

Bezlotoxumab en prevención de recurrencias de infección por *Clostridium difficile*

ROGADO-VEGAS B, SÁNCHEZ-GUNDÍN J, GÓMEZ-GÓMEZ D, VALERO-DOMÍNGUEZ M

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander (España)

Fecha de recepción: 10/12/2019 - Fecha de aceptación: 08/01/2020

DOI: <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-714X20210001000020>

RESUMEN

Clostridium difficile (CD) es la principal causa de diarrea asociada al uso de antibióticos en centros sanitarios y, cada vez más frecuente de diarrea comunitaria. Una de las principales complicaciones son las recurrencias, suponiendo un importante problema tanto a nivel sanitario como económico. Una nueva estrategia para la prevención de estas recurrencias sería el uso de anticuerpos monoclonales como una forma de inmunidad pasiva en pacientes en tratamiento para la infección por *Clostridium difficile* (ICD). Este sería el caso del bezlotoxumab, que actúa uniéndose a la

toxina B de CD neutralizando su actividad. Se administra en perfusión intravenosa en una dosis única a 10 mg/kg y siempre durante el ciclo de tratamiento antibacteriano habitual para la ICD. Su eficacia se demostró en los ensayos pivotaes MODIFY I y II, sin embargo, hay escasa experiencia publicada en la vida real. Se presenta el caso de una paciente inmunosuprimida, con múltiples recidivas de diarrea por ICD tratada hace un año en un hospital de tercer nivel con bezlotoxumab, y que actualmente presenta una mejoría clínica significativa y con cultivos negativos para la toxina de CD en heces.

Palabras clave: **Bezlotoxumab, *Clostridium difficile*, prevención, recurrencias.**

Bezlotoxumab in prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection

SUMMARY

Clostridium difficile (CD) is the main cause of diarrhoea associated with antibiotic use in healthcare centers and an increasingly frequent cause of community diarrhoea. One of the principal complications are recurrences, involving health and economic problems. A new strategy for the prevention of these re-

currences would be the use of monoclonal antibodies as a form of passive immunity in patients with treatment for *Clostridium difficile* infection (CDI). Bezlotoxumab is a monoclonal antibody which acts by binding to CD toxin B and neutralize its activity. It is administered in intravenous infusion in a single dose of 10 mg/kg and always during the cycle of

antibacterial treatment for the CDI. Its efficacy was demonstrated in the MODIFY I and II pivotal trials, however, there is little published real-life experience. The case of an immunosuppressed patient with multiple recurrences of diarrhea by CDI treated in a third level hospital with bezlotoxumab is presented. After one year of dose administration, the patient clinical improvement was substantial and since then the tests for CD toxin in faeces have been negative.

Key words: **Bezlotoxumab, *Clostridium difficile*, prevention, recurrences.**

INTRODUCCIÓN

Clostridium difficile (CD) es un bacilo gram positivo, anaerobio estricto, asociado por primera vez a enfermedad en humanos en 1978, al identificarse como agente causal de la colitis pseudomembranosa¹. Es el principal responsable de diarrea asociada al uso de antibióticos en centros sanitarios y una causa cada vez más frecuente de diarrea comunitaria (debido a la aparición de cepas hipervirulentas, envejecimiento de la población y uso indiscriminado de antibióticos)^{1,2}. Los principales factores de virulencia de CD son la toxina A o enterotoxina y toxina B o citotoxina, ambas codificadas por los genes *tcdA* y *tcdB* respectivamente, localizados en una región de patogenicidad del cromosoma de CD³.

Una de las principales complicaciones de la infección por *Clostridium difficile* (ICD) son las recurrencias en pacientes con ICD previa curada y aunque suele cursar como diarrea

leve, puede producir cuadros graves como colitis pseudomembranosa, megacolon tóxico, shock séptico e incluso muerte. Todo ello, supone un importante problema tanto a nivel sanitario como económico^{2,4}.

En cuanto al tratamiento de la ICD, las últimas guías clínicas y revisiones sistemáticas recomiendan tratar el primer episodio con vancomicina oral o fidaxomicina sobre metronidazol, incluso en cuadros leves⁵. Respecto a las recurrencias, se sugiere el uso de vancomicina en pulsos (disminución gradual de dosis durante un periodo de tiempo determinado)⁶ siendo además, el trasplante de microbiota fecal una terapia prometedora para pacientes recidivantes⁷. Este trasplante consiste en introducir microorganismos intestinales de las heces de un individuo sano en el tracto gastrointestinal de una persona con infección para restaurar la microbiota intestinal dañada.

Una nueva estrategia para la prevención de las recurrencias de la ICD sería el uso de anticuerpos monoclonales como una forma de inmunidad pasiva en pacientes en tratamiento para la ICD⁸.

Se presenta el caso de una paciente tratada en un hospital de tercer nivel, con el anticuerpo monoclonal bezlotoxumab, primer fármaco autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para prevenir las recurrencias en pacientes adultos con ICD, en combinación con el tratamiento habitual de la ICD².

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 62 años diagnosticada en 1988 de enfermedad de Rendu-Osler-Weber (trastorno genético que afecta a los vasos sanguíneos), trasplante hepático en 2004 con múltiples complicaciones posteriores y dos infecciones previas por CD asociadas al tratamiento con quinolonas (agosto 2009 y enero 2017).

En enero 2018 acudió a urgencias por cuadro de diarrea (hasta 7 deposiciones líquidas diarias sin productos patológicos) de 10 días de evolución iniciada tras tratamiento con azitromicina, sin fiebre, náuseas ni vómitos. La toxina en heces de CD resultó ser positiva, por lo que se inició tratamiento con metronidazol oral 500 mg cada 8 horas durante 14 días, así como un complemento a base de lactobacillus durante un mes. En marzo acudió a consulta para revisión ante persistencia de diarrea (6 deposiciones diarias) confirmando infección por CD mediante técnicas moleculares. Ante esta situación, se pautó vancomicina oral 125 mg cada 6 horas durante 10 días.

A finales de abril acudió de nuevo a urgencias por cuadro de diarrea de 24 horas de evolución, siendo de nuevo el cultivo de heces positivo para toxina de CD. En este caso se inició fidaxomicina 200 mg cada 12 horas durante 10 días. Sin embargo, ante persistencia de diarrea (hasta 15 deposiciones diarias, teniendo que ingresar por este motivo en junio 2018) y cultivos positivos sucesivos para toxina de CD, se decidió pautar vancomicina oral en pulsos (1 semana: vancomicina oral 125 mg cada 6 horas, 1 semana: 125 mg cada 8 horas; 1 semana 125 mg cada 12 horas; 1 semana 125 mg cada 24 horas; 1 semana 125 mg cada 48 horas y 1 semana 125 mg cada 72 horas).

Ante este escenario de paciente inmunosuprimida por trasplante hepático con diarrea por CD recidivante a pesar de tratamiento, sin posibilidad de suspensión de la vancomicina oral por reaparición del cuadro diarreico, se solicitó tratamiento con bezlotoxumab, siendo administrada una única dosis de 510 mg (10 mg/kg) a finales de agosto 2018 a la vez que estaba siendo tratada con vancomicina oral. A partir de entonces y hasta noviembre 2019 (fecha de la última revisión) la paciente mejoró clínicamente, siendo todos los cultivos realizados negativos para toxina de CD, y no presentando efectos adversos con la nueva terapia.

DISCUSIÓN

Bezlotoxumab es un anticuerpo monoclonal antitoxina humano que se une con alta afinidad a la toxina B de CD y neutraliza su actividad, estando indicado para la prevención de la recurrencia de la ICD en adultos con alto riesgo de recurrencia. Se administra en perfusión intravenosa en una dosis única de 10 mg/kg y siempre durante el ciclo de tratamiento antibacteriano para la ICD, sin necesitar ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada o con alteraciones renales o hepáticas⁹. La eficacia del bez-

lotoxumab se estableció en los ensayos MODIFY I y MODIFY II, donde también se estudió la eficacia de bezlotoxumab asociado a actoxumab (anticuerpo monoclonal antitoxina A de CD), pero esta asociación pareció no aportar nada significativo a la eficacia de bezlotoxumab en monoterapia⁸. Respecto a la vida real, existe escasa experiencia publicada. Un estudio llevado a cabo en Finlandia en 46 pacientes concluyó que el 73% de los pacientes permanecía libre de recurrencia en los siguientes 3 meses del tratamiento con bezlotoxumab, 71% en el caso concreto de pacientes inmunocompetidos¹⁰. En el caso que nos ocupa, la paciente cumplía los requisitos necesarios para recibir bezlotoxumab bajo los criterios de financiación (paciente trasplantada, con tratamiento inmunosupresor y quinta recidiva de ICD). Si bien es cierto que el trasplante de microbiota fecal hubiera sido una alternativa válida, pero se descartó por no disponer de la logística necesaria en el propio centro (donante con perfil adecuado, técnicas de análisis de muestras y preparación para trasplante posterior, personal experimentado...). Este caso pone de manifiesto la importancia de disponer de un tratamiento efectivo para la prevención de recurrencias en casos graves de ICD, no solo para el tratamiento de la infección activa, y bezlotoxumab puede suponer una opción en pacientes seleccionados, como pueden ser los pacientes inmunosuprimidos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Rodríguez-Pardo D, Mirelis B, Navarro F. Formación médica continuada: Infección nosocomial. Fundamentos y actuación clínica. Infecciones producidas por *Clostridium difficile*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):254-63.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [página web]. Informe de posicionamiento terapéutico bezlotoxumab (Zinplava[®]) en la prevención de la recurrencia de la infección por *Clostridium difficile* en adultos con alto riesgo de recurrencia [consultado el 24/09/2019]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/InformesPublicos/docs/PT-bezlotoxumab-Zinplava-inf-Clostridium-difficile.pdf>.
- Lyerly DM, Krivan HC, Wilkins TD. *Clostridium difficile*: its disease and toxins. *Clinical microbiology reviews*. 1988;1(1):1-18. doi: 10.1128/cmr.1.1.1.
- Asensio A, Bouza E, Grau S, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C. Cost of *Clostridium difficile* associated diarrhea in Spain. *Rev Esp Salud Publica*. 2013;87(1):25-33. doi: 10.4321/S1135-57272013000100004.
- McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, Bakken JS, Carroll KC, Coffin SE, 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*. 2018; 66(7):987-94. doi: 10.1093/cid/cix1085.
- McFarland LV, Elmer GW, Surawicz CM. Breaking the cycle: treatment strategies for 163 cases of recurrent *Clostridium difficile* disease. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(7):1769-75.
- 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. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):445-57. doi: 10.1111/apt.13492.
- Wilcox MH, Gerding DN, Poxton IR, Kelly C, Nathan R, Birch T, et al. Bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection. *N Engl J Med*. 2017;376(4):305-17. doi: 10.1056/NEJMoa1602615.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de bezlotoxumab (Zinplava[®]). Centro de información de medicamentos (CIMA) [página web] Madrid. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [consultado 29/10/2019]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161156001/FT_1161156001.html.
- Oksi J, Aalto A, Säilä P, Partanen T, Anttila VJ, Mattila E. Real-world efficacy of bezlotoxumab for prevention of recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective study of 46 patients in five university hospitals in Finland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2019;38(10):1947-52. doi: 10.1007/s10096-019-03630-y.

