

# Anlage III

## **Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V**

Datum	06.05.2013
Stellungnahme zu	Fidaxomicin, Nr. 159, A13-05, Version 1.0, 11.04.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <a href="http://www.akdae.de">www.akdae.de</a>

*Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.*

*Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.*

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund:</b></p> <p>Clostridium difficile (CD) ist ein anaerobes sporenbildendes Bakterium, das den menschlichen Darm besiedeln kann. Während die meisten Patienten mit CD-Kolonisation des Darmes asymptomatisch sind, kommt es bei einem Teil der Patienten zu einer lokalen und systemischen Infektion mit zum Teil tödlichem Verlauf. Das Auftreten und der Schweregrad der CD-assoziierten Infektion (CDI) hängen dabei von Erregerfaktoren (z. B. Toxinbildung) und Wirtsfaktoren (Darmflora, Alter, Komorbidität, Arzneimitteltherapie u. a.) ab.</p> <p>CD ist einer der häufigsten Erreger nosokomialer gastrointestinaler Infektionen. Nosokomiale Übertragung von CD im Krankenhaus korreliert mit der Dauer des stationären Aufenthaltes: Während bei 3 % einer Bevölkerungsstichprobe CD im Stuhl nachgewiesen wurde, fand sich CD bei 20 % stationärer Krankenhauspatienten mit einer Verweildauer von <math>\geq 7</math> Tagen. Häufigster CDI auslösender Faktor ist eine vorausgehende antibiotische Behandlung.</p> <p><u>Anmerkung:</u> Der Begriff der „pseudomembranösen Kolitis“ (PMC) beruht auf einem für die Erkrankung typischen endoskopischen Befund, der allerdings nur bei einem Teil der Erkrankten durch Rekto-/Koloskopie nachweisbar ist und auch keine ausreichende Schweregradeinteilung oder sichere prognostische Beurteilung der Erkrankung ermöglicht (1).</p> <p><u>Schweregradeinteilung:</u> Bei retrospektiver Betrachtung von Krankheits-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verlaufen ist die Unterteilung in einen leichten Erkrankungsverlauf, einen schwereren Erkrankungsverlauf und einen sehr schweren (fulminanten) Erkrankungsverlauf möglich. Diarrhoe ist ein typisches Symptom, aber bei schwersten Verläufen mit Ileus, Darmperforation und toxischem Megacolon nicht immer vorhanden. Es gibt keinen allgemein akzeptierten Konsens bezüglich der Abgrenzung der Schweregrade der CDI.</p> <p>Klinisch problematisch ist, dass es keine Kriterien gibt, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eine Vorhersage erlauben, ob eine CDI einen leichten oder einen schweren Verlauf nehmen wird.</p> <p>Bei der Auswahl der Antibiotika für Patienten mit CDI müssen daher neben der klinischen Symptomatik („klinischem Schweregrad“) weitere Parameter, insbesondere prädiktive Faktoren bezüglich des weiteren Verlaufs, berücksichtigt werden, z. B.:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Erstmanifestation oder erstes/mehrfaches Rezidiv der CDI</li><li>2. Laborbefunde, insbesondere Entzündungsparameter</li><li>3. Befunde bildgebender Diagnostik, z. B. Wandverdickung im Ultraschallbild</li><li>4. Anzunehmende Wahrscheinlichkeit eines ungünstigen Verlaufs: <u>Patientenmerkmale</u>, die mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines schweren und tödlichen Verlaufs assoziiert sind, wurden durch klinische Studien identifiziert. Hierzu gehören neben höherem Lebensalter z. B. hoher Komorbiditätsindex, Immunschwäche z. B. durch Chemo-/Radiotherapie oder nach Organtransplantation.</li></ol>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patienten, bei denen CDI auslösende Faktoren, wie z.B. eine Antibiotikatherapie nicht ausgeschaltet werden können, haben ebenfalls einen ungünstigeren Verlauf (2-8).</p> <p>Da sich der Arzt bei der Festlegung der Therapie der CDI neben der aktuellen Erkrankungsschwere zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch an bzgl. der Prognose relevanten Parametern orientieren muss, kann Vancomycin (VAN) die indizierte Therapie bei Patienten mit milden behandlungsbedürftigen Symptomen sein. VAN ist daher neben Metronidazol als zweckmäßige Vergleichstherapie für milde Verlaufsformen der CDI zu benennen.</p> <p>Die klinische Problemstellung bei CDI ist gekennzeichnet durch:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Die über die Jahre zunehmende Häufigkeit der Erkrankung und der Anzahl schwerer (ca. 10 %) und tödlicher Verläufe (9).</li><li>2. Dem Auftreten eines neuen Typus des CD (Ribotyp 027), der sich durch eine 16-fach, bzw. 23-fach höhere Produktion der beiden CD-Toxine unterscheidet (10).</li><li>3. Unzureichende Gesamtheilungsraten unter den am besten wirksamen Therapeutika Metronidazol und Vancomycin, insbesondere aufgrund der hohen Rate von Rückfällen nach initialem Ansprechen auf die Therapie. 60 % der Patienten mit erstem Rückfall entwickeln weitere CDI im Verlauf (11).</li><li>4. Anzeichen für mögliche Resistenzentwicklung von CD gegenüber Metronidazol: &lt;16 % Unwirksamkeit der Therapie vor 2003 und &gt;35 % Unwirksamkeit nach 2004 (Kanada) (12).</li></ol>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>5. Dem Auftreten von Antibiotikaresistenzen bei anderen Erregern, insbesondere Enterokokken durch Behandlung der CDI mit Vancomycin oder Metronidazol (Vancomycin-resistente Enterokokken, VRE). VRE stellen ein erhebliches Gefährdungspotenzial durch nosokomiale Übertragung und Erkrankung dar.</p> <p><b>Zusammenfassung:</b></p> <p>Die für schwere CDI-Fälle und rezurrenente Infektionen etablierte orale Therapie mit Vancomycin (VAN) ist wegen der häufigen und nicht selten therapierefraktären Rezidive unbefriedigend. VAN schädigt wegen seiner breitbandigen Wirkung auch die Normalflora des Dickdarms. Es kommt zur Selektion von VRE, die als nosokomiale Erreger Patienten gefährden und schädigen. VAN ist unwirksam gegen Sporen von CD, was Rezidive begünstigt. Insbesondere für Patienten mit Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf, z. B. aufgrund der Notwendigkeit der Fortführung der CDI auslösenden Antibiotikatherapie, könnte ein Präparat mit geringerer Beeinträchtigung der Normalflora des Darmes gegenüber VAN Vorteile haben.</p> <p>Vor diesem Hintergrund hat das in den USA seit Mai 2011 zugelassene Fidaxomicin (FID) wichtige Eigenschaften, die als Voraussetzung für eine überlegene klinische Wirksamkeit im Vergleich zu VAN angesehen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. FID verhindert die Sporenbildung von CD.</li><li>2. FID hemmt die Produktion der CD-Toxine.</li><li>3. FID wirkt schmalbandig, d. h. schädigt die natürliche Darmflora</li></ol>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kaum.</p> <p>Zudem könnte FID als Vertreter einer neuen Klasse von Antibiotika für VAN-Therapieversager die bisher fehlende therapeutische Option darstellen und ggf. auch das Risiko der VRE reduzieren.</p>	

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbewertung, Seite 3</p>	<p><b><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></b> Der G-BA hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) bei milden behandlungspflichtigen Krankheitsverläufen von CDI: Metronidazol</li> <li>2) bei schweren Krankheitsverläufen von CDI: Vancomycin</li> <li>3) bei rekurrenten Krankheitsverläufen von CDI: Vancomycin.</li> </ol> <p>Die Kategorisierung einer CDI als milden oder schweren Krankheitsverlauf ist retrospektiv möglich, auch wenn es keinen allgemein akzeptierten Konsens bezüglich der Abgrenzung gibt, wie auch das IQWiG kon-</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>statiert.</p> <p>Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung gibt es keine Kriterien, die es erlauben, sicher zu beurteilen, ob eine CDI einen leichten oder einen schweren Verlauf nehmen wird. CDI mit schwerem Verlauf sind initial nicht durch charakteristische Symptome oder Befunde von leichten Erkrankungsverläufen zu unterscheiden. Wohl aber sind Risikofaktoren bekannt, die bei einer CDI mit einem ungünstigen Verlauf und Ergebnis assoziiert sind: Höheres Alter, Immunsuppression, Komorbidität, Begleitmedikation und insbesondere die Notwendigkeit der Fortführung der auslösenden Antibiotikatherapie sind derartige Faktoren. Diese Risikofaktoren müssen daher bei der Entscheidung über die Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums genauso berücksichtigt werden wie Symptome und Laborbefunde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.</p> <p>Da es schwierig bis unmöglich ist, durch die Analyse der Risikofaktoren initial bereits den Verlauf vorherzusagen, wird auch bei klinisch „mildem Symptombild“ bei Patienten mit ausgeprägten Risikofaktoren für einen ungünstigen Ausgang daher VAN als das Arzneimittel mit der höchsten Erfolgswahrscheinlichkeit zu wählen sein.</p> <p><b>Die zweckmäßige Vergleichstherapie bei (zum Zeitpunkt der Diagnose und Indikationsstellung) „milder Erkrankung“ ist daher Metronidazol oder Vancomycin.</b></p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dies hat zur Konsequenz, dass das IQWiG die nur „ergänzend dargestellten Ergebnisse der Gesamtpopulation“ in seiner Analyse berücksichtigen muss, anstatt sich – wie erfolgt – auf die Ergebnisse der Patienten mit (zum Diagnosezeitpunkt) schwerer oder erstmalig rekurrenter Erkrankung zu beschränken.</p> <p>Die AkdÄ hält es daher für gerechtfertigt und erforderlich, die zweckmäßige Vergleichstherapie für milde Verläufe der CDI um VAN zu ergänzen und die vom IQWiG aufgrund der Festlegung auf Metronidazol als Vergleichstherapie bei mildem Verlauf ausgeschlossenen Daten bei der Auswertung zu berücksichtigen. Dies hat wesentliche Bedeutung für das Ergebnis.</p> <p>Der Auswahl von VAN als <u>zweckmäßige Vergleichstherapie für rekurrente Krankheitsverläufe</u> ist zuzustimmen. Sie beruht allerdings auf Studien, welche nicht nur Patienten mit der ersten rekurrenten CDI, sondern auch mehrfach rekurrenter CDI eingeschlossen haben. 60 % der Patienten mit erstem Rückfall entwickeln weitere CDI im Verlauf (11).</p> <p>Zwei prospektive, allerdings nicht randomisierte Studien deuten darauf hin, dass eine Verlängerung der Behandlungsdauer mit VAN die Häufigkeit eines Rückfalls im Vergleich zur zehntägigen Therapie reduziert, so dass es möglich ist, dass das untersuchte VAN-Therapieregime</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht das Potenzial der Behandlung rekurrenter CDI mit VAN zeigt (13;14).</p> <p>Der Ansatz des Mikrobiom-Transfers, für den in einer prospektiv randomisierten Studie Überlegenheit gegenüber VAN bzgl. der Gesamtheit gezeigt wurde, ist bisher weder ausreichend standardisiert noch durch weitere Studien ausreichend abgesichert (15).</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung Seite 10, Absatz 2,3  Seite 34, Absatz 1,2</p>	<p><b>Klassifikation der Schweregrade:</b></p> <p>Das IQWiG bemängelt die von der European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases(ESCMID)-Definition von schwerer CDI abweichende Definition schwerer Verläufe der CDI in den Zulassungsstudien.</p> <p>Bis heute gibt es für CDI keine international akzeptierte Einteilung nach Schweregraden. Daher hat das europäische Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bei der Beratung im Juni 2006 nicht die Empfehlung ausgesprochen, für die Subpopulation der schweren bzw. rezidivierenden CDI eigene Endpunkte zu definieren und die unerwünschten Ereignisse (treatment-emergent adverse effects,TEAE) separat auszuwerten.</p> <p>Erst nach Beginn der beiden Studien (2006 bzw. 2007) hat die European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases im Jahr</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>2009 eine Einteilung nach Schweregraden veröffentlicht. Diese ist, wie das IQWiG auf S. 34, Abs.1 richtig ausführt, nur unvollständig nachträglich berücksichtigt worden.</p> <p>Die AkdÄ schließt sich der Feststellung des IQWiG an, dass „insgesamt kein Standard für die Einteilung der Schweregrade der CDI existiert“ und „beide Versionen als gleichwertig für die Dossierbewertung akzeptiert werden“.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung Seite 18, Absatz 5</p>	<p><b>Gesamtheilung nach Subgruppen:</b></p> <p>Das IQWiG zeigt, dass sowohl für die Untergruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf als auch für die Patienten mit erstem Rezidiv der CDI kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen VAN und FID gezeigt werden konnte. Numerisch lag jedoch ein Effektschätzer zugunsten von FID vor.</p> <p>Nach eigenen Berechnungen kam das IQWiG zur Schlussfolgerung:</p> <p>„Insgesamt kann das Ergebnis für die Gesamtpopulation zur Ableitung eines Zusatznutzens für die relevanten Teilpopulationen herangezogen werden. Damit ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen zugunsten von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin hinsichtlich des Endpunkts Gesamtheilung für die Population der Patienten mit schwerem oder rekurrentem Krankheitsverlauf.“</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Dieser Zusatznutzen wird allerdings als nicht quantifizierbar bewertet, da diese Bewertung maßgeblich auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation der Studien und damit auch zum großen Teil auf Patienten mit nicht schwerem behandlungspflichtigem Krankheitsverlauf beruht und eine Auswertung der relevanten Teilpopulationen aufgrund fehlender Daten nicht möglich ist.</p> <p>Die AkdÄ unterstützt die Forderung des IQWiG, dass der pharmazeutische Unternehmer (pU) die Daten für die Teilpopulationen zur Auswertung zur Verfügung stellt.</p> <p>Die AkdÄ merkt an, dass die Schlussfolgerung des IQWiG nur unter der Voraussetzung korrekt ist, dass Metronidazol die einzige zweckmäßige Vergleichstherapie bei mildem therapiebedürftigem Verlauf der CDI ist.</p> <p>Dem widerspricht die AkdÄ, wie oben dargestellt: VAN ist ebenfalls bei zum Diagnosezeitpunkt milder CDI als zweckmäßige Vergleichstherapie anzusehen, so dass die Gesamtpopulation bei der Auswertung zu berücksichtigen ist.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 22,	<p><b>Nebenwirkungen:</b></p> <p>Das IQWiG weist darauf hin, dass sowohl für die Untergruppe der Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf als auch für die Patienten mit erstem Rezidiv der CDI kein statistisch signifikanter Unterschied zwi-</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Absatz 4	<p>schen VAN und FID gezeigt werden konnte.</p> <p>Das IQWiG postuliert aber:</p> <p>„Insgesamt lässt sich ein größerer Schaden von Fidaxomicin im Vergleich zu Vancomycin nicht ausschließen, da schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Gesamtpopulation numerisch häufiger waren und entsprechende Auswertungen der relevanten Teilpopulationen mit schweren oder rekurrenten Krankheitsverläufen im Dossier des pU fehlen.“</p> <p>Der Hinweis des IQWiG, dass immerhin einige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (severe adverse events, SAE) im FID-Arm der Studien beobachtet wurden und deshalb schwere Nebenwirkungen, die den Zusatznutzen aufwiegen, nicht ausgeschlossen werden können, muss genauer betrachtet werden.</p> <p>In beiden Studien bestand in den FID- und VAN-Armen bezüglich der Häufigkeit von SAE kein signifikanter Unterschied. Mit den Studienmedikamenten in Zusammenhang gebrachte Todesfälle kamen nicht vor. FID-Patienten zeigten etwas häufiger Leukopenien und Elektrolytstörungen, was jedoch jeweils auf Grunderkrankungen zurückgeführt werden konnte (vgl. CHMP Assessment, Seiten 67 f.). Es sind deshalb keine SAE aufgetreten, für die ein Zusammenhang mit FID vermutet wird oder die auf ernste Nebenwirkungen hindeuten würden.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Hypothese des IQWiG, wonach die relevante Subpopulation ein davon abweichendes Risikoprofil haben könnte, beruht auf der Annahme, Patienten mit schweren bzw. rezidivierenden Darminfektionen hätten ein höheres Risiko für die Nebenwirkungen von FID, jedoch nicht für die Nebenwirkungen von VAN.</p> <p>Diese Spekulation ist bei der Subpopulation der rezidivierenden Verläufe nicht plausibel, da Rezidive nicht notwendigerweise mit schweren oder protrahierten Entzündungen einhergehen.</p> <p>Bezüglich der Subpopulation der schweren Verläufe hat sich das CHMP mit dem Problem bereits bei der Zulassung befasst (siehe oben). Die zu erwartenden höheren Plasmakonzentrationen wurden als toxikologisch unbedenklich eingestuft. Bezüglich der Pharmakovigilanz (Risk Management Plan) wurden u. a. Auflagen für Patienten mit Leber- bzw. Niereninsuffizienz gemacht, jedoch nicht für die Subpopulation der schweren bzw. rezidivierenden Verläufe.</p> <p>Zu berücksichtigen ist, dass in beiden Studien nur wenige sehr schwere CDI-Verläufe eingeschlossen wurden. Nur 8 Patienten hatten PMC (5 im FID- und 3 im VAN-Arm), kein Patient musste auf der Intensivstation behandelt werden. Eine Auswertung der Subpopulation dürfte an der relativ geringen Zahl schwerer Erkrankungen und der Seltenheit der SAE scheitern.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Sinnvoll wäre es deshalb, die Subpopulation der "schweren Verläufe" im Rahmen der Pharmakovigilanz speziell zu beobachten, um diesbezüglich die Datenlage zu verbessern.</p> <p>Die AkdÄ widerspricht der Interpretation der SAE-Daten durch das IQWiG und sieht keine Hinweise auf eine höhere SAE-Rate für FID im Vergleich zu VAN.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 22, letzter Absatz	<p><b>Nebenwirkungen nach Subgruppen:</b></p> <p>„Ein statistisch nicht signifikanter Interaktionstest zu <math>\alpha = 0,2</math> allein ist nicht hinreichend, um eine Aussage im Sinne der Äquivalenz von Effekten abzuleiten und damit zu begründen, dass Aussagen zu einer Teilpopulation auf Basis von Ergebnissen der gesamten Studienpopulation getroffen werden.“</p> <p>Der pU legte im Modul 4 des Dossiers Interaktionstests vor, die einen Einfluss der relevanten Subpopulation auf die Endpunkte zu Nebenwirkungen nach seiner Meinung ausschließen sollten, weil die p-Werte jeweils über 0,2 lagen. Dem ist nach Auffassung des IQWiG jedoch nicht zu folgen, weil eine Bewertung alleine auf Basis der p-Werte nicht ausreichend sei und der pU die Ergebnisse zu TEAE der relevanten Subpopulation nicht vorgelegt habe.</p> <p>Die AkdÄ unterstützt die Forderung des IQWiG, dass alle Ergebnisse</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu TEAE der relevanten Subpopulation vorzulegen sind.</p> <p>Es ist richtig, dass die für Meta-Analysen üblichen Heterogenitätstests (Interaktionstest, wobei bei <math>p &gt; 0,2</math> von hinreichend vergleichbaren Grundgesamtheiten auszugehen ist) die Äquivalenz von Effekten nicht sicher beweisen können.</p> <p>Im vorliegenden Fall sind die <math>p</math>-Werte <math>&gt; 0,2</math> ein deutlicher Hinweis darauf, dass von den in der Gesamtpopulation beobachteten TEAE auf die Subpopulation der schweren und rezidivierenden Verläufe geschlossen werden kann, wie es der <math>p_U</math> offenbar getan hat.</p> <p>Zu diesem Ergebnis kommen auch andere unabhängige Analysen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Das britische National Institute for Health and Care Excellence (NICE) stellt in seiner Evidence Summary fest: „There were no significant differences between VAN and FID with regard to the number of adverse events.“</li> <li>2. Das Scottish Medicines Consortium (SMC) stellt fest: „...treatment related adverse events were reported in 11 % of all patients with no significant difference in frequency between the FID and VAN groups.“</li> <li>3. Das All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) stellt in ihrem Advice No. 3712 fest „...the incidence of serious adverse</li> </ol>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>events in both studies was similar in the two treatment groups.”</p> <p>Die AkdÄ widerspricht daher der Feststellung des IQWiG, dass ein Risiko häufigerer schwerer Nebenwirkungen unter FID im Vergleich zu VAN anzunehmen sei. Insbesondere widerspricht die AkdÄ der Aufrechnung des hypothetischen Risikos gegenüber dem belegten patientenrelevanten Zusatznutzen.</p>	
IQWiG Dossier- bewertung Seite 40, letzter Absatz	<p>Die AkdÄ stimmt der Einschätzung des IQWiG zu, dass der Zusatznutzen von FID nur unter Berücksichtigung von Heilung und Rückfall beurteilt werden kann („Gesamtheilung“).</p> <p>Das IQWiG bemängelt, dass die Auswertung bzgl. Rückfall „nur auf Basis der als geheilt eingestuften Patienten durchgeführt“ wurde. Da dies das ITT-Prinzip verletze, seien die Ergebnisse nicht interpretierbar.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung nicht zu:</p> <p>Da ein Rückfall nur nach erfolgreicher Therapie eintreten kann, ist es adäquat, die Auswertung bzgl. „Rückfall“ auf Patienten mit Ansprechen auf die Therapie („Heilung“) zu beschränken, um die Patienten zu ermitteln, die den patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtheilung“ erreichen.</p> <p>Die vom pU vorgelegten Daten belegen eine Verbesserung der Gesamtheilung durch FID im Vergleich zu VAN als patientenrelevanten Zusatznutzen.</p>	



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Einschränkend ist allerdings darauf hinzuweisen, dass:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten mit mehrfachem Rezidiv in den Studien ausgeschlossen wurden.</li> <li>2. Kein Patient mit Rezidiv der CDI eine Therapie der vorausgehenden CDI mit FID erhalten hat.</li> <li>3. Patienten mit lebensbedrohlichem Krankheitsbild bei Diagnosestellung (fulminante CDI) ausgeschlossen wurden.</li> <li>4. Patienten mit entzündlicher Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) in der Vorgeschichte ausgeschlossen wurden.</li> <li>5. Keine ausreichenden Daten zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion vorliegen.</li> <li>6. Patienten unter 16 Jahren ausgeschlossen wurden.</li> </ol> <p>Die Daten zu FID zeigen zudem, dass bei Infektion mit dem NAP1/BI/027 Stamm des CD im Vergleich zu VAN keine Verbesserung der Gesamtheilung durch FID erreicht wurde (HR 1,05) (16).</p>	
IQWiG Dossier- bewertung	Das IQWiG lehnt den vom pU betrachteten Endpunkt „Vancomycin-resistente Enterokokken“ als nicht nachvollziehbar ab und begründet dies damit, dass das alleinige Messen der Besiedlung der Patienten mit	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 31, Zeile 11–13  Seite 41, Absatz 2	<p>einem Keim nicht die Kriterien für einen patientenrelevanten Endpunkt erfüllt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser Einschätzung nicht zu:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. VRE haben eine zunehmende Bedeutung für nosokomiale Infektionen in Deutschland (17).</li> <li>2. Die Besiedlung mit VRE beinhaltet ein erhebliches Risiko für das Auftreten einer systemischen Infektion, welches in einer diesbezüglichen Studie mit 4 % für den untersuchten Zeitraum gefunden wurde (18).</li> <li>3. Patienten mit VRE-Septikämie haben ein hohes Mortalitätsrisiko, welches durch antibiotische Therapie nur unzureichend beeinflusst wird (19).</li> </ol> <p>Die Verringerung der Häufigkeit des Auftretens von VRE ist damit eindeutig ein patientenrelevanter Endpunkt, der bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen ist.</p> <p>Wie in Tabelle 4-63 des Modul 4A des Dossier des pU dargestellt wird, reduziert FID signifikant der Risiko des Auftretens VRE (<math>p &lt; 0,0001</math>; Effektschätzer 0,2 [95 % Konfidenzintervall 0,09; 0,44]).</p> <p>Die Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit der Besiedlung mit VRE</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	unter Therapie mit FID im Vergleich zu VAN stellt damit einen patientenrelevanten Zusatznutzen dar.	
IQWiG Dossier- bewertung, Seite 26	<p><b><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Der Zusatznutzen von FID für schwere und (insbesondere) rezidivierende Verläufe ist in der Fachliteratur unumstritten und wird auch vom IQWiG grundsätzlich nicht angezweifelt. Auch die Äquivalenz der Nebenwirkungen von FID und VAN wird für die Gesamtpopulation der CDI-Patienten nicht bezweifelt.</p> <p>Das IQWiG kommt aber zu dem Ergebnis, für FID sei kein Zusatznutzen belegt, da es sich für seine Beurteilung ausschließlich auf die Gruppe der schweren bzw. rezidivierenden CDI, die etwa 37 % bzw. 53 % der Studienteilnehmer der beiden vom pU vorgelegten Studien entspricht, bezieht. Hierzu stellt das IQWiG eigene statistische Berechnungen an.</p> <p>Das IQWiG bestätigt zunächst anhand seiner eigenen Berechnungen den therapeutischen Zusatznutzen, wobei dieser jedoch „höchstens beträchtlich“ sei. Auch wird bestätigt, dass bezüglich der unerwünschten Ereignisse (TEAE) und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SAE) insgesamt kein signifikanter Unterschied zwischen FID und VAN besteht.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da aber für die Subpopulation der schweren bzw. rezidivierenden CDI keine differenzierten Zahlen bezüglich der TEAE vorgelegt wurden und weil es in den Studien vereinzelt auch zu SAE gekommen sei, könne das IQWiG aber nicht ausschließen, dass bei der relevanten Subpopulation die Risiken und Nebenwirkungen größer sind und den festgestellten Zusatznutzen überwiegen. In der Summe sei deshalb ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die AkdÄ widerspricht dieser Schlussfolgerung: Der unbestritten vorhandene Zusatznutzen kann nicht durch Subtraktion eines hypothetischen Restrisikos auf null gerechnet werden.</p>	
	<p><b><u>Fazit</u></b></p> <p>(1) Die AkdÄ betont, dass die Einteilung in milde und schwere Verlaufsformen der CDI nur retrospektiv möglich ist, da der Verlauf im Einzelfall bei milden Symptomen zum Zeitpunkt der Diagnose nicht vorhersehbar ist. Da sich bei zum Diagnosezeitpunkt milder Symptomatik die Entscheidung zur Auswahl des Antibiotikums an dem Risiko für einen ungünstigen Verlauf orientieren muss, ist es notwendig, neben Metronidazol auch Vancomycin als zweckmäßige Vergleichstherapie für milde therapiebedürftige CDI zu benennen.</p> <p>(2) Die in der Analyse des IQWiG nur ergänzend dargestellten, aber</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nicht berücksichtigten Ergebnisse zur Gesamtpopulation sind daher zu berücksichtigen und die Ergebnisse der Analyse entsprechend zu korrigieren.</p> <p>(3) Die AkdÄ schließt sich der Bewertung durch das IQWiG bezüglich des Zusatznutzens von FID nicht an: Die signifikant verbesserte Gesamtheilungsrates der CDI bei vergleichbarer Verträglichkeit weist auf einen patientenrelevanten Zusatznutzen von FID für Subgruppen der behandelten Patienten hin.</p> <p>(4) Vorliegende Daten zeigen einen signifikanten patientenrelevanten Zusatznutzen für:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit erstmaliger CDI bzgl. der Gesamtheilung</li> <li>• Patienten mit Notwendigkeit der Fortführung der CDI auslösenden Antibiotikatherapie bzgl. der Gesamtheilung</li> <li>• Patienten mit schwerem Verlauf der CDI</li> <li>• Patienten mit erstem Rezidiv der CDI.</li> </ul> <p><b>Der Zusatznutzen für diese Patienten wird als "beträchtlich" gem. § 5 Abs. 7 Nr. 2 AM-Nutzen-V eingestuft.</b></p> <p>(5) Für folgende wichtige Patientengruppen gibt es bisher keine oder zumindest keine ausreichenden Daten um den patientenrelevanten</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nutzen zu beurteilen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit mehr als dem ersten Rezidiv der CDI</li> <li>• Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion</li> <li>• Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion</li> <li>• Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung</li> <li>• Patienten mit fulminanter (lebensbedrohlicher) CDI.</li> </ul> <p>Weitere Untersuchungen sind notwendig und sollten gefordert werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Resistenzentwicklung von CD unter wiederholter Therapie mit FID</li> <li>• zur Gesamtheilung und Verträglichkeit für FID bei Patienten mit mehrfachen CDI Rezidiven</li> <li>• zur Gesamtheilung und Verträglichkeit für FID bei Patienten mit fulminanter CDI</li> <li>• zur Gesamtheilung und Verträglichkeit für FID bei Patienten mit Nieren- bzw. Leberinsuffizienz</li> <li>• zu SAE in Subpopulationen mit schweren bzw. rezidivierenden Verläufen.</li> </ul>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Sonderaspekte bei der Bewertung von Antibiotika:</b></p> <p>Die AkdÄ weist darauf hin, die Bedeutung und der Nutzen eines Antibiotikums sich nicht nur durch den Zusatznutzen für den einzelnen Patienten im Vergleich mit der Standardtherapie ergibt, sondern auch patientenübergreifende Aspekte der Resistenzentwicklung und der Verfügbarkeit effektiver Behandlungsoptionen bei Therapieversagen bzw. Allergie gegen das Standardtherapeutikum zu berücksichtigen sind.</p> <p>Die Verfügbarkeit eines im Vergleich zur bisherigen bestmöglichen Therapie der CDI mit VAN gleichermaßen wirksamen und verträglichen Antibiotikums einer neuen Klasse ist vor dem Hintergrund der hohen Rate von Therapieversagern unter Standardtherapie und der beobachteten Resistenzentwicklung gegen VAN, insbesondere bei den Enterokokken, eine wichtige Erweiterung der therapeutischen Möglichkeiten.</p> <p><b>Diesbezüglich ist FID ein beträchtlicher Zusatznutzen zu attestieren.</b></p>	

## Literaturverzeichnis

- (1) Ben-Horin S, Margalit M, Bossuyt P, Maul J, Shapira Y, Bojic D et al. Prevalence and clinical impact of endoscopic pseudomembranes in patients with inflammatory bowel disease and Clostridium difficile infection. *J Crohns Colitis* 2010 June;4(2):194-8.
- (2) Bajaj JS, Ananthakrishnan AN, Hafeezullah M, Zadvornova Y, Dye A, McGinley EL et al. Clostridium difficile is associated with poor outcomes in patients with cirrhosis: A national and tertiary center perspective. *Am J Gastroenterol* 2010 January;105(1):106-13.
- (3) Boutros M, Al-Shaibi M, Chan G, Cantarovich M, Rahme E, Paraskevas S et al. Clostridium difficile colitis: increasing incidence, risk factors, and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2012 May 27;93(10):1051-7.
- (4) Girotra M, Kumar V, Khan JM, Damisse P, Abraham RR, Aggarwal V et al. Clinical predictors of fulminant colitis in patients with Clostridium difficile infection. *Saudi J Gastroenterol* 2012 March;18(2):133-9.
- (5) Henrich TJ, Krakower D, Bitton A, Yokoe DS. Clinical risk factors for severe Clostridium difficile-associated disease. *Emerg Infect Dis* 2009 March;15(3):415-22.
- (6) Kenneally C, Rosini JM, Skrupky LP, Doherty JA, Hollands JM, Martinez E et al. Analysis of 30-day mortality for clostridium difficile-associated disease in the ICU setting. *Chest* 2007 August;132(2):418-24.
- (7) Len O, Rodriguez-Pardo D, Gavalda J, Aguado JM, Blanes M, Borrell N et al. Outcome of Clostridium difficile-associated disease in solid organ transplant recipients: a prospective and multicentre cohort study. *Transpl Int* 2012 December;25(12):1275-81.
- (8) Rodriguez-Pardo D, Almirante B, Bartolome RM, Pomar V, Mirelis B, Navarro F et al. Epidemiology of Clostridium difficile Infection and Risk Factors for Unfavorable Clinical Outcomes: Results of a Hospital-Based Study in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol* 2013 May;51(5):1465-73.
- (9) Lyytikainen O, Turunen H, Sund R, Rasinpera M, Kononen E, Ruutu P et al. Hospitalizations and deaths associated with Clostridium difficile infection, Finland, 1996-2004. *Emerg Infect Dis* 2009 May;15(5):761-5.
- (10) Pepin J, Valiquette L, Gagnon S, Routhier S, Brazeau I. Outcomes of Clostridium difficile-associated disease treated with metronidazole or vancomycin before and after the emergence of NAP1/027. *Am J Gastroenterol* 2007 December;102(12):2781-8.
- (11) Fekety R, McFarland LV, Surawicz CM, Greenberg RN, Elmer GW, Mulligan ME. Recurrent Clostridium difficile diarrhea: characteristics of and risk factors for patients enrolled in a prospective, randomized, double-blinded trial. *Clin Infect Dis* 1997 March;24(3):324-33.



- (12) Pepin J, Alary ME, Valiquette L, Raiche E, Ruel J, Fulop K et al. Increasing risk of relapse after treatment of *Clostridium difficile* colitis in Quebec, Canada. *Clin Infect Dis* 2005 June 1;40(11):1591-7.
- (13) McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol* 2002 July;97(7):1769-75.
- (14) Tedesco FJ, Gordon D, Fortson WC. Approach to patients with multiple relapses of antibiotic-associated pseudomembranous colitis. *Am J Gastroenterol* 1985 November;80(11):867-8.
- (15) van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013 January 31;368(5):407-15.
- (16) Cornely OA, Crook DW, Esposito R, Poirier A, Somero MS, Weiss K et al. 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 April;12(4):281-9.
- (17) Simon A, Christiansen B. [Adaptation and development of German recommendations on the prevention and control of nosocomial infections due to multiresistant pathogens]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2012 November;55(11-12):1427-31.
- (18) Olivier CN, Blake RK, Steed LL, Salgado CD. Risk of vancomycin-resistant *Enterococcus* (VRE) bloodstream infection among patients colonized with VRE. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008 May;29(5):404-9.
- (19) Han SH, Chin BS, Lee HS, Jeong SJ, Choi HK, Kim CO et al. Vancomycin-resistant enterococci bacteremia: risk factors for mortality and influence of antimicrobial therapy on clinical outcome. *J Infect* 2009 March;58(3):182-90.