

Ceftolozane-tazobactam versus meropenem for treatment of nosocomial pneumonia (ASPECT-NP): a randomised, controlled, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. Kollef MH et al. Lancet 2019.

Andrea Catalán, Rubén Fortea, Miguel Ángel García. 28 – 4 – 2022.

A. ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....Sí

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.*
- *La intervención realizada.*
- *Los resultados considerados.*

P: pacientes ≥ 18 años, **intubados y en VM**, incluidos entre enero 2015 y abril 2018 (más de 3 años) y tuvieron neumonía asociada a VM (NAVM) o neumonía nosocomial NN que acaban con VM. Diagnóstico de neumonía (estandarizada) con criterios clínicos y Rx en las 24 horas previas a la administración del antibiótico en estudio: secreciones purulentas traqueales junto con al menos un criterio clínico (fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ o hipotermia $< 35^{\circ}\text{C}$, L $\geq 10.000/\text{mm}^3$ o $\geq 4500/\text{mm}^3$, o formas neutrófilas inmaduras $\geq 15\%$) e infiltrado pulmonar nuevo o progresivo presente en Rx o TC tórax.

- NAVM: al menos 48 horas de VM, y la presencia de hipoxemia o cambios agudos en el apoyo ventilatorio para mejorar la hipoxemia.
- Neumonía adquirida en el hospital (neumonía nosocomial, NN) en pacientes ventilados (pacientes VM “que ya traían la neumonía DE ANTES”: pacientes sometidos a VM, con criterios clínicos y Rx de neumonía, ingreso en el hospital de al menos 48 horas (o alta del hospital en los pasados 7 días) y tenían algunos de los datos siguientes, nuevos o con empeoramiento significativo: tos, disnea, taquipnea, FR $> 30/\text{min}$, hipoxemia en las 24 horas preintubación o en las 48 horas post intubación.

Criterios de exclusión:

- tinción de Gram basal sólo con gérmenes Gram negativos;
- más de 24 horas de tratamiento en las últimas 72 horas con antibacterianos activos, sistémicos o inhalados, con actividad frente a Gram NEG (aunque se podían elegir si pese al tratamiento, había un empeoramiento o surgía una nueva neumonía pese a ≥ 48 horas de tratamiento antibacteriano activo);
- tratamiento con carbapenemes > 24 horas en los últimos 7 días;
- crecimiento de un germen R a meropenem (M) o ceftolozano/tazobactam (C/T) de una muestra respiratoria o hemocultivo,

no la muestra basal de inclusión en el estudio, sino en los 15 días previos;

- comorbilidades que podrían interferir con la evaluación o interpretación de los resultados (neumonía causada por patógeno no bacteriano, neumonía comunitaria sospechada o confirmada, cáncer de pulmón);
- inmunosupresión activa, incluido infección por VIH con CD4<200 y pacientes que reciben cualquier inmunosupresor;
- receptores de trasplante de órgano sólido o médula ósea;
- neutropenia;
- terapia continua de reemplazo renal, o enfermedad renal en estadio terminal que precisa hemodiálisis

I: 2+1 g C/T o 1 g M en infusiones de 1 hora cada 8 horas durante 8-14 días. La duración del tratamiento fue a discreción del investigador, pero se recomendaron 14 días para infecciones por P aeruginosa.

O: *Resultado primario de eficacia: mortalidad de cualquier causa a los 28 días en la población con análisis por intención de tratar.

- ***Resultado secundario clave: respuesta clínica en la visita de valoración de curación en la población con análisis por intención de tratar.
- ****Respuesta clínica en la visita de valoración de curación en la población clínicamente evaluable (los que recibieron el antibiótico en estudio, se adhirieron al protocolo hasta la visita de valoración de la curación, y tuvieron resultados clínicos valorables en ese momento);
- Respuesta clínica en la última visita de seguimiento en la población clínicamente evaluable;
- *****respuestas microbiológicas (erradicación microbiológica en la visita de valoración de curación) por patógeno y por paciente en la visita de valoración de respuesta;
- **mortalidad por todas las causas a los 28 días en población por intención de tratar microbiológica (incluyó pacientes que recibieron al menos 1 dosis del antibiótico en estudio y se aisló al menos un Gram negativo o un estreptococo respiratorio susceptible de muestras respiratorias inferiores).

Definición de RESPUESTA CLINICA en la **visita de valoración de respuesta**: curación (resolución de signos y síntomas basales de neumonía nosocomial, sin signos o síntomas nuevos, y no necesidad adicional de tratamiento antibiótico para tratar NN); fallo de tratamiento (progresión, recaída o recurrencia de NN; resolución insuficiencia de síntomas o signos; interrupción del antibiótico en estudio por patógenos R en vías respiratorias inferiores; muerte por NN); o indeterminado (muerte por otras causas, interrupción del antibiótico en estudio porque no se aíslan Gram negativos o estreptococos en muestras basales, o datos perdidos). En pacientes que

sólo tenían curación clínica en la visita de valoración de curación, la respuesta clínica también se evaluó en la última visita de seguimiento, y se clasificó como cura mantenida, recaída o indeterminada.

Definición de RESPUESTA MICROBIOLOGICA en la visita de valoración de la curación: erradicación (cultivo de secreciones respiratorias inferiores con una reducción ≥ 1 logaritmo en carga bacteriana basal, con un máximo de 10.000 UFC/ml en aspirado traqueal, 1000 en BAL y 100 en cepillo telescópico protegido), erradicación probable – presunta (sin cultivo disponible en paciente con cura clínica), persistencia y persistencia presunta (sin cultivo disponible con fallo clínico de tratamiento).

2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....Sí

- *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?*

Asignación centralizada aleatoria (1:1) a recibir C/T o M; aleatorización en bloques de 4 a través de un sistema de voz interactiva y sistema web de respuesta integrada. Se estratificó por diagnóstico (NAVM o neumonía nosocomial ventilados), edad (menores o ≥ 65 años), con la región geográfica como factor de configuración de los bloques.

Tratamiento añadido con linezolid o una alternativa razonable se permitió hasta que los cultivos extraídos en el momento basal muestran ausencia de crecimiento de *S aureus*. Tratamiento añadido con amikacina 15 mg/kg se permitió durante hasta 72 horas tras la primera dosis del tratamiento asignado en sitios con al menos 15% de aislamientos de *P aeruginosa* R a M (de acuerdo con el antibiograma institucional más reciente). No se permitieron otros antibacterianos a no ser que se documentase fallo clínico, con lo que se interrumpía el fármaco del estudio.

3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?.....Sí

- *¿El seguimiento fue completo?*
- *¿Se interrumpió precozmente el estudio?*
- *¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?*

Se incluyen en el estudio 362 pacientes asignados a CFT/TZB y 364 a MERO. Hubo 6 roturas prematuras del cegamiento en 6 pacientes en cada rama. Pero se hizo seguimiento de todos los enfermos, NO HUBO PÉRDIDAS, para analizar los pacientes al grupo al que fueron aleatoriamente asignados (hacer ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR), como se comprueba en tabla 2. Las cifras de AIT microbiológica son distintas (264 C/T / 247 M), no por pérdidas, sino porque no se aísla germen causal de la neumonía.

Preguntas de detalle

4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?.....Sí

El farmacéutico, externo al desarrollo del estudio, que no podría estar ciego / enmascarado al tratamiento asignado, preparó todas las infusiones y fue responsable del ajuste de dosis en relación con la función renal del paciente. Los investigadores, el personal del estudio, los pacientes y los representantes de los pacientes fueron ciegos al tratamiento asignado hasta que el estudio se completó y la base de datos se bloqueó. Las bolsas de infusión se taparon y tuvieron un aspecto similar para mantener el cegamiento. Se intentó mantener el cegamiento aportando infusiones ciegas (dummy) para que no variara el esquema de administración. Sólo se podía romper el cegamiento si necesidad médica urgente.

5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?.....Sí

- *En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.*

No se exponen las p de significación estadística, pero sí parecen datos similares. Fueron mayoritariamente hombres (72-70%), edad mediana 63-62 años, mediana de peso 80 kg, aclaramiento de creatinina basal ≥ 30 ml/min 94-93% (excluye de entrada pacientes con fallo renal avanzado), 92% ingresados en UCI, mediana de APACHE II 17, SOFA 6,5-6,8, 88-89% con uso previo de antibióticos, CPIS mediano 10, NAVM 70-73% (los restantes son pacientes con NN que se tienen que intubar). 8-7 días de hospitalización, y 5 días de VM antes de entrada en el estudio. 15-11% pacientes con tratamiento antibacteriano previo para un episodio actual de NN. 65% de pacientes con NAVM tuvieron al menos 5 días de VM. 42% C/T y 46% M tuvieron aporte de drogas vasoactivas. Tratamiento añadido para Gram NEG 28% C/T y 31% M. Ausencia de bacteriemia en $> 95\%$ en ambas ramas.

6. ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?.....APARENTEMENTE SÍ

Se extrajo una muestra respiratoria inferior con tinción de Gram como mucho 36 horas antes de la aleatorización: BAL (broncoscópico o no), cepillo bronquial protegido, aspirado traqueal. Si los aislados Gram NEGATIVOS aislados no eran susceptibles a CFT/TZB y MERO, se interrumpió el tratamiento y se inició tratamiento apropiado no incluido en el estudio. Si los aislamientos no eran sensibles a uno de los 2 antibióticos comparados, o no había crecimiento de gérmenes Gram NEGATIVOS, se valoró la continuación del antibiótico en función de la respuesta clínica y los datos de laboratorio. Se definió la sensibilidad de enterobacterias a C/T si CMI ≤ 4 mg/l, y de P aeruginosa y otros gérmenes si CMI ≤ 8 ; la sensibilidad a M se informó según los criterios CLSI.

Se recogieron muestras respiratorias los días 1, 2, 3 y 8, y si estaba indicado, al final del tratamiento y **en la visita de valoración de curación (test of cure: 7-14 días tras el final del tratamiento).**

Valoración clínica de síntomas de neumonía (tos, taquipnea, disnea, escalofríos, dolor pleurítico), temperatura, signos vitales, exploración física focalizada en el aparato respiratorio: diariamente mientras se recibió el tratamiento antibiótico, y visitas al finalizar el tratamiento, día de valoración de la curación, y seguimiento tardío (28-35 días tras finalizar el tratamiento).

42% grupo C/T y 46% grupo M fueron tratados con drogas vasoactivas. 28% C/T y 31% M se les añadió tratamiento añadido frente a Gram negativos. Duración de tratamiento antibiótico fue similar en ambas ramas (media 7,7 días).

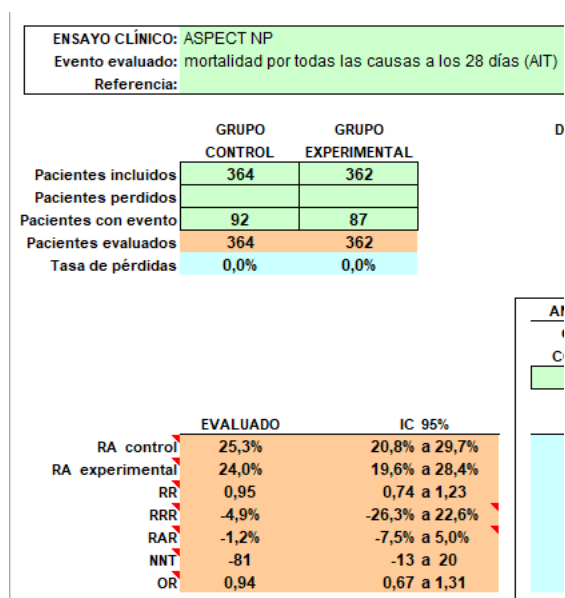
B. ¿Cuáles son los resultados?

7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?

8. ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

* entre enero 2015 y abril 2018 se incluyeron 726 pacientes, 362 C/T y 364 M. 119 hospitales (de los 263 participantes, 144 hospitales no incluyen pacientes), 29 países. MUY BAJA TASA DE INCLUSIÓN.

*Mortalidad por todas las causas a 28 días: 87/362 (24%) CFT/TZB vs 92/364 (25,3%). Diferencia ponderada 1,1 (IC 95% -5,1 a 7,4), se cumple por lo tanto el criterio de no inferioridad.



*se realizan varios análisis de subgrupos: no hay diferencias significativas en los muchos realizados excepto en 2: pacientes con NN que acaban ventilados y pacientes con tratamiento AB previo sin éxito para el actual episodio de NN, el tratamiento con C/T en su estimación por intervalo de confianza no cruza la ausencia

de efecto, “no cruza el cero”, con menor mortalidad con C/T. A VALIDAR ESTE RESULTADO EN OTROS ESTUDIOS POSTERIORES.

*Mortalidad de infecciones por gérmenes BLEE: 18/84 (21%) con C/T vs 21/73 (29%) con M (p ns).

*tampoco diferencia de mortalidad, o no inferior, en mortalidad a los 28 días en población con resultados microbiológicos en AIT: 53/264 (20,1%) vs 63/247 (25,5%)

*tampoco diferencia de mortalidad en la visita test of cure: 54,4% vs 53,3%

*y tampoco diferencia de mortalidad en visita test of cure en población con resultados microbiológicos con AIT: 63,8% vs 64,7%.

*ni tampoco diferencia de erradicación microbiológica en la visita test of cure en pacientes con resultados microbiológicos con AIT: 73,1 vs 68%.

Tampoco hubo diferencias de mortalidad para pacientes con gérmenes que inicialmente eran R a los tratamientos que les habían correspondido.

Las tasas de eventos adversos graves fueron similares en ambos grupos, 11% C/T y 8% M. graves 2%C/T y 1% M, ninguna muerte se consideró relacionada con el tratamiento antibiótico administrado.

C. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

La dosis elevada de betalactámico y la perfusión extendida eran conceptos en 2015 que estaban empezando a usarse. Con el punto de vista de 2022, con lo que sabemos ahora, el comparador óptimo debería haber sido meropenem 2 g en perfusión extendida de 3 horas cada 8 horas.

Pacientes presumiblemente muy seleccionados: bajísima tasa de inclusión (726 pacientes incluidos en 119 hospitales, 144/263 hospitales no incluyeron pacientes).

Los criterios diagnósticos usados, con aspectos clínicos (secreciones, fiebre), Rx y de laboratorio, son similares pero quizá no idénticos a los usados para definir la NAVM en el programa NEUMONÍA ZERO. No tiene en cuenta datos de PaO₂/FiO₂.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

Aparentemente sí. Mortalidad, tasa de curación clínica.

¿Tiene sentido mezclar como población objetivo enfermos con neumonía asociada a VM, y NN que acaban conectados a VM? Quizá no sean exactamente la misma población

Es sorprendente que haya comparado una dosis doble de la previamente aceptada en ficha técnica de C/T (2/1 g) frente a la dosis estándar de M (1 g) y no una dosis doble (2 g); no sabemos cómo habría sido el resultado de la comparación con la dosis comúnmente aceptada de M en UCI en los últimos tiempos (2 g).

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Aparentemente sí. Se trata de un nuevo antibiótico, con un perfil de actividad aparentemente algo mejor frente a patógenos nosocomiales que el clásico meropenem.

¿Precio? Bastante mayor del comparador meropenem, en la actualidad ya genérico.

En nuestro hospital: C/T vial 1/0,5 g 64 euros, la dosis usada es el doble (128 euros) x 3 dosis al día = 384 euros/día

M vial 1 g 4 euros, dosis usada en el trabajo 1 g x 3 dosis al día = 12 euros. Dosis habitual 2 g x 3 dosis, 24 euros.

La no inferioridad del antibiótico no justifica su uso indiscriminado. Su uso empírico dependerá de la “flora habitual” de la UCI o del servicio donde esté ubicado el paciente, pero de entrada la diferencia de precio y la no superioridad no suponen sustituir el nuevo antibiótico (C/T) por el antiguo (M), sino sólo usarlo en determinadas situaciones. En las recomendaciones se indica que C/T podría tener mayor actividad en las infecciones por *P aeruginosa*, y M mayor actividad en enterobacterias, pero los resultados de este trabajo muestran resultados análogos.

Planteamiento de estudios de SUPERIORIDAD: se diseña para demostrar diferencias en el efecto de los tratamientos. Primer paso: rechazar la hipótesis nula (H_0) de que no hay diferencia entre tratamientos para un nivel de significación estadística (p): probabilidad de que la diferencia observada se deba al azar.

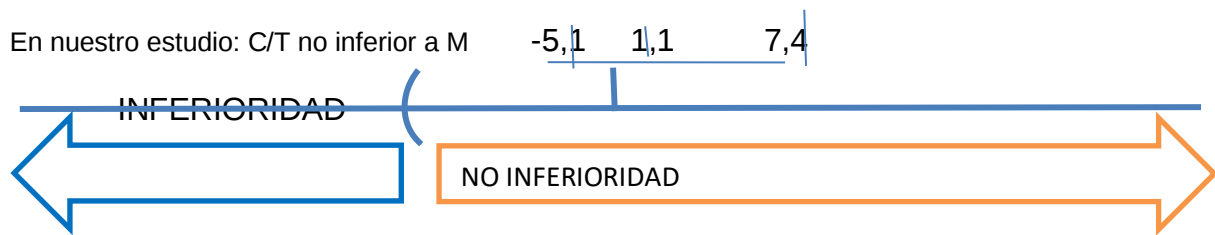
Planteamiento de los estudios de no inferioridad: eje X diferencia Control-Experimental



OBJETIVO A DEMOSTRAR en los estudios de no inferioridad: el tratamiento EXPERIMENTAL no es inferior, no es menos efectivo, que el tratamiento control, dentro de un margen de no inferioridad (delta).

- Si se acepta hipótesis nula (H_0), el tratamiento experimental es INFERIOR (el intervalo de estimación del efecto está totalmente a la izquierda del dato inferior de Delta)

- Si se rechaza H_0 , el efecto del tratamiento experimental es NO INFERIOR; puede ser superior, equivalente o levemente inferior al control activo.



¿En los estudios de no inferioridad parece más indicado el análisis por protocolo (AP) que el análisis por intención de tratar (AIT)?

- El AIT tiene en cuenta los resultados de seguimiento completo de todos los pacientes aleatorizados en el estudio, independientemente de su cumplimiento del tratamiento. Este método puede evitar o disminuir las diferencias de tratamiento idealizadas que pueden surgir bajo una premisa poco real de 100% de cumplimiento. Pero existe el dilema de que se pueda aumentar artificialmente la no inferioridad al diluir verdaderas diferencias del tratamiento.
- El AP se enfoca sólo a pacientes que reciben el tratamiento o hasta el momento en que el cumplimiento cese en cada paciente, para intentar evidenciar diferencias de tratamiento no deseadas. El grupo de pacientes que cumplen con el tratamiento son un grupo selecto que pueden sesgar favorablemente el resultado, muchas veces el no seguimiento puede deberse a la percepción del paciente de que “la terapia no funciona, por lo que dejo de usarla”.

Ambos métodos tienen sus sesgos y son aceptados. Los nuevos estudios de no inferioridad usan ambos tipos de análisis y los comparan; si los resultados son congruentes en AIT y AP, se pueden concluir con mayor respaldo la no inferioridad.

