

Estudio Maggiore. Estudio de seguridad y eficacia de dexametasona frente a ranibizumab en pacientes con edema macular diabético

Maggiore Study. Safety and efficacy study of dexamethasone versus ranibizumab in patients with diabetic macular edema

G. Alonso Egea, L. Distefano, A. Boixadéra Espax

Resumen

El estudio Maggiore es un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado que compara la eficacia y seguridad del tratamiento intravítreo con dexametasona frente a ranibizumab en 363 pacientes con edema macular diabético. Se observa un cambio medio de +4,3 letras en la agudeza visual en el grupo de dexametasona versus +7,6 letras en el grupo de ranibizumab pero se cumple el criterio de no inferioridad (IC 95% -4,74 a -1,88); disminución media en el grosor foveal de 173,9 micras para dexametasona y 163,5 para ranibizumab; y disminución media en el área de fuga macular en la angiografía fluoresceína de 16 mm² para dexametasona y 12 mm² para ranibizumab. El número medio de inyecciones requeridas fue de 2,85 y 8,7 para dexametasona y ranibizumab, respectivamente. Respecto a las complicaciones, se observó un mayor número de efectos adversos oculares en el grupo de dexametasona, relacionados con una mayor proporción de hipertensión ocular y progresión de cataratas en este grupo de tratamiento, similar a otras series publicadas.

Resum

L'estudi Maggiore és un assaig clínic prospectiu i aleatoritzat que compara l'eficàcia i seguretat del tractament intravitri amb dexametasona versus ranibizumab en 363 pacients amb edema macular diabètic. S'observa un canvi mitjà de +4,3 lletres en l'agudeza visual en el grup de dexametasona versus +7,6 lletres en el grup de ranibizumab però es compleix el criteri de no inferioritat (IC 95% -4,74 a -1,88); disminució mitjana en el gruix foveal de 173,9 micres per dexametasona i 163,5 per ranibizumab; i disminució mitjana a l'àrea d'exudació macular en l'angiografia fluoresceïnica de 16 mm² per dexametasona i 12 mm² per ranibizumab. La mitja d'injeccions requerides va ser de 2,85 i 8,7 per dexametasona i ranibizumab, respectivament. Pel que fa a les complicacions, es va observar un major nombre d'efectes adversos ooculars en el grup de la dexametasona, relacionats amb una major proporció hipertensió ocular i progresió de cataractes en aquest grup de tractament, similar a altres sèries publicades.

Abstract

The Maggiore study is a prospective, randomized clinical trial comparing the efficacy and safety of intravitreal injections of dexamethasone versus ranibizumab in 363 patients with diabetic macular edema. The data indicate a mean change of +4.3 letters in visual acuity in the dexamethasone group versus +7.6 letters in the ranibizumab group fulfilling the no inferiority criteria (IC 95% -4.74 to -1.88), a mean decrease in foveal thickness of 173.9 microns for dexamethasone and 163.5 for ranibizumab, and an average decrease in the area of macular leakage in fluorescein angiography of 16 mm² for dexamethasone and 12 mm² for ranibizumab. Mean number of injections was 2.85 and 8.7 for dexamethasone and ranibizumab, respectively. Regarding complications, a greater number of ocular adverse effects was observed in the dexamethasone group, related to a higher proportion of ocular hypertension and cataract progression in this treatment group, similar to other published series.

7.4.1. Estudio Maggiore. Estudio de seguridad y eficacia de dexametasona frente a ranibizumab en pacientes con edema macular diabético

Maggiore Study. Safety and efficacy study of dexamethasone versus ranibizumab in patients with diabetic macular edema

G. Alonso Egea¹, L. Distefano², A. Boixaderra Espax²

¹Médico residente de Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona. ²Médico adjunto de Oftalmología. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitari Vall d'Hebrón. Barcelona.

Correspondencia:

Laura Distefano

E-mail: laura.distefano@outlook.com

Introducción

Maggiore es un ensayo clínico prospectivo diseñado con el objetivo de comparar tanto la eficacia como la seguridad del tratamiento intravítreo con dexametasona frente a ranibizumab en pacientes con edema macular diabético¹.

Diseño

Se trata de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, simple ciego, de grupos paralelos y con un seguimiento de 12 meses. El estudio ha sido financiado por Allergan.

El objetivo de este ensayo clínico fue evaluar la no inferioridad del implante intravítreo de liberación retardada de dexametasona 700 µg (Ozurdex®) frente a la inyección intravítreos de ranibizumab 0,5 mg (Lucentis®) en pacientes afectos de edema macular diabético.

Se incluyeron en el estudio pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de diabetes tipo 1 o 2 indistintamente, que presentaban edema macular diabético y una agudeza visual entre 20/200 y 20/40 en la escala Snellen en el ojo de estudio. Solamente se incluyó un ojo por paciente.

Se establecieron como criterios principales de exclusión una hemoglobina glicosilada mayor a 12%, cualquier cirugía sobre el ojo de estudio en los 3 meses previos a la inclusión, el uso de Ozurdex® en los 9 meses previos, el uso de terapia contra el factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) en los 3 meses previos en caso de administración intraocular y 6 meses en caso de uso sistémico, el diagnóstico de cualquier tipo de infección o inflamación ocular activas, y el diagnóstico de glaucoma.

Se incluyeron 363 pacientes y se aleatorizaron 1:1, con 181 en el grupo de tratamiento con dexametasona y 182 en el de ranibizumab. El grupo de tratamiento con dexametasona recibió las

inyecciones el día 1, el mes 5 y el mes 10. El grupo con ranibizumab recibió una inyección inicial el día 1, seguida de nuevas inyecciones según pauta *Pro Re Nata* (PRN) cada mes.

La variable principal del estudio fue el cambio en la media de mejor agudeza visual corregida en cada grupo de estudio desde el punto de partida hasta el mes 12. Las variables secundarias establecidas fueron: el cambio en el grosor foveal central, en el área total de fuga en la angiografía y en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) desde la visita inicial, y la mejoría mayor o igual a 15 letras desde la visita basal.

Resultados

El total de pacientes que completaron el tratamiento fue de 165 en el grupo con dexametasona y de 166 en el grupo con Lucentis®. La causa más frecuente de abandono del estudio fueron los efectos adversos no oculares, aunque no se consideraron relacionados con el tratamiento.

Las características basales demográficas y patológicas fueron similares entre grupos. El total de los pacientes presentó una media de HbA1c de 7,58%, con una duración media del edema macular de 33 meses. Cerca de la mitad de los pacientes había recibido tratamiento previo (44%), mientras que un 68% de ellos era fáquico.

El tratamiento con láser focal estaba permitido a partir del segundo mes si el paciente había perdido 10 o más letras debido a un edema persistente, y fue realizado en 10% y 2% de los pacientes tratados con dexametasona y ranibizumab, respectivamente. El número medio de inyecciones recibidas fue de 2,85 para el grupo de dexametasona y 8,7 para el de ranibizumab.

El cambio en la media de mejor agudeza visual fue +4,3 letras en el grupo con Ozurdex® y +7,6 en el grupo con Lucentis®, con un IC 95% de -4,74 a -1,88. Ya que el límite predefinido de relevancia clínica fue establecido en 5 letras, se demostró la no inferioridad del implante de dexametasona frente a ranibizumab. Esta diferencia fue mayor en los pacientes fáquicos. El cambio en la media del grosor foveal fue -173,9 micras en el grupo con Ozurdex® y -163,5 micras en el grupo con Lucentis®; a los 12 meses, sin relevancia estadística. El cambio en la media de área total de fuga macular fue -16,1 mm² en el grupo con Ozurdex® y -12 mm² en el grupo con Lucentis®. Los pacientes tratados con dexametasona que

mejoraron 15 o más letras respecto a la MAVC basal lo hicieron generalmente dentro de los primeros 4 meses de seguimiento.

En referencia a los efectos adversos serios relacionados al tratamiento, se reportaron un glaucoma de ángulo abierto, dos hipertensiones oculares y una endoftalmitis en el grupo con Ozurdex®, mientras que en el grupo con Lucentis® se observaron una coroiditis, una endoftalmitis, un accidente cerebrovascular y un accidente isquémico transitorio. El porcentaje de cataratas e hipertensión ocular observados en la muestra fue 3,5 y 6 veces mayor en el grupo de Ozurdex® con respecto al grupo de Lucentis®. Recibieron tratamiento hipotensor 39,2% de los pacientes tratados con dexametasona pero, en general, para el cuarto mes pos inyección la presión se había normalizado.

Discusión

El estudio Maggiore demuestra la no inferioridad de Ozurdex®, con un tercio del número medio de inyecciones en comparación con Lucentis® en cuanto a la variable principal: la media de ganancia de agudeza visual a 12 meses. En estudios no comparativos previos se predefine como clínicamente significativa una diferencia de agudeza visual superior a 5 letras^{2,3}. En el presente estudio, el límite inferior del intervalo de confianza (-4,74 letras) se encuentra dentro de este margen de 5 letras de no inferioridad relevante clínicamente. Sin embargo, el análisis del cambio medio de MAVC desde la visita basal y el porcentaje de pacientes con una ganancia mayor o igual a 15 letras favorece a ranibizumab en varias visitas a partir del tercer mes, en parte por el desarrollo de cataratas en los pacientes fáquicos.

En lo que respecta al grosor foveal, el estudio Maggiore observa en su muestra una reducción mayor con dexametasona, con 10,4 micras de diferencia, sin significancia estadística. Dadas las medias de grosor macular central iniciales (superiores a 450 micras), un cambio de 10 micras con un fármaco respecto a otro no sería aparentemente remarcable (representaría menos de un 2,2% del grosor total).

En la tercera variable del estudio, la media de área total de fuga macular, las observaciones favorecen a dexametasona con 4,1 mm² más de reducción de fuga ($p<0,001$). En este caso parece que la diferencia adicional que proporciona la dexametasona (4,1 mm²) tiene mucho más peso en relación a la reducción total que propor-

ciona ranibizumab (12 mm^2), superior a un 33% más de reducción. Sin embargo, debería plantearse la relevancia de este resultado en cuanto a su relación con la mejoría clínica y, sobre todo, con su aplicabilidad en la práctica clínica diaria. No se especifica el software utilizado para la cuantificación de esta variable.

Finalmente, teniendo en cuenta los efectos adversos, observamos algunas diferencias entre los dos grupos. Si observamos primero los efectos adversos oculares, el desarrollo de hipertensión ocular y la progresión de catarata se vuelven a manifestar en el grupo de dexametasona en proporciones similares a estudios previos. La aparición de endoftalmitis es de un caso en cada grupo, sin diferencia estadística.

En cuanto a los efectos adversos sistémicos, se observan en proporciones similares eventos cardíacos en ambos grupos. Adicionalmente, cabe destacar que los efectos adversos sistémicos, por ser poco frecuentes, requieren un gran número de casos para manifestarse y poder extrapolalar cálculos de forma adecuada. En el caso de este estudio, el número de casos no es suficiente como para sacar conclusiones en cuanto a dichos efectos adversos.

Conclusiones

A 12 meses, el implante de dexametasona a intervalos de 5 meses cumple el criterio de no inferioridad respecto a ranibizumab, con el tercio de inyecciones requeridas, además de una mejoría del grosor foveal y la fuga de contraste. En cuanto a los efectos adversos, se observó un mayor número de efectos adversos oculares en el grupo de dexametasona, a expensas de un mayor número de hipertensiones oculares y cataratas.

Bibliografía

1. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016 Sep 8 [Epub ahead of print].
2. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011; 346:1897-908.
3. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM et al, Writing committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2015;314:2137-46.