

Aan de minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 's Gravenhage

Uw brief van
9 oktober 2012

Uw kenmerk
Farma-3135651

Datum
25 februari 2013

Ons kenmerk
ZA/2013016945

Behandeld door
M. van der Graaff

Doorkiesnummer
(020) 797 88 92

Onderwerp
GVS-rapport 13/4 fidaxomicine (Dificlir®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 9 oktober 2012 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot fidaxomicine (Dificlir®). Hoewel geneesmiddelen sinds 1 januari van dit jaar worden beoordeeld door de werkcommissie geneesmiddelen (CG) van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van CVZ, is bijgaand CVZ-advies nog gebaseerd op de inbreng van de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH). De overwegingen bij het product Dificlir® treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Fidaxomicine (Dificlir®) is beschikbaar in de vorm van filmomhulde tabletten met 200 mg actieve stof per stuk. De tabletten dienen twee maal daags te worden ingenomen gedurende tien dagen. Fidaxomicine is geregistreerd voor gebruik bij volwassenen voor de behandeling van *Clostridium difficile*-infecties, ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd.

Bij de behandeling van patiënten met CDAD die daarbij ernstig ziek zijn of in het ziekenhuis zijn opgenomen, heeft fidaxomicine een gelijke therapeutische waarde als metronidazol en vancomycine.

Fidaxomicine is een smalspectrumantibioticum en daarom niet onderling vervangbaar met metronidazol en vancomycine vanwege een verschil in indicatie. Daarom kan fidaxomicine niet worden geplaatst op bijlage 1A.

Fidaxomicine heeft een gelijke therapeutische waarde als metronidazol en vancomycine. Opname op lijst 1B van het GVS van fidaxomicine (Dificlir®) zal echter gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 0,8 miljoen. Daarom komt fidaxomicine in principe ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Argumenten om het middel eventueel toch op bijlage 1B op te nemen, zijn:

- De claim van de fabrikant is smaller dan de geregistreerde indicatie. Ze claimt namelijk een meerwaarde boven het 2e-keusmiddel vancomycine en niet boven het 1e-keusmiddel metronidazol. Het beperkte indicatiegebied kan worden bewaakt door een bijlage-2-voorwaarde op te stellen. Daarin staat dan dat fidaxomicine uitsluitend te verzekeren zorg is als alternatief voor vancomycine voor patiënten bij wie CDAD recidiveert en die bovendien ernstig ziek zijn of in het ziekenhuis zijn opgenomen.
- Gebruik van fidaxomicine leidt bij minder patiënten tot een recidief.
- De meerkosten zijn relatief bescheiden.

Het CVZ raadt u dan ook aan om fidaxomicine (Dificlir®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS met een bijlage 2- voorwaarde.

Hoogachtend,

dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Rapport

**GVS rapport 13/04
fidaxomicine (Dificlir®)**

Op 6 februari 2013 uitgebracht aan de minister van
Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Publicatienummer

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

**Volgnummer
Afdeling**

2012129265
Pakketbeheer

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1. Inleiding
1	2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid
2	3. Therapeutische waardebeoordeling
3	4. Beoordeling doelmatigheid
3	5. Kostenconsequentieraming
4	6. Conclusie

Fidaxomicine (Dificlir®)

1. Inleiding

In de brief van 9 oktober 2012 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over fidaxomicine (Dificlir®).

1.1 Voorstel fabrikant

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2. Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Samenstelling Geregistreerde indicatie

Fidaxomicine (Dificlir®), filmomhulde tabletten 200 mg
“Gebruik bij volwassenen voor de behandeling van *Clostridium difficile*-infecties”, ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree genoemd”

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen.

Gelijksoortig indicatiegebied

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Fidaxomicine is een smalspectrumantibioticum en specifiek geregistreerd voor de behandeling van *C. difficile*-infecties. Vancomycine kan oraal worden toegediend voor de behandeling van enterocolitis ten gevolge van stafylokokken en pseudomembraneuze colitis veroorzaakt door *C. difficile*, ten gevolge van een behandeling met antibiotica. Vancomycine is, indien oraal toegediend, niet effectief bij de bestrijding van andere typen infecties.

Intraveneus toegepast is vancomycine-oplossing geïndiceerd voor de behandeling van ernstige, potentieel levensbedreigende infecties veroorzaakt door gevoelige, Gram-positieve micro-organismen die niet kunnen worden behandeld met of niet reageren op andere effectieve, minder toxische antimicrobiële geneesmiddelen, zoals penicillines en cefalosporines.

Metronidazol is geïndiceerd bij volwassenen en kinderen voor de volgende indicaties: urethritis en vaginitis veroorzaakt door *Trichomonas vaginalis* of door *Gardnerella vaginalis*, giardiasis, amoebiasis, anaërobe infecties en angina van Plaut-Vincent.

Conclusie: Er is geen gelijksoortig indicatiegebied. Fidaxomicine is niet te gebruiken voor de andere indicaties van metronidazol en vancomycine.

Gelijke toedieningsweg

Voor de betreffende indicatie wordt zowel fidaxomicine als metronidazol als vancomycine per os gebruikt.

Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie

Conclusie: Er is sprake van een gelijke toedieningsweg.

Fidaxomicine is voor volwassenen geregistreerd. Metronidazol en vancomycine zijn ook door kinderen te gebruiken.

Conclusie: de middelen zijn bestemd voor overlappende leeftijdscategorieën.

Klinisch relevante verschillen in eigenschappen

Op grond van 2 studies is de effectiviteit van fidaxomicine bij CDAD gelijk aan die van vancomycine (zie verder, therapeutische waardebeoordeling). Uit een Cochrane-review was al bekend dat de effectiviteit van vancomycine gelijk is aan die van metronidazol. De bijwerkingenprofielen van fidaxomicine, metronidazol en vancomycine lijken met elkaar overeen te komen.

Conclusie: Er zijn bij de indicatie CDAD geen klinisch relevante verschillen in eigenschappen.

2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Fidaxomicine is niet onderling vervangbaar met metronidazol en vancomycine vanwege een verschil in indicatie. Het is bovendien niet aannemelijk dat fidaxomicine toepasbaar is bij de overige indicatiegebieden van metronidazol en vancomycine.

Op grond van bovenstaande kan fidaxomicine niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of fidaxomicine in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B. Plaatsing vereist een bepaling van de therapeutische waarde, de kostenconsequenties en de onderbouwing van de doelmatigheid.

3. Therapeutische waardebeoordeling

3.1 Beoordeling therapeutische waarde

Gunstige effecten. Fidaxomicine is bij patiënten met een 1e maal *C. difficile*-gerelateerde ziekte (CDAD) of een 1e CDAD-recidief niet vergeleken met het 1e-keusmiddel metronidazol en wel met het 2e keusmiddel vancomycine. In 2 studies was fidaxomicine niet-inferieur aan vancomycine in het beëindigen van de diarree. Bij gebruik van fidaxomicine traden echter minder recidieven op in de maand na behandeling dan bij gebruik van vancomycine, waardoor de kans op genezing groter is. Voor Nederland bestaat er alleen een indicatie voor antibiotische behandeling bij CDAD als de patiënt ernstig ziek is of in het ziekenhuis is opgenomen. De post-hoc-analyses in deze subgroepen geven aanwijzingen voor overeenkomstige resultaten als in de totale onderzoeksgroep. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van fidaxomicine bij patiënten met een ≥ 2 e recidief-CDAD en ook niet bij patiënten met zeer ernstige CDAD. Uit een systematische review is

bekend dat vancomycine even effectief is als metronidazol in de behandeling van patiënten met CDAD.

Ongunstige effecten. De bijwerkingenprofielen van fidaxomicine en vancomycine lijken met elkaar overeen te komen. Metronidazol heeft het gunstigste bijwerkingenprofiel. Fidaxomicine geeft nog geen resistentieprobleem, metronidazol nauwelijks en vancomycine soms wel.

Ervaring. De ervaring met fidaxomicine is beperkt en die met metronidazol en vancomycine is ruim.

Toepasbaarheid. Fidaxomicine is globaal even breed toepasbaar als metronidazol en vancomycine. Kinderen vallen buiten de geregistreerde indicatie van fidaxomicine.

Gebruiksgemak. Fidaxomicine is gemakkelijker in het gebruik dan metronidazol en vancomycine die vaker moeten worden ingenomen. Het is niet aangetoond dat dit leidt tot een verschil in effectiviteit.

Overwegingen. De gepubliceerde studies waarin fidaxomicine is vergeleken met vancomycine, hebben de volgende beperkingen: (a) patiënten die zeer ernstig ziek waren of een ≥ 2 e recidief hadden, waren uitgesloten van de studies; (b) de studies omvatten allerlei patiënten met CDAD; de gegevens die van belang zijn voor de Nederlandse situatie, zijn verkregen uit posthoc subgroepanalyses; (c) de follow-upduur was slechts 1 maand. Op grond van de studies is fidaxomicine even effectief als vancomycine. Fidaxomicine is niet vergeleken met metronidazol, maar bekend is dat metronidazol even effectief is als vancomycine. Vanwege de genoemde beperkingen zijn er onvoldoende goede gegevens om te kunnen spreken van een meerwaarde van fidaxomicine boven vancomycine of boven metronidazol, in de behandeling van patiënten met CDAD.

3.2 Conclusie therapeutische waarde

In de behandeling van patiënten met CDAD die daarbij ernstig ziek zijn of in het ziekenhuis zijn opgenomen, heeft fidaxomicine een gelijke therapeutische waarde als metronidazol en vancomycine.

4. Beoordeling doelmatigheid

4.1 Beoordeling doelmatigheid

Er is een vrijstelling verleend.

4.2 Conclusie beoordeling doelmatigheid

nvt

5. Kostenconsequentieraming

5.1 Beoordeling kostenconsequentie

Rekening houdend met een toename in incidentie van CDI met 19% per jaar, therapeutische meerwaarde op basis van reductie van recidive van CDI, marktpenetratie van 60% na 3 jaar, zal

opname op lijst 1B van het GVS van fidaxomicine (Dificlir®) bij ernstige of recidiverende *C.difficile* infectie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 0,8 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over het potentieel aantal patiënten en de mate waarin fidaxomicine in de praktijk zal worden ingezet.

5.2 Conclusie kostenconsequentieraming

Opname op lijst 1B van het GVS van fidaxomicine (Dificlir®) bij ernstige of recidiverende *C.difficile* infectie zal gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 0,8 miljoen.

6. Conclusie

Fidaxomicine is een smalspectrumantibioticum en daarom niet onderling vervangbaar met metronidazol en vancomycine vanwege een verschil in indicatie. Daarom kan fidaxomicine niet worden geplaatst op bijlage 1A.

Fidaxomicine heeft een gelijke therapeutische waarde als metronidazol en vancomycine. Opname op lijst 1B van het GVS van fidaxomicine (Dificlir®) zal echter gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van € 0,8 miljoen. Daarom komt fidaxomicine in principe ook niet in aanmerking voor opname op bijlage 1B.

Argumenten om het middel eventueel toch op bijlage 1B op te nemen, zijn:

- De claim van de fabrikant is smaller dan de geregistreerde indicatie. Ze claimt namelijk een meerwaarde boven het 2e-keusmiddel vancomycine en niet boven het 1e-keusmiddel metronidazol. Het beperkte indicatiegebied kan worden bewaakt door een bijlage-2-voorwaarde op te stellen. Daarin staat dan dat fidaxomicine uitsluitend te verzekeren zorg is als alternatief voor vancomycine voor patiënten bij wie CDAD recidiveert en die bovendien ernstig ziek zijn of in het ziekenhuis zijn opgenomen.
- Gebruik van fidaxomicine leidt bij minder patiënten tot een recidief.
- De meerkosten zijn relatief bescheiden.

De voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport fidaxomicine (Dificlir®) bij de indicatie 'Clostridium difficile- gerelateerde ziekte'

Fidaxomicine (Dificlir®), filmomhulde tabletten 200 mg

Geregistreeerde indicatie. "gebruik bij volwassenen voor de behandeling van *Clostridium difficile*-infecties", ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree genoemd"

Dosering. 200 mg 2 dd gedurende 10 dagen

Werkingsmechanisme. Fidaxomicine is een smalspectrum antibioticum met bactericide werking tegen *C. difficile*. Het middel remt bacteriële RNA-polymerase en daarmee RNA-synthese. De werkingsspecificiteit komt deels doordat fidaxomicine het RNA-polymerase van *C. difficile* remt bij een 20 maal lagere concentratie dan nodig is voor remming van het enzym van *E. coli*. In vitro is aangetoond dat fidaxomicine de sporenvorming van *C. difficile* remt.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. Fidaxomicine is bij patiënten met een 1e maal *Clostridium difficile*-gerelateerde ziekte (CDAD) of een 1e CDAD-recidief niet vergeleken met het 1e-keusmiddel metronidazol en wel met het 2e keusmiddel vancomycine. In 2 studies was fidaxomicine niet-inferieur aan vancomycine in het beëindigen van de diarree. Bij gebruik van fidaxomicine traden echter minder recidieven op in de maand na behandeling dan bij gebruik van vancomycine. Voor Nederland bestaat er alleen een indicatie voor antibiotische behandeling bij CDAD als de patiënt ernstig ziek is of in het ziekenhuis is opgenomen. De post-hoc-analyses in deze subgroepen geven aanwijzingen voor overeenkomstige resultaten als in de totale onderzoeksgroep. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van fidaxomicine bij patiënten met een ≥ 2 e recidief-CDAD en ook niet bij patiënten met zeer ernstige CDAD. Uit een systematische review is bekend dat vancomycine even effectief is als metronidazol in de behandeling van patiënten met CDAD.

Ongunstige effecten. De bijwerkingenprofielen van fidaxomicine en vancomycine lijken met elkaar overeen te komen. Metronidazol heeft het gunstigste bijwerkingenprofiel. Fidaxomicine geeft nog geen resistentieprobleem, metronidazol nauwelijks en vancomycine soms wel.

Ervaring. De ervaring met fidaxomicine is beperkt en die met metronidazol en vancomycine is ruim.

Toepasbaarheid. Fidaxomicine is globaal even breed toepasbaar als metronidazol en vancomycine. Kinderen vallen buiten de geregistreeerde indicatie van fidaxomicine.

Gebruiksgemak. Fidaxomicine is gemakkelijker in het gebruik dan metronidazol en vancomycine die vaker moeten worden ingenomen. Het is niet aangetoond dat dit leidt tot een verschil in effectiviteit.

Eindconclusie.

Overwegingen. De gepubliceerde studies waarin fidaxomicine is vergeleken met vancomycine, hebben de volgende beperkingen: (a) patiënten die zeer ernstig ziek waren of een ≥ 2 e recidief hadden, waren uitgesloten van de studies; (b) de studies omvatten allerlei patiënten met CDAD; de gegevens die van belang zijn voor de Nederlandse situatie, zijn verkregen uit posthoc subgroep analyses; (c) de follow-upduur was slechts 1 maand. Op grond van de studies is fidaxomicine even effectief als vancomycine. Fidaxomicine is niet vergeleken met metronidazol, maar bekend is dat metronidazol bij CDAD even effectief is als vancomycine. Vanwege de genoemde beperkingen zijn er onvoldoende goede gegevens om te kunnen spreken van een meerwaarde van fidaxomicine boven vancomycine of boven metronidazol, in de behandeling van patiënten met CDAD.

Eindconclusie. In de behandeling van patiënten met CDAD die daarbij ernstig ziek zijn of in het ziekenhuis zijn opgenomen, heeft fidaxomicine een gelijke therapeutische waarde als metronidazol en vancomycine.

1. Aandoening

Ontstaanswijze. *Clostridium difficile* behoort tot de normale darmflora. Er zijn meer dan 200 verschillende typen. Besmetting (met een ander type dan waarmee de persoon/patiënt al is gekoloniseerd) vindt plaats door overdracht van sporen vanuit de omgeving, bijv. tijdens een ziekenhuisopname. Daarna kunnen de bacteriën in het maag-darmkanaal uitgroeien. Er kan overgroei ontstaan door het gebruik van antibiotica. Alleen *C. difficile*-typen die toxinen produceren, kunnen diarree veroorzaken. De exotoxinen A en B stimuleren de cytokineproductie en veroorzaken celdood. Daarbij kan ulceratie en necrose van de darmwand ontstaan met de vorming van lagen die bestaan uit leukocyten, dode cellen en fibrine ('pseudomembranen').¹

Symptomen. *C. difficile*-gerelateerde ziekte (CDAD) varieert van asymptomatisch, via buikkrampen met of zonder lichte en voorbijgaande diarree, tot een ernstige pseudomembraneuze colitis met bloederige diarree en complicaties zoals darmperforatie, toxisch megacolon en overlijden.¹ De klachten worden veroorzaakt door de toxinen van de bacterie en bestaan meestal uit diarree. Klachten van recidief-CDAD ontstaan meestal binnen 2 maanden na de voorgaande behandeling. Bij 20-30% van aanvankelijk succesvol behandelde patiënten treden recidieven binnen 2 weken na behandeling op. De meeste 1e CDAD's treden op tijdens een ziekenhuisopname. Na behandeling hiervan en ontslag naar huis, kunnen thuis klachten van een recidief-CDAD ontstaan.

Prevalentie/incidentie. Extrapolatie van surveillance-gegevens van 8 deelnemende ziekenhuizen naar alle Nederlandse ziekenhuizen, op basis van fecesmonsters die medisch microbiologen opstuurden, levert een aantal van ruim 2700 opgenomen patiënten per jaar die CDAD krijgen.² Bij dit aantal komen nog de patiënten buiten de ziekenhuizen, want CDAD komt niet alleen bij oudere, verzwakte patiënten in zorginstellingen voor. De aandoening kan ook voorkomen bij gezonde personen die thuis wonen en geen van de bekende risicofactoren hebben, zoals een onderliggende ziekte, recente ziekenhuisopname of antibioticagebruik.¹

Ernst. Het ziektebeloop bij CDAD varieert van asymptomatisch tot zeer ernstig (zie 'Symptomen'). Het beloop is bij patiënten ouder dan 65 jaar vaak ernstiger en gepaard gaand met meer complicaties.¹ Van de ruim 2700 opgenomen patiënten per jaar die volgens de extrapolatie CDAD krijgen, zullen ongeveer 100 patiënten (bijna 4%) overlijden.²

Behandeling.^{3,4} De standaardbehandeling van patiënten met CDAD is beschreven in een richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). Ook de NHG-standaard over acute diarree verwijst voor dit onderwerp naar deze SWAB-richtlijn.⁵

De belangrijkste factor in de behandeling van CDAD is het onderbreken van bestaande antibiotische therapie, indien dat mogelijk is. In 15-23% van de gevallen treedt dan spontaan herstel op.

Antibiotische behandeling van CDAD wordt ingesteld bij (a) patiënten met langdurige of ernstige symptomen, (b) mensen met een ernstig onderliggend lijden cq een predispositie voor een gecompliceerd ziektebeloop, en ook (c) patiënten die in een ziekenhuis verblijven, onafhankelijk van de ernst van de symptomen, om transmissie te voorkomen.

Bij een 1e CDAD (en ernstig ziek/in ziekenhuis opgenomen) met een toxineproducerende *C. difficile* is het middel van eerste keus metronidazol 500 mg 3 dd gedurende 10 dagen (tabel 1) vanwege de aangetoonde effectiviteit, de lage prijs en de afwezigheid van risico op ontwikkeling van vancomycine-resistente enterococci. Tweede keus volgens de geldende Nederlandse richtlijn is vancomycine 125 mg 4 dd gedurende 10 dagen. Wanneer de patiënt waarschijnlijk een infectie met de toxineproducerende *C. difficile* ribotype 027 heeft, kan men primaire, empirische behandeling overwegen met vancomycine 250-500 mg 4 dd gedurende 10 dagen. In de praktijk wordt bij ernstige CDAD vancomycine als eerste keus gebruikt, omdat de intraluminale concentratie hiervan hoger is dan van metronidazol. Zowel metronidazol als vancomycine wordt per os gebruikt en alleen als dat niet mogelijk is, intraveneus.

Een recidief kan het gevolg zijn van een persisterende infectie met de oorspronkelijke stam ('relapse') of van reïnfectie met een andere stam. Recidieven lijken vrijwel nooit voort te vloeien uit resistentie.

Bij een 1e recidief (en ernstig ziek/in ziekenhuis opgenomen) is hernieuwde behandeling met het oorspronkelijk verstrekte middel aanbevolen, aangezien dat bijna altijd succesvol is. Toch is, wanneer eenmaal een eerste recidief CDAD is ontstaan, de kans op het ontstaan van multiple recidieven hoog, tot 45%.

Bij een ≥ 2 e recidief-CDAD (en ernstig ziek/in ziekenhuis opgenomen) wordt geadviseerd een afbouw- of pulseschema met vancomycine per os te hanteren gedurende 3-4 weken, of een combinatie hiervan gedurende 6 weken. De onderbouwing hiervan bestaat uit 1 vergelijkend onderzoek.³ Een mogelijk vancomycine-schema is: 1e week na de 10-daagse therapie 125 mg 4 dd, 2e week 125 mg 2 dd, 3e week: 125 mg 1 dd, vervolgens nog 1-2 weken 2 maal per week vancomycine 250-500 mg. Het gebruik van pulse-schema's is gebaseerd op het idee dat sporen die zich tijdens de therapieonderbreking ontwikkelen tot vegetatieve vormen, worden gedood wanneer vancomycine opnieuw wordt gegeven, en dat in de antibioticavrije periode de normale flora zich kan herstellen.

Verschil met Europese richtlijn. De recentere, Europese richtlijn (ESCMID; 2009) verschilt enigszins van de Nederlandse (2005; zie tabel 1).⁶ De inzet van vancomycine als middel van 1e keus bij ernstige ziekte, in de Europese richtlijn, berust op een voordeel van dit middel boven metronidazol in een gerandomiseerd onderzoek onder 150 patiënten met CDAD in Illinois, VS. Het onderzoek beslaat de periode 1994/2002 en is gepubliceerd in 2007, dus na publicatie van de Nederlandse richtlijn. In de studie was de 'clinical cure' (diarree gestopt op behandeldag 6 en geen toxine A aantoonbaar op behandeldag 6 en 10) bij ernstige ziekte in de vancomycinegroep 97% (30/31) tegen 76% (29/38) in de metronidazolgroep ($p = 0,02$).⁷ In de daarna gepubliceerde systematische Cochrane-review over CDAD (2011) van 3 studies was vancomycine niet statistisch significant effectiever dan metronidazol; het relatief risico voor 'symptomatische verbetering en geen recidief' was 0,91 (95%-BI: 0,81-1,03). De uitkomsten van de studie in Illinois leidden in de Cochrane-berekening tot een relatief risico op 'symptomatische en bacteriologische genezing' bij ernstige ziekte van 0,83 (95%-BI: 0,64-1,09).⁸ De studie is daarom geen sterk argument om in dit rapport de Nederlandse voorkeur voor metronidazol te overrulen. De klinische studie en de hogere intraluminale concentratie van vancomycine zijn wel de reden dat de richtlijn bij de herziening waarschijnlijk in overeenstemming zal worden gebracht met de Europese richtlijn (bron: J.M. Prins, voorzitter SWAB, schriftelijke mededeling; januari 2013).

In dit rapport gaan wij uit van de huidige Nederlandse richtlijn.

Tabel 1. Antibiotica-standaardbehandeling van patiënten met *Clostridium difficile*-ziekte (CDAD) in Nederland, en volgens de Europese richtlijn^{3,4,6}

	Nederlandse richtlijn	Europese richtlijn
<i>niet ernstig ziek en niet in ziekenhuis opgenomen</i>		
1e CDAD of 1e recidief	-	metronidazol
≥ 2 e recidief	-	vancomycine
<i>ernstig ziek* of in ziekenhuis opgenomen</i>		
1e CDAD of 1e recidief	1e keus: metronidazol \dagger 2e keus: vancomycine	vancomycine
≥ 2 e recidief	vancomycine	vancomycine

*Definitie van ernstig ziek: Nederlandse richtlijn: langdurige of ernstige symptomen, of ernstig onderliggend lijden cq predispositie voor gecompliceerd ziektebeloop. Europese richtlijn: ≥ 1 teken van ernstige colitis, leeftijd ≥ 65 jaar, IC-opname, immunodeficiëntie of ernstige comorbiditeit.

\dagger In de Nederlandse praktijk wordt bij ernstig zieke patiënten meestal vancomycine gegeven. De aanstaande, herziene versie van de richtlijn zal waarschijnlijk grotendeels overeenkomen met de Europese richtlijn (bron: J.M. Prins, voorzitter SWAB, schriftelijke mededeling; januari 2013).

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze vergelijkende behandeling

Zoals hierboven is beschreven, is in Nederland de standaardbehandeling bij patiënten met CDAD als volgt:

- niet ernstig ziek en niet in ziekenhuis opgenomen: geen antibiotische behandeling
- ernstig ziek of in ziekenhuis opgenomen, en 1e CDAD of 1e recidief: 1e keus: metronidazol; 2e keus: vancomycine
- ernstig ziek of in ziekenhuis opgenomen, en \geq 2e recidief: vancomycine met een afbouw- en/of een pulsschema.

Ernstig ziek is hier de verzamelterm voor patiënten met langdurige of ernstige symptomen, en/of met een ernstig onderliggend lijden cq een predispositie voor een gecompliceerd ziektebeloop.³

2b Keuze uitkomstmaten

Van belang is dat de diarree stopt én niet terugkomt.⁹ Daarna is van belang hoe lang het duurt voor de diarree over is.

2c Verantwoording literatuuronderzoek

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 13 november 2012. De volgende zoektermen werden gebruikt: fidaxomicin, OPT-80, CDI, CDAD, Clostridium difficile, diarrhea. Tabellen 2-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

Er waren 2 studies beschikbaar waarin patiënten met een 1e CDAD of een 1e recidief werden behandeld met fidaxomicine of vancomycine (zie tabel 2). Deze studies zijn alleen relevant voor de patiënten met CDAD in Nederland die ernstig ziek zijn of die in een ziekenhuis zijn opgenomen (de andere patiënten worden in Nederland niet met antibiotica behandeld). Vancomycine is bij deze te behandelen patiënten het middel van 2e keus.

Naar deze subgroepen waren in beide studies post-hoc-analyses gedaan. Deze en andere subgroepen waren tevoren benoemd, maar de subgroepanalyses waren niet tevoren gepland. Er was geen rekening mee gehouden bij de randomisatie.

De studies hanteerden verschillende klassen en definities van 'ernstige ziekte'. In studie 003 waren er 3 klassen (licht, matig en ernstig) en studie 004 had 2 klassen (wel of niet ernstig, zoals in de Europese ESCMID-richtlijn). De definitie van 'ernstige ziekte' was in beide studies 'leukocytenaantal $>15 \times 10^9/l$ ' en daarnaast in studie 003 '.. of ≥ 10 x/dag ongevormde ontlasting', terwijl in studie 004 was gekozen voor '.. of creatinineconcentratie > 133 micromol/l of lichaamstemperatuur $> 38,5^\circ C$ ' (dit zijn 3 van de 14 ESCMID-criteria). In beide studies waren fulminante ziekte en toxisch megacolon exclusiecriteria en hadden slechts 8 van de ruim 1100 patiënten een pseudomembraneuze colitis (dit zijn 3 andere ESCMID-criteria voor ernstige ziekte).⁹ De patiënten in de subgroep 'ernstige ziekte' hadden dus overwegend matig-ernstige ziekte. Van de geïncludeerde patiënten was 59-68% in een ziekenhuis opgenomen; onbekend is hoeveel patiënten op een intensive care lagen.

Ook patiënten met een \geq 2e recidief waren geëxcludeerd.

Er was geen vergelijkende studie naar fidaxomicine versus metronidazol bij een 1e CDAD of een 1e recidief. Er is wel de genoemde systematische Cochrane-review van 3 studies waarin vancomycine bij CDAD niet statistisch significant effectiever was dan metronidazol.⁸

Statistische analyse. Voor beide studies gold dat fidaxomicine als niet-inferieur aan vancomycine zou worden beschouwd indien de ondergrens van het 95%-BI rond het effectverschil tussen fidaxomicine en vancomycine op de primaire uitkomstmaat $> -10\%$ zou zijn. Voor de verschillen op secundaire uitkomstmaten werd een p-waarde berekend. Er werd zowel een 'conservatieve' gemodificeerde 'intention to treat' (mITT)-analyse gedaan als een meer realistische per-protocol (PP)-analyse. Er werd geen toets op interactie gedaan, waarmee getoetst had kunnen worden of het effect van de interventie verschilde tussen de subgroepen.

Tabel 2. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling

<i>1e auteur en jaar van publicatie</i>	<i>onderzoeks-opzet (level of evidence)</i>	<i>patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follow-upduur</i>	<i>belangrijkste uitkomst-maten</i>	<i>stat. Analyse (ITT/PP)</i>	<i>kans op bias</i>
Louie; 2011; ¹⁰ studie 003; VS en Canada; 2006/'08	RCT, dubbelblind, non- inferiority (A2)	n = 629 1e CDAD of 1e recidief gem. 62 jaar 56% vrouw in ziekenhuis opgenomen: 59% NAP1/BI/027- type: 38%	fidaxomicine 200 mg 2 dd versus vancomycine 125 mg 4 dd, ged. 10 dagen	28 dagen na de laatste dosis	<i>primair:</i> verbeterd binnen 12 dagen <i>secundair:</i> recidief binnen 30 dagen	mITT en PP	gering; uitval: 7 vs 10%
Cornely; 2012; ¹¹ studie 004; Europa (excl. NL), Canada, VS; 2007/'09	RCT, dubbelblind non- inferiority (A2)	n = 535 1e CDAD of 1e recidief gem. 63 jaar 61% vrouw in ziekenhuis opgenomen: 68% NAP1/BI/027- type: 33% [EU: 10%; VS+Can: 46%]	als boven	als boven	als boven	als boven	gering; uitval: 17 vs 13%

NAP1/BI/027-type: deze *C. difficile*-stammen produceren meer toxine A en B dan andere stammen.
mITT = gemodificeerde ITT-analyse met gegevens van de patiënten die ≥ 1 dosis hadden gekregen.
PP = per-protocolanalyse met gegevens van de patiënten die ≥ 3 dagen waren behandeld (in geval van 'klinisch falen') of ≥ 8 dagen (in geval van 'verbeterd binnen 12 dagen').

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

<i>titel</i>	<i>uitgevende instantie</i>
SWAB-richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree. ³	Amsterdam; Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB); 2005.
Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. ⁸	Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(9):CD004610. In deze review zijn de fase-3-trials met fidaxomicine niet opgenomen, wel de fase-2-studie van Louie et al. uit 2009.
Assessment report Difclir, fidaxomicin. ⁹	Londen: EMA; 2011.
Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. ¹²	Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 2):S93-103. In dit artikel zijn de patiënten gehergroepeerd vanwege de verschillende klassen en definities van ernstige ziekte in de oorspronkelijke artikelen.
Relapse versus reinfection: recurrent clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. ¹³	Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 2):S104-S109.
Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. ¹⁴	Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 2):S110-5.
Treatment of first recurrence of clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. ¹⁵	Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 2):S154-S161

3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van fidaxomicine is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

3a Gunstige effecten

Uitkomstmaten

De studies 003 en 004 hadden globaal dezelfde uitkomstmaten.^{10 11}

- Verbeterd binnen 12 dagen ('clinical cure'): (a) ≤ 3 maal [studie 003] of ≤ 3 maal/dag [studie 004] ongevormde ontlasting op 2 achtereenvolgende dagen, of aanzienlijke reductie van frequentie en nog lichte buikpijn, en (b) geen verdere behandel noodzaak tot op de 2e dag na het einde van de behandeling. Bij patiënten met een anale fecesopvangzak was sprake van verbetering bij (a) afname van het 24-uursvolume met 75% t.o.v. het moment van verwijzing, of (b) ontlasting niet meer vloeibaar.

- Recidief binnen 30 dagen na einde behandeling ('recurrence'), na aanvankelijke verbetering binnen 12 dagen: (a) ontlastingsfrequentie ≥ 4 maal/etmaal, (b) *C. difficile*-toxine A en/of B in de ontlasting, en (c) noodzaak om opnieuw CDAD-behandeling in te stellen. In studie 003 moest de verhoogde ontlastingsfrequentie (item a) zich voordoen binnen een termijn van 4 weken na beëindiging van de behandeling; in studie 004 moest de noodzaak voor een nieuwe behandeling (item c) zich binnen 4 weken voordoen.

- Verbeterd en geen recidief binnen 30 dagen ('sustained response', 'global cure'): verbeterd binnen 12 dagen na begin van de behandeling en geen recidief binnen 30 dagen na einde van de behandeling.

Daarnaast had studie 003 de uitkomstmaat 'behandelfalen ('clinical failure'), die was gedefinieerd als (a) nog steeds diarree of (b) noodzaak voor aanvullende CDAD-behandeling. Dit zijn de patiënten die niet voldeden aan de criteria voor 'verbeterd binnen 12 dagen'. Deze uitkomstmaat voegt weinig informatie toe en wordt in dit rapport daarom verder niet besproken.

In beide studies werd ook de tijd tot verdwijnen van diarree (TTROD) gemeten. Dat is de tijd vanaf het starten van de behandeling tot de 1e van 2 opeenvolgende dagen met ≤ 3 maal ongevormde ontlasting, indien die vielen voor het einde van de behandeling.

Evidentie

In studies 003 en 004 werden ruim 1100 patiënten met een 1e CDAD of een 1e CDAD-recidief geïnccludeerd.^{10 11} Bij gebruik van fidaxomicine verbeterde de toestand van ongeveer evenveel patiënten als bij gebruik van vancomycine (tabel 4). Er was geen statistisch significant verschil in tijd tot afname van de diarree tussen de behandelarmen.⁹

Op de secundaire uitkomstmaat 'recidief' was fidaxomicine beter dan vancomycine. Het verschil was statistisch significant en klinisch relevant (zie tabel 4). In het verlengde daarvan waren de resultaten op de relevantste uitkomstmaat 'verbeterd en geen recidief' beter in de fidaxomicinegroep dan in de vancomycinegroep.

In de subgroepen 'ernstig ziek' en 'in ziekenhuis opgenomen' waren de recidiefpercentages bij fidaxomicine lager dan die bij vancomycine, maar de verschillen waren niet statistisch significant.

Tabel 4. Effectiviteit van fidaxomicine en vancomycine bij patiënten met een 1e *Clostridium difficile*-gerelateerde ziekte of een 1e recidief; weergegeven zijn percentages patiënten

	studie 003 ¹⁰			studie 004 ¹¹		
	fidaxo- micine (n = 302)	vanco- mycine (n = 327)	verschil in % (95%-BI) of p-waarde	fidaxo- micine (n = 270)	vanco- mycine (n = 265)	verschil in % (95%-BI) of p-waarde
gemodificeerde 'intention to treat'-analyse						
alle patiënten in de analyse	(n = 287)	(n = 309)		(n = 252)	(n = 257)	
verbeterd*	88	86	2,4 (-3,1-7,8)	88	87	0,9 (-4,9-6,7)
verbeterd en recidief†	15	25	0,005	13	27	< 0,001
verbeterd en geen recidief	75	64	0,006	77	63	0,001
subgroepen						
ernstig ziek‡	(n = 112)	(n = 123)		(n = 63)	(n = 61)	
verbeterd*	82	87	> 0,05	76	71	0,47
verbeterd en recidief†	13	27	0,02	8	33	0,004
verbeterd en geen recidief	71	65	0,29	70	48	0,01
in ziekenhuis opgenomen						
(n = 167)	(n = 187)		(n = 174)	(n = 173)		
verbeterd*	81	78	> 0,05	86	83	0,36
verbeterd en recidief†	18	27	0,05	13	25	0,01
verbeterd en geen recidief	67	57	0,05	75	62	0,01
'per protocol'-analyse						
alle patiënten in de analyse	(n = 265)	(n = 283)		(n = 216)	(n = 235)	
verbeterd*	92	90	2,3 (-2,6-7,1)	92	91	1,0 (-4,3-6,3)
verbeterd en recidief†	13	24	0,004	13	25	0,002
verbeterd en geen recidief	78	67	0,006	80	66	< 0,001
subgroepen						
ernstig ziek‡	(n = 101)	(n = 115)		(n = 53)	(n = 53)	
verbeterd*	88	93	> 0,05	85	79	0,45
verbeterd en recidief†	12	23	0,05	11	36	0,01
verbeterd en geen recidief	76	68	0,17	77	53	0,01
in ziekenhuis opgenomen						
(n = 146)	(n = 162)		(n = 143)	(n = 155)		
verbeterd*	88	84	> 0,05	90	88	0,63
verbeterd en recidief†	18	26	0,15	14	21	0,15
verbeterd en geen recidief	72	61	0,05	78	65	0,02

*Primaire uitkomstmaat in de studies. Verbeterd binnen 12 dagen na aanvang van 10-daagse behandeling.

†Recidief binnen 30 dagen na het einde van de 10-daagse behandeling. De recidiefpercentages zijn berekend op de aantallen patiënten bij wie de klachten binnen 12 dagen sterk waren afgenomen.

‡Definitie van 'ernstig ziek': studie 003: leukocytenaantal $\geq 15 \times 10^9/l$ of ≥ 10 x/dag ongevormde ontlasting; studie 004: leukocytenaantal $> 15 \times 10^9/l$, creatinineconcentratie > 133 micromol/l of lichaamstemperatuur $> 38,5^\circ C$.

Extrapolatie. De onderzochte patiëntengroep is anders samengesteld dan de patiëntengroep met CDAD die in Nederland met antibiotica worden behandeld. In het onderzoek zijn extramurale patiënten met niet-ernstige CDAD wel behandeld met fidaxomicine of vancomycine, terwijl die in Nederland niet met antibiotica worden behandeld. Tegelijkertijd ontbreken patiënten met fulminante ziekte of een ≥ 2 e recidief, die in Nederland wel antibiotica krijgen.

De interpretatie van de bevindingen in de subgroepen patiënten die ernstig ziek waren of in het ziekenhuis waren opgenomen, wordt bemoeilijkt doordat de subgroepanalyses niet vooraf waren gepland en er achteraf geen toets op interactie is gedaan. Daardoor zijn geen onderbouwde conclusies mogelijk. Bovendien is door de beperkte follow-upduur van het onderzoek onbekend wat de effectiviteit van fidaxomicine is vanaf een maand na de behandeling. Dit is relevant want het is bekend dat CDAD neigt tot recidiveren (20-30% binnen 2 weken na behandeling wegens een 1e CDAD en 45% na behandeling wegens een 1e recidief-CDAD).^{3,4}

Conclusie. Fidaxomicine is bij patiënten met een 1e maal *Clostridium difficile*-gerelateerde ziekte (CDAD) of een 1e CDAD-recidief niet vergeleken met het 1e-keusmiddel metronidazol en wel met het 2e keusmiddel vancomycine. In 2 studies was fidaxomicine niet-inferieur aan vancomycine in

het beëindigen van de diarree. Bij gebruik van fidaxomicine traden echter minder recidieven op in de maand na behandeling dan bij gebruik van vancomycine. Voor Nederland bestaat er alleen een indicatie voor antibiotische behandeling bij CDAD als de patiënt ernstig ziek is of in het ziekenhuis is opgenomen. De post-hoc-analyses in deze subgroepen geven aanwijzingen voor overeenkomstige resultaten als in de totale onderzoeksgroep. Er zijn geen gegevens bekend over de effectiviteit van fidaxomicine bij patiënten met een ≥ 2 e recidief-CDAD en ook niet bij patiënten met zeer ernstige CDAD. Uit een systematische review is bekend dat vancomycine even effectief is als metronidazol in de behandeling van patiënten met CDAD.

3b Ongunstige effecten

Tabel 5. Bijwerkingen van fidaxomicine en vancomycine bij patiënten met *Clostridium difficile*-gerelateerde ziekte; weergegeven zijn percentages patiënten^{9 15}

	<i>fidaxomicine</i> (n = 564)	<i>vancomycine</i> (n = 583)
≥ 1 behandelgerelateerde bijwerking	11	11
≥ 1 heftige ('severe') bijwerking	19	17
≥ 1 ernstige ('serious') bijwerking	26	23
≥ 1 bijwerking die leidde tot het stoppen met de studiemedicatie	6	7
overleden*	6,4	6,5

*Er waren geen patiënten overleden als gevolg van gebruik van de studiemedicatie. Er overleden 5 versus 4 patiënten als gevolg van ziekteprogressie.

Tabel 6. Bijwerkingen van fidaxomicine en vergeleken behandelingen, genoemd in 1B-teksten¹⁶⁻¹⁸

	<i>fidaxomicine</i>	<i>metronidazol</i>	<i>vancomycine</i>
meest frequent	vaak (1 tot 10%): misselijkheid (2,7%) braken (1,2%) obstipatie (1,2%)	-	vaak (1 tot 10%): overgroei met bacteriën of schimmels
ernstig		zelden (0,01 tot 0,1%): anafylaxie zeer zelden (0,001 tot 0,01%): agranulocytose cholestatische hepatitis neutropenie psychotische stoornissen reversibel cerebellair syndroom reversibele encefalopathie reversibele leverfunctiestoornis thrombocytopenie voorbijgaande leukopenie	zelden (0,01 tot 0,1%): anafylactische reactie overgevoeligheidsreacties

Evidentie. De bijwerkingenprofielen van fidaxomicine en vancomycine lijken met elkaar overeen te komen (tabel 5 en 6). Metronidazol heeft (zeer) zelden bijwerkingen. Het profiel van fidaxomicine is gebaseerd op gegevens van 564 patiënten met CDAD, die zijn behandeld in fase 3-studies. De profielen van metronidazol en vancomycine zijn gebaseerd op ruime ervaring met deze middelen.

Resistentie. Er zijn geen bekende overdraagbare elementen die resistentie voor fidaxomicine induceren. Ook is er geen kruisresistentie ontdekt met andere klassen antibiotica. Specifieke mutaties in RNA-polymerase zijn in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor fidaxomicine.¹⁶

Resistentie voor metronidazol komt vrijwel niet voor.³

Kruisresistentie tussen vancomycine en teicoplanine is gemeld. Er is geen kruisresistentie tussen vancomycine en andere klassen antibiotica. Methicilline-resistente *Staphylococcus aureus* is in toenemende mate een probleem en zeldzame isolaten met een verminderde gevoeligheid voor vancomycine kunnen voorkomen. De geringe resistentie tegen vancomycine (zowel primaire als kruisresistentie) kan veroorzaakt worden doordat vancomycine op meer dan één aangrijpingspunt actief is.¹⁸

Conclusie. De bijwerkingenprofielen van fidaxomicine en vancomycine lijken met elkaar overeen te komen. Metronidazol heeft het gunstigste bijwerkingenprofiel. Fidaxomicine geeft nog geen resistentieprobleem, metronidazol nauwelijks en vancomycine soms wel.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met fidaxomicine en vergeleken behandelingen*

	<i>fidaxomicine</i>	<i>metronidazol</i>	<i>vancomycine</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften</i>	december 2011		
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt en > 100.000 voorschriften</i>			
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>		juli 1976	januari 1989

*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Conclusie. De ervaring met fidaxomicine is beperkt en die met metronidazol en vancomycine is ruim.

3c2 Toepasbaarheid¹⁶⁻¹⁸

Contra-indicaties. Fidaxomicine en vancomycine hebben geen specifieke contra-indicaties. Metronidazol mag niet worden gegeven aan patiënten met een gestoord bloedbeeld of met neurologische aandoeningen.

Specifieke groepen.

Kinderen. Kinderen vallen buiten de geregistreerde indicatie van fidaxomicine. Metronidazol en vancomycine zijn bij hen wel toepasbaar.

Gestoorte nier- of leverfunctie.

- Over gebruik van fidaxomicine bij een gestoorde nier- of leverfunctie bestaan beperkte klinische gegevens. Aanpassing van de dosis wordt niet noodzakelijk geacht.
- De dosering van metronidazol hoeft niet te worden aangepast bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij ernstige leverfunctiestoornissen dient de dagelijkse dosering verlaagd te worden.

Vancomycine is bij systemisch gebruik potentieel nefrotoxisch, zeker bij nierfunctieverlies en in combinatie met andere nefrotoxische medicatie. In die gevallen is het raadzaam de serumconcentraties van vancomycine te bepalen. Gezien de zeer beperkte biologische beschikbaarheid van oraal vancomycine, is dit bij de indicatie CDAD niet aangewezen.

Zwangerschap en lactatie. Tijdens de zwangerschap kan metronidazol worden gebruikt op strikte indicatie; fidaxomicine en vancomycine niet. Tijdens lactatie worden alle 3 de middelen afgeraden; metronidazol kan wel eenmalig gebruikt worden tijdens borstvoeding, maar niet als 10-daagse kuur.

Interacties. Gelijktijdige toediening van fidaxomicine en potente P-glycoproteïne-remmers (waaronder ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, dronedarone en amiodaron) wordt afgeraden.

De antimicrobiële werkzaamheid van metronidazol kan verminderen door gelijktijdige toediening van fenobarbital of fenytoïne. Cimetidine kan de bijwerkingen van metronidazol versterken.

Metronidazol kan leiden tot een sterkere werking of meer bijwerkingen van busulfan, ciclosporine, cumarinderivaten-anticoagulantia, disulfiram, fluorouracil en lithium.

Gelijktijdige toediening van vancomycine en anesthetica is in verband gebracht met erytheem, histamine-achtige flushing en anafylactische reacties.

Waarschuwingen en voorzorgen. Bij patiënten met een inflammatoire darmziekte kan de absorptie van fidaxomicine verhoogd zijn, waardoor er een potentieel risico bestaat op systemische bijwerkingen.

Kruisovergevoeligheid. Metronidazol kan klachten van overgevoeligheid geven bij overgevoeligheid voor andere imidazoolverbindingen. Bij gebruik van vancomycine kan overgevoeligheid optreden bij patiënten met overgevoeligheid voor teicoplanine in de anamnese.

Conclusie. Fidaxomicine is globaal even breed toepasbaar als metronidazol en vancomycine. Kinderen vallen buiten de geregistreerde indicatie van fidaxomicine.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van fidaxomicine en vergeleken behandelingen

	<i>fidaxomicine</i>	<i>metronidazol</i>	<i>vancomycine</i>
toedieningswijze	per os	per os	per os
toedieningsfrequentie	2 dd	4 dd	4 dd

Fidaxomicine wordt 2 dd gebruikt en metronidazol en vancomycine elk 4 dd. Dit verschil zou kunnen leiden tot een verschil in therapietrouw. Het is niet aangetoond dat de middelen hierdoor verschillen in effectiviteit.

Conclusie. Fidaxomicine is gemakkelijker in het gebruik dan metronidazol en vancomycine die vaker moeten worden ingenomen. Het is echter niet aangetoond dat dit leidt tot een verschil in effectiviteit.

3d Overwegingen en eindconclusie therapeutische waarde

Overwegingen. De gepubliceerde studies waarin fidaxomicine is vergeleken met vancomycine, hebben de volgende beperkingen: (a) patiënten die zeer ernstig ziek waren of een ≥ 2 e recidief hadden, waren uitgesloten van de studies; (b) de studies omvatten allerlei patiënten met CDAD; de gegevens die van belang zijn voor de Nederlandse situatie, zijn verkregen in uit posthoc subgroep analyses (volgens de Nederlandse richtlijn is er alleen een indicatie voor antibiotische behandeling van een patiënt met CDAD indien diegene ernstig ziek is of in het ziekenhuis is opgenomen); (c) de follow-upduur was slechts 1 maand.^{10,11} Op grond van de studies is fidaxomicine even effectief als vancomycine. Fidaxomicine is niet vergeleken met metronidazol, maar bekend is dat metronidazol bij CDAD even effectief is als vancomycine.⁸ Fidaxomicine zou bij ernstig zieke patiënten met een recidief-CDAD de kans op een volgend recidief kunnen verlagen, maar vanwege de genoemde beperkingen zijn er onvoldoende goede gegevens om te kunnen spreken van een meerwaarde van fidaxomicine boven vancomycine of boven metronidazol, in de behandeling van patiënten met CDAD.

Eindconclusie. In de behandeling van patiënten met CDAD die daarbij ernstig ziek zijn of in het ziekenhuis zijn opgenomen, heeft fidaxomicine een gelijke therapeutische waarde als metronidazol en vancomycine.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

4a Claim van de fabrikant

“Fidaxomicine heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaardbehandeling met vancomycine bij patiënten met (ernstige of) herhaaldelijke recidiverende CDI.”

4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

De gegevens over de effectiviteit van fidaxomicine zijn te beperkt om een meerwaarde van dit middel t.o.v. vancomycine te onderbouwen. Daarbij is er geen verschil in bijwerkingen dat alsnog zou overtuigen tot een meerwaarde.

Fidaxomicine is met vancomycine vergeleken bij patiënten met een 1e CDAD of een 1e recidief. In Nederland is er in deze groep een indicatie voor antibiotische behandeling als de patiënten ernstig ziek zijn (langdurige/ernstige symptomen of ernstig onderliggend lijden) of in het ziekenhuis zijn opgenomen (om transmissie te voorkomen).

In de gepubliceerde studies waren in de totale onderzoeksgroep de bevindingen op de primaire uitkomstmaat voor fidaxomicine en vancomycine gelijk. Na gebruik van fidaxomicine traden echter minder recidieven op in de maand na de behandeling, dan na gebruik van vancomycine. In de

posthoc-analysen van de subgroepen die hier relevant zijn, werd een soortgelijk verschil gevonden. Fidaxomicine is niet of onvoldoende onderzocht met patiënten met een ≥ 2 e recidief-CDAD of met zeer ernstige CDAD (bijv. pseudomembraneuze colitis, fulminante ziekte, toxisch megacolon). Bovendien zijn geen gegevens bekend over een follow-upperiode die langer is dan 1 maand.

5. Literatuur

- 1 Hensgens MPM, Goorhuis A, Notermans DW, et al. Veranderingen in 2008/'09 van de epidemiologie van Clostridium difficile-infecties in Nederland. Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1317.
- 2 Hensgens MPM, Dorp SM van, Harmanus C, et al. Sixth Annual Report of the National Reference Laboratory for Clostridium difficile (May 2011 to May 2012) and results of the sentinel surveillance. Bilthoven: RIVM; 2012.
www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:181821&type=org&disposition=inline.
- 3 Stichting Werkgroep Antibioticabeleid (SWAB). SWAB-richtlijn antimicrobiële therapie voor acute infectieuze diarree. Amsterdam; SWAB; 2005. www.swab.nl.
- 4 Bos JC, Schultsz C, Vandenbroucke-Grauls CMJ, et al. Optimaliseren van het antibioticabeleid in Nederland. IX. SWAB-richtlijn voor antimicrobiële therapie bij acute infectieuze diarree. Ned Tijdschr Geneeskd. 2006;150:1116-22.
- 5 Brühl PhC, Lamers HJ, Dongen AM van, et al. NHG-Standaard Acute diarree (tweede herziening). Huisarts Wet. 2007;50:103-13.
- 6 Bauer MP, Kuijper EJ, Dissel JT van; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID): treatment guidance document for Clostridium difficile infection (CDI). Clin Microbiol Infect. 2009;15:1067-79.
- 7 Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, et al. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of Clostridium difficile-associated diarrhea, stratified by disease severity. Clin Infect Dis. 2007;45:302-7.
- 8 Nelson RL, Kelsey P, Leeman H, et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011;(9):CD004610.
- 9 Committee for medicinal products for human use. Dificlir, fidaxomicin. Assessment report. Procedure no.: EMEA/H/C/2087. Londen: EMA; 2011.
www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf.
- 10 Louie TJ, Miller MA, Mullane KM, et al.; OPT-80-003 clinical study group. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection. N Engl J Med. 2011;364:422-31.
- 11 Cornely OA, Crook DW, Esposito R, et al.; OPT-80-004 Clinical Study Group. 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. 2012;12:281-9.
- 12 Crook DW, Walker AS, Kean Y, et al.; study 003/004 teams. Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S93-103.
- 13 Figueroa I, Johnson S, Susan P, Sambol SP, et al. Relapse versus reinfection: recurrent clostridium difficile infection following treatment with fidaxomicin or vancomycin. Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 2):S104-S109.
- 14 Weiss K, Allgren RL, Sellers S. Safety analysis of fidaxomicin in comparison with oral vancomycin for Clostridium difficile infections. Clin Infect Dis. 2012;55 Suppl 2:S110-5.
- 15 Cornely OA, Miller MA, Louie TJ, et al. Treatment of first recurrence of clostridium difficile infection: fidaxomicin versus vancomycin. Clin Infect Dis. 2012;55(suppl 2):S154-S161.
- 16 Dificlir. Samenvatting van de productkenmerken. Londen; EMA.
www.ema.europa.eu/docs/nl_NL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002087/WC500119705.pdf.
- 17 Metronidazol. Samenvatting van de productkenmerken. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h08652.pdf>.
- 18 Vancomycin. Samenvatting van de productkenmerken. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h11984.pdf>.

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 17 december 2012.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13A van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

CFH-advies

Bij *Clostridium difficile*-gerelateerde ziekte wordt antibiotische behandeling ingesteld indien de patiënten langdurige of ernstige symptomen of een ernstig onderliggend lijden heeft of in het ziekenhuis is opgenomen. Bij een 1e CDAD is metronidazol dan het middel van 1e keus en vancomycine het middel van 2e keus. Bij een 1e recidief wordt herbehandeling met het oorspronkelijk verstrekte middel aanbevolen. Bij een ≥ 2 e recidief is vancomycine aangewezen. Fidaxomicine kan worden ingezet bij een 1e CDAD of een 1e recidief. Het middel lijkt het aantal recidieven op de korte termijn te beperken. Fidaxomicine is niet onderzocht bij patiënten met pseudomembraneuze colitis, fulminante ziekte of toxisch megacolon en ook niet bij patiënten met een ≥ 2 e recidief-CDAD.

Preparaattekst [www.fk.cvz.nl/; 19 oktober 2012]

Dificlir [Astellas Pharma bv]

Tablet, omhuld 200 mg.

CFH-Advies

De Commissie heeft fidaxomicine nog niet beoordeeld.

Eigenschappen

Macrocyclisch antibioticum. Werkt bactericide door remming van het bacteriële RNA-polymerase. Het interfereert met het RNA-polymerase op een andere plaats dan de rifamycinen. Fidaxomicine is een smalspectrum antibioticum met een bactericide werking tegen met name *Clostridium difficile*. In vitro is aangetoond dat fidaxomicine de sporenvorming van *Clostridium difficile* remt. Gramnegatieve micro-organismen zijn intrinsiek ongevoelig. Specifieke mutaties in bacteriële RNA-polymerase zijn in verband gebracht met een verminderde gevoeligheid voor fidaxomicine. Fidaxomicine is een lokaal werkend middel.

Kinetische gegevens

Resorptie: zeer beperkt, iets hoger bij patiënten met een infectie met *Clostridium difficile*. T_{max} = ca. 2 uur. Metabolisering: hydrolyse tot de eveneens werkzame metabooliet OP-1118. Eliminatie: vnl. met de feces (> 92%) als fidaxomicine of OP-1118 (66%). $T_{1/2}$ = 8–10 uur.

Indicaties

Behandeling van volwassenen met *Clostridium difficile*-infecties (CDI), ook wel *C. difficile*-geassocieerde diarree (CDAD) genoemd.

Zwangerschap/Lactatie

Teratogenese: Bij de mens onbekend, bij dieren geen aanwijzingen voor schadelijkheid. *Advies*: Alleen op strikte indicatie gebruiken.

Overgang in de moedermelk: Onbekend. Ondanks dat de systemische blootstelling aan fidaxomicine laag is, kan een risico voor de zuigeling niet worden uitgesloten. *Advies*: Het gebruik van dit geneesmiddel of het geven van borstvoeding ontraden.

Bijwerkingen

Vaak (> 10%): misselijkheid, braken, obstipatie. Soms (0,1–1%): verminderde eetlust. Droge mond, flatulentie, opgezette buik. Duizeligheid, hoofdpijn, smaakstoornis. Verhoogde ALAT.

Interacties

Fidaxomicine is een substraat voor Pgp en is zelf mogelijk een milde tot matige remmer van intestinaal Pgp. Toediening van sterke Pgp-remmers zoals ciclosporine, ketoconazol, erytromycine, claritromycine, verapamil, amiodaron en dronedarone wordt niet aanbevolen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening met geneesmiddelen die in hoge mate afhankelijk zijn van intestinaal Pgp (zoals dabigatran); de invloed op digoxine was niet klinisch relevant.

Waarschuwingen en voorzorgen

Er zijn onvoldoende gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij pseudomembraneuze colitis. Er zijn geen gegevens over het gebruik bij patiënten met een inflammatoire darmziekte; bij hen is er een vergroot risico van verhoogde resorptie met kans op systemische bijwerkingen. Er zijn onvoldoende gegevens over de effectiviteit en veiligheid bij matig tot ernstig verminderde leverfunctie of ernstig verminderde nierfunctie. De effectiviteit en veiligheid bij kinderen < 18 jaar zijn nog niet vastgesteld.

Dosering

Volwassenen, inclusief ouderen: 200 mg iedere 12 uur gedurende 10 dagen.