



INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de bezlotoxumab (Zinplava®) en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* en adultos con alto riesgo de recurrencia

IPT, 31/2018. V1

Fecha de publicación: 2 de agosto de 2018[†]

Clostridium difficile es el principal agente causal de diarrea asociada al uso previo de antibióticos en centros sanitarios en países desarrollados y una causa cada vez más frecuente de diarrea comunitaria. Los principales factores de virulencia de *C. difficile* son la toxina A o enterotoxina (308 kDa) y la toxina B o citotoxina (270 kDa) que son codificadas, respectivamente, por los genes *tcdA* y *tcdB* que están localizados en una región de patogenicidad (PaLoc) del cromosoma de *C. difficile* de unos 19,6 kb de tamaño (1).

Aunque suele cursar como una diarrea leve, la infección por *C. difficile* (ICD) puede producir cuadros graves como colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, shock séptico y, en casos extremos, muerte. La incidencia y gravedad de la ICD parece estar aumentando en los últimos años debido, entre otros, al envejecimiento de la población, a un mayor grado de inmunosupresión de los pacientes o la aparición de la cepa hipervirulenta del ribotipo 027 que ha causado multitud de brotes en todo el mundo (1).

Una de las principales complicaciones de la ICD son las recurrencias debido a la aparición de nuevos episodios de ICD en pacientes con una ICD previa curada. Aunque no existe una definición universalmente aceptada de recurrencia, una de las más utilizadas es la siguiente: aparición de un nuevo episodio de ICD en un paciente con un episodio de ICD tratado y curado en las 8 semanas previas.

En un análisis realizado en 2011 por el *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) se estimó que en Estados Unidos se producían anualmente alrededor de 450.000 episodios de ICD con un 18,3% de recurrencias y una mortalidad del 1,4% (2). Aunque en España no existe un registro nacional de ICD se estima que la incidencia de la ICD de origen nosocomial es del orden de 10 episodios por 10.000 estancias hospitalarias, mientras que los escasos estudios descriptivos de ICD muestran porcentajes de recurrencia del 12-18% (3-6).

Las recurrencias de la ICD suponen un importante problema tanto a nivel sanitario como a nivel económico. Por una parte, las recurrencias agravan el estado general del paciente e impactan fuertemente en su estado anímico además de favorecer la diseminación de la enfermedad a otros pacientes; por otra parte, incrementan el gasto sanitario en mayor medida que los episodios iniciales (4.900€ vs 3.900€) (7). Los principales factores de riesgo de recurrencia que se han descrito son edad avanzada, uso concomitante de antimicrobianos, nutrición parenteral, uso de inhibidores de la bomba de protones, episodios previos de ICD, ciertas cepas hipervirulentas de *C. difficile*, inmunosupresión, alta carga de *C. difficile* toxigénico en heces,

detección directa de las toxinas en heces o resolución tardía de los síntomas del episodio inicial. Aunque se han desarrollado multitud de modelos de predicción de recurrencia basados en sistemas de puntuación, ninguno es lo suficientemente sensible y específico como para que pueda ser utilizado de una manera universal (5, 8-12).

El tratamiento de la ICD sigue siendo, desde hace varias décadas, metronidazol oral (500 mg/8 horas/10-14 días) o vancomicina oral (125 mg/6 horas/10-14 días) a los que se ha unido recientemente fidaxomicina oral (200 mg/12 horas/10 días), una lactona macrocíclica con una actividad casi específica frente a *C. difficile* y que reduce el porcentaje de recurrencias en episodios de ICD causados por ribotipos distintos a 027 (13). Otros fármacos, en diversos niveles de desarrollo como surtomicina o cadazolid, parecen también prometedores aunque aún se necesitan ensayos clínicos para comprobar su eficacia a la hora de reducir las recurrencias. Por último, el trasplante fecal es sin duda un método muy efectivo para evitar episodios recurrentes en pacientes con tendencia a ello. La recolonización colónica con flora intestinal de donantes impide de una manera muy exitosa un nuevo sobrecrecimiento de *C. difficile* reduciendo en un 85-95% la posibilidad de una recurrencia. El problema de este tratamiento es, entre otros, la necesidad de encontrar donantes adecuados, la complejidad del procedimiento, la posibilidad de transferir alguna sustancia o microorganismo nocivos para el paciente y las lógicas reticencias de los pacientes a someterse a un tratamiento de esta naturaleza (14).

Una nueva aproximación a la prevención de las recurrencias de la ICD sería el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos directamente contra las toxinas de *C. difficile* como una forma de inmunidad pasiva en pacientes recibiendo tratamiento frente a la ICD (15).

BEZLOTOXUMAB (ZINPLAVA®)

La indicación autorizada de bezlotoxumab es la prevención de la recurrencia de la ICD en pacientes adultos (≥ 18 años) que reciben tratamiento para la ICD y que tienen un alto riesgo de recurrencia (15).

Bezlotoxumab se presenta como un concentrado estéril, acuoso y libre de conservantes para perfusión intravenosa. Cada vial es de un solo uso y contiene 40 ml de 25 mg/ml de bezlotoxumab, por lo que la cantidad final de bezlotoxumab en cada vial es de 1.000 mg. Para su administración en perfusión intravenosa el concentrado del vial es diluido en diluyentes compatibles inyectables como solución al 0,9% de cloruro de sodio o solución al 5% de dextrosa. La dilución resultante es estable durante 16 horas a temperatura ambiente o 24 horas refrigerada.

La dosis (10 mg de bezlotoxumab por kilogramo de peso) es única y se debe administrar durante el curso de la terapia antibacteriana frente a la ICD mediante perfusión continua durante un tiempo recomendado de 60 minutos. No hay experiencia con la administración repetida de bezlotoxumab en pacientes con ICD. No es necesario ajustar las dosis en poblaciones especiales como pacientes de edad avanzada o con alteraciones renales o hepáticas.

Farmacología

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal humano producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante y que bloquea la acción de la toxina B de *C. difficile* disminuyendo el daño y la inflamación que ésta produce y, por tanto, los síntomas asociados a la ICD.

Bezlotoxumab previene la unión de la toxina B a los receptores de las células intestinales mediante su unión a ciertas zonas de los dominios del denominado oligopéptido repetitivo combinado de la toxina B, solapándose de esta forma con zonas de unión a los receptores de las células intestinales. Como consecuencia, se bloquea el primer paso de la cascada de intoxicación celular.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 14 de noviembre de 2017.

Farmacocinética

Bezlotoxumab se administra intravenosamente por lo que está totalmente biodisponible inmediatamente. En sujetos sanos se ha comprobado que la exposición es proporcional a la dosis en un rango de 0,3 a 20 mg/kg. En pacientes con ICD y tras la administración de la dosis terapéutica (10 mg/Kg) el ABC y la $C_{\text{máx}}$ medias fueron, respectivamente, 53.000 $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ y 185 $\mu\text{g}/\text{ml}$. El volumen de distribución medio de bezlotoxumab fue de 7,33 l.

Bezlotoxumab es catabolizado mediante procesos de degradación proteica con un aclaramiento medio de 0,317 l/día y con una semivida de eliminación media de 19 días. Se ha comprobado que el aclaramiento de bezlotoxumab aumenta con el peso corporal por lo que se requiere la administración de una dosis única basada en el peso. Los siguientes factores no tienen un efecto significativo en el aclaramiento de bezlotoxumab: edad (de 18 a 100 años), género, raza, etnia, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o presencia de condiciones co-mórbidas.

Aunque no se han realizado estudios formales específicos para evaluar interacciones con otros medicamentos, en general, los anticuerpos monoclonales terapéuticos no muestran interacciones significativas con otros medicamentos ya que no alteran a las enzimas del citocromo P450 y no son sustratos de los transportadores hepáticos ni renales. Por otra parte, la probabilidad de interacción con otros medicamentos es incluso menor con bezlotoxumab ya que su diana es una toxina exógena.

Eficacia

La eficacia de bezlotoxumab ha sido evaluada en dos estudios aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, multicéntricos (322 centros en 30 países) y de fase III denominados MODIFY I y MODIFY II desde noviembre de 2011 a mayo de 2015 (15). Actoxumab (anticuerpo monoclonal frente a la toxina A de *C. difficile*) sólo en dosis única de 10 mg/kg (MODIFY I) o combinada con bezlotoxumab (MODIFY I y II) fue también evaluada, comprobándose que no aportaba nada significativo a la eficacia de bezlotoxumab por lo que será excluida del presente análisis. La aleatorización se estratificó por el tratamiento antibacteriano que estaba recibiendo el paciente frente al episodio de ICD y el estado de hospitalización (paciente no hospitalizado frente a hospitalizado) en el momento de incorporarse al estudio.

Para ser incluido en el estudio el paciente debía tener un mínimo de 18 años de edad, tener un episodio primario o recurrente de ICD definido como diarrea (3 o más heces no formes, o del tipo 5 al 7 de la escala de Bristol, en un máximo de 24 horas) más una prueba positiva para *C. difficile* toxigénico en muestra de heces recogida hasta 7 días antes de la entrada en el estudio y planificar (en las próximas horas) o estar recibiendo un tratamiento oral de 10-14 días frente al episodio de ICD de metronidazol, vancomicina o fidaxomicina (los pacientes con vancomicina o fidaxomicina oral también podían estar recibiendo metronidazol IV). Las variables de exclusión fueron diarrea crónica incontrolada (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn), cirugía planificada debido al episodio de ICD en las siguientes 24 horas, administración de medicamentos que reduzcan el peristaltismo gastrointestinal, o previsión de administración de algún probiótico, de trasplante fecal o cualquier otro procedimiento o tratamiento que pudiera reducir la probabilidad de recurrencia a lo largo de las 12 semanas de seguimiento.

Tras la inclusión en el estudio y la aleatorización, los pacientes recibieron una única perfusión de bezlotoxumab o de placebo y fueron seguidos un total de 12 semanas. La eficacia se evaluó según un análisis por intención de tratar modificado (ITTm) que incluyó a todos los pacientes aleatorizados que fueron perfundidos, tuvieron una prueba de base positiva para *C. difficile* toxigénico y

comenzaron a recibir tratamiento frente a la ICD antes o, como muy tarde, un día después de la perfusión de bezlotoxumab o placebo.

La variable primaria utilizada para evaluar la eficacia de bezlotoxumab fue la proporción de pacientes con ICD recurrente (definido como un nuevo episodio de ICD después de una cura clínica del episodio de partida) durante las 12 semanas de seguimiento en el grupo ITTm. Se realizaron sub-análisis de la variable primaria en grupos de pacientes especiales como aquellos con alto riesgo de recurrencia, con evolución desfavorable o por las variables de estratificación (hospitalización y tratamiento frente a la ICD) o re-analizando las recurrencias solamente en pacientes que tuvieron una cura clínica inicial. La variable secundaria utilizada para el análisis de la eficacia fue la proporción de pacientes con cura clínica sostenida, definida como la cura clínica del episodio de partida (ausencia de diarrea durante dos días consecutivos tras la finalización del tratamiento convencional frente a la ICD de ≤ 14 días) y la no recurrencia durante las 12 semanas de seguimiento. La variable exploratoria fue, entre otras, la proporción de participantes con cura clínica inicial.

La similitud entre ambos estudios (MODIFY I y MODIFY II) propició un análisis conjunto con el fin de incrementar la potencia del estudio especialmente en lo referente al análisis de subgrupos. En el estudio conjunto se identificaron un total de 810 pacientes que fueron asignados aleatoriamente a la rama de tratamiento de bezlotoxumab y 803 pacientes que fueron asignados a la rama de placebo. El número de pacientes finalmente incluidos en el análisis de la eficacia de bezlotoxumab (grupo ITTm) fue de 781 en el grupo de bezlotoxumab y 773 en el grupo de placebo. La mediana del tiempo desde el inicio del tratamiento estándar hasta la perfusión fue de 3 días. Las características basales de los pacientes en ambos grupos de comparación fueron similares con una mediana de edad de 65 años, un 85% de pacientes de raza blanca, un 57% de mujeres, un 68% de pacientes hospitalizados, un 48% tratados con metronidazol, un 48% con vancomicina y un 4% con fidaxomicina. El análisis primario de la eficacia de bezlotoxumab se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Eficacia de bezlotoxumab : recurrencia de ICD en el grupo ITTm, resultados del análisis conjunto (MODIFY I y MODIFY II), tanto globalmente como en distintos subgrupos

Grupo (proporción sobre la población ITTm)	Bezlotoxumab	Placebo	Diferencia		IC95% diferencia absoluta
			Absoluta	Relativa	
Todos los participantes (ITTm) (100%)	16,5% (129/781)	26,6% (206/773)	-10,0% ^a	-37,5	+ -
Factores riesgo recurrencia					
Edad ≥ 65 años (51,1%)	15,4% (60/390)	31,4% (127/405)	-16,0% ^b	-50,9	+ -
Episodios previos (6 m) (28,0%)	25,0% (54/216)	41,1% (90/219)	-16,1% ^b	-39,2	+ -
Inmunosupresión (21,3%)	14,6% (26/178)	27,5% (42/153)	-12,8% ^b	-46,8	+ -
ICD grave (Zar score ≥ 2) (15,9%)	10,7% (13/122)	22,4% (28/125)	-11,7% ^b	-52,4	+ -
ICD ribotipos 027/078/244 (14,0%)	21,6% (22/102)	32,2% (37/115)	-10,6% ^b	-33,0	+ -
ICD por ribotipo 027 (12,2%)	23,6% (21/89)	34,0% (34/100)	-10,4% ^b	-30,6	+ -
Variables estratificación					
Hospitalizados (67,6%)	13,8% (73/530)	23,1% (120/520)	-9,3% ^b	-40,3	+ -
No hospitalizados (32,4%)	22,3% (56/251)	34,0% (86/253)	-11,7% ^b	-34,4	+ -
Metronidazol (48,5%)	14,8% (56/379)	22,7% (85/374)	-8,0% ^b	-35,0	+ -
Vancomicina (47,9%)	18,0% (67/372)	30,6% (114/373)	-12,6% ^b	-41,1	+ -
Fidaxomicina (3,6%)	20,0% (6/30)	26,9% (7/26)	-6,9% ^b	-25,7	+ -

^a La comparación entre ambos tratamientos se realizó mediante el método de Miettinen y Nurminen estratificando por protocolo (MODIFY I y MODIFY II), tratamiento frente a la ICD (metronidazol vs vancomicina vs fidaxomicina) y estado de hospitalización (hospitalizado vs no hospitalizado).

^b La comparación entre ambos tratamientos se realizó mediante el método de Miettinen y Nurminen sin estratificación.

Los resultados de la comparación muestran que, entre los pacientes adultos que reciben terapia antimicrobiana frente a un episodio primario o recurrente de ICD, bezlotoxumab reduce en un 37,5% el número de pacientes que van a sufrir una recurrencia de la ICD a lo largo de las siguientes 12 semanas o, lo que es lo mismo, reduce un 10% los valores absolutos de recurrencias en una población con una prevalencia estimada de recurrencias del 26,6%. Así, en este tipo de población, el número necesario de pacientes que hay que tratar con bezlotoxumab para prevenir un episodio de recurrencia es de 10. Esta diferencia también se mantiene significativa cuando las recurrencias se analizan en el grupo de pacientes con cura clínica inicial en vez de hacerlo en los pacientes incluidos en el grupo ITTm (bezlotoxumab, 20,6% vs. placebo, 33,2%; diferencia absoluta: -12,2%, IC95% de -17,1% a -7,4%).

Cuando este mismo análisis se realiza en los distintos subgrupos poblacionales, se comprueba que en la mayoría de estos subgrupos existe también una reducción significativa en la proporción de pacientes con recurrencia en el grupo de tratados con bezlotoxumab. Uno de los subgrupos más interesantes es el de los pacientes de ≥ 65 años ya que totalizan uno de cada dos episodios de ICD analizados en ambos estudios. En este subgrupo, bezlotoxumab también protege frente a la recurrencia ya que la reducción del riesgo relativo es del 50%, de forma que se necesita tratar con bezlotoxumab a 6 pacientes ≥ 65 años para poder prevenir un caso de recurrencia. Otros subgrupos en los que bezlotoxumab reduce significativamente la proporción de episodios recurrentes son pacientes con episodios previos de ICD en los últimos 6 meses (reduce un 39,2% las recurrencias), pacientes inmunodeprimidos (46,8%), pacientes con ICD grave según criterios de Zar (puntuación ≥ 2) (52,4%) (16), mientras que no alcanza la significación estadística en el subgrupo de pacientes con ICD producido por las denominadas cepas hipervirulentas en conjunto (ribotipos 027, 078 y 244) o seleccionando solo el ribotipo 027. Cuando se analizan los resultados de los estudios por separado, estas diferencias no siempre fueron favorables al brazo de bezlotoxumab.

Cuando se analiza el efecto de bezlotoxumab en cada uno de los grupos de estratificación, el efecto protector de este anticuerpo monoclonal frente a las recurrencias es estadísticamente significativo tanto en pacientes hospitalizados como no hospitalizados, así como en los pacientes tratados con metronidazol o vancomicina. Bezlotoxumab no se muestra protector en el pequeño subgrupo de pacientes tratados con fidaxomicina.

En un 63,5% de los pacientes en los que se perfundió bezlotoxumab se objetivó cura clínica sostenida mientras que ese porcentaje es de un 53,7 en el brazo de los pacientes en los que se administró placebo siendo la diferencia entre ambos grupos estadísticamente significativa (diferencia ajustada: 9,7%, IC95% de 4,8% a 14,5%). En cambio, bezlotoxumab no modifica el porcentaje de cura clínica inicial en los pacientes en los que se administró comparado con el grupo de placebo, ya que en ambos casos ese porcentaje fue alrededor de un 80,0%. Cuando la cura clínica inicial fue comparada en ambos grupos de tratamiento (bezlotoxumab vs. placebo) por niveles endógenos de anticuerpos frente a la toxina B, ésta fue del 86,9% y 79,5%, respectivamente, en pacientes con niveles bajos, del 82,2% y 81,4%, respectivamente, en pacientes con niveles medios y del 68,3% y del 77,0%, respectivamente, en pacientes con niveles altos.

Seguridad

La seguridad de bezlotoxumab fue analizada en el grupo de pacientes que, tras la aleatorización, fueron perfundidos, por tanto, el análisis se centró en 781 pacientes tratados con bezlotoxumab y 773 pacientes tratados con placebo en ambos estudios (MODIFY I y MODIFY II).

En general, el 10,3% de los pacientes del grupo de bezlotoxumab experimentaron una o más reacciones adversas relacionadas con la perfusión mientras que ese porcentaje fue del 7,6% en el grupo placebo. Las reacciones adversas que afectaron a $\geq 0,5\%$ de los pacientes recibiendo bezlotoxumab y con una frecuencia mayor que en el grupo control fueron náuseas (3%), fatiga (1%), fiebre (1%), sensación de mareo (1%), dolor de cabeza (2%), disnea (1%) e hipertensión (1%). La mayoría de las reacciones adversas relacionadas con la perfusión fueron percibidas como leves (76%) o moderadas (22%) y se resolvieron habitualmente en menos de 24 horas. La perfusión del tratamiento tuvo que detenerse en un caso debido a las reacciones adversas (brazo bezlotoxumab, 0,1%).

Durante las 4 semanas tras la perfusión tanto el porcentaje de pacientes con reacciones adversas (bezlotoxumab, 62% vs placebo, 61%) como la distribución de frecuencias de éstas fueron muy similares en ambos brazos. Las reacciones adversas más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con bezlotoxumab fueron náuseas (6,6%), diarrea (6,0%), fiebre (4,6%), dolor de cabeza (4,5%), dolor abdominal (4,3%), infección urinaria (4,1%) y vómitos (3,9%).

Las reacciones adversas graves tras 4 semanas de seguimiento fueron del 19,8% en los pacientes tratados con bezlotoxumab y del 27,7% en los tratados con placebo mientras que fueron del 29,4% y 32,7%, respectivamente, al cierre del estudio (12 semanas de seguimiento). Las principales reacciones adversas graves fueron infecciones (bezlotoxumab, 1% vs placebo, 3%) y complicaciones cardíacas (2% vs 2%). A lo largo del estudio se produjeron un 7,1% de fallecimientos dentro del grupo tratado con bezlotoxumab frente a un 7,6% en el grupo placebo, ninguno relacionado con el tratamiento recibido.

En un estudio en fase I con voluntarios sanos a los que se administraron dos dosis consecutivas de 10 mg/kg de bezlotoxumab separadas entre sí 12 semanas, los efectos adversos detectados tras la segunda dosis no fueron diferentes de los que se describieron tras la primera y todos fueron similares a los observados en los dos ensayos clínicos.

No se detectaron anticuerpos neutralizantes frente a bezlotoxumab tras su administración en ninguno de los 710 pacientes que fueron analizados en ambos estudios. Esta ausencia de anticuerpos persistió tras una segunda dosis de fármaco tras 12 semanas de la primera en 29 voluntarios sanos (no hay datos en pacientes con ICD).

No existen actualmente estudios de seguridad de bezlotoxumab en población pediátrica.

Hay escasos datos acerca de la seguridad de bezlotoxumab en mujeres embarazadas. Aunque en los estudios realizados en animales no se han detectado efectos tóxicos sobre el feto, no se recomienda el uso de bezlotoxumab en embarazadas salvo que la condición clínica de la mujer lo requiera. Se desconoce si bezlotoxumab se excreta con la leche materna aunque se ha comprobado que muchos otros anticuerpos monoclonales sí lo hacen. Por ese motivo, se recomienda interrumpir la lactancia materna en el caso de que el estado de la madre requiriese tratamiento con bezlotoxumab.

No existen datos clínicos del efecto de bezlotoxumab sobre la fertilidad. En los estudios de reactividad cruzada con tejidos no se encontró que bezlotoxumab se uniera a los tejidos reproductivos. Tampoco se detectaron efectos tóxicos importantes sobre los órganos reproductivos de los ratones en los estudio de toxicidad.

DISCUSIÓN

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal humano que inmuniza pasivamente a los pacientes frente a la toxina B de *C. difficile*. Los resultados combinados de los dos ensayos clínicos fase III (MODIFY I y MODIFY II) confirman que bezlotoxumab,

administrado en perfusión a dosis única de 10 mg/kg, reduce significativamente, casi en un 40%, la aparición de episodios recurrentes en pacientes adultos con ICD que están siendo tratados con metronidazol o vancomicina (10-14 días). En el grupo de pacientes tratados con fidaxomicina no se pudo demostrar esta reducción, quizás debido al bajo número de pacientes que pertenecían a este grupo y a las características especiales de los pacientes tratados con este fármaco. La prevención de los episodios de recurrencia con el uso concomitante de bezlotoxumab también fue significativa cuando se analizaron distintos subgrupos poblacionales como aquellos con alto riesgo de recurrencia (pacientes con edad ≥ 65 años, episodios previos de ICD en los últimos 6 meses e inmunosupresión) o los pacientes con ICD grave.

En general, el diseño de ambos estudios es adecuado y está en línea con otros ensayos clínicos realizados para valorar la eficacia, seguridad y tolerancia de nuevos medicamentos. Sin embargo, la variable principal (proporción de pacientes del grupo ITTm que, tras la curación clínica de su episodio inicial, desarrollaron un episodio recurrente tras 12 semanas de seguimiento) podría infravalorar la verdadera proporción de pacientes con una mala evolución del episodio inicial ya que excluye a los pacientes sin curación clínica del episodio inicial. Variables como la proporción de pacientes con fallo terapéutico o recurrencia, o la proporción de pacientes con curación clínica sostenida o global podrían servir mejor como marcadores de evolución para la comparación entre bezlotoxumab y placebo. En todo caso, los resultados de curación clínica sostenida o global (la variable fallo terapéutico + recurrencia no se analiza en el estudio) en ambos brazos son acordes con los obtenidos con el análisis de la recurrencia.

La mayoría de los pacientes en los dos ensayos pivotaes presentaron una infección leve o moderada (entorno al 84%) lo cual supone una limitación de los estudios.

Los análisis exploratorios muestran que el uso concomitante de bezlotoxumab no influye en la curación clínica del episodio de partida cuando se compara con el placebo. Esto, en parte, puede ser explicado por el hecho de que la perfusión en ambos estudios se hizo habitualmente tras varios días del comienzo del tratamiento convencional frente a la ICD (mediana de 3 días) por lo que la concentración de toxina B en heces en la mayoría de los pacientes ya era muy baja. En todo caso, estos datos refuerzan la idea de que bezlotoxumab no debe utilizarse como tratamiento único de la ICD. En el subanálisis que se realizó de la curación clínica inicial mediante la determinación de niveles de anticuerpos endógenos de antitoxina B resulta llamativo que ésta fuera casi un 20% mayor en los pacientes que partían con niveles bajos de anticuerpos endógenos, en comparación con los tenían niveles altos de anticuerpos protectores. En la actualidad, no se conoce la relevancia clínica de este hallazgo.

Dado que el beneficio del uso de bezlotoxumab es máximo en poblaciones con alta probabilidad de recurrencia o en aquellas poblaciones con un ICD grave, las recomendaciones de su uso tienen que ir dirigidas hacia estos grupos especiales. Los pacientes que podrían beneficiarse del uso concomitante de bezlotoxumab son:

- Pacientes con edades ≥ 65 años.
- Pacientes con episodios previos de ICD en los últimos 6 meses.
- Pacientes inmunodeprimidos.
- Pacientes con episodios producidos por *C. difficile* del ribotipo 027 y 244. Aunque los ensayos clínicos que evaluaron el tratamiento concomitante con bezlotoxumab no mostraron diferencias estadísticamente significativas (seguramente por el bajo número de pacientes infectados por este ribotipo) multitud de estudios confirman la gran capacidad que suele tener estos subtipos de *C. difficile* para producir recurrencias. Dado que se

ha demostrado que el ribotipo 078 no produce episodios más virulentos ni recurrentes que los producidos por el resto de ribotipos, no se recomienda el uso concomitante de bezlotoxumab para el tratamiento de los episodios de ICD producidos por este ribotipo (17).

- Pacientes con ICD grave ($Zar \geq 2$ puntos). Ya que no existe una sola clasificación de gravedad, se puede aceptar cualquiera de ellas siempre que estén aceptadas internacionalmente (18-19). Como el uso concomitante de bezlotoxumab no mejora el pronóstico del episodio activo durante la perfusión, no se recomienda su uso en pacientes graves en los que su expectativa de vida sea muy baja.
- Pacientes con una alta probabilidad de recurrencia atendiendo a modelos predictores que hayan sido validados externamente.

Bezlotoxumab es el primer fármaco autorizado para prevenir las recurrencias en pacientes adultos con ICD, en combinación con el tratamiento habitual de la ICD. En la actualidad, no se dispone de datos comparativos directos de bezlotoxumab (en combinación con el tratamiento habitual de la ICD) frente a otros fármacos o procedimientos terapéuticos disponibles para la prevención de los episodios de recurrencias de ICD, como son fidaxomicina o el trasplante fecal. Ya que las comparaciones entre los valores de eficacia y seguridad de bezlotoxumab y sus alternativas terapéuticas (fidaxomicina o trasplante fecal) son indirectas éstas han de tomarse siempre con mucha prudencia.

Fidaxomicina (200 mg/12 horas/10 días), es un fármaco autorizado para el tratamiento de episodios de ICD de cualquier origen y que ha demostrado reducir significativamente las recurrencias (reducción del 45% de las recurrencias de la ICD vs. vancomicina oral, 125 mg/6 horas/10 días) (20). Esta reducción significativa de las recurrencias se observó también en el de los ribotipos más frecuentemente productores de la ICD, a excepción del ribotipo 027 (no se observaron diferencias estadísticamente significativas frente a vancomicina).

Desde el punto de vista de la comparación entre valores de eficacia de fidaxomicina y bezlotoxumab, los estudios pivotaes de ambos fármacos tienen importantes diferencias en cuanto a su diseño como, por ejemplo, la edad mínima para la inclusión de los pacientes (fidaxomicina, ≥ 16 años; bezlotoxumab, ≥ 18 años), los objetivos primarios de cada uno de los ensayos (fidaxomicina, curación clínica; bezlotoxumab, recurrencia de la ICD), el tipo de episodio de ICD de entrada (fidaxomicina, episodios primarios y primeras recurrencias; bezlotoxumab, episodios primarios, primeras recurrencias y recurrencias múltiples), las pruebas de laboratorio utilizadas para el diagnóstico de la ICD (fidaxomicina, mayoritariamente pruebas poco sensibles como la detección inmunocromatográfica de toxina B en heces; bezlotoxumab, mayoritariamente pruebas muy sensibles basadas en cultivo o en técnicas moleculares), la definición de recurrencia (fidaxomicina, nuevo episodio de ICD a lo largo de 4 semanas en pacientes que tienen curación clínica inicial del episodio de partida; bezlotoxumab, nuevo episodio de ICD a lo largo de 12 semanas en pacientes inicialmente incluidos en el grupo ITTm hayan o no tenido curación clínica inicial del episodio de partida) o los comparadores (fidaxomicina, pacientes tratados con vancomicina oral; bezlotoxumab, pacientes tratados con metronidazol, vancomicina o fidaxomicina) (15, 20). Desde el punto de vista de la seguridad de fidaxomicina y de bezlotoxumab, apenas hubo diferencias entre ellas, exceptuando los efectos indeseables derivados de la perfusión necesaria para la administración de bezlotoxumab, ya que ambos fármacos se mostraron muy seguros.

Otra de las opciones terapéuticas disponible para la prevención de los episodios de recurrencias de ICD es el trasplante fecal (14, 21). Se trata de un procedimiento terapéutico que puede realizarse de varias formas (vía nasoduodenal, enemas, vía colonoscópica, oral mediante

cápsulas con heces, oral mediante cápsulas con microorganismos, etc). La falta de estandarización de la técnica y las diferentes poblaciones estudiadas hacen difícil la comparación de la eficacia del trasplante fecal con la de bezlotoxumab. En su estudio principal, el trasplante fecal, realizado por vía nasoduodenal, mostró una eficacia del 81% en la prevención de nuevas recurrencias en pacientes con una o varias recurrencias previas, lo que supuso una reducción del 73% de los episodios recurrentes cuando fue comparado con un tratamiento de vancomicina oral (500 mg/6 horas/14 días) (21). Otros estudios posteriores han mostrado que el trasplante fecal es igualmente efectivo frente a episodios producidos por cepas de *C. difficile* del ribotipo 027 (14). La seguridad del procedimiento fue muy buena en el estudio principal sin que hubiera diferencias significativas con el tratamiento estándar con vancomicina a excepción de algunos efectos leves derivados de la perfusión.

En conclusión, al no disponerse de comparaciones directas entre la eficacia de fidaxomicina, el trasplante fecal y el tratamiento concomitante con bezlotoxumab para prevenir recurrencias, no es posible posicionarlos entre sí. Dado que todos estos tratamientos han mostrado ser eficaces para tal fin, parece razonable dejar en manos tanto del facultativo responsable del paciente como del microbiólogo y el especialista en enfermedades infecciosas la toma de decisiones sobre el tratamiento a utilizar, según las características del paciente, del ribotipo causante de la infección y del episodio de ICD. Una excepción son los episodios producidos por cepas de *C. difficile* pertenecientes al ribotipo 027, ya que los datos parecen indicar que los tratamientos más favorables para reducir sus recurrencias son el trasplante fecal y el tratamiento concomitante con bezlotoxumab.

CONCLUSIÓN

Bezlotoxumab es el primer fármaco autorizado para prevenir las recurrencias en pacientes adultos con ICD, en combinación con el tratamiento habitual de la ICD.

Los resultados combinados obtenidos en dos ensayos clínicos de fase III confirman que bezlotoxumab reduce un 10,1% los valores absolutos de recurrencias (desde un 26,6% en los tratados con placebo a un 16,5% en los tratados con bezlotoxumab) en pacientes adultos con ICD y alta probabilidad de recurrencia o pacientes graves, en particular, en los pacientes que están siendo tratados con metronidazol o vancomicina oral. Por ello, representa una nueva opción para la prevención de recurrencias de ICD.

En la actualidad, no se dispone de datos comparativos directos frente a las dos opciones terapéuticas disponibles en la práctica clínica (fidaxomicina y trasplante fecal). Por lo tanto, no es posible posicionar un fármaco frente las otras dos opciones terapéuticas. No obstante, los resultados disponibles de cada uno de ellos no sugieren la existencia de diferencias en términos de eficacia y prevención de recaídas. Una excepción serían los episodios producidos por cepas de *C. difficile* pertenecientes al ribotipo 027, ya que los datos clínicos disponibles parecen indicar que tanto el trasplante fecal como el tratamiento concomitante con bezlotoxumab son eficaces para reducir su recurrencia.

La elección del tratamiento debe realizarse de forma individualizada, atendiendo al riesgo de recurrencia (edad elevada, recurrencia previa y gravedad de la misma, enfermedad concomitante severa, necesidad de continuar tratamiento antibiótico) y a la gravedad en cada paciente concreto. Dada la complejidad del manejo de estas infecciones, dicha elección debería incluir a los especialistas involucrados en el cuidado del paciente (médico responsable, microbiólogo, especialista en enfermedades infecciosas).

CONSIDERACIONES FINALES DEL GCPT

Zinplava® ha sido financiado a los pacientes con mayor riesgo de recurrencia; pacientes mayores de 65 años que además presenten infección por Clostridium difficile grave, o antecedentes de infección por Clostridium difficile en los últimos 6 meses, o que persistan con diarrea después de 5 días con tratamiento para infección por Clostridium difficile. Asimismo, para pacientes inmunodeprimidos (oncohematológicos y trasplantados) y en pacientes infectados por cepas hipervirulentas.

REFERENCIAS

1. Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. Clinical microbiology reviews. 1988;1(1):1-18.
2. Lessa FC, Mu Y, Bamberg WM, Beldavs ZG, Dumyati GK, Dunn JR, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States. The New England journal of Medicine. 2015;372(9):825-34.
3. Davies KA, Longshaw CM, Davis GL, Bouza E, Barbut F, Barna Z, et al. Underdiagnosis of *Clostridium difficile* across Europe: the European, multicentre, prospective, biannual, point-prevalence study of *Clostridium difficile* infection in hospitalised patients with diarrhoea (EUCLID). The Lancet Infectious Diseases. 2014;14(12):1208-19.
4. Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Burillo A, Muñoz P, Bouza E. Missed diagnosis of *Clostridium difficile* infection; a prospective evaluation of unselected stool samples. The Journal of Infection. 2015;70(3):264-72.
5. Larraínzar-Coghen T, Rodríguez-Pardo D, Puig-Asensio M, Rodríguez V, Ferrer C, Bartolomé R, et al. First recurrence of *Clostridium difficile* infection: clinical relevance, risk factors, and prognosis. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. 2016;35(3):371-8.
6. Rodríguez-Pardo D, Almirante B, Bartolomé 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. Journal of Clinical Microbiology. 2013;51(5):1465-73.
7. Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. [Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain]. Revista Española de Salud Pública. 2013;87(1):25-33.
8. Reigadas E, Alcalá L, Valerio M, Marín M, Martín A, Bouza E. Toxin B PCR cycle threshold as a predictor of poor outcome of *Clostridium difficile* infection: a derivation and validation cohort study. The Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2016;71(5):1380-5.
9. Zilberberg MD, Reske K, Olsen M, Yan Y, Dubberke ER. Development and validation of a recurrent *Clostridium difficile* risk-prediction model. Journal of Hospital Medicine. 2014;9(7):418-23.
10. Eyre DW, Walker AS, Wyllie D, Dingle KE, Griffiths D, Finney J, et al. Predictors of first recurrence of *Clostridium difficile* infection: implications for initial management. Clinical Infectious Diseases. 2012;55 Suppl 2:S77-87.
11. Jacobson SM, Slain D. Evaluation of a bedside scoring system for predicting clinical cure and recurrence of *Clostridium difficile* infections. American Journal of Health-system Pharmacy. 2015;72(21):1871-5.
12. Kelly CP. Can we identify patients at high risk of recurrent *Clostridium difficile* infection? Clinical Microbiology and Infection. 2012;18 Suppl 6:21-7.



13. Crobach MJ, Planche T, Eckert C, Barbut F, Terveer EM, Dekkers OM, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the diagnostic guidance document for *Clostridium difficile* infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22 Suppl 4:S63-81.
14. Li YT, Cai HF, Wang ZH, Xu J, Fang JY. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2016;43(4):445-57.
15. Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *The New England Journal of Medicine*. 2017;376(4):305-17.
16. Zar FA, Bakkanagari SR, Moorthi KM, Davis MB. A comparison of vancomycin and metronidazole for the treatment of *Clostridium difficile*-associated diarrhea, stratified by disease severity. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45(3):302-7.
17. Reigadas E, Alcalá L, Marín M, Martín A, Iglesias C, Bouza E. Role of binary toxin in the outcome of *Clostridium difficile* infection in a non-027 ribotype setting. *Epidemiology and Infection*. 2016;144(2):268-73.
18. Belmares J, Gerding DN, Parada JP, Miskevics S, Weaver F, Johnson S. Outcome of metronidazole therapy for *Clostridium difficile* disease and correlation with a scoring system. *The Journal of Infection*. 2007;55(6):495-501.
19. El Feghaly RE, Stauber JL, Deych E, Gonzalez C, Tarr PI, Haslam DB. Markers of intestinal inflammation, not bacterial burden, correlate with clinical outcomes in *Clostridium difficile* infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2013;56(12):1713-21.
20. Crook DW, Walker AS, Kean Y, Weiss K, Cornely OA, Miller MA, et al. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection: meta-analysis of pivotal randomized controlled trials. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55 Suppl 2:S93-103.
21. 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*. *The New England journal of Medicine*. 2013;368(5):407-15.

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Servicio Aragonés de Salud

Comunidad Autónoma de Canarias

Luis Alcalá Hernández

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica y el Foro Español de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.