Candesartan non rallenta la progressione della retinopatia diabetica

Data 17 ottobre 2008
Categoria metabolismo

La terapia con candesartan in pazienti con retinopatia diabetica non rallenta la progressione della retinopatia ed è incerto che ne riduca l'insorgenza nei casi che ne sono privi prima di iniziare il trattamento.

Tre studi pubblicati in due articoli del Lancet non mostrano il raggiungimento di alcun end point primario prespecificato. Non ci sono dunque prove che l'aggiunta di candesartan in pazienti con diabete di tipo 1 o 2, indipendentemente dalla presenza di ipertensione, riduca la progressione della retinopatia.

Nel primo studio il Dr Nish Chaturvedi (Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK) e colleghi del programma **DIRECT Programme (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials)** hanno valutato gli effetti del candesartan in diabetici di tipo I, normotesi e normoalbuminurici, **senza retinopatia (DIRECT-Prevent 1, n=1421) e con presistente retinopatia al basale (DIRECT-Protect 1, n=1905)** .

I Pazienti sono stati randomizzati a Candesartan 16 mg/die o placebo nel primo mese, successivamente la dose è stata aumentata a 32 mg/die.

End points principali erano nel primo studio l'incidenza e nel secondo la progressione della retinopatia, definiti rispettivamente come la presenza di almeno due stadi o l'aumento di almeno 3 stadi della scala **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)** .

Nello studio DIRECT-Prevent 1, l'end point principale, ossia l'incidenza di retinopatia, è stata osservata in 178 pazienti (25%) del gruppo candesartan vs 217 (31%) di quello placebo, con una differenza non statisticamente significativa(hazard ratio 0.82, p=0.0508).

Nel DIRECT-Protect 1, l'end point principale, ossia la progressione della retinopatia, definita in base ai criteri sopraspecificati, è stata osservata in 127 (13%) dei pazienti trattati con candesartan ed in 124 (13%) di quelli randomizzati a placebo (differenza non significativa).

I ricercatori concludono che sebbene il candesartan riduca l'incidenza di retinopatia, non è stata osservato alcun effetto sulla progressione allorquando la retinopatia sia già presente.

Il secondo lavoro si riferisce al terzo studio tra quelli citati all'inizio del presente articolo, ossia quello effettuato nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, **DIRECT-Protect2** .

Lo studio è stato pubblicato da Anne Katrin Sjølie (Odense University Hospital, Danimarca) ed altri colleghi partecipanti al DIRECT Programme Study Group.

L'obiettivo primario dello studio era di valutare se candesartan potesse rallentare la progressione della retinopatia diabetica e quello secondario se potesse indurre la regressione della retinopatia in 1905 diabetici di tipo 2 normoalbuminurici sia normotesi che moderatamente ipertesi, randomizzati allo stesso schema (candesartan 16 mg/die il primo mese e poi 32 mg/die o placebo) terapeutico degli studi già citati. Il follow-up è stato di 4 anni.

Il Candesartan è risultato associato ad una riduzione non significativa della progressione della retinopatia del 13%, hazard ratio 0,87, 95% CI 0,70–1,08, p=0,20).

L'end point secondario, ossia la regressione della retinopatia, è stata osservata in una percentuale maggiore del 34% (1,34, 1,08–1,68, p=0009) nel gruppo candesartan rispetto a quanto osservato in quello placebo.Questi risultati non sono risultati influenzati dai cambiamenti della pressione o dei fattori confondenti.

Una sorta di variazione "globale" verso una retinopatia di minore gravità è stata osservata alla fine dello studio nel gruppo candesartan rispetto a quello placebo (odds 1,17, 95% CI 1,05–1,30, p=0,003). Non è stata rilevata alcuna differenza significativa nella frequenza degli eventi avversi tra i due gruppi.

Gli autori concludono che il trattamento con candesartan nei diabetici tipo 2 con retinopatia moderata o lieve possa indurre un miglioramento della retinopatia.

Fonte

1) Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression

(DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomized, placebo-controlled trials. Lancet 2008; DOI:10.1016/SO140-6736(08)61412-9.

2) Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2008; DOI:10.1016/SO140-6736(08)61411-7.

3) Mitchell P and Wong TY. DIRECT new treatments for diabetic retinopathy. Lancet 2008; DOI:10.1016/SO140-6736(08)61413-0.

Commento di Luca Puccetti

La retinopatia diabetica è una condizione multifattoriale su cui agiscono fattori in parte noti ed in parte sconosciuti.

Fino ad oggi un solo piccolo studio, non pubblicato, aveva dimostrato l' effetto di un farmaco nella retinopatia diabetica. Si tratta dello **studioEUCLID** sul lisinopril nel diabete tipo 1, studio che è stato alla base del razionale dell'intero programma DIRECT e che aveva mostrato un effetto positivo sulla progressione della retinopatia in un arco temporale di 2 anni. Tuttavia in questo caso si trattava di pazienti con ipertensione, lo studio era un'analisi secondaria e c'erano differenze per quanto concerne la glicemia presente al basale nei due gruppi oggetto di indagine.

Nel programma DIRECT 1 i pazienti invece erano normotesi e dunque è difficile comparare i 2 studi, sia come disegno che come tipologia dei pazienti arruolati.

Negli studi UKPDS e ABCD trial non è stata osservata alcuna superiorità degli ACE inibitori rispetto agli altri antipertensivi per quanto concerne la retinopatia diabetica. Nello studio ADVANCE il miglior controllo della pressione osservato con la somministrazione aggiuntiva dell'associazione perindopril-indapamide non si è tradotto in un effetto positivo sulla retinopatia.

Pur considerando l'assenza di risultati negli studi precedenti, non possiamo condividere il pur cauto entusiasmo di alcuni degli autori degli studi ivi recensiti e neppure concordare con quanto affermato in alcune delle conclusioni. Non possono essere infatti analisi non prespecificate, realizzate con lo scopo di trovare comunque qualcosa di positivo rispetto a quanto non emerso dai risultati delle analisi primarie predefinite, e neppure analisi post hoc o per sottogruppi a cambiare l'essenza dei risultati.

> Nessuno dei 3 studi ha raggiunto l'end point principale predefinito. Come già ricordato molte volte, lo studio viene tarato come potenza, come criteri di arruolamento, di conduzione, di timing e di follow-up sull'end point principale. Altre valutazioni possono essere interessanti speculazioni, ma vanno considerate come mere ipotesi da valutare con altri studi disegnati ad hoc.
>
> Pertanto, contrariamente da quanto affermato da alcuni degli autori, la terapia con candesartan, al pari di qualsiasi altro farmaco finora testato, non ha fornito prove formali di superiorità rispetto a placebo di un qualche effetto statisticamente significativo sulla retinopatia diabetica già in atto, sia nei pazienti con diabete di tipo I che in quelli di tipo 2. C'è una debole evidenza, basata non su end point primario e che sfiora la significatività statistica, che una terapia instaurata prima che la retinopatia si manifesti possa prevenirne l'insorgenza su un range temporale di medio periodo.

Ovviamente lo studio ha un follow-up di 4 anni che sono molti, ma sempre pochi in riferimento ad una malattia come qualla diabetica, per cui questi risultati potrebbero essere diversi se il follow-up fosse stato protratto più a lungo.

Inoltre è sempre difficile standardizzare e correggere per i molti confounders, specialmente in una patologia multifattoriale le cui cause ed i cui effettori sono solo parzialmente noti e interagenti tra loro e che spesso entra in comorbidità con altre condizioni associabili alla retinopatia come la nefropatia e l'ipertensione.