Candesartan nella retinopatia diabetica.

Data 10 luglio 2009
Categoria metabolismo

Il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza, ma non la progressione, di retinopatia nei pazienti con diabete di tipo 1. Nei pazienti con diabete di tipo 2, il farmaco può indurre un miglioramento della retinopatia lieve–moderata.

Il programma DIRECT (J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2002; 3: 255-61; J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2005; 6: 25-32) consiste in tre studi clinici separati, multicentrici (309 centri di 30 Paesi quali Russia, Europa tra cui l'Italia, Sud Africa, Israele, Canada e Oceania), randomizzati, in doppio cieco vs placebo, disegnati per valutare se il candesartan riduce l'incidenza (DIRECT-Prevent 1) o la progressione (DIRECT-Protect 1) di retinopatia in pazienti con diabete di tipo 1 e la progressione e la regressione di retinopatia nei pazienti con diabete di tipo 2 (DIRECT-Protect 2).
Sono stati arruolati, tra agosto 2001 e marzo 2008, 5231 pazienti di ambo i sessi con diabete di tipo 1 (DIRECT-Prevent 1 e DIRECT- Protect 1; età alla diagnosi <36 anni e uso continuativo di insulina entro 1 anno dalla diagnosi; n=3326) o diabete di tipo 2 (DIRECT-Protect 2; età all'insorgenza =36 anni e senza necessità di trattamento continuativo con insulina nel primo anno dalla diagnosi; n=1905, età compresa tra 37 e 75 anni e durata di diabete 1-20 anni); normoalbuminurici (velocità di escrezione dell'albumina <20 µg/min, almeno in una delle due raccolte notturne di urina) e normotensivi (valori di pressione sanguigna =130/85 mmHg), o, per il solo DIRECT-Protect 2, in trattamento con antipertensivi (ß-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti; n=1180), ad eccezione degli inibitori del sistema renina-angiotensina, e con valori di pressione sanguigna =160/90 mmHg. Inoltre, i pazienti del DIRECT-Protect 2 dovevano avere una retinopatia diabetica non proliferativa da lieve a moderatamente grave, punteggio della scala utilizzata nell'Early Treatment Diabetic Rethinopaty Study (ETDRS-Oftalmology 1991; 98: 786-806; Oftalmology 1991; 98: 823-33) compreso tra 20/10 e 47/27. Criteri di esclusione sono stati: condizioni oculari che precludessero l'acquisizione di fotografie della retina analizzabili (es. cataratte dense e glaucoma ad angolo aperto o chiuso); malattie cardiache da valvole stenotiche; storia di infarto del miocardio; ictus; gravidanza o allattamento; insufficienza renale (creatinina serica >=110 µmol/L nelle donne e >=130 µmol/L negli uomini). Nello studio DIRECT-Protect 2 sono stati esclusi anche i pazienti con edema maculare e retinopatia proliferativa. I pazienti con diabete di tipo 1 con retinopatia sono stati assegnati al DIRECT- Protect 1 (n=1905; età 18-55; diabete da 1 a 20 anni; valore di ETDRS 20/10-47/47), gli altri al DIRECT-Prevent 1 (n=1421; età 18-50; diabete da 1 a 15 anni; valore di ETDRS 10/10).

I pazienti di tutti e 3 gli studi sono stati randomizzati a placebo (n=710 DIRECT-Prevent 1; n=954 DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2) o a candesartan 16 mg 1 volta/die (n=711 DIRECT-Prevent 1; n=951 DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2); dopo 1 mese di trattamento la dose è stata raddoppiata ad una singola di 32 mg/die (n=533, 752, 818 per DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2, rispettivamente). Durante lo studio poteva essere effettuato un aggiustamento posologico a 16 mg o 8 mg.
Gli end point primari sono stati l'incidenza (DIRECT-Prevent 1), definita come variazione di almeno due livelli della scala ETDRS (almeno un livello per entrambi gli occhi o due livelli in un occhio e nessuna variazione nell'altro) e la progressione (DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2), variazione di almeno tre livelli della scala ETDRS (almeno due livelli in un occhio e uno nell'altro o tre livelli in un occhio e nessun cambiamento nell'altro) della retinopatia diabetica.
Gli end point secondari, valutati per DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2, sono stati la progressione a retinopatia diabetica proliferativa e/o lo sviluppo di edema maculare clinicamente significativo; inoltre, per DIRECT-Protect 2, è stata valutata la regressione della retinopatia (riduzione di almeno tre o più livelli della scala ETDRS dal basale al follow-up o di almeno due livelli in due visite consecutive). Un ulteriore outcome predefinito è stato la variazione globale del livello di retinopatia dal basale all'ultima visita. La durata del follow-up, fissata ad almeno 4 anni, è stata in media 4,8 anni per DIRECT-Protect 1 e 4,7 anni per gli altri due studi.

L'incidenza di retinopatia è stata del 25% (n=178) nel gruppo candesartan e del 31% (n=217) in quello placebo, con conseguente riduzione del rischio relativo del 18% nei trattati con candesartan (HR 0,82; 95% CI, 0,67-1,00; p=0,0508). I risultati dell'analisi post-hoc, condotta per valutare l'incidenza definita come variazione di tre o più livelli dal basale, hanno rilevato valori di HR di 0,65 (95% CI, 0,48-0,87; p=0,0034) attenuati, ma ancora significativi, dopo l'aggiustamento per le caratteristiche di base (HR 0,71; 95% CI, 0,53-0,95; p=0,046). La progressione della retinopatia si è verificata nel 13% dei pazienti per entrambi i gruppi (127 vs 124 rispettivamente per candesartan e placebo; HR 1,02; 95% CI, 0,80-1,31; p=0,85) per DIRECT-Protect 1, e nel 17% (n=161) dei trattati con candesartan vs il 19% (n=182) di quelli con placebo (HR 0,87, 95% CI, 0,70-1,08; p=0,20) per DIRECT-Protect 2.
Il raggiungimento degli end point secondari comuni è stato simile nei due gruppi sia per DIRECT-Protect 1 (n=110, 12% candesartan vs n=107, 11% placebo) che per DIRECT-Protect 2 (n=192, 20% candesartan vs n=193, 20% placebo).
Per quanto riguarda i livelli di ETDRS, è stato più probabile un loro miglioramento nel gruppo candesartan per tutti e 3 gli studi (odds 1,16; 95% CI, 1,05-1,30; p=0,0048, odds 1,12; 95% CI, 1,01-1,25; p=0,0264, e odds 1,17; 95% CI, 1,05-1,30; p=0,003 per DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 e DIRECT-Protect 2, rispettivamente).
La regressione della retinopatia, valutata per il solo DIRECT-Protect 2, si è verificata nel 19% (n=180) del gruppo candesartan vs il 14% (n=136) di quello placebo, con un incremento pari al 34% (p=0,009) in seguito a trattamento attivo. L'effetto del trattamento è stato significativo nei pazienti con retinopatia lieve, ma non in quelli con retinopatia da moderata a moderatamente severa (p=0,064). Gli eventi avversi sono stati simili nei due gruppi. I più comuni sono stati nasofaringiti, ipoglicemia, ipotensione e cefalea nel DIRECT-Prevent 1 e nel DIRECT-Protect 1; ipertensione, cefalea,

influenza e dolore agli arti nel DIRECT-Protect 2.

Gli autori affermano che lo studio non ha raggiunto la potenza sufficiente perché il raggiungimento degli end point primari sia accettato come indicazione. Inoltre, non è stato in grado di identificare il meccanismo con cui i sartani possono influenzare la regressione della retinopatia diabetica. L'effetto potrebbe in parte essere dovuto alla riduzione del processo essudativo che si verifica nello stadio precoce della retinopatia, indicando così che il trattamento con sartani è più efficace negli stadi precoci della malattia.

Il candesartan si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza, ma non la progressione, di retinopatia nei pazienti con diabete di tipo 1. Nei pazienti con diabete di tipo 2, il farmaco può indurre un miglioramento della retinopatia lieve–moderata.
In conclusione, gli autori sostengono che l'uso dei sartani dovrebbe essere preso in considerazione per il trattamento di pazienti con una glicemia difficile da controllare e, più generalmente, in quelli ad alto rischio di complicanze vascolari. Tuttavia, sarebbe necessario effettuare studi a più lungo termine in pazienti con malattie vascolari più gravi per determinare l'effetto dei sartani nel diabete.

Commento

L'editoriale di accompagnamento, sottolinea che la retinopatia è anche un marker di più diffusa patologia sistemica micro- e macrovascolare, inclusi ictus, coronaropatia e insufficienza cardiaca; inoltre, il controllo sistemico della glicemia e della pressione sanguigna potrebbe portare ad un maggior beneficio a lungo termine, riducendo la morbilità della retinopatia diabetica per entrambi i tipi di diabete.
Infine, gli editorialisti evidenziano che i 3 studi DIRECT suggeriscono un effetto benefico globale del candesartan nel ridurre la retinopatia nel diabete di tipo 1 e 2, anche se non è stato raggiunto nessun end point primario predefinito, sottolineando che il messaggio principale è che solo la retinopatia allo stadio iniziale può trarre un potenziale miglioramento dal trattamento con candesartan.

Conflitto di interesse

Lo studio è stato finanziato da AstraZeneca e Takeda.

Dottoresse Arianna Carolina Rosa e Elisa Benetti

Riferimentibibliografici

Chaturvedi N et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. Lancet 2008; 372: 1394-402.

Sjiolie AK et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1385-93.
Mitchell P, Wong TY. DIRECT new treatments for diabetic retinopathy. Lancet 2008; 372: 1361-3.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]