mg tid intravenously for 10–14 days (A-III) + retention enema of vancomycin 500 mg in 100 mL of normal saline every 4–12 h (C-III) and/or vancomycin 500 mg qid by nasogastric tube (C-III)</li> </ul> <p>-----</p> <p>*Oral vancomycin may be replaced by teicoplanin 100 mg bid, if available.</p>

<p><b>DH (2008):</b> Clostridium difficile infection: How to deal with the problem</p>	<p><u>Recommendations:</u> Treat according to severity:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mild and moderate CDI</b> – oral metronidazole 400–500 mg tds for 10–14 days (<b>LoE: A</b>).</li> <li>• <b>Severe CDI</b> – oral vancomycin 125 mg qds for 10–14 days (LoE: A). In severe CDI cases not responding to oral vancomycin 125 mg qds, high-dosage oral vancomycin (up to 500 mg qds, if necessary administered via a nasogastric tube) +/- intravenous (iv) metronidazole 500 mg tds is recommended. The addition of oral rifampicin (300 mg bd) or iv immunoglobulin (400 mg/kg) may also be considered (<b>LoE: C</b>).</li> <li>• <b>Life-threatening CDI</b> – oral vancomycin up to 500 mg qds for 10–14 days via nasogastric tube or rectal installation plus iv metronidazole 500 mg tds. Such patients should be closely monitored, with specialist surgical input, and should have their blood lactate measured. Colectomy should be considered, especially if caecal dilatation is &gt;10 cm. Colectomy is best performed before blood lactate rises &gt;5 mmol/L, when survival is extremely poor (<b>LoE: B</b>).</li> <li>• <b>For first recurrence</b>, repeat the same antibiotic used to treat the initial episode (unless the first episode was treated with metronidazole and the recurrence is severe CDI, in which case vancomycin should be used) (<b>LoE: B</b>).</li> <li>• <b>For subsequent recurrences</b>, use vancomycin 125 mg qds. Consider the alternatives listed in the treatment algorithm in <i>Anhang 1 (siehe unten)</i> (<b>LoE: C</b>).</li> </ul> <p>-----</p> <p><u>Assess the severity of CDI each day as follows:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Mild CDI</b> is not associated with a raised WCC; it is typically associated with &lt;3 stools of types 5–7 on the Bristol Stool Chart per day (<b>LoE: B</b>).</li> <li>• <b>Moderate CDI</b> is associated with a raised WCC that is &lt;math&gt;15 \times 10^9/L&lt;/math&gt;; it is typically associated with 3–5 stools per day (<b>LoE: C</b>).</li> <li>• <b>Severe CDI</b> is associated with a WCC &gt;math&gt;15 \times 10^9/L&lt;/math&gt;, or an acute rising serum creatinine (i.e. &gt;50% increase above baseline), or a temperature of &gt;38.5°C, or evidence of severe colitis (abdominal or radiological signs). The number of stools may be a less reliable indicator of severity (<b>LoE: C</b>).</li> <li>• <b>Life-threatening CDI</b> includes hypotension, partial or complete ileus or toxic megacolon, or CT evidence of severe disease (<b>LoE: B</b>).</li> </ul>
<p><b>Cheng (2011):</b> Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection</p>	<p><u>Recommendations:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Non-severe infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metronidazole, 400mg orally, three times daily for 10 days.</li> <li>○ If unable to tolerate oral treatment: metronidazole, 500mg intravenously, 8-hourly for 10 days.</li> </ul> </li> <li>• Severe infection: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vancomycin, 125mg orally, four times daily for 10 days.</li> <li>○ If unable to tolerate oral therapy: metronidazole, 500mg intravenously, 8-hourly for 10 days plus a retention enema of vancomycin, 500mg in 100mL of normal saline every 4–12 h and/or vancomycin, 500mg four times daily by nasogastric tube.</li> </ul> </li> <li>• Treatment of first recurrence: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Non-Severe and Severe infection: As for initial episode</li> </ul> </li> <li>• Treatment of second or subsequent recurrence: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vancomycin in a pulsed/tapering course (eg, 125mg orally, four times daily for 14 days, then 125mg twice daily for 7 days, then 125mg every second day for 2–8 weeks; (other regimens also described).</li> </ul> </li> <li>• Alternative treatments with evidence of efficacy, role unclear: Bacitracin, Fusidic acid, Teicoplanin, Tigecycline, Rifampicin, Rifaximin, Nitazoxanide, Tolevamer, Antibodies to <i>C. difficile</i> toxins A and B, Faecal enema, Intravenous gammaglobulin.</li> </ul>

	<p>-----</p> <p><i>Severe CDI Any of the following features are suggestive of severe CDI:</i></p> <p><u>Clinical</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fever (&gt;38.5°C), rigors</li> <li>• Haemodynamic instability</li> <li>• Peritonitis or evidence of bowel perforation</li> <li>• Ileus or toxic megacolon</li> </ul> <p><u>Laboratory</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• White blood cell count &gt;15 _ 109/L and &lt; 20% neutrophils</li> <li>• Elevated lactate level</li> <li>• Rise in creatinine level (&gt; 50% above baseline)</li> <li>• Albumin level &lt;25mg/L</li> </ul> <p><u>Other investigations</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Large intestine distension, colonic wall, thickening, fat stranding, unexplained ascites (imaging)</li> <li>• Pseudomembranous colitis (colonoscopy)</li> </ul>												
<p><b>AGES (2007):</b> Prävention und Kontrolle von Clostridium difficile.</p>	<p><b>Therapie der milden CDAD:</b></p> <table border="1" data-bbox="448 837 1404 1169"> <thead> <tr> <th></th> <th>Dosierung</th> <th>Therapiedauer</th> <th>Bemerkung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Metronidazol</b></td> <td>3 x 500 mg/d p.o.</td> <td>10-14 Tage</td> <td>Primärtherapie</td> </tr> <tr> <td><b>Vancomycin oder Teicoplanin</b></td> <td>4 x 125-500 mg/d p.o. 2 x 400 mg/d p.o.</td> <td>10-14 Tage 10-14 Tage</td> <td>Sekundärtherapie; jedoch Primärtherapie bei Schwangerschaft, in der Stillzeit, oder bei Metronidazol-Intoleranz</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Therapie der schweren CDAD und Therapie der Komplikationen:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei schwerer oder fulminanter C. difficile-Kolitis (Tabelle 5) wird die Therapie mit Vancomycin gegenüber Metronidazol bevorzugt</li> </ul> <p><b>Therapie der rekurrenten CDAD:</b></p> <p><i>Hinweis: Die folgenden therapeutischen Möglichkeiten sind zumeist nur durch kleine, nicht kontrollierte Studien belegt</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Im Rahmen der ersten Rekurrenz wird ein nochmaliger Zyklus einer antibiotischen Therapie wie bei der Erstinfektion empfohlen (<i>siehe oben</i>).</li> <li>• Die folgenden Therapiemöglichkeiten stehen ab dem zweiten Wiederauftreten zur Auswahl. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vancomycin 4 x 500 mg/d p.o. für 10 Tage Therapie eventuell mit „pulse + taper“, Saccharomyces boulardii, Cholestyramin, Immunglobuline, Rifaximin.</li> </ul> </li> </ul>		Dosierung	Therapiedauer	Bemerkung	<b>Metronidazol</b>	3 x 500 mg/d p.o.	10-14 Tage	Primärtherapie	<b>Vancomycin oder Teicoplanin</b>	4 x 125-500 mg/d p.o. 2 x 400 mg/d p.o.	10-14 Tage 10-14 Tage	Sekundärtherapie; jedoch Primärtherapie bei Schwangerschaft, in der Stillzeit, oder bei Metronidazol-Intoleranz
	Dosierung	Therapiedauer	Bemerkung										
<b>Metronidazol</b>	3 x 500 mg/d p.o.	10-14 Tage	Primärtherapie										
<b>Vancomycin oder Teicoplanin</b>	4 x 125-500 mg/d p.o. 2 x 400 mg/d p.o.	10-14 Tage 10-14 Tage	Sekundärtherapie; jedoch Primärtherapie bei Schwangerschaft, in der Stillzeit, oder bei Metronidazol-Intoleranz										
<p><b>Cohen (2010):</b> Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases</p>	<p><b>Recommendations:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metronidazole is the drug of choice for the initial episode of mild-to-moderate CDI. The dosage is 500 mg orally 3 times per day for 10–14 days. <b>(LoE: AI).</b></li> <li>• Vancomycin is the drug of choice for an initial episode of severe CDI. The dosage is 125 mg orally 4 times per day for 10–14 days <b>(LoE: BI).</b></li> <li>• Vancomycin administered orally (and per rectum, if ileus is present) with or without intravenously administered metronidazole is the regimen of choice for the treatment of severe, complicated CDI. The vancomycin dosage is 500 mg orally 4 times per day and 500 mg in approximately 100 mL normal saline per rectum every 6 hours as a retention enema, and the metronidazole dosage is 500 mg intravenously every 8 hours. <b>(LoE: CIII).</b></li> <li>• Treatment of the first recurrence of CDI is usually with the same regimen as for the</li> </ul>												

Society of America (IDSA)	<p>initial episode (<b>LoE: AII</b>) but should be stratified by disease severity (mild-to-moderate, severe, or severe complicated), as is recommended for treatment of the initial CDI episode (<b>LoE: CIII</b>).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do not use metronidazole beyond the first recurrence of CDI or for long-term therapy because of potential for cumulative neurotoxicity (<b>LoE: BII</b>).</li> <li>Treatment of the second or later recurrence of CDI with vancomycin therapy using a tapered and/or pulse regimen is the preferred next strategy (<b>LoE: BIII</b>).</li> </ul>
<p><b>Dignass (2011):</b> Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz (S3).</p>	<p><b>Empfehlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bei positivem Toxinnachweis oder endoskopischen oder histologischen Zeichen einer Clostridium-difficile-Erkrankung soll eine antibiotische Therapie mit Metronidazol an erster Stelle durchgeführt werden. Bei schwerer, insbesondere fulminanter Verlaufsform oder fehlendem Ansprechen soll mit Vancomycin p. o. behandelt werden. Lokale Resistenzen sind zu beachten. (Evidenzgrad: B, Konsensusstärke: Konsens, Empfehlungsstärke: ↑↑).</li> </ul>

<b>Cochrane Reviews</b>	
<p><b>Nelson et al. (2011):</b> Antibiotic treatment for Clostridium difficile associated diarrhea in adults.</p>	<p><u>Population:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patienten mit Diarrhö</li> <li>Patienten mit nachgewiesenem C. Difficile (durch Stuhlprobe)</li> <li>Patienten die vorher aufgrund einer Infektion (außer C. Difficile) schon einmal eine Antibiotika Therapie bekommen haben</li> <li>Patienten ≥ 18 Jahre</li> </ul> <p><u>Vergleich:</u> Verschiedene Antibiotika Therapien (Vancomycin, Metronidazol, Fusidinsäure, Nitazoxanid, Teicoplanin, Rifampin, Rifaximin, Bacitracin, Fidaxomicin)</p> <p><u>Endpunkte:</u> symptomatische Heilung, bakteriologisches Ansprechen, Rezidiv, Nebenwirkungen (inkl. Operation &amp; Tod)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 15 Studien mit N=1152 Studienteilnehmer):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Verglichen mit Plazebo zeigte sich eine stat. signifikante Überlegenheit unter Vancomycin hinsichtlich der symptomatischen Heilung (41% vs. 4%; RR: 9.00; 95% KI: 1.24 - 65.16, basierend auf einer Studie mit N= 44 Patienten) und des bakteriologischen Ansprechens (45% vs. 4 %; RR: 10.00; 95% KI: 1.40 - 71.62, basierend auf einer Studie mit N= 44 Patienten).</li> <li>Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Vancomycin und Metronidazol, Vancomycin und Fusidinsäure, Vancomycin und Nitazoxanid, oder Vancomycin und Rifaximin.</li> <li>Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede zwischen Metronidazol und Nitazoxanid oder Metronidazol und Fusidinsäure.</li> <li>Vancomycin war Bacitracin stat. signifikant überlegen hinsichtlich des bakteriologischen Ansprechens (48% vs. 25%; RR: 0.52; 95% KI: 0.31 -0.86, basierend auf 2 Studien mit N= 104 Patienten).</li> <li>Teicoplanin zeigte eine stat. signifikante Überlegenheit gegenüber Vancomycin hinsichtlich des bakteriologischen Ansprechens (62% vs. 87%; RR: 1.43; 95% KI: 1.14 - 1.81; basierend auf 2 Studien mit N= 110 Patienten) und Heilung (45% vs. 82%; RR: 1.82; 95% KI: 1.19 - 2.78; basierend auf 2 Studien mit N= 110 Patienten).</li> <li>Teicoplanin war Tometronidazol stat. signifikant überlegen hinsichtlich des bakteriologischen Ansprechens (71% vs. 93%; RR: 0.76; 95% KI: 0.60 - 0.98; basierend auf einer Studie mit N= 59 Patienten).</li> <li>Keine vorteilhaften Effekte unter einer Kombinationstherapie mit Metronidazol und Rifampin.</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nebenwirkungen traten unterschiedlich häufig auf. Es zeigten sich insgesamt 18 Todesfälle bei 1152 Patienten. <i>Hinweis: Die Todesfälle waren anderen Ursachen/Erkrankungen als CDAD oder der Therapie zuzuschreiben.</i></li> <li>• In einer Studie wurde eine partielle Kolektomie nach einer missglückten CDAD Behandlung berichtet.</li> </ul> <p><u>Kommentar der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In den meisten Studien wurden Patienten mit schwerer CDAD ausgeschlossen.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang in den Studien</li> <li>• Hohes Verzerrungspotential</li> </ul>
<p><b>Pillai et al. (2008):</b> Probiotics for treatment of Clostridium difficile associated colitis in adults.</p>	<p><u>Population:</u> Patienten mit bestätigter CDAD.</p> <p><u>Vergleich:</u> Probiotika Monotherapie oder in Kombination mit einer Antibiotika Therapie (Metronidazol oder Vancomycin) vs. Placebo</p> <p><u>Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Primärer Endpunkt:</u> (symptomatische) Heilung</li> <li>• <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Rezidiv, Mortalität, Krankenhausaufenthaltsdauer, Nebenwirkungen</li> </ul> <p><u>Ergebnisse (basierend auf vier Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studien verglichen die Gabe von Probiotika in Kombination mit einer anderen Antibiotikatherapie.</li> <li>• Es konnte lediglich in einer Studie ein stat. signifikanter Vorteil einer Kombinationstherapie (S. boulardii + Metronidazol oder Vancomycin) hinsichtlich eines Rezidives (RR: 0.59; 95% KI: 0.35 - 0.98).</li> <li>• In den anderen Studien wurden keine stat. signifikanten Unterschiede gefunden.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Anzahl an Studien.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang.</li> <li>• Methodologische Mängel.</li> </ul>

Systematische Reviews/HTAs	
<p><b>AHRQ (2011):</b> Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of Clostridium difficile Infection.</p>	<p><u>Population:</u> Patienten mit C. Difficile (alle Schweregrade)</p> <p><u>Vergleich:</u> Verschiedene Behandlungsoptionen</p> <p><u>Endpunkte:</u> Klinische Heilung, klinisches Rezidiv, durchschnittliche Dauer bis zur symptomatischen Heilung, Gesamtmortalität, Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit zwischen Vancomycin und Metronidazol hinsichtlich der klinischen Heilung (basierend auf 3 Studien mit N=335 Patienten).</li> <li>• Eine Studie zeigte, dass Fidaxomicin gegenüber Vancomycin eine vergleichbare Wirksamkeit hat, hinsichtlich der klinischen Heilung, bei jedoch gleichzeitig stat. signifikantem Vorteil unter Fidaxomicin, hinsichtlich eines Rezidives (RR: 1.64; 95% KI: 1.15-2.34) (<i>Hinweis: Nur bei Patienten die nicht vom einem NAP1 Stamm befallen waren</i>).</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen anderen Behandlungsoptionen (<u>Vergleiche</u>: Vancomycin vs. Nitazoxanid, Vancomycin vs. Fidaxomcin, hochdosiertes Vancomycin vs. niedrigdosiertes Vancomycin, Vancomycin vs. Placebo, Metronidazol vs. Nitazoxanid, Metrinidazol vs. Metronidazol plus Rifampin → basierend auf Einzelstudien).</li> <li>• Keine ausreichende Evidenz hinsichtlich einer Überlegenheit von Vancomycin gegenüber Metronidazol bei Patienten mit einer schweren Krankheitsform. Eine Subgruppenanalyse zeigte eine Überlegenheit von Vancomycin. Dies blieb jedoch nicht stat. signifikant, wenn eine reine 'intention-to-treat'-Analyse durchgeführt wurde.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschiede in: Definition der Endpunkte, Beurteilung der klinischen Heilung, Methoden zur Symptombestimmung, Definition Diarrhö, Beurteilung von Rezidiv, Nachbeobachtungszeitraum.</li> </ul>
<p><b>CADTH (2011):</b> Vancomycin or Metronidazole for Treatment of <i>Clostridium difficile</i> Infection: Clinical and Economic Analyses.</p>	<p><u>Population:</u> Patienten mit C. Difficile</p> <p><u>Vergleich:</u> Verschiedene Behandlungsoptionen</p> <p><u>Endpunkte:</u> Heilung, Rezidiv, Komplikationen, schwere Nebenwirkungen</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 20 Quellen darunter: 2 systematische Reviews, 5 RCTs und 13 Beobachtungsstudien):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kein stat. signifikanter Unterschied zwischen Metronidazol und Vancomycin bei erwachsenen Patienten mit einem ersten oder wiederkehrenden Auftreten einer moderaten C. Difficile Infektion.</li> <li>• Bei erwachsenen Patienten mit einem ersten oder wiederkehrenden Auftreten einer schwerern C. Difficile Infektion, zeigte sich eine stat. signifikant höhere Heilungsrate (27%) unter Vancomycin, verglichen mit Metronidazol (RR: 1.27; 95% KI: 1.05 - 1.53; basierend auf einer Studie; durchgeführt vor Ausbruch eines NAP1 Stammes).</li> <li>• Eine Studie, die Patienten mit einem ersten oder wiederkehrenden Auftreten einer schweren Form der C. Difficile Infektion und NAP1 Stammbefall untersuchte, zeigte eine stat. signifikant höhere Heilungsrate (31%) unter Vancomycin (RR: 1.31; 95% KI: 1.03 - 1.66), wenn verglichen wird gegenüber Metronidazol.</li> <li>• Ergebnisse zu anderen Endpunkten waren heterogen oder konnten nicht statistisch analysiert werden.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Schweregrad und Patientengruppen (sowohl Kinder als auch Erwachsene).</li> <li>• Geringe Anzahl an Studien.</li> <li>• Kleiner Stichprobenumfang.</li> <li>• Teilweise Beobachtungsstudien.</li> <li>• Nicht alle Studien als Vollpublikation vorhanden.</li> <li>• Längster Nachbeobachtungszeitraum lag bei einem Monat.</li> </ul>

<p><b>Drekonja et al. (2011):</b> Comparative Effectiveness of <i>Clostridium difficile</i> Treatments A Systematic Review.</p>	<p>Metaanalyse basierend auf einer systematischen Literaturrecherche</p> <p><u>Population:</u> Patienten mit C. Difficile</p> <p><u>Vergleich:</u> Verschiedene Behandlungsoptionen</p> <p><u>Endpunkte:</u> Klinische Heilung, Rezidiv, Nebenwirkungen (aufgrund der Behandlung)</p> <p><u>Ergebnisse (basierend auf 11 Studien mit N= 1463 Studienteilnehmer):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Allgemein:</u> Vergleich Metronidazol mit Vancomycin in 3 Studien getestet, Vergleich Metronidazol oder Vancomycin mit anderen AM, Kombinationen oder Plazebo verglichen in 8 Studien getestet.</li> <li>• Es zeigten sich keine stat. signifikanten Unterschiede hinsichtlich der klinischen Heilung wenn zwei AM miteinander verglichen wurden.</li> <li>• In einer Subgruppenanalyse in der Metronidazol gegenüber Vancomycin bei Patienten getestet wurde, die eine schwere Form der C. Difficile hatten, zeigte sich kein stat. signifikanter Unterschied zwischen den Interventionen.</li> <li>• Nebenwirkungen waren nicht stat. signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsoptionen.</li> </ul> <p><u>Kommentare der Autoren und FBMed:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Studien waren von niedriger bis moderater Qualität.</li> <li>• Unterschiede in: Definition Diarrhö, C. Difficile Infektion, klinische Heilung, Rezidiv.</li> <li>• Einige Studien mit unzureichender Berichterstattung der Daten.</li> </ul>
<p><b>Option: Probiotika zur Prävention und Behandlung bei Patienten des C. Difficile assoziiertem Diarrhö</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktuelle Studien zeigen eine unzureichende Evidenz hinsichtlich einer routinemäßigen klinischen Anwendung von Probiotika zur Prävention oder Behandlung des C-Difficile assoziiertem Diarrhö [<u>Quellen:</u> Pillai et al. 2008 (in Evidenzsynopse); Dendukuri et al. 2005a; Dendukuri et al. 2005b; Xie et al. 2009; McFarland 2009 (in Referenzliste angegeben)].</li> </ul>	

Institutionelle Hinweise	
<p><b>NHSC (2010):</b> Fidaxomicin (Dificid) for <i>Clostridium difficile</i> infection – treatment and prevention of recurrence.</p>	<p><u>Existing comparators and treatments:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Note:</u> CDI is treated according to severity and current UK guidelines recommend the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Mild and moderate CDI</i> – oral metronidazole 400-500mg three times a day for 10-14 days.</li> <li>○ <i>Severe CDI</i> – oral vancomycin 125mg four times a day for 10-14 days, or if unresponsive, high dose oral vancomycin (up to 500mg four times a day) +/- intravenous (IV) metronidazole 500mg three times a day, with addition of oral rifampicin (300mg twice a day) or IV immunoglobulin (400mg/kg).</li> <li>○ <i>Life-threatening CDI</i> - oral vancomycin up to 500mg four times a day for 10–14 days via a nasogastric tube or rectally with IV metronidazole 500mg three times a day.</li> <li>○ <i>Recurrent CDI</i> – for the first recurrence, the same antibiotic used to treat the initial episode, is repeated. Vancomycin 125mg four times a day is recommended for subsequent episodes.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>NHSC (2006):</b> Tolevamer for <i>Clostridium difficile</i> associated diarrhoea.</p>	<p><u>Treatment options:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antibiotic therapy should be stopped as soon as possible in patients who develop diarrhoea. If this is not possible, then antibiotics should be changed to one that is less likely to cause this complication.</li> <li>• Patients with mild diarrhoea require no further treatment.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Patients with severe or persistent symptoms are treated with antibiotics: generally oral vancomycin (125mg four times a day for 7-10 days) or metronidazole (800mg followed by 400mg three times a day for 7-10 days). There are emerging antibiotic resistant strains and a relapse rate of 20-30%. Withholding antibiotics makes further relapses less likely.</li><li>• Other treatments that may be beneficial, although current evidence of benefit is inadequate, include pro-biotic treatments.</li></ul>
--	--

**Detallierte Recherchestrategie zur Indikation „Clostridium-difficile-Infektionen“:**

**Cochrane Library am 20.02.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#1	MeSH descriptor Clostridium difficile explode all trees	89
#2	(difficile):ti,ab,kw	214
#3	(#1 OR #2)	214
#4	<b>(#3), from 2005 to 2012</b>	<b>90</b>

Cochrane Reviews [8] | Other Reviews [7] | Trials [60] | Methods Studies [0] | Technology Assessments [12] | Economic Evaluations [3] | Cochrane Groups [0]

**2 Cochrane Reviews, 7 Other Reviews, 12 Technology Assessments in Datenbank aufgenommen**

**MEDLINE (PubMed) am 20.02.2012**

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search difficile	7048
#7	Search "Clostridium difficile"[Mesh]	3820
#8	Search (#4) OR #7	7048
#12	Search (#4) OR #7 Limits: Meta-Analysis, Publication Date from 2005 to 2012	14
#13	Search systematic review*[Title/Abstract]	33855
#14	Search meta-analysis[Title/Abstract]	34083
#15	Search metaanalysis[Title/Abstract]	883
#16	Search meta analysis[Title/Abstract]	34083
#17	Search meta analyses[Title/Abstract]	9299
#18	Search metaanalyses[Title/Abstract]	249
#19	Search meta-analyses[Title/Abstract]	9299
#20	Search meta analytic[Title/Abstract]	2292
#21	Search ((((((#13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20	66221
#22	Search (#21) AND #8	50
#23	Search (#21) AND #8 Limits: Publication Date from 2005 to 2012	43
#24	<b>Search (#12) OR #23</b>	<b>48</b>

#25	Search (#4) OR #7 Limits: Systematic Reviews, Publication Date from 2005 to 2012	96
#26	Search (#25) NOT #24	53

**#24: 48 Treffer in Datenbank aufgenommen**

**#26: 16 Treffer in Datenbank aufgenommen (unsystematische Reviews ausgeschlossen)**

#### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 20.02.2012

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search difficile	7048
#7	Search "Clostridium difficile"[Mesh]	3820
#8	Search (#4) OR #7	7048
#9	Search (#4) OR #7 Limits: Practice Guideline, Guideline, Publication Date from 2005 to 2012	12

**5 Treffer in Datenbank aufgenommen**

Darüber hinaus wurde in den HTA- und Leitliniendatenbanken AWMF, GIN, NGC, Trip per Handsuche nach aktuellen Publikationen mit den Suchbegriffen clostridium difficile und difficile in verschiedenen Variationen gesucht.

Nach Dublettenkontrolle ergab die Recherche insgesamt 84 Quellen.

## **Referenzliste:**

**Bauer MP, Kuijper EJ, van Dissel JT.** European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect 2009; 15 (12): 1067-79.

**Butler M, Bliss D, Drekonja D, Filice G, Rector T, MacDonald R, Wilt T.** Effectiveness of Early Diagnosis, Prevention, and Treatment of Clostridium difficile Infection. Comparative Effectiveness Review No. 31 (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0009.). AHRQ Publication No 11(12)-EHC051-EF Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality December 2011 .

**Cheng AC, Ferguson JK, Richards MJ, Robson JM, Gilbert GL, McGregor A, Roberts S, Korman TM, Riley TV.** Australasian Society for Infectious Diseases guidelines for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. Med J Aust 2011; 194 (7): 353-8.

**Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH.** Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the society for healthcare epidemiology of America (SHEA) and the infectious diseases society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31 (5).

**Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy JM.** Probiotic therapy for the prevention and treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea: a systematic review. CMAJ 2005; 173 (2): 167-70.

**Dendukuri N, Costa V, McGregor M, Brophy J.** The use of probiotics in the prevention and treatment of clostridium difficile diarrhea. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2005.

**Department of Health, Health Protection Agency.** Clostridium difficile infection: How to deal with the problem. Stand: Dezember 2008.

<http://www.hpa.org.uk/ConsultationsAndFeedback/ClosedConsultations/2008Archive/cdiffGuidanceConsultation/>, Zugriff am 20.02.2012 .

**Dignass A, Preiss JC, Aust DE, Autschbach F, Ballauff A, Barretton G, Bokemeyer B, Fichtner-Feigl S, Hagel S, Herrlinger KR, Jantschek G, Kroesen A, Kruis W, Kucharzik T, Langhorst J, Reinshagen M, Rogler G, Schleiermacher D, Schmidt C, Schreiber S, Schulze H, Stange E, Zeitz M, Hoffmann JC, Stallmach A.** [Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011] Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 - Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. Z Gastroenterol 2011; 49 (9): 1276-341.

**Drekonja DM, Butler M, MacDonald R, Bliss D, Filice GA, Rector TS, Wilt TJ.** Comparative effectiveness of Clostridium difficile treatments: a systematic review. Ann Intern Med 2011; 155 (12): 839-47.

**McFarland LV.** Evidence-based review of probiotics for antibiotic-associated diarrhea and Clostridium difficile infections. Anaerobe 2009; 15 (6): 274-80.

**National Horizon Scanning Centre.** Tolevamer for clostridium difficile associated diarrhea: horizon scanning review. Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2006; -5.

**National Horizon Scanning Centre.** Fidaxomicin (Dificid) for Clostridium difficile infection - treatment and prevention of recurrence . Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC) 2010; -5.

**Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, Meardon N, Patel H, Paul K, Rees R, Taylor B, Wood E, Malakun R.** Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; (9): CD004610.pub4.

**Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES).** Prävention und Kontrolle von *Clostridium difficile* in Krankenhäusern und Einrichtungen der stationären Pflege. Stand: Dezember 2007. <http://www.ages.at/ages/gesundheit/mensch/clostridium-difficile/>, Zugriff am 23.02.2012 .

**Perras C, Tsakonas E, Ndegwa S, Conly J, Valiquette L, Farrah K.** Vancomycin or metronidazole for treatment of clostridium difficile infection: clinical and economic analyses. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011 (Technology report; no 136) [http://www.cadth.ca/media/pdf/H0499\\_Cdifficile\\_tr\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/pdf/H0499_Cdifficile_tr_e.pdf) , Zugriff am 26.02.2012 .

**Pillai A, Nelson RL.** Probiotics for treatment of Clostridium difficile-associated colitis in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; (1): CD004611.pub2.

**Xie X, McGregor M, Dendukuri N.** The use of probiotics in the prevention and treatment of clostridium difficile diarrhea: an update. Montreal: Technology Assessment Unit of the McGill University Health Centre (MUHC) 2009.