

Fidaxomicin Versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection: Meta-analysis of Pivotal Randomized Controlled Trials

Crook DW et al., Clin Infect Dis 2012, 55: S93-103

Einführung

- Die Behandlung von *C. difficile* Infektionen ist herausfordernd:
 - Bis zu 20% Therapieversagen unter Metronidazol oder Vancomycin.
 - Rezidivrate 20-30%.
- Fidaxomicin ist ein makrozyklisches Antibiotikum mit verschiedenen Vorteilen:
 - Höhere in vitro Aktivität gegen *C. difficile* (inkl. hypervirulente Stämme, wie Ribotyp 027), bakterizid.
 - Geringe Aktivität gegen übrige Darmflora, schmäleres Spektrum als Vancomycin.
 - Erreicht hohe Stuhlkonzentrationen bei minimaler systemischer Resorption.
- Fidaxomicin wurde bisher in 2 grossen randomisierten Studien evaluiert und zeigte eine ähnliche Heilungsrate wie Vancomycin bei geringerer Rezidivrate.
- Ziel dieser Metaanalyse ist mittels Kombination der Daten beider bisherigen Studien, Unterschiede betreffend Behandlungserfolgen sowie Unterschiede zwischen Subgruppen und Risikofaktoren zu untersuchen.

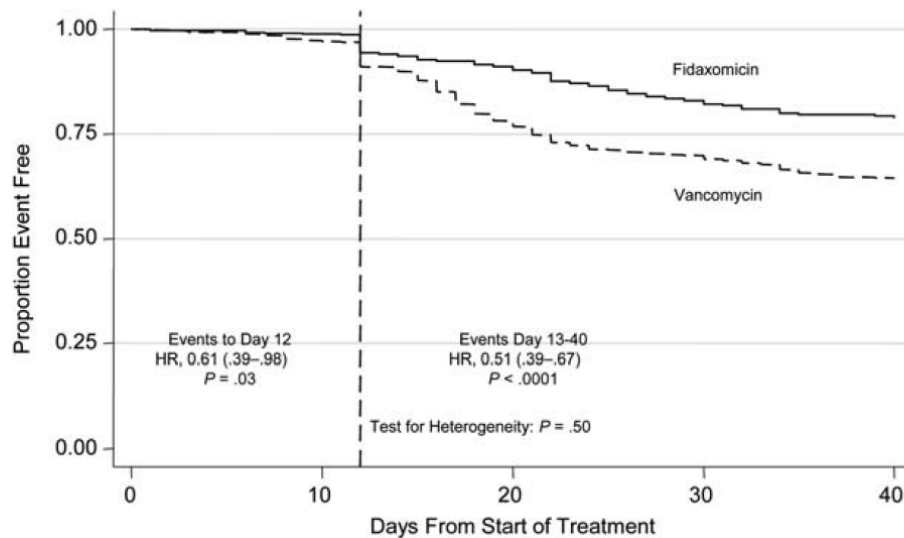
Methoden

- Beide prospektiven randomisierten doppel-blinden Multizenterstudien wurden gemäss demselben Protokoll durchgeführt.
- Die erste Studie (003) schloss 62 Zentren aus den USA und Kanada ein.
- Die zweite Studie (004) schloss 86 Zentren aus den USA, Kanada und Europa (45 von sieben europäischen Ländern) ein.
- In beiden Studien konnten Patienten ≥ 16 -jährig mit einer diagnostizierten CDI eingeschlossen werden, sofern sie nicht länger als 24 Stunden mit Vancomycin oder Metronidazol vor Randomisierung behandelt wurden.
- Ausgeschlossen wurden Patienten mit fulminanter CDI (toxisches Megakolon), entzündlichen Darmerkrankungen, > 1 CDI Episode in den letzten drei Monaten oder vorangegangener Fidaxomicin-Exposition.
- Patienten wurden randomisiert zu entweder Fidaxomicin 200 mg 12-stündlich während 10 Tagen oder Vancomycin 125 mg 6-stündlich während 10 Tagen.
- Heilung wurde definiert als Sistieren der Diarrhoe während mehr als 48h bis 2 Tage nach der 10-tägigen Therapie (primärer Endpunkt).
- „Global Cure“ (definiert als Heilung ohne Rezidiv innerhalb von 28 Tagen nach Therapieende) und Rezidiv waren sekundäre Endpunkte).
- Post hoc Analysen an der kombinierten Studienpopulation mittels „fixed-effects“ Metaanalyse und Cox-Regression.

Resultate

- 1164 Patienten mit CDI wurden analysiert. Fidaxomicin war „non-inferior“ im Vergleich zu Vancomycin betreffend Heilung und Überlegen betreffend den Endpunkten eines Rezidiv oder einer „Global cure“ (**Abb. 1**).

- Reduktion persistierender Diarrhoe, Rezidiv oder Tod in der Fidaxomicin-Gruppe (**Abb.2**)



Number at Risk (events)									
Fidaxomicin	572	(6)	515	(41)	472	(42)	427	(21)	405
Vancomycin	592	(14)	527	(104)	416	(44)	365	(27)	334

- Fidaxomicin reduzierte persistierende Diarrhoe, Rezidiv oder Tod innert 40 Tagen um 40% (95%CI 26%-51%, $p < 0.001$), entsprechend einer „Number needed to treat“ von 7.9 (95%CI 5.7-12.9), zudem konnte eine Reduktion persistierender Diarrhoe oder Tod innert 12 Tagen um 37% (95%CI 24%-60%, $p = 0.037$) gezeigt werden (**Abb. 3**).
- Subgruppen-Analysen: Keine Variation des Vorteils von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin in Abhängigkeit des Schweregrades der CDI, St. n. CDI, St. n. Erhalt von CDI-Antibiotika, stationär vs. ambulant, Albumin oder Kreatinin. Keine Überlegenheit von Fidaxomicin bei CDI mit Ribotyp 027 oder bei Patienten mit Anämie ($Hb < 100g/L$) (**Abb. 4**).
- Risikofaktoren für persistierende Diarrhoe oder Tod innert 12d: tiefes Albumin, tiefe Eosinophile, CDI-Behandlung vor Randomisierung. CDI innert der letzten 3 Monate war ein Risikofaktor für ein Rezidiv. Der Vorteil von Fidaxomicin blieb im multivariablen Model erhalten.

Diskussion

- Fidaxomicin hat das Potential das Outcome von CDI zu verbessern.
- Limitationen:
 - keine Poweranalysen betreffend den Subgruppenanalysen.
 - Der fehlende Vorteil von Fidaxomicin bei Infektionen mit Ribotyp 027 könnte aufgrund der geringen Anzahl von 027 Stämmen in der Kohorte entstanden sein (292/814).
 - Keine Diskussion der Vor- und Nachteile der verschiedenen Analysemethoden von randomisierten Studien.
- Klinisch ungenügend relevante Subgruppenanalyse zur Identifikation einer Patientenpopulation, welche besonders von Fidaxomicin profitieren kann.