

Fidaxomicin

Neue Therapieoption bei *Clostridium difficile*
assoziierter Diarrhoe

Prof. Dr. Reinier Mutters
Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
Philipps-Universität Marburg
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH



Treatment of confirmed *C. difficile* infection

- First line: **Metronidazol**, oral
 - 500 mg/3x tgl. oder 250 mg/4x tgl. über 10 Tage
 - **9% Resistenz in Spanien (selten auch in Frankreich, UK)**
 - **bei NAP1 schlecht wirksam, hohe Rückfallquote (29%)**
 - **Risiko für VRE**
- Second line: **Vancomycin**, oral
 - 125 mg /4x tgl über 10 Tage
 - Vancomycin wegen
 - Schwangerschaft
 - Stillen
 - Metronidazol-Unverträglichkeit
 - Kein Ansprechen auf Metronidazol nach 3-5 Tagen Therapie
 - **Risiko für VRE**

Al-Nassir et al. Antimicrob Agents Chemother. 52(7):2403-2406, 2008

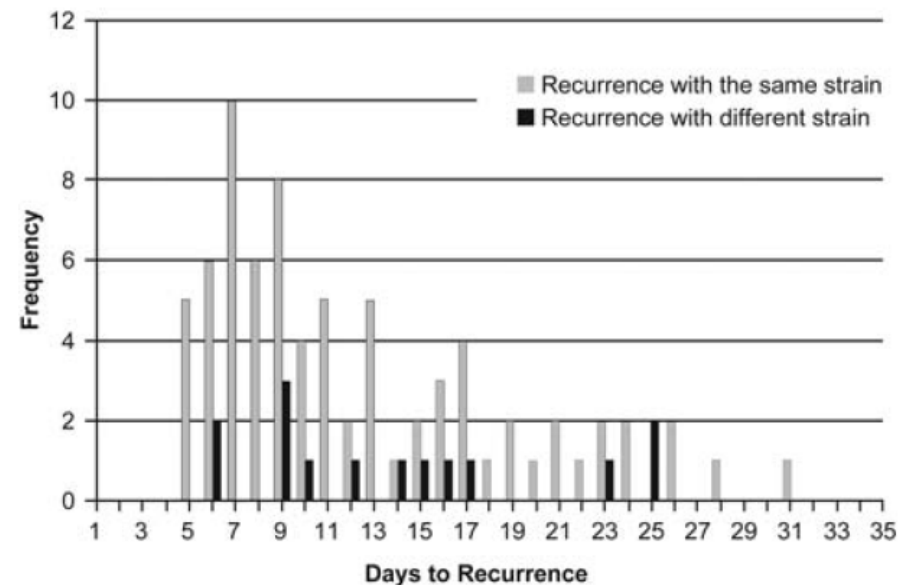
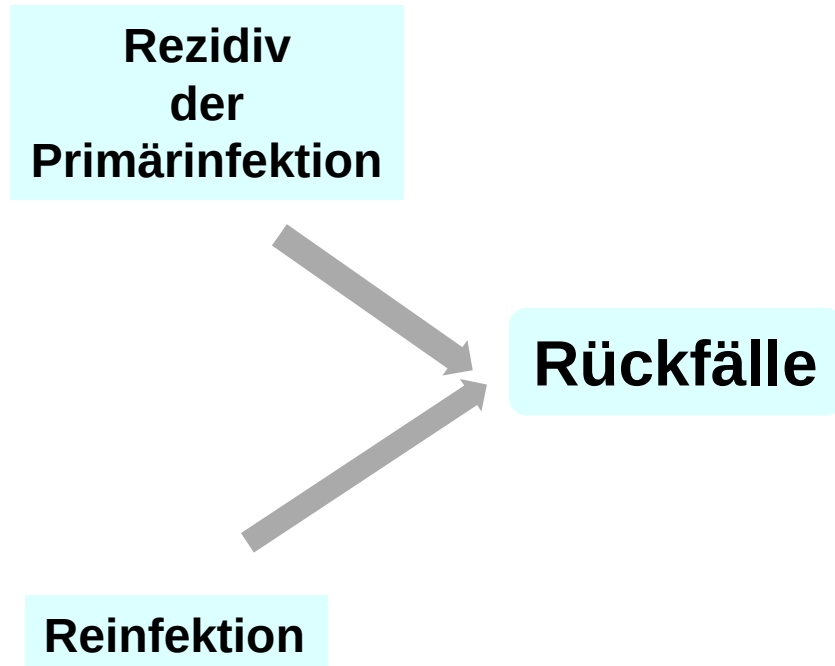
Norén et al., Antimicrob Ag. Chemother, 50: 3028-3032, 2006

Pelaez et al., Antimicrob Ag. Chemother, 46: 1647-1650, 2002

Bartlett JG., N Engl J Med. 2002;346:334-339

Kuijper et al., Curr. Opin. Infect. Dis., 20(4): 376-83, 2007

Rezidiv und Reinfektion - Zwei Ursachen des Rückfalls

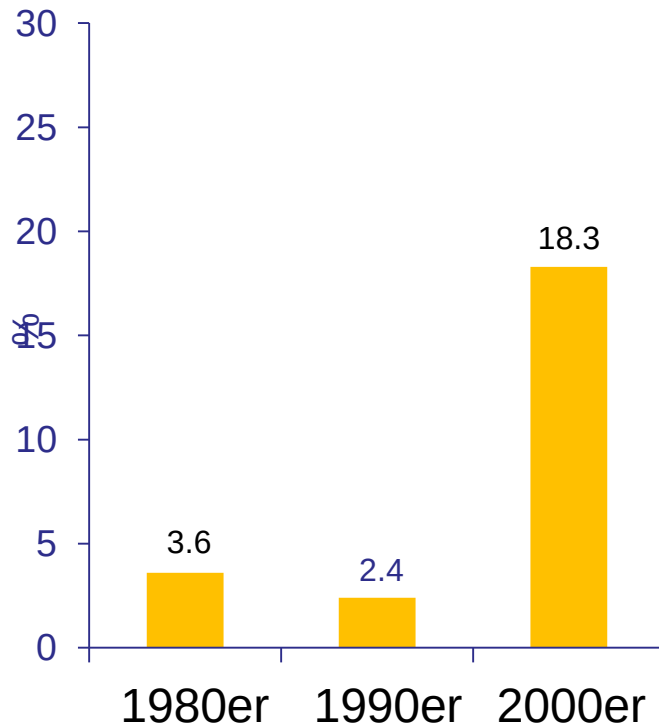


Rund die Hälfte der Rückfälle einer CDI sind durch eine Neuinfektion und die andere Hälfte durch ein Rezidiv der ursprünglichen Infektion durch persistierende Sporen verursacht

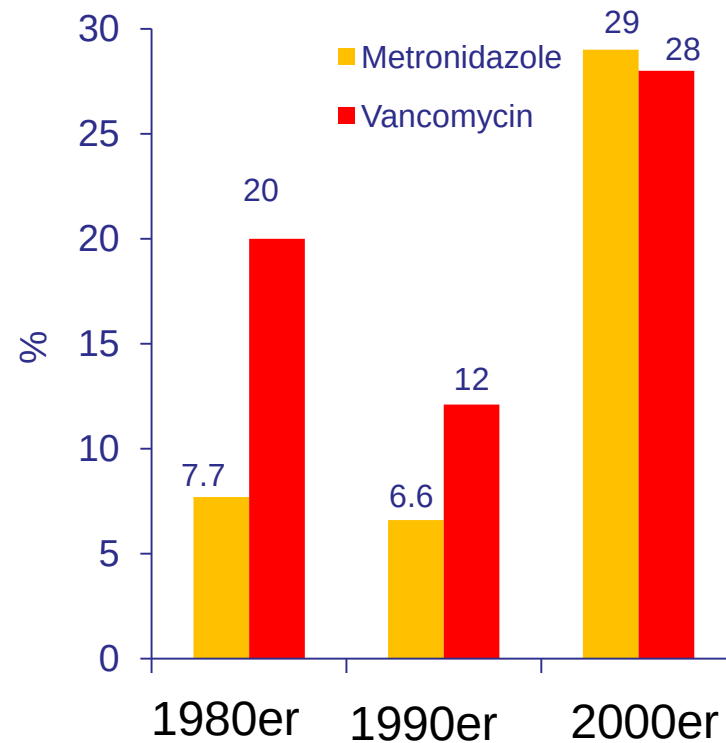
Rückfälle und Therapieversagen unter Metronidazol und Vancomycin

Trotz Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin signifikante Anzahl von Patienten mit einem Rückfall

Durchschnittliche Therapieversagerrate
(% der Fälle)



Durchschnittliche Rückfallquote
(% der Fälle)



Rückfälle und Therapieversagen unter Metronidazol und Vancomycin

- Rückfälle wichtigstes Problem in der CDI-Therapie (ESCMID)
- Anstieg Therapieversagerraten unter Metronidazol von 16% im Zeitraum vor 2003 auf bis zu 35% in der Zeit nach 2004
- Steigende Resistenzraten gegen Metronidazol berichtet
- Rückfallquoten unter Metronidazol ebenfalls gestiegen.
Von ca. 20% vor 2003 auf bis zu 47% in der Zeit nach 2004
→ mehr als verdoppelt

Warum ein neues Antinbiotikum für die CDI-Therapie?

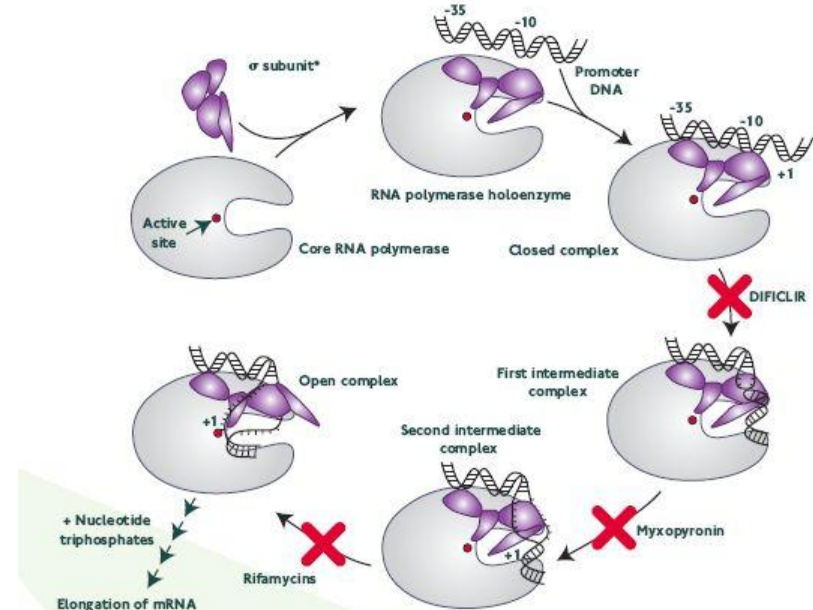
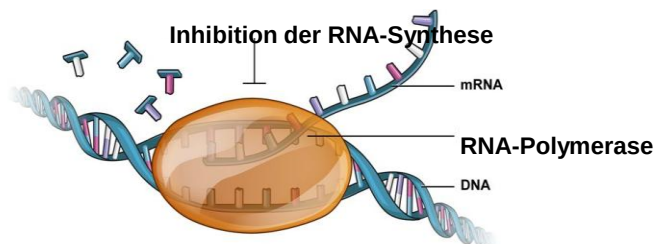
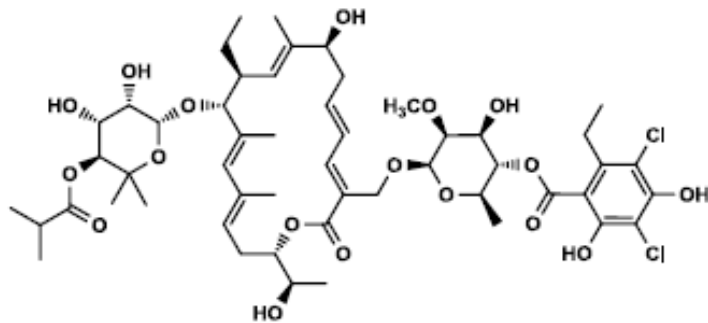
Metronidazol und Vancomycin Pfeiler in der CDI-Therapie, haben jedoch Nachteile

- Rezidivraten von bis zu 25%
- Kein nachgewiesener Effekt auf Reduktion der Toxinproduktion oder Sporenbildung durch *C. difficile*
- tid/qid Dosierung
- Nicht selektiv auf *C. difficile*, wodurch die normale Darmflora zerstört werden kann
- Evidenz auf reduzierte Empfindlichkeit gegen Metronidazol
 - Potenziell abnehmende Wirksamkeit
- Für die Behandlung schwerer CDI ist Metronidazol nicht geeignet
- Risiko einer VRE-Selektion

Al-Nassir et al. Antimicrob Agents Chemother 52:2403–6, 2008
Baines et al. J Antimicrob Chemother 62:1046–52, 2008
Bauer et al. Clin Microbiol Infect 15:1067–79, 2009
Bouza et al. Clin Microbiol Infect 14(Suppl 7): 103–4, 2008
Finegold et al. Antimicrob Agents Chemother 48:4898–902, 2004
Louie et al. NEJM 364:422–31, 2001
Louie et al. Antimicrob Agents Chemother 53:261–3, 2009
Lowy et al. NEJM 362:197–205, 2010
McFarland. Curr Opin Gastroenterol 25:24–35, 2008

Fidaxomicin - neues makrozyklisches Antibiotikum

- Fermentationsprodukt des Aktinomyceten *Dactylosporangium aurantiacum*
- Bakterizid gegen *C. difficile* *in vitro*
- Inhibiert die RNA-Synthese durch Hemmung der DNA-abhängigen RNA-Polymerase (RNAP)
- Spezifität: Hemmung der *C. diff.* RNA-Polymerase mit 1 μ M, die von *E. coli* mit 20 μ M



* σ subunit interacts with promoter DNA; mRNA, messenger ribonucleic acid; RNA, ribonucleic acid

Fidaxomicin

Plasmaspiegel (16 gesunde Probanden, ng/mL)

100mg	200mg	300mg	450mg
7,1	8,1	9,9	23,9

→ Sehr geringe systemische Absorption

2x tgl 200mg (FDX/OP-1118, 2 Zulassungsstudien)

	Studie 0003	Studie 0004
Tag1	22,8/43,1	23,0/46,0
Tag10	26,4/70,3	29,7/98,6

- Fast komplette fäkale Ausscheidung, fast 70% als Metabolit
- Drug-drug Interaktionen: Sehr geringe Interaktion, daher keine Dosisanpassung bei Gabe von CYP450-Substraten wie Omeprazol

Mikrobiologie von Fidaxomicin - Spezifische Wirkung gegen *C. difficile*

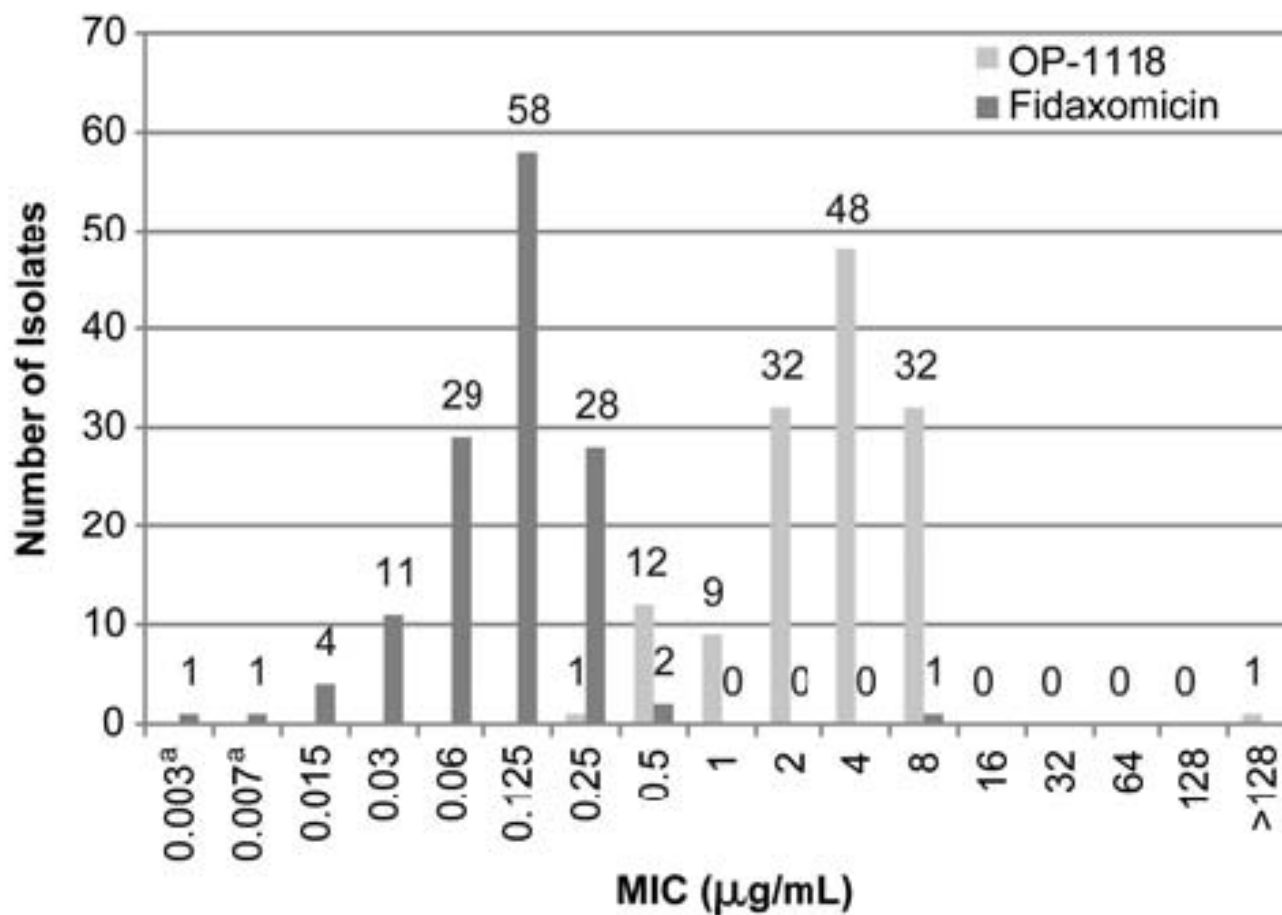
Bakterium	Fidaxomicin MHK ₉₀
<i>C. difficile</i>	0,25
Anaerobe Gram-negative Bakterien	>1024
Anaerobe Gram-positive nicht sporenbildende Bakterien	32
Anaerobe Gram-positive Kokken	2
Streptokokken	32
Enterokokken	8
Staphylokokken	2

Antimicrobial Activities of Fidaxomicin

Table 1. Antimicrobial Profile of Fidaxomicin for Various Aerobic and Anaerobic Bacteria and Yeast

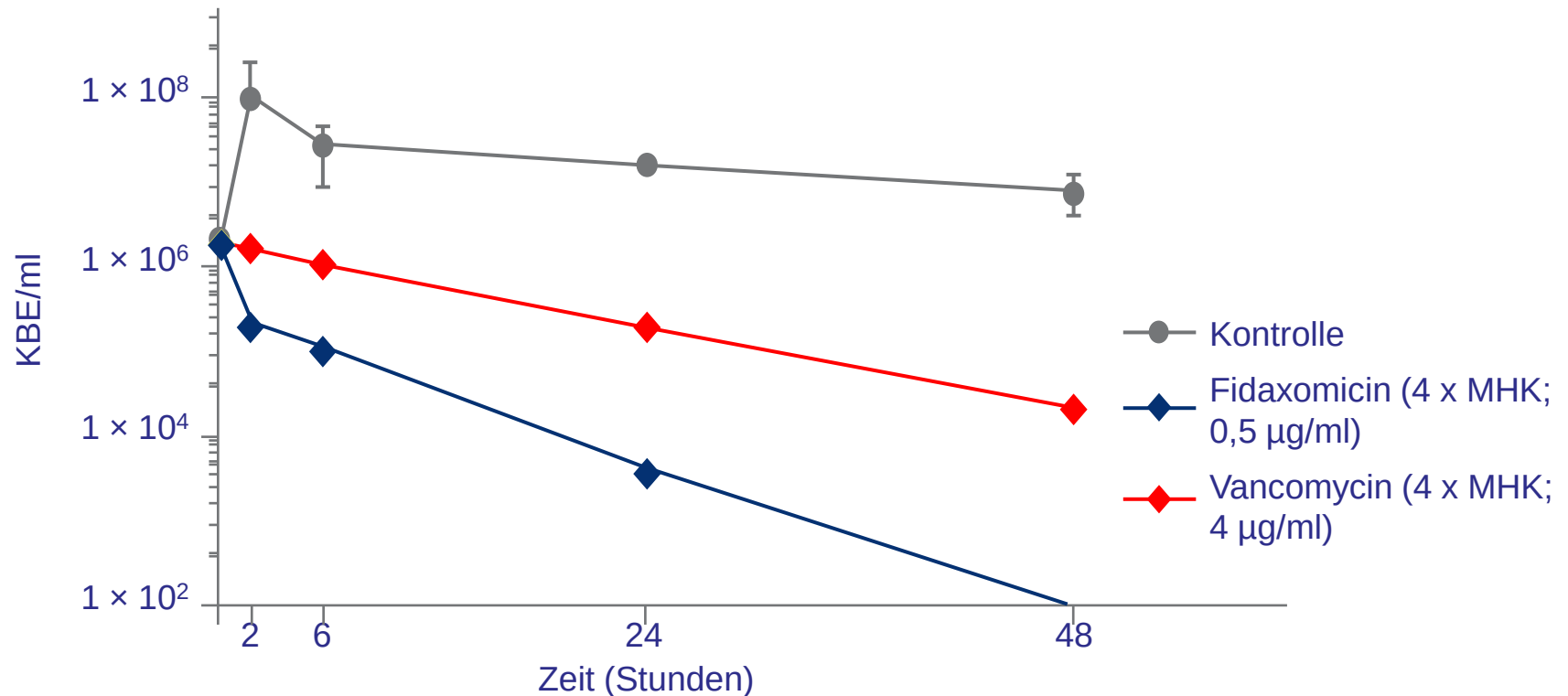
Gram-Negative Bacteria			Gram-Positive Bacteria			Yeast		
Strain	ATCC No.	FDX MIC	Strain	ATCC No.	FDX MIC	Strain	ATCC No.	FDX MIC
<i>Acinetobacter baumannii</i>	19606	>32	<i>Bacillus cereus</i>	11778	1	Yeast		
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i>	23055	1	<i>B. cereus</i>	14579	1	<i>Candida albicans</i>	24433	>64
<i>Bacteroides distasonis</i>	8503	>32	<i>Clostridium difficile</i>	43255	0.125	<i>C. albicans</i>	90028	>64
<i>Bacteroides fragilis</i>	23745	>32	<i>C. difficile</i>	9689	0.06	<i>C. albicans</i>	14053	>64
<i>B. fragilis</i>	25285	>32	<i>C. difficile</i>	17857	0.031	<i>Candida krusei</i>	6258	>64
<i>Bacteroides ovatus</i>	8483	>32	<i>Clostridium perfringens</i>	13124	≤0.015	<i>Candida glabrata</i>	2001	>64
<i>Bacteroides uniformis</i>	8492	>32	<i>Enterococcus faecalis</i>	19433	4	<i>Candida lusitanae</i>	66035	>64
<i>Campylobacter jejuni</i>	29428	64	<i>Enterococcus faecium</i>	19434	4	<i>Candida parapsilosis</i>	22019	>64
<i>C. jejuni</i>	33291	>64	<i>E. faecium</i>	49032	4	<i>Candida tropicalis</i>	750	>64
<i>C. jejuni</i>	49943	64	<i>E. faecium</i>	700221	4			
<i>Citrobacter braakii</i>	43162	>64	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	4356	>32			
<i>Citrobacter freundii</i>	43864	>64	<i>Lactobacillus casei</i>	393	1			
<i>Enterobacter aerogenes</i>	35028	>64	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>	7469	16			
<i>E. aerogenes</i>	13048	>64	<i>Micrococcus luteus</i>	381	≤0.125			
<i>Enterobacter cloacae</i>	49141	>64	<i>M. luteus</i>	49732	≤0.125			
<i>E. cloacae</i>	23355	>32	<i>M. luteus</i>	533	≤0.125			
<i>Escherichia coli</i>	25922	>32	<i>M. luteus</i>	4698	≤0.06			
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	25586	>32	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	27337	≤0.06			
<i>Haemophilus influenzae</i>	49247	>32	<i>Peptostreptococcus (Peptoniphilus) asaccharolyticus</i>	29743	1			
<i>Helicobacter pylori</i>	43504	>32	<i>Peptococcus (Finegoldia) magna</i>	29328	0.5			
<i>Klebsiella oxytoca</i>	43165	>64	<i>Peptococcus (Micromonas) micros</i>	33270	0.125			
<i>K. oxytoca</i>	49131	>64	<i>Propionibacterium acnes</i>	11827	8			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	33495	>64	<i>P. acnes</i>	6919	8			
<i>K. pneumoniae</i>	27736	>64	<i>Staphylococcus aureus</i>	33591	8			
<i>K. pneumoniae</i>	13883	>32	<i>S. aureus</i>	25923	16			
<i>Moraxella catarrhalis</i>	25238	2	<i>S. aureus</i>	29213	8			
<i>M. catarrhalis</i>	49143	1	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	12228	1			
<i>Neisseria meningitidis</i>	13077	64	<i>S. epidermidis</i>	14990	1			
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	19424	8	<i>Staphylococcus intermedius</i>	29663	4			
<i>N. gonorrhoeae</i>	49226	32	<i>Streptococcus agalactiae</i>	12386	16			
<i>Neisseria lactamica</i>	23970	32	<i>S. agalactiae</i>	13813	32			
<i>Porphyromonas asaccharolytica</i>	25260	32	<i>Streptococcus pyogenes</i>	19615	16			
<i>Prevotella loeschii</i>	15930	>32	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	49619	>32			
<i>Proteus mirabilis</i>	25933	>64	<i>Streptococcus sanguinis</i>	10556	32			

Antimicrobial Activities of Fidaxomicin – *C. difficile*



Fidaxomicin - Bakterizide Wirksamkeit gegen *C. difficile*

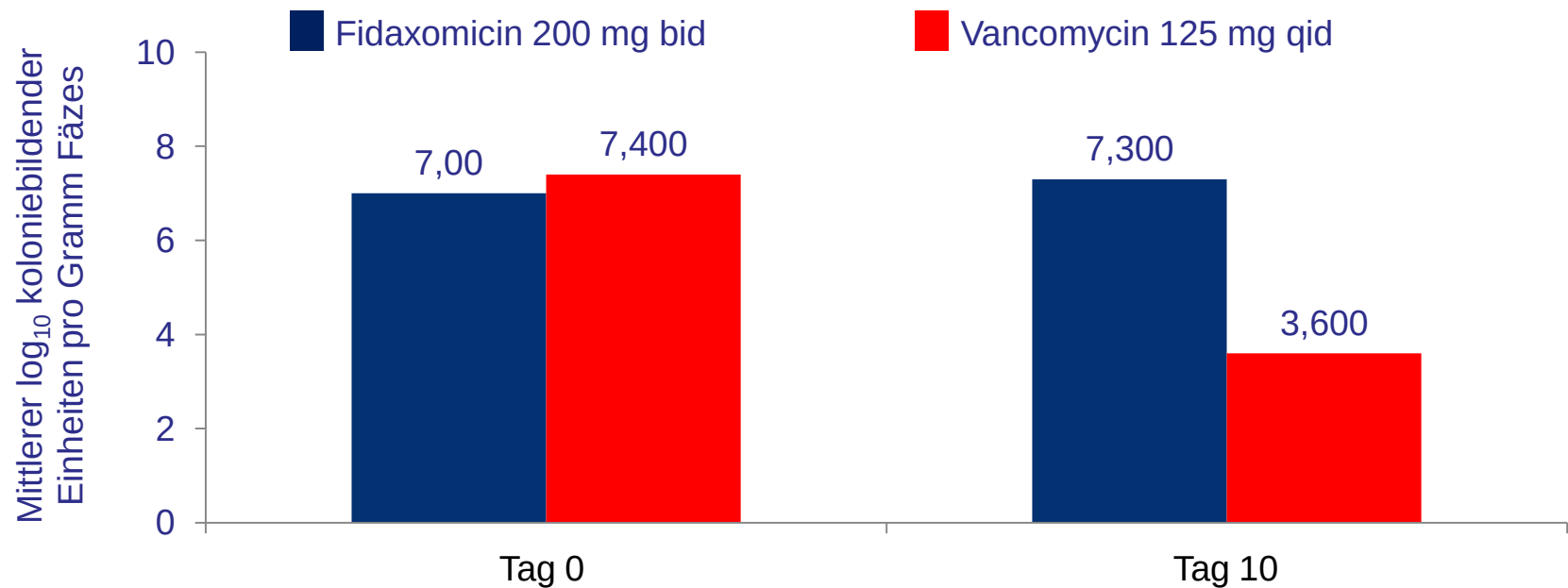
In vitro Aktivität von Fidaxomicin und Vancomycin gegen *C. difficile* im zeitlichen Verlauf



Die bakterizide Wirksamkeit ist definiert als zeitabhängige $3 \log_{10}$ Reduktion der KBE

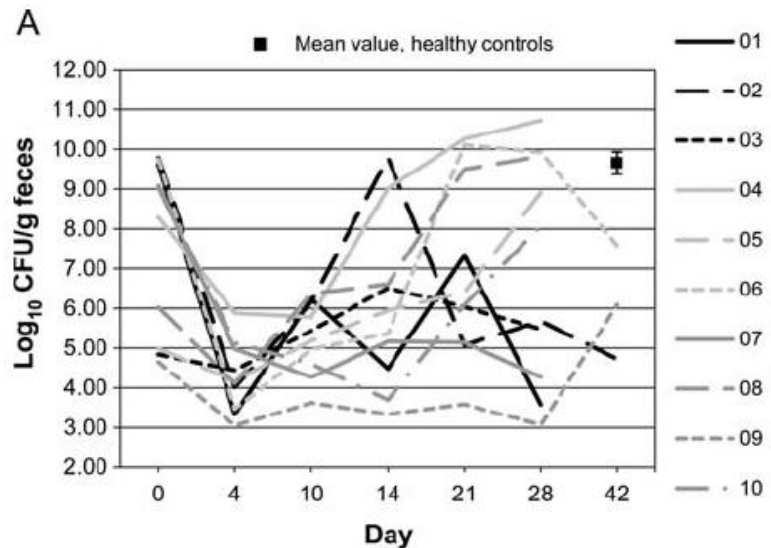
Fidaxomicin - Effekte auf Mikroflora des Kolon

Anzahl an *B. fragilis* im Kolon vor (Tag 0) und nach Behandlung (Tag 10)

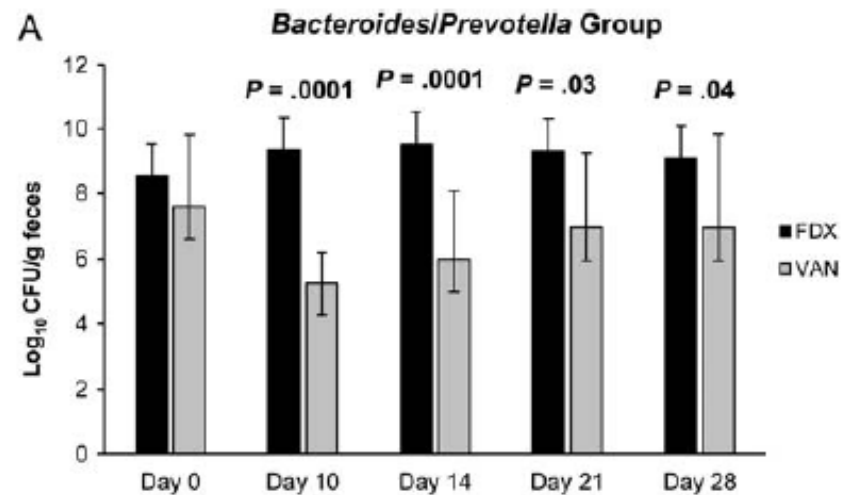
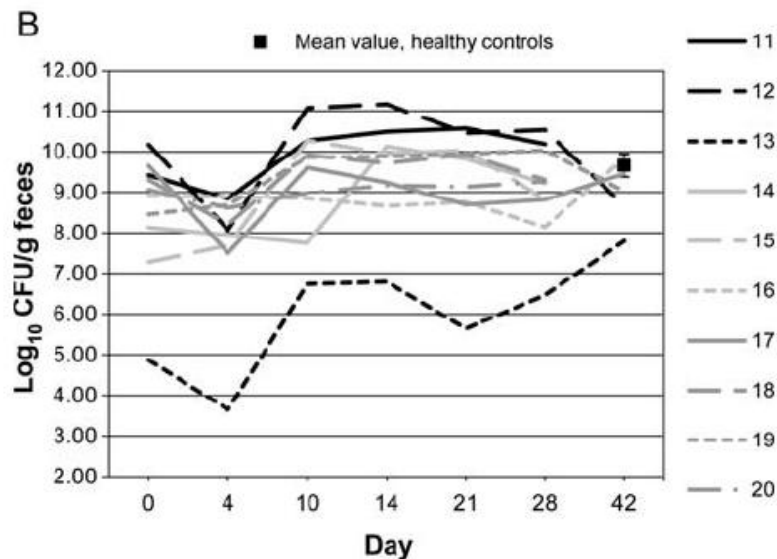


Daten aus Fidaxomicin Phase 2a-Studie mit Patienten, behandelt wegen *C. difficile*-Infektion

Fidaxomicin - Effekte auf Mikroflora des Kolon



Bacteroides
A = Vancomycin
B = Fidaxomicin



Fidaxomicin - Wichtigste pharmakokinetische Eigenschaften

- 2x tägliche Gabe
- Relative Bioverfügbarkeit, unabhängig von der Nahrungsaufnahme
- Minimale systemische Resorption
- Hohe Konzentration in den Fäzes
 - Die fäkale Konzentration übersteigt die MHK_{90} von *C. difficile* über das gesamte Dosierungsintervall
- Fidaxomicin oder dessen aktiver Metabolit OP-1118 werden fast vollständig in den Fäzes gefunden
- Bei Kolitis-Patienten wurde kein klinisch relevanter Anstieg der Fidaxomicin-Plasmaspiegel gefunden

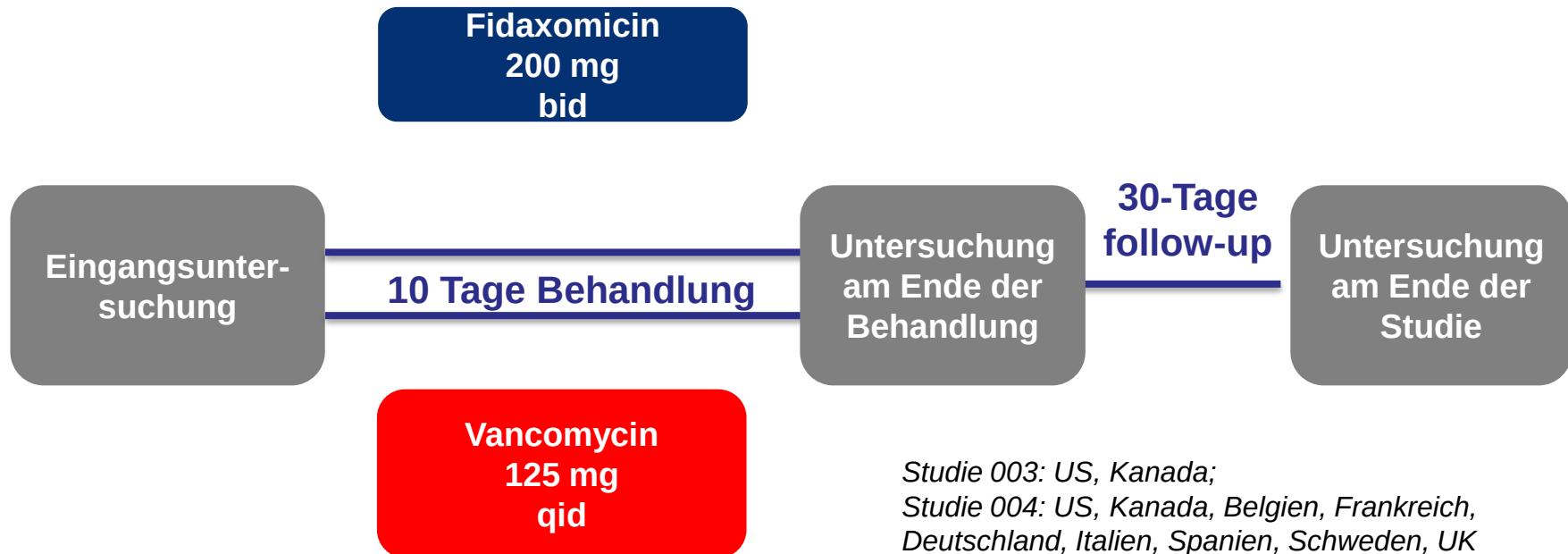
Fidaxomicin - Phase 3-Studien

Studie	Design	Fidaxomicin	Vancomycin
Phase 3 (101.1.C.003) ¹	Nordamerikanische, doppelblinde, randomisierte Multizenterstudie mit parallelen Gruppen und einer Studiendauer von 10 Tagen	200 mg 2x täglich (N=302)	125 mg 4x täglich (N=327)
Phase 3 (101.1.C.004) ²	Multinationale, doppelblinde, randomisierte Multizenterstudie mit parallelen Gruppen und einer Studiendauer von 10 Tagen	200 mg 2x täglich (N=264)	125 mg 4x täglich (N=260)

1. Louie et al. NEJM 2011;364:422–31

2. Cornely et al. TLID 2012; [published online ahead of print February 8 2012].

Phase 3-Studien - Studiendesign



	Studie 003	Studie 004
Randomisiert (n)	629	535
Behandelt (n)	623	524
Fidaxomicin / Vancomycin (n)	300 / 323	264 / 260

Phase 3-Studien - Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Männl. oder weibl. Erwachsene (≥16 Jahre) • Bestätigte CDI – Diarrhoe ≥3 Durchfälle innerhalb von 24h – Nachweis von <i>C. difficile</i>-Toxin A oder B im Stuhl innerhalb von 48 h nach Randomisierung • Erste Episode oder erstes Rezidiv einer CDI • Behandlung mit Metronidazol oder Vancomycin für <24 Stunden	• Lebensbedrohende oder fulminante CDI • Toxisches Megakolon • Vorherige Fidaxomicin Exposition • >1 Rezidiv innerhalb von 3 Monaten • Ähnlich wirksame antibakterielle CDI-Therapie wie z.B. mit Bacitracin oder Fusidinsäure • Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa • Einsatz von Antidiarrhoika wie z.B. Loperamid

Phase 3-Studien - Endpunkte

Zielvariablen	Definition
PRIMÄRER ENDPUNKT Heilung	• Verbesserung der Diarrhoe (≤ 3 Durchfälle/Tag an 2 aufeinanderfolgenden Tagen) • Anhaltende Verbesserung unter der Therapie • Keine weitere Notwendigkeit einer Behandlung ab dem 2. Tag nach Beendigung der Therapie
SEKUNDÄRE ENDPUNKTE Rezidiv	• Wiederauftreten von >3 Durchfällen pro 24h innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende • Nachweis von <i>C. difficile</i>-Toxin A und/oder B im Stuhl • Notwendigkeit einer erneuten Behandlung gegen CDI
Zeit bis zur Verbesserung der Diarrhoe	• Zeit (in Stunden) vom Start der Behandlung bis zum Auftreten des letzten Durchfalls am Tage vor Rückbildung der Diarrhoe
Anhaltende Heilung	• Verbesserung der Diarrhoe ohne Auftreten eines Rezidivs innerhalb der Studienlaufzeit

Fidaxomicin versus Vancomycin for *Clostridium difficile* Infection

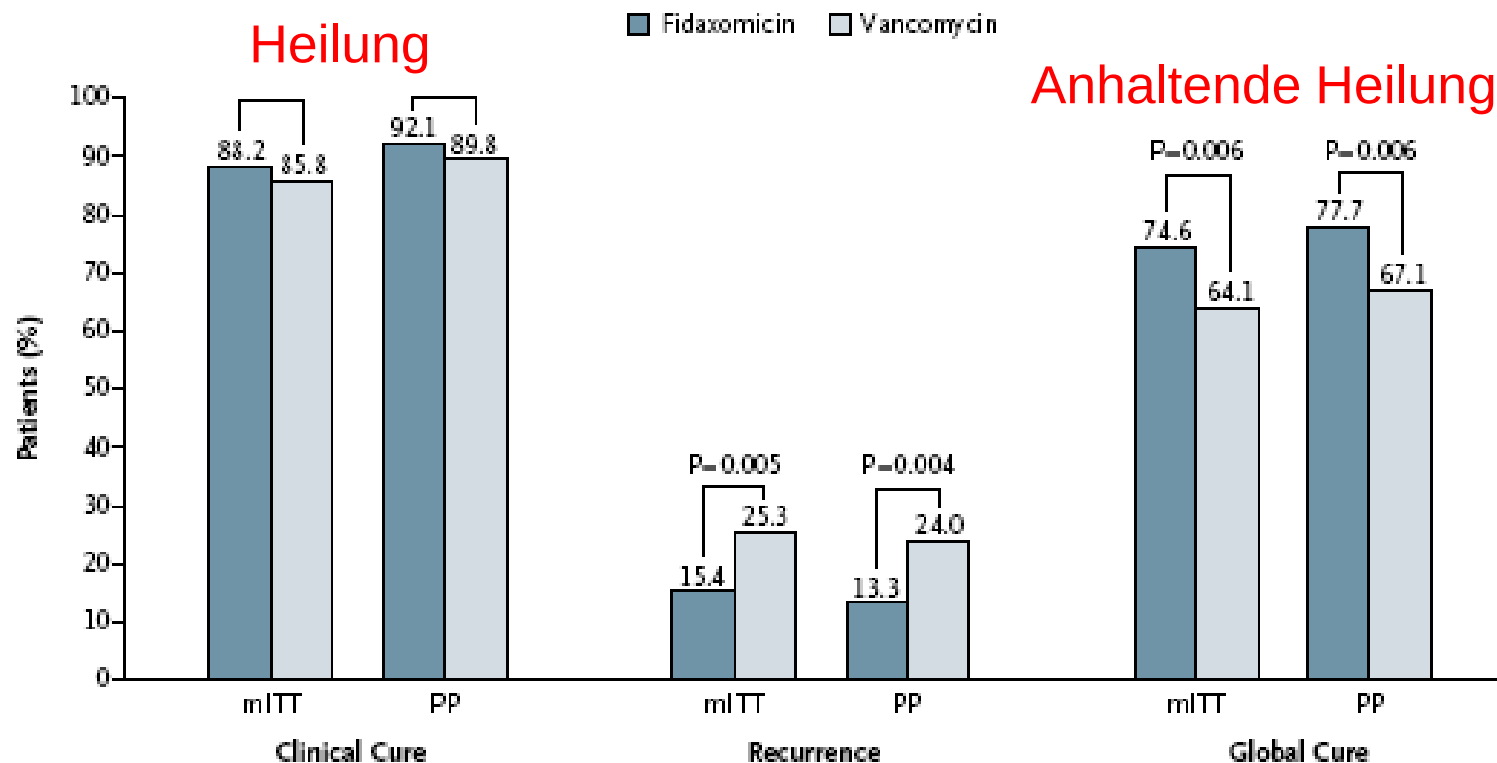
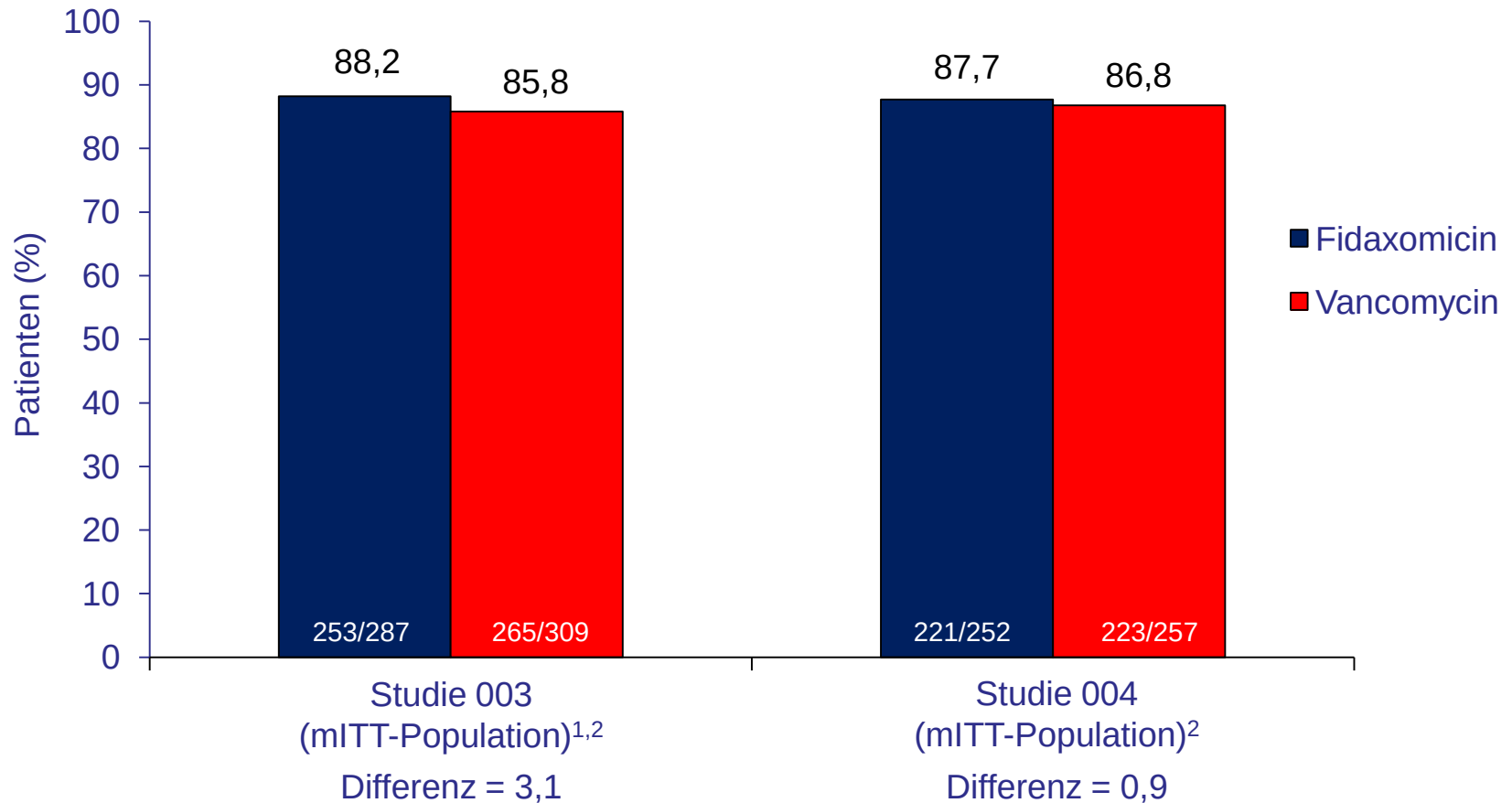


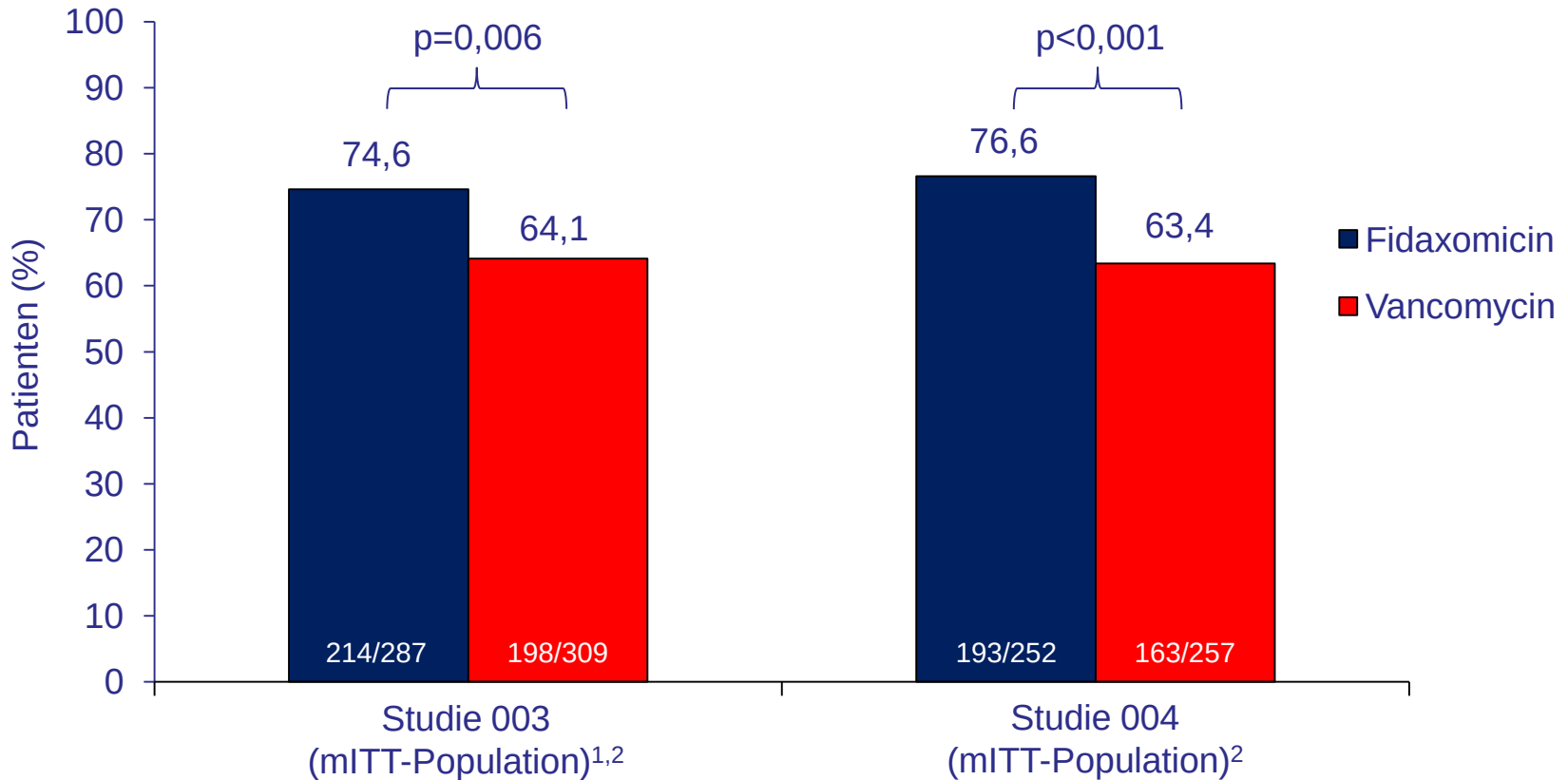
Figure 2. Rates of Primary and Secondary End Points.

For the primary outcome of clinical cure, the lower boundary of the 97.5% confidence interval for the difference in cure rates between fidaxomicin and vancomycin was -3.1 percentage points in the modified intention-to-treat (mITT) analysis and -2.6 percentage points in the per-protocol (PP) analysis.

Primärer Endpunkt – Heilung

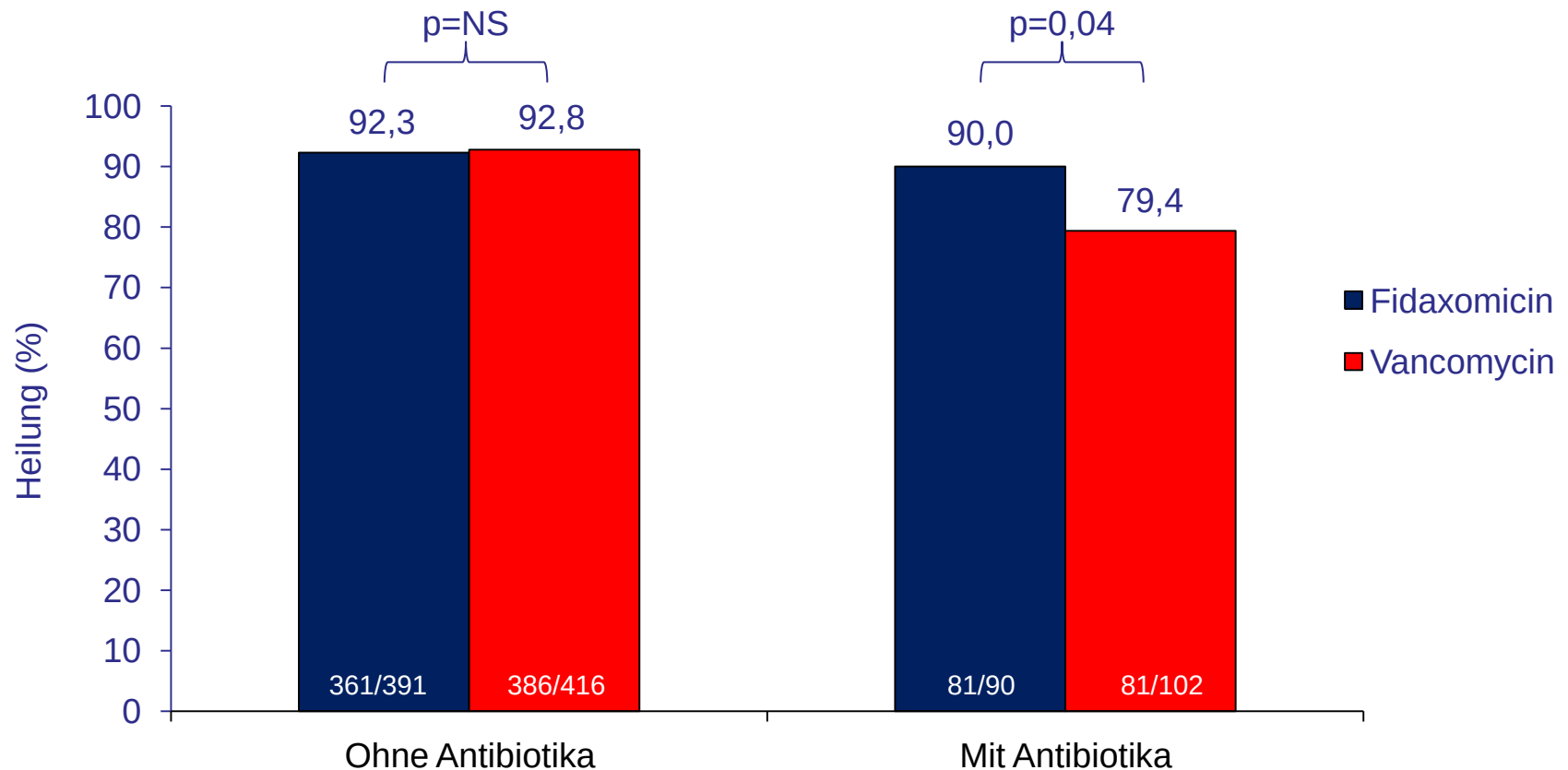


Ergebnisse: Anhaltende Heilung (Heilung ohne Auftreten eines Rezidivs innerhalb von 30 Tagen nach Studienende)



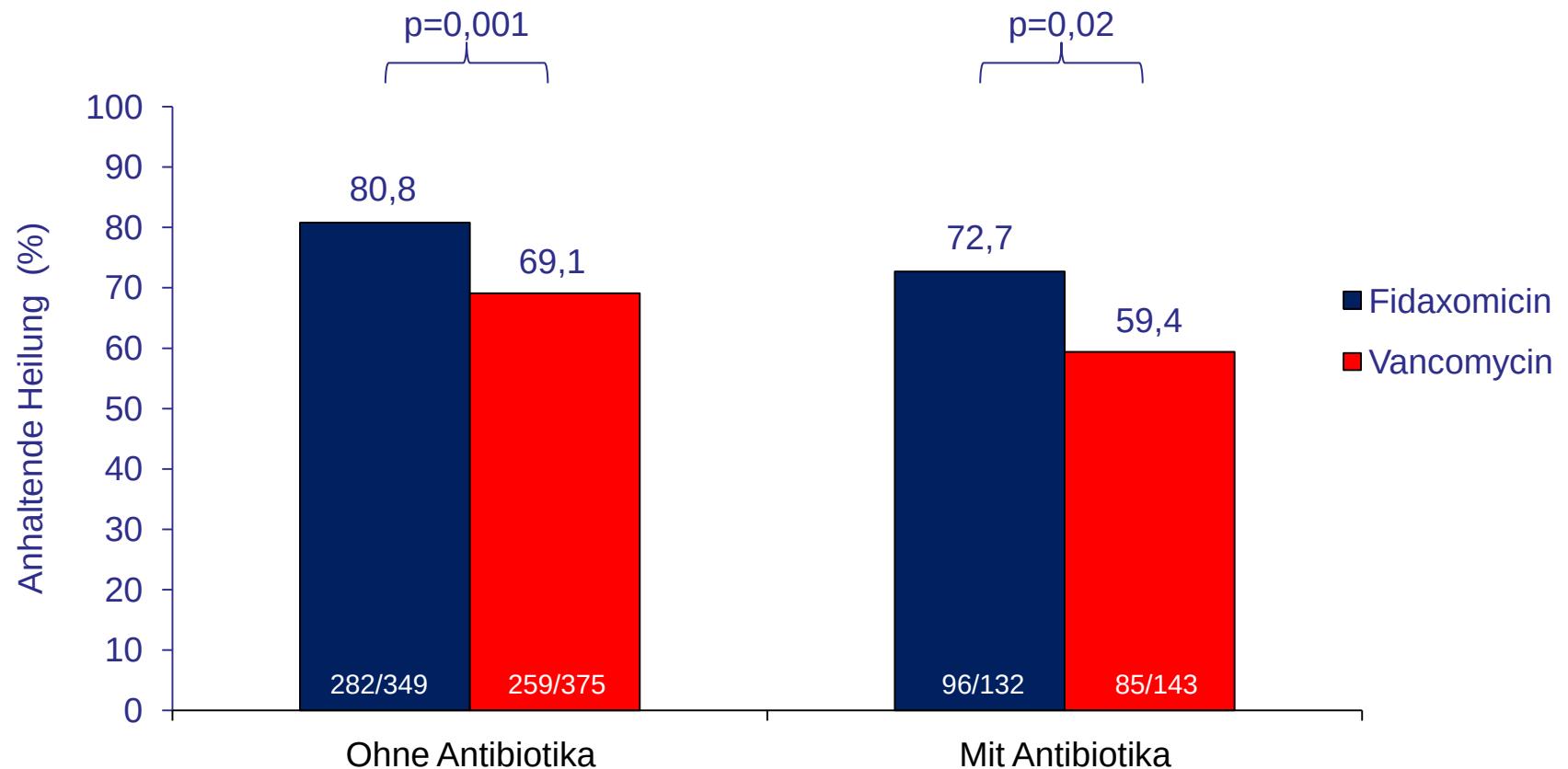
Subgruppen

Heilungsraten bei Patienten mit und ohne begleitende Antibiotikagabe



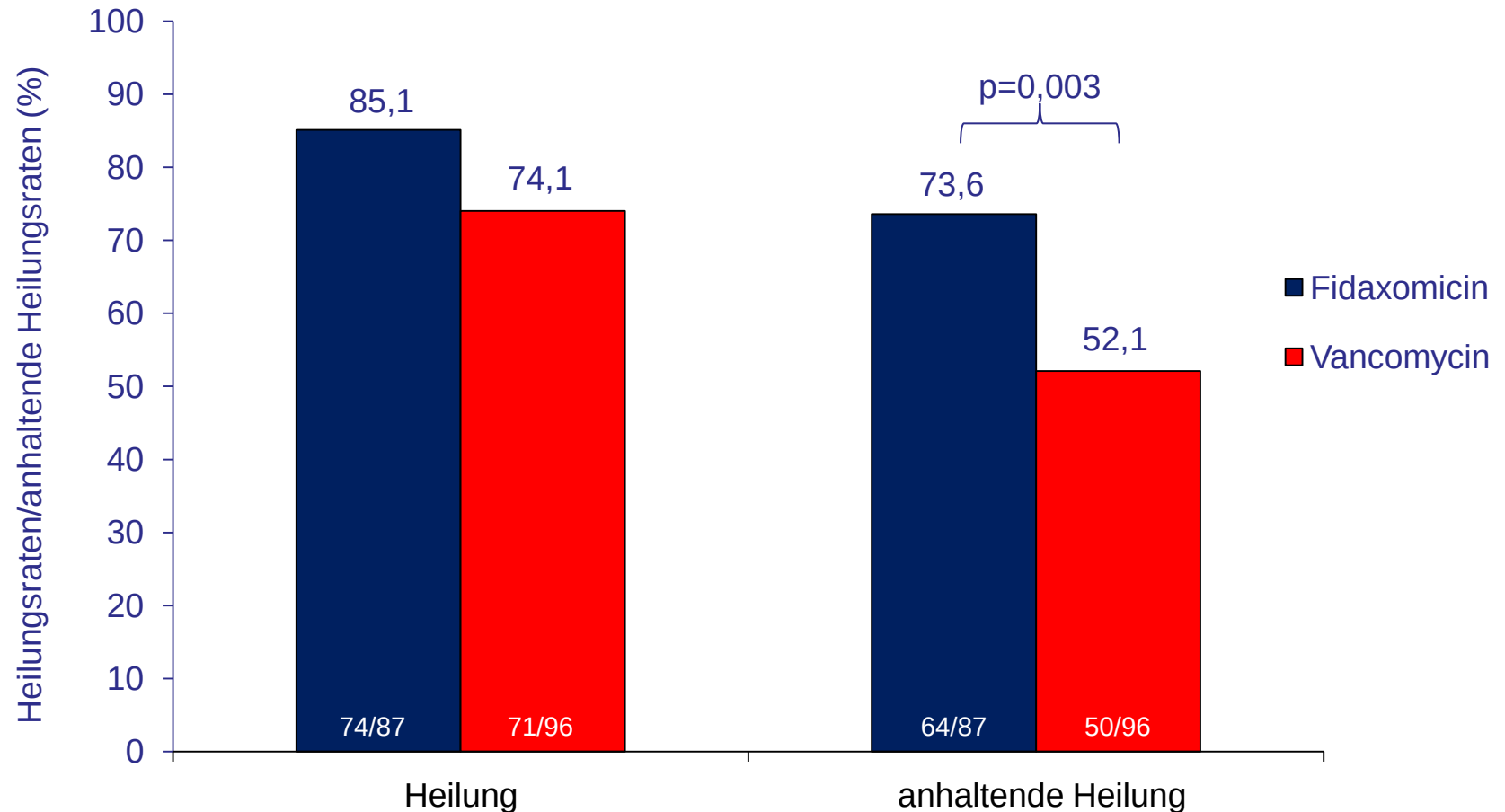
Subgruppen

Anhaltende Heilungsraten bei Patienten mit und ohne begleitende Antibiotikagabe (30 Tage)



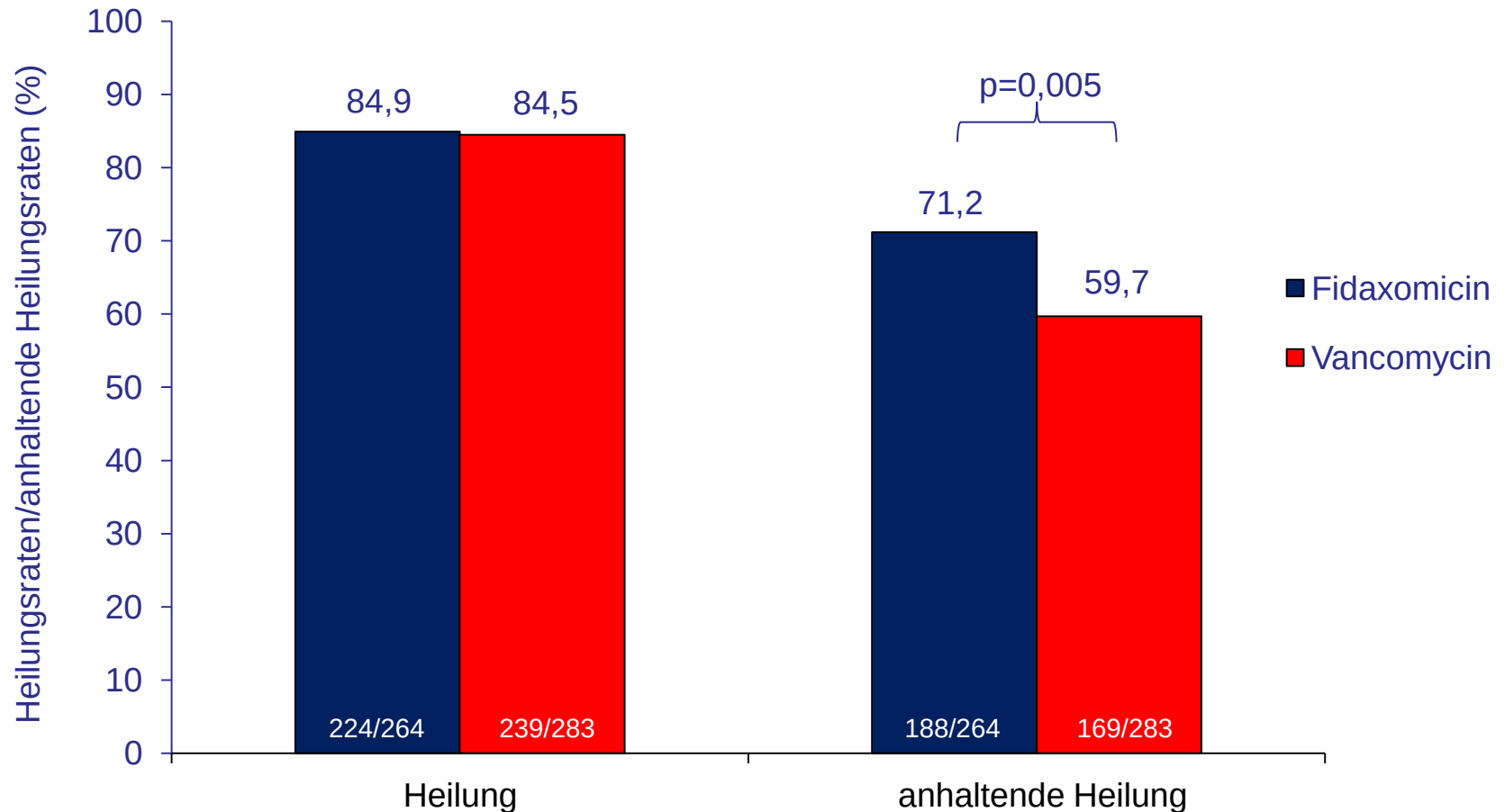
Subgruppen

Heilungsraten und anhaltende Heilungsraten bei onkologischen Patienten



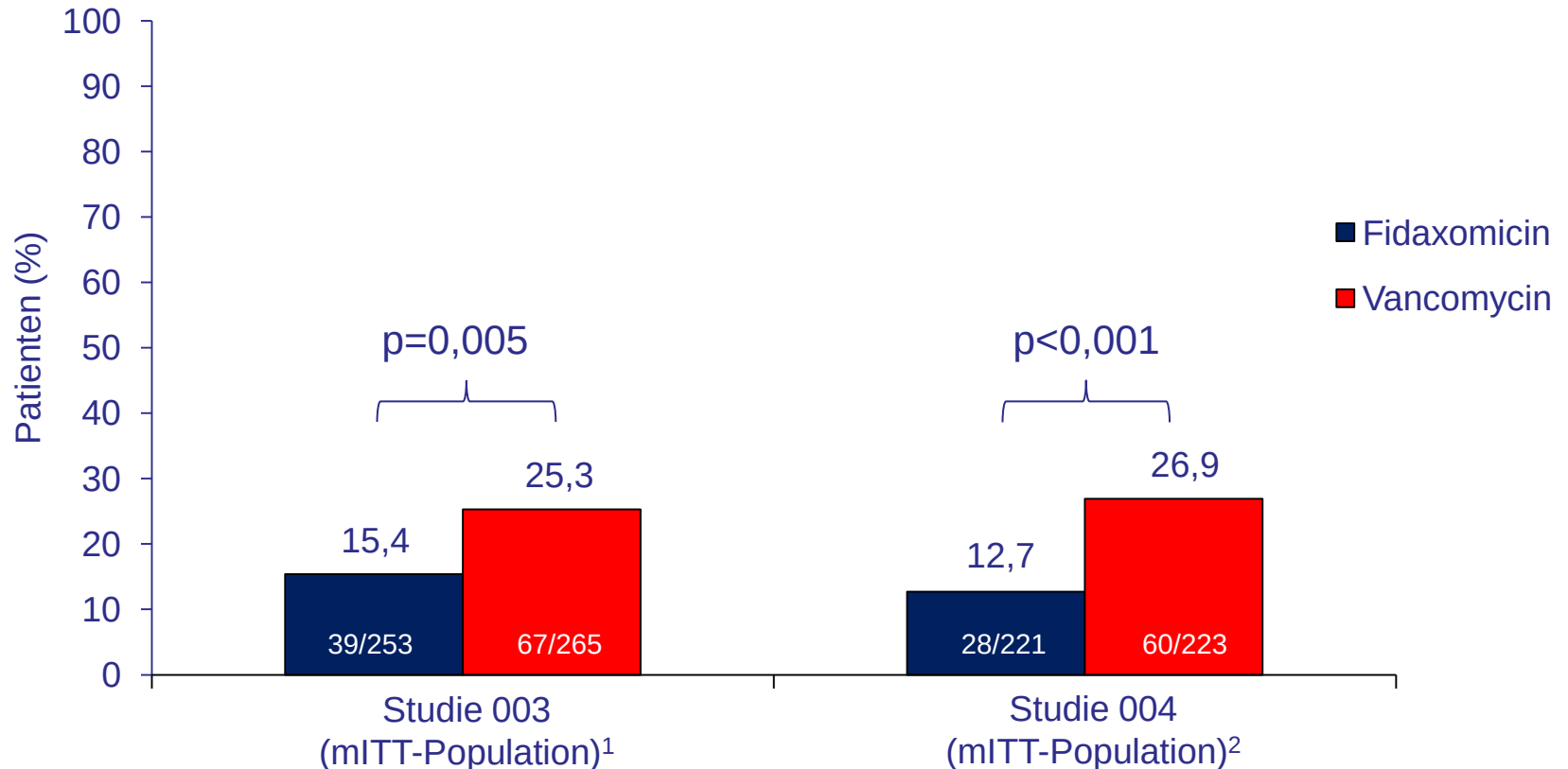
Subgruppen

Heilungsraten und anhaltende Heilungsraten bei Patienten ≥ 65 Jahre

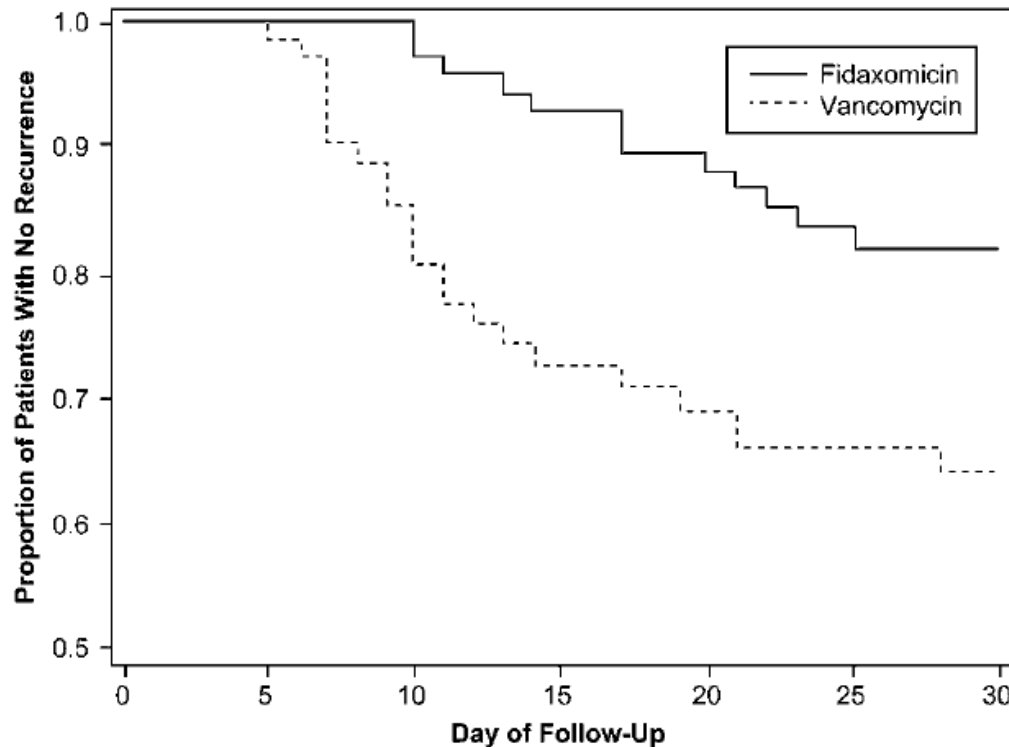


Rezidive

>3 Durchfälle pro 24h innerhalb von 4 Wochen nach Therapieende, Nachweis von *C. difficile*-Toxin A und/oder B im Stuhl und der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung gegen CDI



Rückfallquote bei Patienten mit vorausgegangener *C. difficile*-Infektion

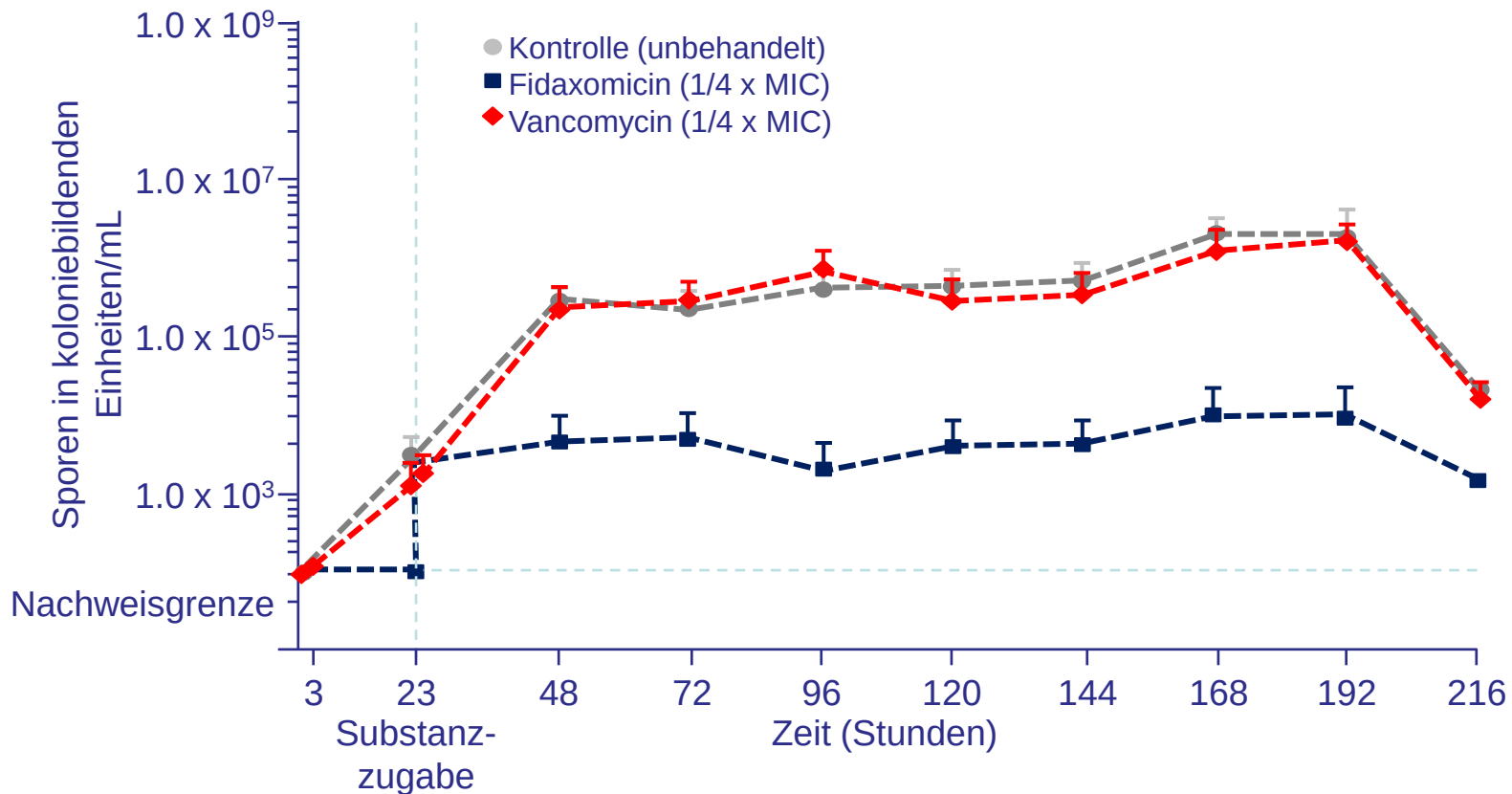


Kaplan–Meier analysis of the probability of recurrence according to treatment group (per-protocol population).

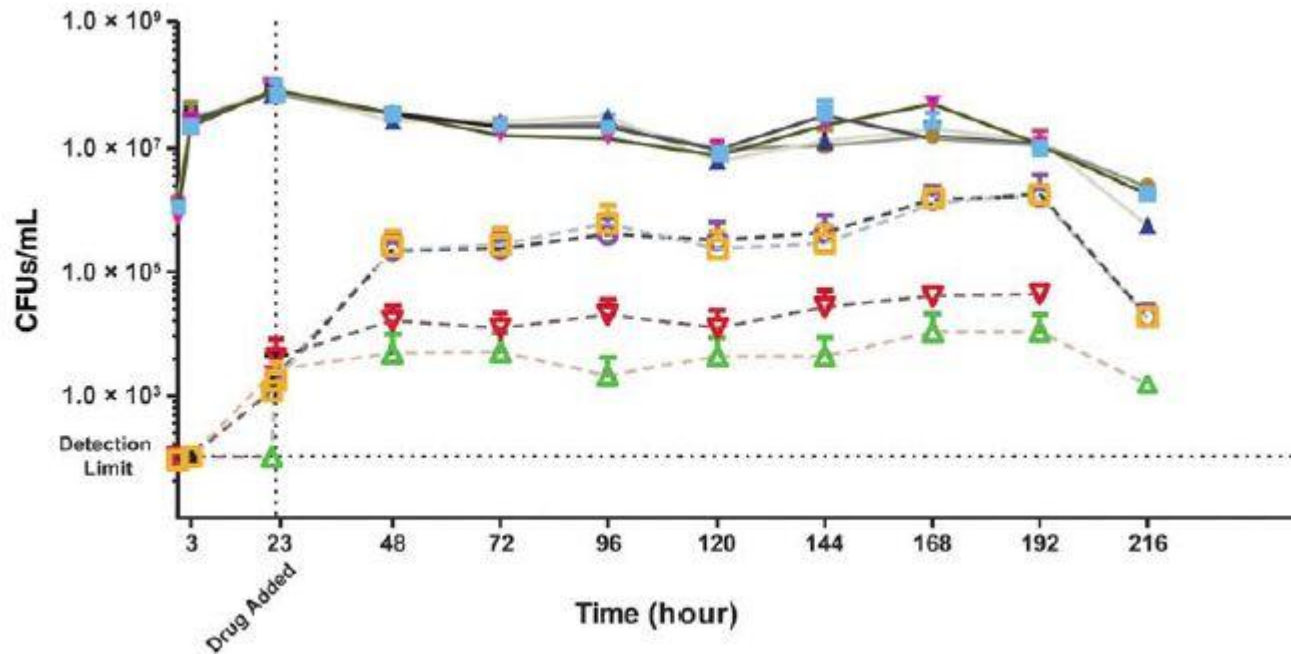
Day 0 is defined as the day the patient received the last dose of either fidaxomicin or vancomycin. The difference between treatment groups was statistically significant by both log rank ($P = .02$) and Wilcoxon ($P = .01$) tests.

Fidaxomicin - Hemmung der Sporenbildung

- Fidaxomicin erzielt eine Reduktion um >2 log der *C. difficile*-Sporenproduktion im Vergleich zu Vancomycin
- Sporen sind eine Quelle für Infektion und Rezidiv



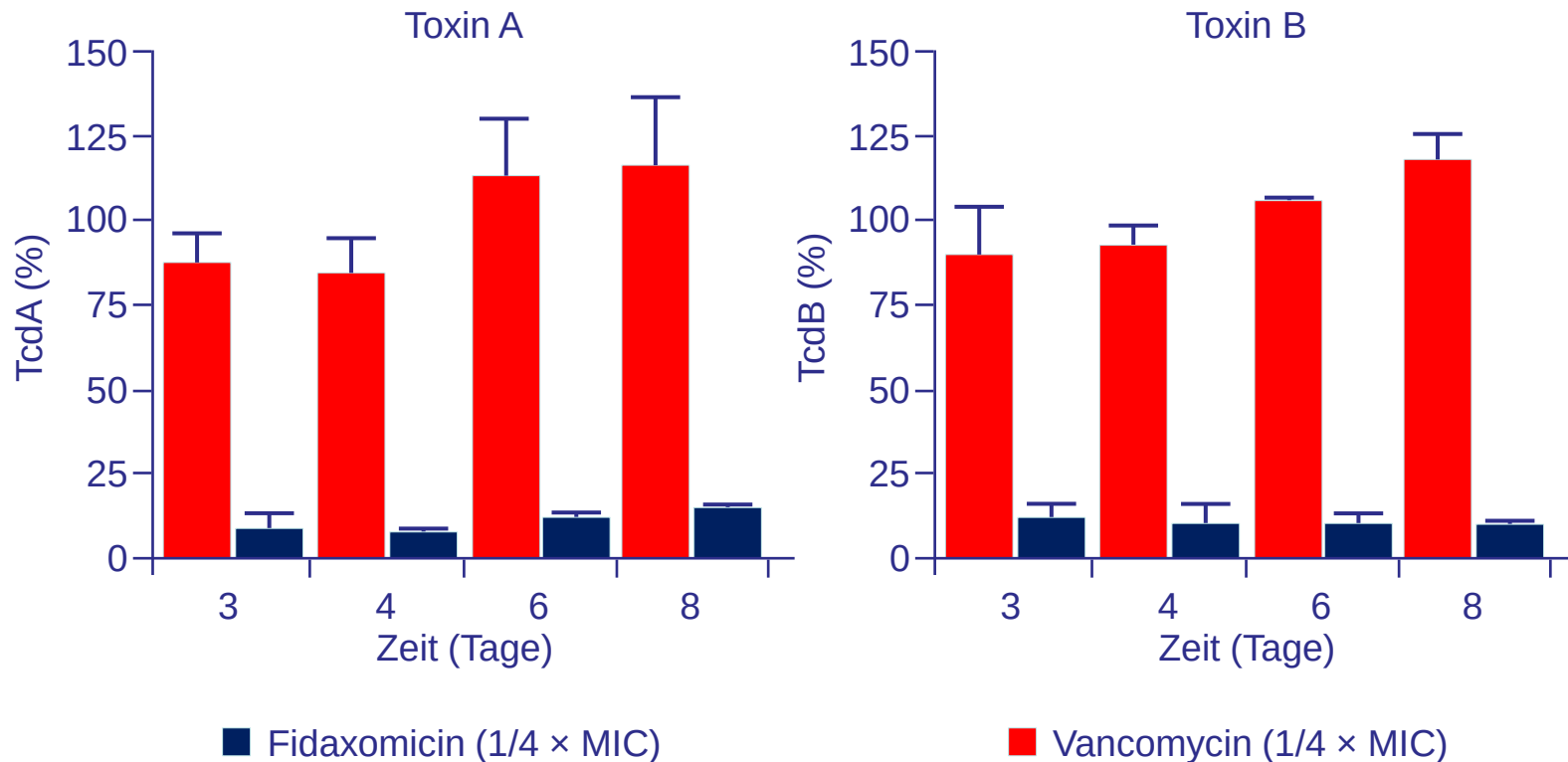
Fidaxomicin- Hemmung der Sporenbildung



Development of total viable counts (filled symbols with solid lines) and heat-resistant spores (open symbols with dashed lines) in *Clostridium difficile* American Type Culture Collection 43255 strain: in the absence of drugs (•, ○), in the presence of fidaxomicin (FDX) (▲, △), in the presence of OP-1118 (▼, ▽), and in the presence of vancomycin (▪, □). The data represent the averages of 3 independent runs for FDX, 4 independent runs for vancomycin, and 4 independent runs for OP-1118. Error bars represent the standard error of the mean.

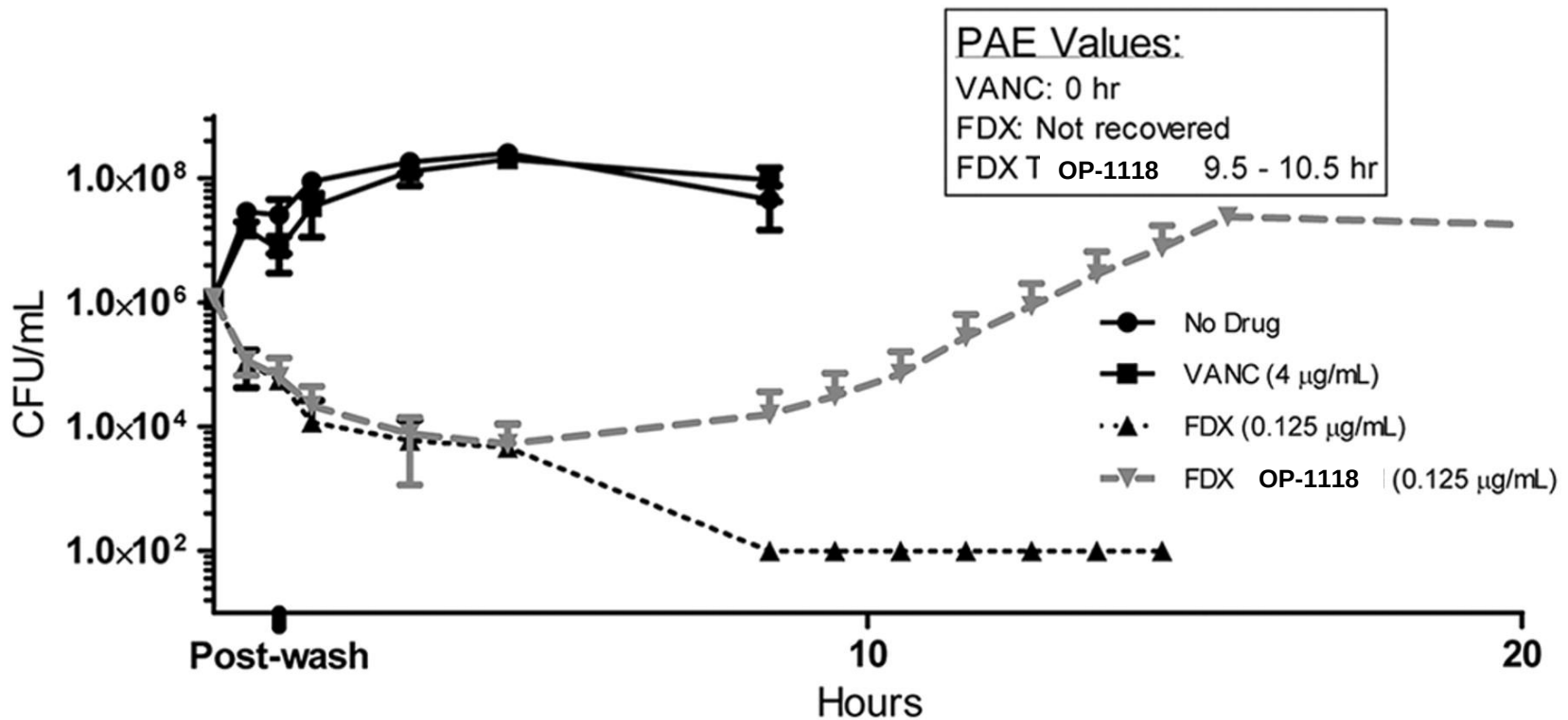
Fidaxomicin -Hemmung der *C. difficile*-Toxinproduktion

- Fidaxomicin inhibiert die Produktion der *C. difficile*-Toxine



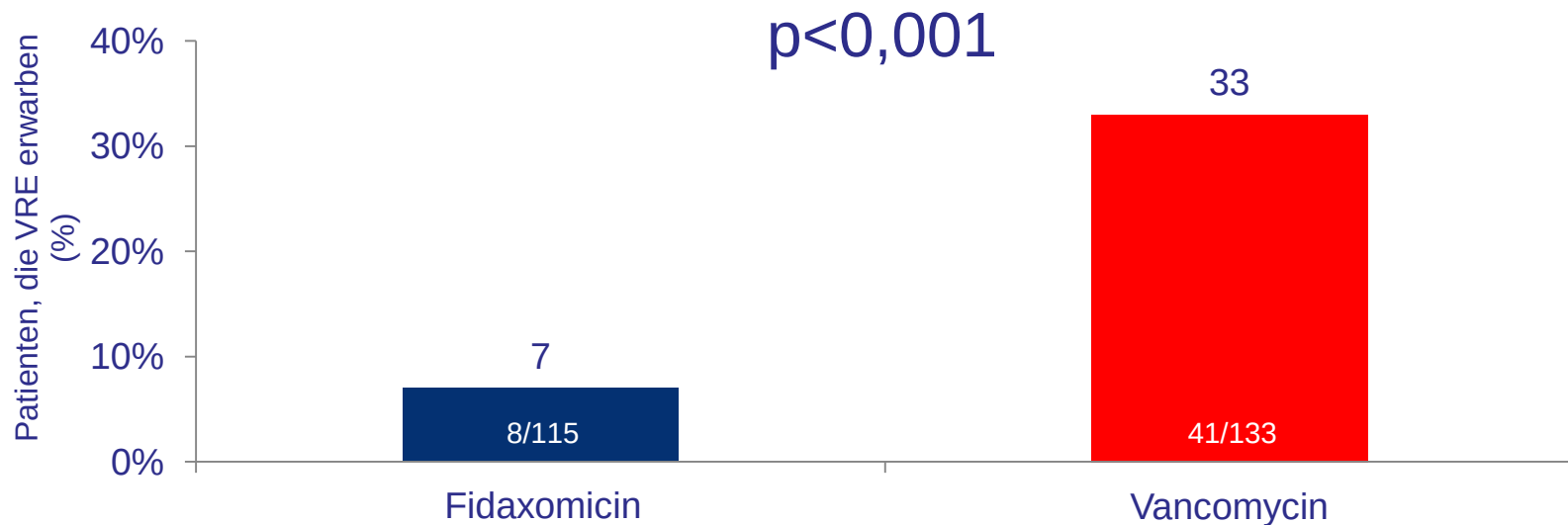
Fidaxomicin – post-antibiotischer Effekt

Recovery kinetics of *C. difficile* ATCC 9689 following a 1-h exposure to fidaxomicin (OPT-80) and vancomycin (VANC)



Selektion von VRE

Anteil der mit Fidaxomicin und Vancomycin behandelten Patienten, die Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) erwarben



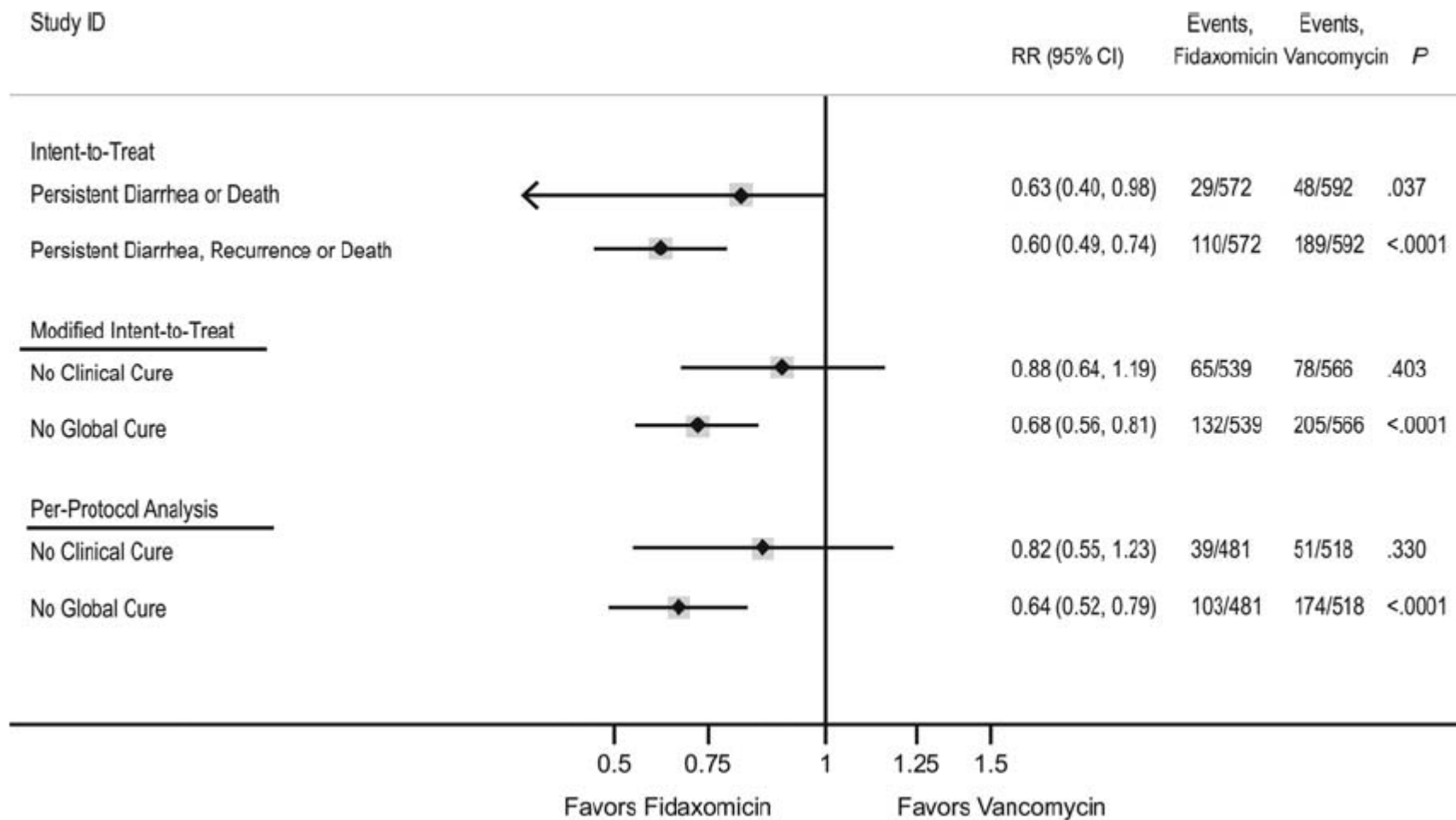
Stand der Zulassung

5-2011	USA
12-2011	Europa (EMA)
7-2012	Kanada
10-2012	Taiwan

In Europa verfügbar seit Mai 2012:
Großbritannien, Österreich, Skandinavien

Deutschland: geplant 1-2013

Louie- und Cornely-Studie



Fazit

-  Gegenüber Vancomycin vergleichbare Ergebnisse in Bezug auf Heilung
-  Signifikant bessere Ergebnisse in Bezug auf anhaltende Heilung (Heilung und kein Rezidiv innerhalb von 30 Tagen)
-  Gegenüber Vancomycin signifikant bessere Heilungsraten bei Patienten mit begleitender Antibiotikatherapie
-  Rezidivrisiko signifikant reduziert bei:
 - Patienten, die begleitende Antibiotika erhalten
 - Krebspatienten
 - Älteren Patienten ≥ 65 Jahre
-  Vergleichbares Sicherheitsprofil wie oral eingesetztes Vancomycin

Credito & Appelbaum. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4430–4
Finegold et al. Antimicrob Agents Chemother 2004;48:4898–902
Sims et al. ICAAC 2011. Poster C1-634
Bouillaut et al. ICAAC 2011. Abstract C1-635
Louie et al. NEJM 2011;364:422–31
Mullane et al. Clin Infect Dis 2011;53:440–7

Fazit



Spezifische Wirkung auf *C. difficile*



MHK₉₀ 0,25µg



Gute Ergebnisse gültig für Non-NAP1-Stämme



Keine Selektion von VRE (wegen mäßiger Wirkung auf Enterokokken?)



inhibiert die Sporen- und Toxinbildung



Vernachlässigbare Interaktion mit CYP450



Nur geringe systemische Resorption



Dosierung 200mg 2x tgl. oral als Tablette