

Effect van candesartan op diabetische retinopathie

- **Klinische vraag** Kan candesartan de progressie vertragen en de regressie bevorderen van type 2-diabetesgerelateerde retinopathie?
- **Achtergrond** Wanneer de diagnose van type 2-diabetes gesteld wordt, heeft 40% van de patiënten reeds een zekere mate van retinopathie en nog eens 22% zal retinopathie ontwikkelen in de loop van de zes volgende jaren. Strikte glykemie- en bloeddrukcontrole en laserfotocoagulatie van bepaalde letsels kunnen de progressie van de aandoening vertragen. In tegenstelling tot hun effect op nefropathie en cardiovasculaire preventie is het effect van remmers van het renine-angiotensinesysteem op retinopathie nog niet gekend.

Analyse
P. Chevalier

Referentie
Sjøløe AK, Klein R, Porta M, et al; DIRECT Programme Study Group. 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.

Bestudeerde populatie

- 1905 personen van 37 tot 75 jaar met type 2-diabetes sedert één tot twintig jaar
- inclusiecriteria: leeftijd bij ontstaan van diabetes \geq 36 jaar, geen continue insulinebehandeling nodig binnen het jaar na de diagnose, normale bloeddruk of \leq 160/90 mmHg onder antihypertensiva, milde tot matig ernstige retinopathie op basis van de **Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Scale (ETDRS)**
- exclusiecriteria: oogaandoeningen die retinafotografie onmogelijk maken, ernstig maculair oedeem of proliferatieve retinopathie, valvulaire aortastenose, recent CVA of recent myocardinfarct, nierinsufficiëntie, zwangerschap, borstvoeding.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter (309), multinationale studie
- derde deel van de drieledige DIRECT-studie (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials): preventie van retinopathie bij type 1-diabetici (DIRECT-Prevent 1), progressie van retinopathie bij type 1-diabetici (DIRECT-Protect 1), progressie van retinopathie bij type 2-diabetici (DIRECT-Protect 2)
- randomisatie: candesartan 16 mg per dag, na één maand 32 mg per dag (ook dosisvermindering tot 8 mg per dag was mogelijk) (n=951) versus placebo (n=954)
- opvolging om de zes maanden (bloeddruk, ongewenste effecten) en eenmaal per jaar (andere onderzoeken) gedurende minstens vier jaar (gemiddelde opvolging van 4,7 jaar)
- bilaterale retinafotografie na zes maanden, na één jaar en vervolgens om het jaar
- analyse volgens **intention to treat**.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: progressie (met tijdsinterval) van de retinopathie (= verergering van minstens twee graden op de ETDRS voor beide ogen); verandering in graad van retinopathie (verschil tussen begin en einde van de studie)
- secundaire uitkomstmaten: regressie van de retinopathie (= verbetering van minstens drie graden op de ETDRS voor beide ogen), optreden van proliferatieve retinopathie, klinisch ernstig maculair oedeem.

Resultaten

- 15 en 16% van de patiënten stopte de behandeling
- primaire uitkomstmaat (progressie): 161 patiënten (17%) met candesartan versus 182 (19%) met placebo: **HR 0,87** (95% **BI** van 0,70 tot 1,08; $p=0,20$)
- secundaire uitkomstmaat (regressie): 180 patiënten (19%) met candesartan versus 136 (14%) met placebo: **HR 1,34** (95% **BI** van 1,08 tot 1,68; $p=0,009$); meer verbetering van retinopathie met candesartan op het einde van de studie: **OR 1,17** (95% **BI** van 1,05 tot 1,30; $p=0,003$)
- resultaten wijzigen niet na correctie voor de initiële risicofactoren en de verandering in bloeddrukwaarden tijdens de studie (gemiddeld 4,3 mmHg systolisch en 2,5 mmHg diastolisch minder met candesartan dan met placebo op het einde van de studie)
- geen significant verschil in het optreden van proliferatieve retinopathie of belangrijk maculair oedeem.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat candesartan bij patiënten met type-2 diabetesgerelateerde milde tot matige retinopathie de retinopathie kan verbeteren.

Financiering: AstraZeneca en Takeda die de statistische analyses deden.

Belangenvermenging: van AstraZeneca en Takeda ontvingen alle auteurs vergoedingen voor verplaatsingskosten en 'consultancy', drie eveneens voor hun functie als coördinator en vijf voor wetenschappelijke presentaties.

1. Lemiengre M, van Driel M. Marketing van primaire en secundaire eindpunten. [Editoriaal] *Minerva* 2006;5(5):69.
2. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, et al; UK Prospective Diabetes Study Group. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004;122:1631-40.

3. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int* 2002; 61:1086-97.
4. Mohamed O, Cillies MC, Wong TY. Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA* 2007;298:902-16.

Methodologische beschouwingen

Pluspunten van deze studie zijn de centrale randomisatieprocedure en het geheimhouden van de toewijzing aan een onderzoeksgroep ('concealment of allocation'). Retinopathie werd, onafhankelijk van de onderzoekers, zorgvuldig geëvalueerd via fotografie door twee teams van twee experts. Voor de bloeddrukmeting moest eenzelfde type bloeddrukmeter gebruikt worden. Omdat glykemiecontrole de resultaten kon beïnvloeden, analyseerden de onderzoekers de evolutie van deze parameter. Ze stelden vast dat de glykemiecontrole (HbA1c) stabiel bleef en dat de gemiddelde waarde tussen beide groepen niet verschilde.

Deze studie heeft ook enkele minpunten. De evolutie van de graad van retinopathie tijdens de studie (zonder een vastgelegde drempel van drie graden), een uitkomstmaat in het voordeel van candesartan, krijgt het etiket van 'additional prespecified outcome measure'. Strikt genomen gaat het hier noch over een primaire, noch over een secundaire uitkomstmaat. Merkwaardig genoeg excludeert het protocol geen co-behandelingen met remmers van het renine-angiotensinesysteem. Het aantal patiënten dat deze geneesmiddelen neemt verschilt significant: 21% in de candesartan-groep en 28% in de placebogroep ($p < 0,0001$). Ook al was het mogelijk om de dosis van de studiemedicatie te verminderen, toch moeten we rekening houden met het feit dat de associatie van een ACE-inhibitor aan een sartaan een niet verwaarloosbaar risico van bijkomende ongewenste effecten heeft. Tot slot moest de studie een jaar verlengd worden om voldoende power te hebben, aangezien het aantal gebeurtenissen geringer was dan initieel geschat.

Resultaten in perspectief

Deze studie toont aan dat candesartan geen effect heeft op de primaire uitkomstmaat (progressie van retinopathie met minstens drie graden). De onderzoekers hadden nochtans voor hun steekproefberekening geschat dat ze met een power van 80% een reductie van 27% zouden kunnen aantonen (zonder evenwel de bron van hun inschatting te vermelden). Voor de regressie van retinopathie is er wel een gunstig effect vastgesteld, maar dit is een secundaire uitkomstmaat met alleen een hypothesevormende waarde¹. Bij hun resultaten geven de auteurs aan dat de initiële HbA1c-waarde en de initiële graad van retinopathie de progressie van retinopathie beïnvloeden. Voor HbA1c worden echter geen cijfers vermeld. Wat de evolutie van retinopathie betreft, is er een significant effect in geval van milde retinopathie (score van 35) met een NNT van 21 over 4,7 jaar (zonder het betrouwbaarheidsinterval te vermelden). Er is echter geen effect in geval van matige tot ernstige retinopathie. Er is evenmin een bewezen effect op het vlak van de preventie van proliferatieve retinopathie of van ernstig maculair oedeem (vastgesteld bij één vijfde van de deelnemers), wat de beperkte relevantie van de winst extra beklemt. Op het vlak van ongewenste effecten is er geen verschil, niettegenstaande candesartan vaak geassocieerd werd met een ACE-inhibitor.

In de UKPDS 69-studie had bloeddrukcontrole geen positief effect na 1,5 jaar op de progressie van retinopathie (drempel van twee graden op de ETDRS-score), maar wel na 4,5 jaar². In de ABCD-studie wou men een daling van de bloeddruk bekomen bij initieel normotensieve patiënten (80-89 mmHg diastolisch)³. De systolische bloeddruk daalde met 11 mmHg (tegenover 4,3 in de DIRECT-Protect 2-studie) en het aantal gevallen van retinopathie (drempel van twee graden op de ETDRS-score) met 12% (tegenover 2% in de DIRECT-Protect 2-studie). Zich vooral basierend op de resultaten van de UKPDS-studie besluiten de auteurs van een systematisch literatuuroverzicht (zonder meta-analyse) dat een strikte bloeddrukcontrole effectief is bij hypertensieve diabetespatiënten, zowel op het vlak van optreden als van progressie van diabetische retinopathie⁴. De resultaten van de DIRECT-studies openen opnieuw de discussie over de plaats van bloeddrukcontrole ten opzichte van andere behandelingen. De auteurs zijn zich hiervan bewust, maar vermelden er meteen bij dat, niettegenstaande er geen verschil is in de resultaten bij correctie voor bloeddrukwaarden, de in rust gemeten bloeddrukwaarden een slechte weergave zijn van de 24-uurswaarden. Het is volgens hen dus niet mogelijk om uit te sluiten dat het antihypertensieve effect van candesartan geen invloed heeft op de retinopathie.

Voor de praktijk

Slechts weinig studies onderzochten het effect van een medicamenteuze behandeling met antihypertensiva om de progressie van retinopathie te vertragen of zelfs om een regressie van de letsels te bekomen bij type 2-diabetici. Een gunstig effect van het verlagen van de bloeddrukwaarden kon hierbij aangetoond worden. De bedoeling van deze studie met candesartan was niet om de bloeddruk te doen dalen. De lichte daling die werd vastgesteld was trouwens geringer dan in de voorgaande studies. Voor de gekozen primaire uitkomstmaat kon deze studie geen winst aantonen (progressie van retinopathie van minstens drie graden op de ETDRS-score), maar wel op het secundaire eindpunt (regressie) wat nog moet bevestigd worden door andere studies. De discussie over de rol van het bloeddrukverlagende effect van antihypertensiva op progressie en regressie van retinopathie (met een bewezen effect voor enkele³ en een potentieel effect voor candesartan) blijft open.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat candesartan 32 mg per dag in vergelijking met placebo niet leidt tot minder progressie van retinopathie bij type 2-diabetes.