

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13

10623 Berlin

6. Juli 2020

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

**Fidaxomicin  
(neues Anwendungsgebiet, Kinder und Jugendliche)**

**veröffentlicht am 15. Juni 2020**

**Vorgangsnummer 2019-03-15-D-519**

**IQWiG Bericht Nr. 926**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Fidaxomicin (Dificlir®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Ansprechen
      4. 3. 2. 2. Rezidiv
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

---

**Geschäftsführender Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

**Vorsitzender**  
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

**Mitglied im Vorstand**  
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

**Mitglied im Vorstand**  
PD Dr. med. Ingo Tamm

## 1. Zusammenfassung

Fidaxomicin ist ein Arzneimittel zur Behandlung von *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI), für die EU erstmals zugelassen im Januar 2012. Jetzt erfolgte die Erweiterung der Zulassung auf Kinder und Jugendliche (<18 Jahre). Zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat der G-BA zwei Subgruppen nach dem Schweregrad der Erkrankung gebildet, und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
milde behandlungspflichtige Krankheitsverläufe	Metronidazol oder Vancomycin	beträchtlich	Hinweis	Jungen	geringer	Anhaltspunkt
				Mädchen	nicht belegt	-
schwere und / oder rezurrenente Krankheitsverläufe	Vancomycin				beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- *Clostridioides-difficile*-Infektionen (CDI) und *Clostridioides-difficile*-assoziierte Diarrhoen (CDAD) sind auch in der pädiatrischen Onkologie und Hämatologie eine relevante Komplikation unter intensiver Chemotherapie oder im Rahmen einer Stammzelltransplantation. Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht dem aktuellen Standard.
- Basis dieser Nutzenbewertung ist die multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie SUNSHINE an 148 Kindern und Jugendlichen. 44% der Patienten hatten eine maligne Grunderkrankung.
- Fidaxomicin ist dem Vancomycin in der Heilungsrate aller Patienten und bei Patienten mit *Clostridioides-difficile*-Infektion numerisch überlegen, besonders deutlich ist der Unterschied bei Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf.
- Fidaxomicin führt auch zu einer Senkung der Rezidivrate.
- Schwächen der Zulassungsstudie liegen in der Heterogenität des Patientenkollektivs, dem Design (Überlegenheit? Nicht-Unterlegenheit?) und dem „studienpezifischen“ primären Endpunkt, der nicht mit dem primären Endpunkt der vorherigen Studien zu Fidaxomicin identisch ist.
- Die vom IQWiG identifizierte, gesteigerte neurologische Toxizität bei Patienten mit schwerem Verlauf wird vom pU nicht thematisiert. Klinisch ist uns eine relevante neurologische Toxizität unter Fidaxomicin bisher nicht aufgefallen. Die Diskrepanz muss geklärt werden.
- Der vom IQWiG identifizierte, geschlechtsspezifische Unterschied in der Wirksamkeit von Fidaxomicin wurde bisher nicht beschrieben, in der Versorgung nicht beobachtet und ist vermutlich durch niedrige Ereigniszahlen bedingt.

Der größte ungedeckte medizinische Bedarf besteht bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Verlauf und bei Rezidiven mit schwerer klinischer Symptomatik. Hier besteht ein deutlicher Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin. Fidaxomicin ist eine Bereicherung der therapeutischen Optionen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer CDI. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den pädiatrischen Zentren ist ein Register sinnvoll.

## 2. Einleitung

Die Zunahme von *Clostridioides-difficile*-Infektionen ist eine unerwünschte Wirkung der modernen Medizin mit zunehmender Belastung für das Gesundheitswesen [1]. Diese Infektion tritt vor allem bei Patienten nach Vorbehandlung mit Breitspektrum-Antibiotika auf. Der Krankheitsverlauf kann sehr unterschiedlich sein. In der Pädiatrischen Onkologie sind viele Patienten von einer CDAD betroffen [2] und können *Clostridioides difficile* Infektionen lebensbedrohlich verlaufen, bei durch Grundkrankheit und Tumorthherapie geschwächten Patienten [3, 4].

Das Management von Patienten mit *Clostridioides difficile* Infektionen ist im klinischen Alltag aufwändig und kostenintensiv, u. a. bedingt durch Isolationsmaßnahmen und Bettensperrungen.

## 3. Stand des Wissens

Sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen ist der Standard in der Erstlinientherapie von Patienten mit mildem Krankheitsverlauf und ohne schwerwiegende Grunderkrankung (z. B. Krebstherapie) die orale Therapie mit Metronidazol, bei schweren *Clostridioides-difficile*-Infektionen die orale Gabe von Vancomycin [5 - 9]. Bei Kindern und Jugendlichen liegen die jeweiligen Ansprechraten bei 80-90% [10, 11], allerdings kann bei bis zu 40% der Kinder und Jugendlichen innerhalb von 60 Tagen ein Rezidiv auftreten [12 - 14].

Im Jahr 2012 wurde das Makrozyklin Fidaxomicin für die Therapie der *Clostridioides-difficile*-Infektion bei Erwachsene zugelassen, basierend auf den Daten von zwei randomisierten Phase-III-Studien [15, 16]. Bei Erwachsenen ist Fidaxomicin dem Vancomycin in der Heilungsrate gleichwertig, führt aber zu einer signifikanten Senkung der Rückfallrate. In der frühen Nutzenbewertung wurde Der Zusatznutzen von Fidaxomicin wurde vom G-BA für Patienten mit mildem Verlauf als nicht belegt, für Patienten mit schwerem Verlauf als beträchtlich bewertet [17].

Ein neuer Ansatz zur Prävention von Rezidiven einer *Clostridioides-difficile*-Infektion ist die Impfung gegen die Clostridioides-difficile-Toxine A und B. Zugelassen ist der humane monoklonale Antikörper Bezlotoxumab gegen das *Clostridioides-difficile*-Toxin B. Bezlotoxumab führt bei Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko zu einer Reduktion der Rezidivrate an einer *Clostridioides-difficile*-Infektion um etwa 40% [18] Die Rate von Re-Hospitalisierungen wird durch die Gabe von Bezlotoxumab gesenkt. Der Zusatznutzen von Bezlotoxumab in dieser Indikation wurde vom G-BA als gering bewertet [19].

Ein weiterer Ansatz zur Behandlung von schweren *Clostridioides-difficile*-Infektion ist der Transfer von fäkalen Mikrobiotika. Er wird bei Kindern und Jugendlichen nach mehrfachem Rezidiv empfohlen [2], aber bisher aufgrund des Risikos sekundärer Erregerübertragungen nicht bei Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen [3, 20].

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien zu Fidaxomicin sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Soweit aus den Unterlagen zu entnehmen, sind die Ergebnisse von Patienten mit schwerem Krankheitsverlauf getrennt aufgeführt.

**Tabelle 2: Fidaxomicin bei Patienten mit *Clostridioides-difficile*-Infektion**

Erstautor / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	klinische Heilung <sup>2</sup> (%)	Rezidivrate (%)	ÜLR <sup>3</sup> (%)
Louie [15]	Erwachsene	Vancomycin	Fidaxomicin	629	85,8 vs 88,2 <sup>4</sup>	25,3 vs 15,4	93,5 vs 94,7
	Alle					p = 0,005	n. s. <sup>4</sup>

	schwerer Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	216	93,0 vs 88,1	23,2 vs 11,7 p = 0,05	
Cornely [16]	Erwachsene	Vancomycin	Fidaxomicin	535	90,6 vs 91,7	26,9 vs 12,7 p = 0,0002	93,5 vs 92,4
	Alle						n. s. <sup>6</sup>
	schwerer Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	124	70,5 vs 76,2 n. s. <sup>4</sup>	32,6 vs 8,3	
Wolf [21], Dossier	Kinder / Jugendliche	Vancomycin	Fidaxomicin	148	64,6 vs 76,0 <sup>5</sup> n. s. <sup>5,8</sup>	29,0 vs 11,8 p = 0,0383 <sup>8</sup>	100 vs 97 n. b. <sup>7</sup>
	alle						
	schwerer / rekurrenter Verlauf	Vancomycin	Fidaxomicin	82	58,1 vs 80,4 <sup>6</sup> p = 0,0953 <sup>8</sup>	33,3 vs 12,2 p = 0,0667 <sup>8</sup>	100 vs 100 n. b.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> Globale Heilung; <sup>3</sup> ÜLR – Überlebensrate; <sup>4</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>5</sup> CCR – Confirmed Clinical Response; <sup>6</sup> n.s. – nicht signifikant; <sup>7</sup> n.b. – nicht berechenbar; <sup>8</sup> bezogen auf das relative Risiko (RR)

#### 4. Dossier und Bewertung von Fidaxomicin

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist abhängig vom Krankheitsverlauf:

- mild Metronidazol, alternativ Vancomycin bei Unverträglichkeit
- schwer / rekurrent Vancomycin

##### 4. 2. Studien

Grundlage dieser Nutzenbewertung ist SUNSHINE, eine internationale, multizentrische, randomisierte Phase-III-Studie [21] zum Vergleich von Fidamoxicin vs Vancomycin. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Fidamoxicin-Arms. Die Dosierung von Fidamoxicin erfolgte altersadaptiert. Das Patientenkollektiv war heterogen in Bezug auf die Grundkrankheit und den Krankheitsstatus, siehe Tabelle 3.

#### ***Tabelle 3: Patientencharakteristika der SUNSHINE-Studie [21]***

**Table 1. Patient Demographics, Baseline Characteristics, and Treatment Adherence (Full Analysis Set)**

Characteristic	Patients, No. (%)	
	Fidaxomicin (n = 98)	Vancomycin (n = 44)
<b>Patient demographics</b>		
Female sex	41 (41.8)	19 (43.2)
White race	81 (82.7)	35 (79.5)
Age, median (IQR), mo	60.0 (24–132)	48.0 (24–111)
<b>Age group</b>		
<6 mo	1 (1.0)	0
≥6 mo to <2 y	19 (19.4)	10 (22.7)
≥2 to <6 y	32 (32.7)	16 (36.4)
≥6 to <12 y	26 (26.5)	10 (22.7)
≥12 to <18 y	20 (20.4)	8 (18.2)
<b>Relevant medical history<sup>a</sup></b>		
Infections	51 (52.0)	30 (68.2)
<b>Gastrointestinal disorders</b>		
Abdominal pain	17 (17.3)	8 (18.2)
Constipation	19 (19.4)	5 (11.4)
Gastroesophageal reflux disease	15 (15.3)	6 (13.6)
Nausea	25 (25.5)	8 (18.2)
Vomiting	32 (32.7)	11 (25.0)
<b>Neoplasms</b>		
Acute lymphocytic leukemia	14 (14.3)	5 (11.4)
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>		
Anemia	15 (15.3)	5 (11.4)
Neutropenia	13 (13.3)	8 (18.2)
Thrombocytopenia	12 (12.2)	3 (6.8)
<b>History of diarrhea</b>		
Diarrhea episodes in 3 mo before screening	42 (42.9)	15 (34.1)

Die Studie war so angelegt, dass in jeder der 4 Alterskohorten (0 - <24 Monate, ≥2 Jahre - 6 Jahre, ≥6 Jahre - 12 Jahre, ≥12 Jahre - 18 Jahre) mindestens 24 Patienten rekrutiert wurden. 44% der eingeschlossenen Patienten hatten eine maligne Grundkrankheit. Aus Deutschland waren 7 Zentren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [21]

#### 4. 3. Endpunkte

##### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Das Gesamtüberleben ist ein relevanter Endpunkt bei Patienten mit schweren Infektionen. Es war kein Endpunkt von SUNSHINE. Aus der Publikation der Daten geht hervor, dass 3 Patienten im Fidaxomicin-Arm während des Studienverlaufs und 2 Patienten im Vancomycin-Arm kurz nach Studienende verstarben. Alle Todesfälle wurden auf die Grundkrankheit und nicht auf die CDI zurückgeführt.

#### **4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

##### **4. 3. 2. 1. Bestätigtes klinisches Ansprechen**

Primärer Studienendpunkt war das „bestätigte klinische Ansprechen“ (Confirmed Clinical Response – CCR), definiert als initiales klinisches Ansprechen mit Verbesserung in der Anzahl und der Beschaffenheit des Stuhlgangs, bestimmt anhand von weniger als drei ungeformten Stuhlgängen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen während der Behandlung, verbunden mit der Beibehaltung des Zustandes bis zum Zeitpunkt des Abbruchs der Studienmedikation. Dieser Endpunkt wurde bei einer Visite bzw. mittels Telefonates zu Behandlungsende + 2 Tage bestätigt, und durch den Prüfarzt beurteilt.

Fidaxomicin führte in der Gesamtstudie zu einer Steigerung der Ansprechrate von 64,6% auf 76,0% und in der Gruppe der Patienten mit schwerem Verlauf von 58,1% auf 80,4%. Beide numerischen Unterschiede sind statistisch nicht signifikant auf einem Niveau von  $p < 0,05$ .

##### **4. 3. 2. 2. Rezidivrate**

Fidaxomicin führte gegenüber Vancomycin in der Gesamtstudie zu einer Senkung der Rezidivrate von 29,0% auf 11,8% und in der Gruppe der Patienten mit schwerem Verlauf von 33,3% auf 12,2%. Der Unterschied war in der Gesamtgruppe statistisch signifikant.

##### **4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Symptomatik und Lebensqualität wurden bei den Kindern und Jugendlichen nicht mittels validierter Fragebögen erfasst.

Bekannt ist, dass die CDI die Lebensqualität der betroffenen pädiatrischen Patienten und ihrer Familien durch die Symptomatik selbst, durch einen nicht geplanten oder verlängerten stationären Aufenthalt und (in akut lebensbedrohlichen Behandlungssituationen) auch durch erforderliche operative Interventionen beeinträchtigt [4].

#### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten in SUNSHINE bei 24,5 vs 27,3% der Patienten auf. Im Vordergrund standen gastrointestinale Symptome und Fieber, diese sind auch charakteristische Symptome der Infektionskrankheit. In keiner der Nebenwirkungskategorien fand sich ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Fidaxomicin.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG wurde ohne Fachexperten und ohne Patienten durchgeführt.

Die in der Studie vom pU angewandten Endpunktkriterien werden kritiklos übernommen, auch Differenzen gegenüber der vorherigen Nutzenbewertung von Fidaxomicin werden nicht thematisiert.

Das IQWiG berechnet in der Gruppe von Patienten mit mildem Verlauf für Jungen einen Schaden von Fidaxomicin, bei Mädchen keinen Unterschied. Die Zahl der Ereignisse im Kontrollarm liegt bei 7 (Jungen) bzw. 3 (Mädchen).

Ein solcher geschlechtsbezogener Unterschied in der Wirksamkeit von Fidaxomicin ist bisher nicht beobachtet worden, findet sich auch nicht bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer CDI.

Das IQWiG identifiziert bei Patienten mit schwerem Verlauf „Erkrankungen des Nervensystems“ als relevante Nebenwirkungen unter Fidaxomicin. Hier ergibt sich eine Diskrepanz zur Publikation und zum Dossier.

## 5. Ausmaß des Zusatznutzens

Der häufige Einsatz von Breitband-Antibiotika führt vor allem bei Risikopatienten zur nachhaltigen Beeinflussung der Darmflora und zum CDI-Krankheitsbild. Es ist mit hoher Morbidität und hohen finanziellen Belastungen für das Gesundheitssystem belastet, vor allem durch die aufwändigen Hospitalisationen.

Fidaxomicin ist eine Bereicherung des therapeutischen Spektrums, vor allem bei Patienten mit schwerem Verlauf. Es ist sehr begrüßenswert, dass für Kinder und Jugendliche mit CDI eine eigene Studie zum Nachweis der Wirksamkeit von Fidaxomicin durchgeführt wurde.

Hierbei zeigt sich eine höhere Wirksamkeit von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin in der Ansprechrate und eine Senkung der Rezidivrate. Allerdings hat die Zulassungsstudie SUNSHINE – trotz des vielversprechenden Namens – auch einige Schwächen:

- Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen.
- Für die verschiedenen Altersgruppen wurden etwas unterschiedliche Therapieprotokolle verwendet, ebenfalls in Frankreich und den USA.
- Kinder  $\geq 5$  Jahre wurden nicht auf Rotavirus-Negativität untersucht.
- Das Studiendesign wurde nicht auf einen methodisch sauberen Endpunkt wie Überlegenheit im primären Endpunkt bzw. Nicht-Unterlegenheit angelegt, sondern auf eine ausreichend große Patientenzahl in der 4 Altersgruppen.
- Der Endpunkt „bestätigtes klinisches Ansprechen“ (Confirmed Clinical Response – CCR) ist patientenzentriert und pragmatisch, aber „selbstgestrickt“. Es ist problematisch, wenn jeder pharmazeutische Unternehmer für sein Präparat einen eigenen, nicht validierten Endpunkt definiert. Er ist auch nicht identisch mit dem Endpunkt „Heilung“ der Fidaxomicin-Studien bei Erwachsenen.

Der größte ungedeckte medizinische Bedarf besteht bei Kindern und Jugendlichen mit schwerem Verlauf und bei rezidivierenden, symptomatischen Infektionen. Hier besteht ein deutlicher Vorteil von Fidaxomicin gegenüber Vancomycin.

Fidaxomicin ist eine Bereicherung der therapeutischen Optionen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer CDI.

## 6. Literatur

1. Kelly CP, LaMont JT: *Clostridium difficile* - more difficult than ever. N Engl J Med 359:1932-1940, 2008. DOI: [10.1056/NEJMra0707500](https://doi.org/10.1056/NEJMra0707500)
2. Simon A, Mock M, Graf N, von Müller L: Investigation of *Clostridium difficile* ribotypes in symptomatic patients of a German pediatric oncology center. Eur J Pediatr 177:403-408, 2018. DOI: [10.1007/s00431-017-3070-1](https://doi.org/10.1007/s00431-017-3070-1)
3. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA et al.: Guideline for the Management of *Clostridium Difficile* Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol 36:3162-3171, 2018. DOI: [10.1200/JCO.18.00407](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00407)

4. Sammons JS, Localio R, Xiao R et al.: Clostridium difficile infection is associated with increased risk of death and prolonged hospitalization in children. Clin Infect Dis 57:1-8, 2013. DOI: [10.1093/cid/cit155](https://doi.org/10.1093/cid/cit155)
5. Simon A, Bierbaum G, Engelhart S et al.: Nosokomiale Clostridium difficile-assoziierte Erkrankungen bei pädiatrisch-onkologischen Patienten - Ergebnisse einer prospektiven Surveillancestudie. Hygiene & Medizin 32:170-176, 2007.
6. McDonald LC, Gerding DN, Johnson S et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis 66:e1–e48, 2018. DOI: [10.1093/cid/ciy149](https://doi.org/10.1093/cid/ciy149)
7. Weichert S, Simon A, von Müller L et al.: Clostridium-difficile-assoziierte Infektionen im Kindes- und Jugendalter. Monatsschrift für Kinderheilkunde 163:427-436, 2015.
8. Diorio C, Robinson PD, Ammann RA et al.: Guideline for the Management of Clostridium Difficile Infection in Children and Adolescents With Cancer and Pediatric Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Recipients. J Clin Oncol 36:3162-3171, 2018. DOI: [10.1200/JCO.18.00407](https://doi.org/10.1200/JCO.18.00407)
9. Gnocchi M, Gagliardi M, Gismondi P et al.: Updated Management Guidelines for Clostridioides difficile in Paediatrics. Pathogens 9:291, 2020. DOI: [10.3390/pathogens9040291](https://doi.org/10.3390/pathogens9040291)
10. Vardakas KZ, Polyzos KA, Patouni K et al.: Treatment failure and recurrence of Clostridium difficile infection following treatment with vancomycin or metronidazole: a systematic review of the evidence. Int J Antimicrob Agents 40:1–8, 2012. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2012.01.004)
11. Kim J, Shaklee JF, Smathers S, et al. Risk factors and outcomes associated with severe Clostridium difficile infection in children. Pediatr Infect Dis J 31:134–138, 2012. DOI: [10.1097/INF.0b013e3182352e2c](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182352e2c)
12. Schwab EM, Wilkes J, Korgenski K et al.: Risk factors for recurrent Clostridium difficile infection in pediatric inpatients. Hosp Pediatr 6:339–344, 2016. DOI: [10.1542/hpeds.2015-0170](https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0170)
13. Nicholson MR, Crews JD, Starke JR et al.: Recurrent Clostridium difficile infection in children: patient risk factors and markers of intestinal inflammation. Pediatr Infect Dis J 36:379–383, 2017. DOI: [10.1097/INF.0000000000001450](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001450)
14. Aldrich AM, Argo T, Koehler TJ, Olivero R. Analysis of treatment outcomes for recurrent Clostridium difficile infections and fecal microbiota transplantation in a pediatric hospital. Pediatr Infect Dis 38:32–36, 2019. DOI: [10.1097/INF.0000000000002053](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002053)
15. Louie TJ, Miller MA, Mullane KM et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infections. N Engl J Med 364:422-431, 2011. DOI: [10.1056/NEJMoa0910812](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0910812)
16. Cornely OA, Crook DW, Esposito R et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for infection with Clostridium difficile in Europe, Canada, and the USA: a double-blind, non-inferiority, randomized controlled trial. Lancet Infect Dis 12:281-289, 2012. DOI:[10.1016/S1473-3099\(11\)70374-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70374-7)
17. Crook DW, Walker AS, Kean Y et al.: Fidaxomicin versus vancomycin for Clostridium difficile infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. Clin Infect Dis 55(S3):S93-103, 2012. DOI: [10.1093/cid/cis499](https://doi.org/10.1093/cid/cis499)
18. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR et al.: Bezlotoxumab for Prevention of Recurrent Clostridium difficile Infection. N Engl J Med 376:305-317, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1602615](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602615)
19. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/59/#beschluesse>
20. DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M et al.: Drug-Resistant E. coli Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. N Engl J Med 381:2043-2050, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1910437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910437)



21. Wolf J, Kalocsai K, Fortuny C et al.: Safety and Efficacy of Fidaxomicin and Vancomycin in Children and Adolescents With Clostridioides (Clostridium) Difficile Infection: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Single-Blind Clinical Trial (SUNSHINE). Clin Infect Dis 27:ciz1149, 2019. DOI: [10.1093/cid/ciz1149](https://doi.org/10.1093/cid/ciz1149)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Thomas Lehrnbecher (Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Schwerpunkt Onkologie, Hämatologie und Hämostaseologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Frankfurt), Prof. Dr. Arne Simon (Universitätsklinikum des Saarlandes, Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Homburg) und Dr. Stefan Weichert (Universitätsklinikum Mannheim, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Infektiologie, Mannheim) erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

**Für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie**

Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender

Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender

Prof. Dr. med. Maïke de Wit  
Mitglied im Vorstand

PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

**Für die GPOH Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie**

Prof. Dr. Martin Schrappe  
Vorsitzender