

Sử dụng thuốc uống cho bệnh võng mạc do đái tháo đường

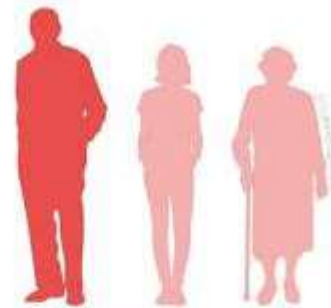


Sự thường gặp của bệnh võng mạc do đái tháo đường

Trên thế giới có khoảng 22,27% người đái tháo đường bị bệnh võng mạc,



Có 1/3 số người đái tháo đường sẽ bị bệnh mắt do đái tháo đường



Có 1/3 số người bị bệnh võng mạc do đái tháo đường sẽ bị đe dọa dẫn đến thị lực do bệnh mắt đái tháo đường

DR, diabetic retinopathy
1. Tan ZL, et al. Ophthalmology. 2021;128:1580-1591; 2. Lee R, et al. Eye Vis (Lond). 2015;2:17.

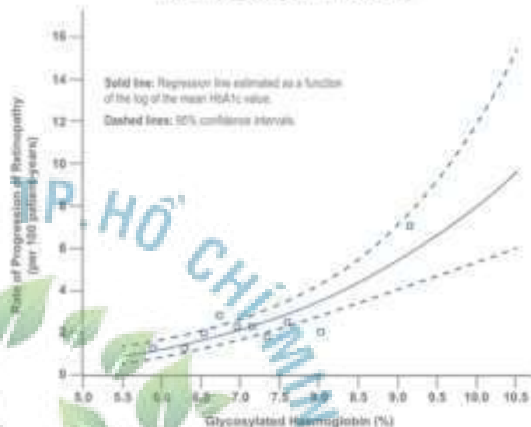
Nguy cơ bệnh võng mạc do đái tháo đường

Key risk factors^[1]:

Các yếu tố nguy cơ chủ yếu (1):

- Duration of diabetes (most significant risk factor)
- đường (yếu tố nguy cơ quan trọng nhất)
- Glycemic control
- Blood pressure control
- Blood lipid control

Progression of DR increases steeply with each 1% increase in HbA1c^[2]



HbA1c, glycosylated haemoglobin

1. Mayo Clinic. Accessed October 10, 2024. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetic-retinopathy/symptoms-causes/slc-20571611>. 2. Nathan DM, et al: Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1991;329:977-886.

Điều trị bệnh võng mạc do đái tháo đường



Các biện pháp hệ thống

Các biện pháp điều trị hệ thống là kiểm soát các yếu tố nguy cơ, đặc biệt kiểm soát tốt đường máu (thường khó đạt được mục tiêu)



Điều trị tại chỗ

Điều trị xâm lấn tại chỗ; có nguy cơ viêm, nhiễm trùng (viêm nội nhãn cầu), mất thị lực; thường được chỉ định cho bệnh nhân có bệnh nặng, tiến triển:

- Quang đông laser
- Thuốc kháng VEGF
- Steroids nội nhãn

VEGF, vascular endothelial growth factor.
Solomon SD, et al: Diabetes Care. 2017;40:412-418.

Thuốc uống điều trị bệnh võng mạc do đái tháo đường

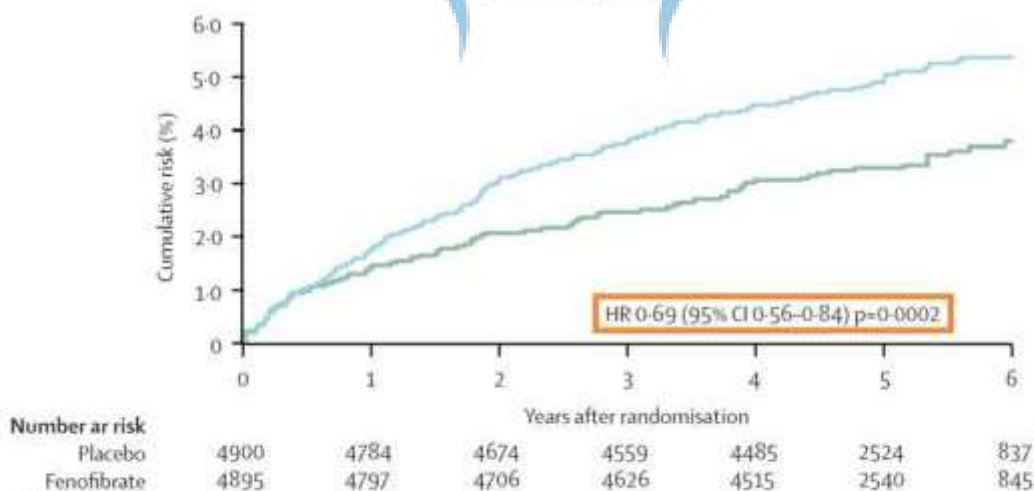
Agent	Class	Participants	Status	Outcomes
Fenofibrate ^[1]	PPAR α -agonist	Mild to moderate NPDR	Phase 4 RCT completed	Reduces diabetic microvascular complications [2-4]
APX3330 ^[1,5]	APE1/Ref-1 inhibitor	Moderate to severe NPDR	Phase 2 completed Phase 3 in planning	Unmasked efficacy and safety data but favorable tolerability ^[5]
Danegaptide ^[6]	Connexin43 modulator	Diabetic macular edema	Phase 1b/2a underway	The potential therapeutic effect of danegaptide in DR is unknown ^[6]

NPDR, nonproliferative DR; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; RCT, randomized clinical trial

1. Shughoury A, et al. Expert Opin Biol Ther. 2023;23:969-986. 2. Keech AC, et al. FIELD study investigators. Lancet. 2007;370:1687-1697. 3. Chew EY, et al. ACCORD Study Group. ACCORD Eye Study Group. N Engl J Med. 2010;363:233-244. 4. LENS Collaborative Group. Diabet Med. 2024;41:e15310. 5. Su L, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2023;64:3753. 6. Kim D, et al. Exp Eye Res. 2018;173:85-98.

Hiệu quả của fenofibrate lên sự cần thiết điều trị quang đông laser trên kết cục nghiên cứu DR-FIELD

Đường cong về nguy cơ có các biến cố mắt phải điều trị laser lần đầu



HR, hazard ratio.
Keech AC, et al. FIELD study investigators. Lancet. 2007;370:1687-1697.

Dữ liệu bệnh võng mạc do đái tháo đường trong thử nghiệm tim mạch của fenofibrate



1. Keech AC, et al. FIELD study investigators. Lancet. 2007;370:1087-1097. 2. Chen EY, et al. ACCORD Study Group. ACCORD Eye Study Group. N Engl J Med. 2010;363:233-244. 3. Preiss D, et al. Diabetes Care. 2022;45:e1-e2.

Chương trình quốc gia Scotland tầm soát bệnh mắt do đái tháo đường

- Mục đích của tầm soát võng mạc: đánh giá nguy cơ bệnh đái tháo đường thị lực
- 340.000 người (6,2% dân số) có bệnh đái tháo đường
- Tầm soát bệnh võng mạc định kỳ (hàng 6 tháng, trong 6-24 tháng) cho mọi người có ĐTĐ (tuổi từ 12 trở lên)
- Đánh giá thị lực
- Đánh giá võng mạc so với chếch 45 độ, võng mạc trung tâm, ảnh màu từng mắt
- Độ dẫn đồng tử
- Hình ảnh được phân gia i đo trong 10 trung tâm: phân tích hình ảnh bằng phần mềm và các chuyên gia; chương trình bảo đảm chất lượng 2 năm

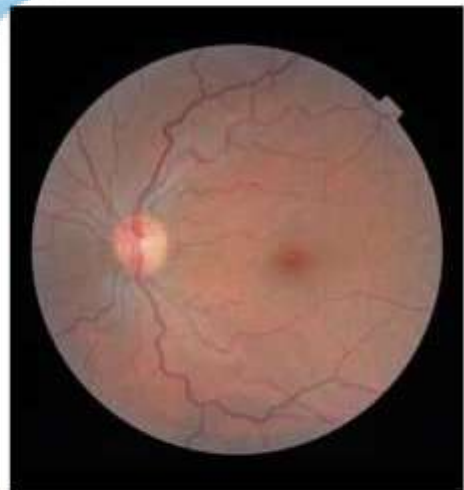
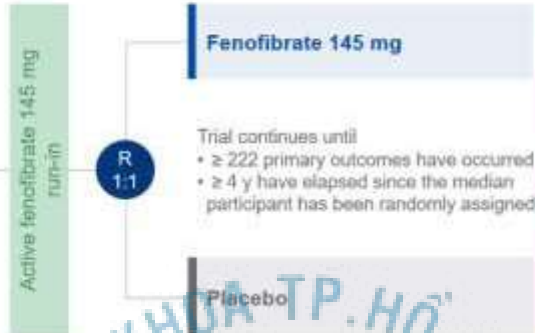


Image courtesy of David Preiss, PhD, MRCP, FRCPath. National Services Scotland. Accessed October 16, 2024. <https://www.nhs.uk/specialist-healthcare/screening-programmes/diabetic-eye-screening-dev/>

Dữ liệu bệnh võng mạc do đái tháo đường trong thử nghiệm tim mạch của fenofibrate

Patient Population:

- Age ≥ 18 y
- Diabetes mellitus
- Nonreferable retinopathy or maculopathy



Kết cục chính

Thời gian xảy ra đầu tiên với

- Bệnh võng mạc do ĐTĐ, bệnh võng mạc trung tâm
- Phải điều trị bệnh võng mạc do ĐTĐ hoặc bệnh võng mạc trung tâm (laser, tiêm hạ nhãn cầu, phẫu thuật võng mạc)

- Thiết kế nghiên cứu: ngẫu nhiên, mù đôi có nhóm chứng sử dụng giả dược ở Scotland
- Đánh giá có điều trị không: gửi mail cho người tham gia nghiên cứu
- Liên hệ: chicó2 lằng p trực tiếp sau đó 6 tháng gọi điện và kết nối Trung tâm dữ liệu Quốc gia (có bao gồm dữ liệu tầm soát bệnh mắt do ĐTĐ và phù võng mạc trên OCT)

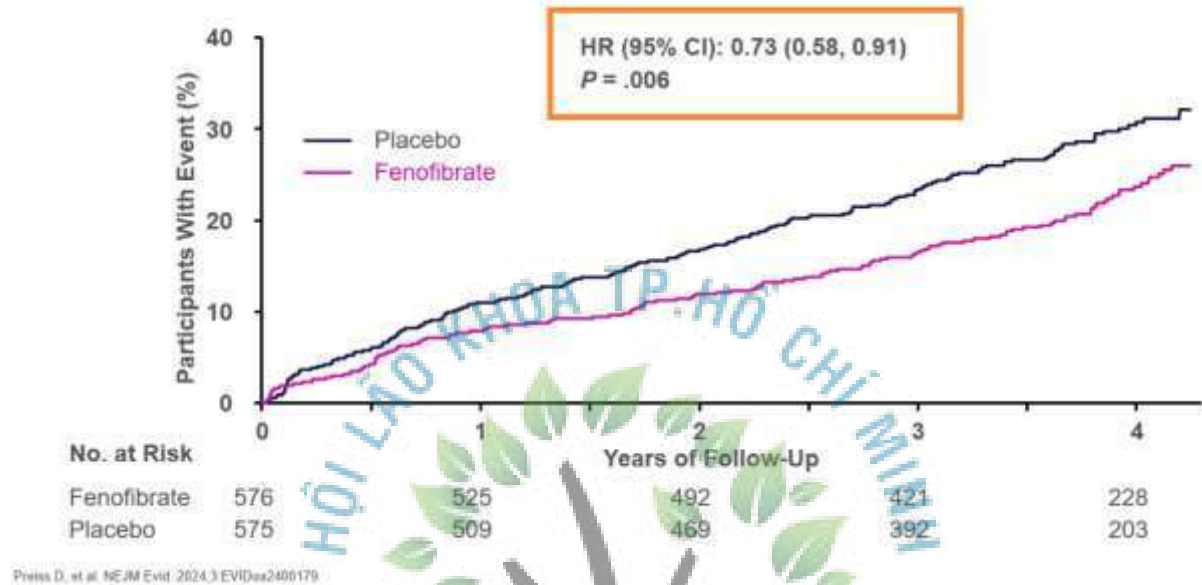
OCT, optical coherence tomography; R, randomization
LENS Collaborative Group. Diabet Med. 2024;41:e15110

LENS Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

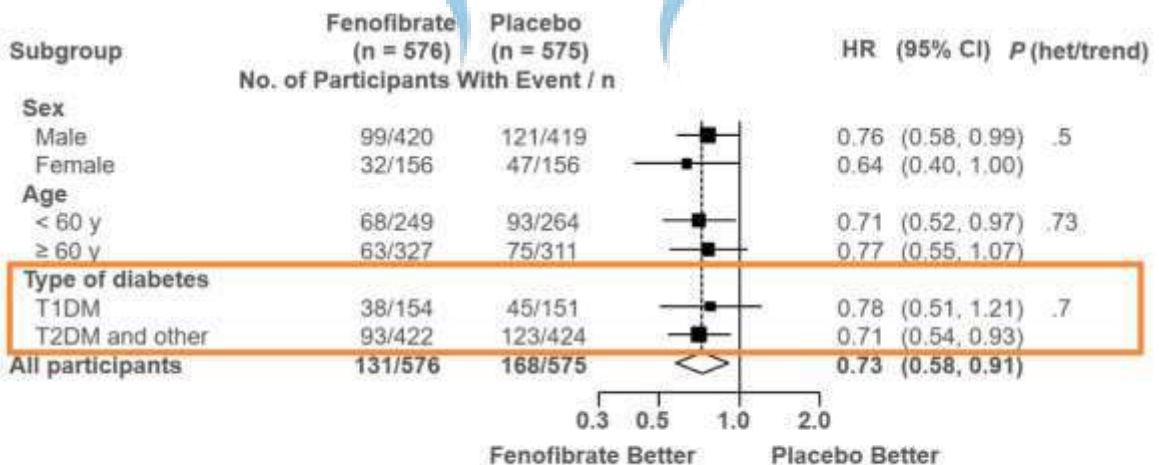
Characteristic		Fenofibrate (n = 576)	Placebo (n = 575)
Age, y		61	61
Sex, %	Female	27	27
	Male	73	73
Type of diabetes, %	T1DM	27	26
	T2DM	73	74
Diabetes duration, y		18	18
R grade – worse eye, %	R0	1	1
	R1	98	98
	R2	2	1
	M0	90	90
M grade – worse eye, %	M1	10	10
HbA1c (mmol/mol), No. (%)		66 (8.2)	66 (8.2)

M, maculopathy; R, retinopathy; T1DM, type 1 diabetes mellitus
Preiss D, et al. NEJM Evid. 2024;3 EVID002400179

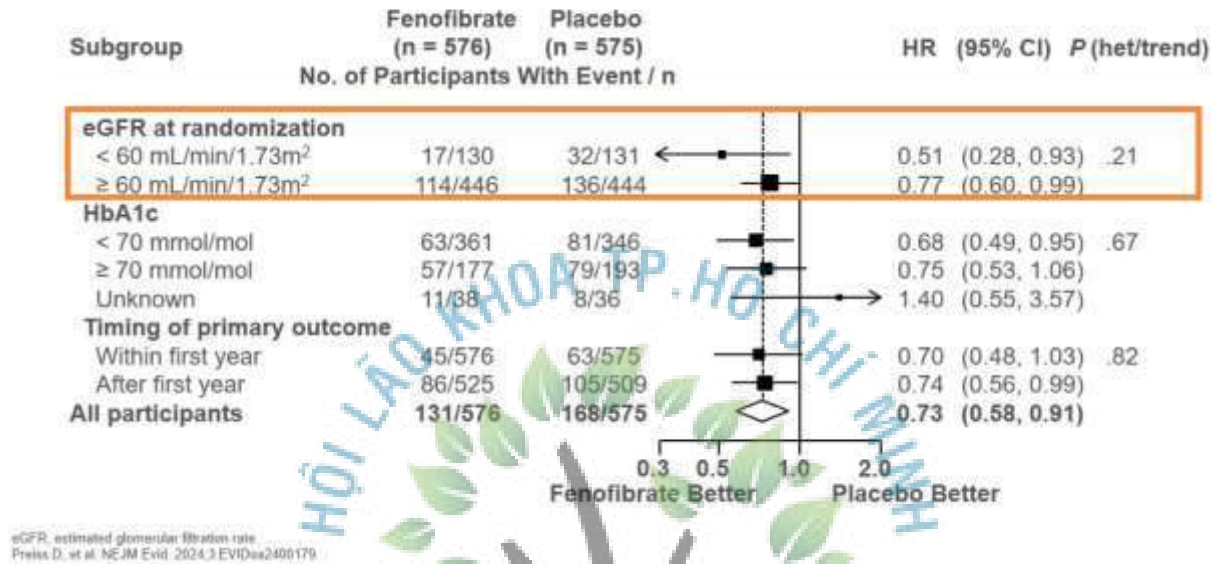
LENS Kết cục chính: Phát hiện bệnh hoặc phải điều trị



LENS Kết cục chính: theo giới tính, tuổi, tít ĐTĐ

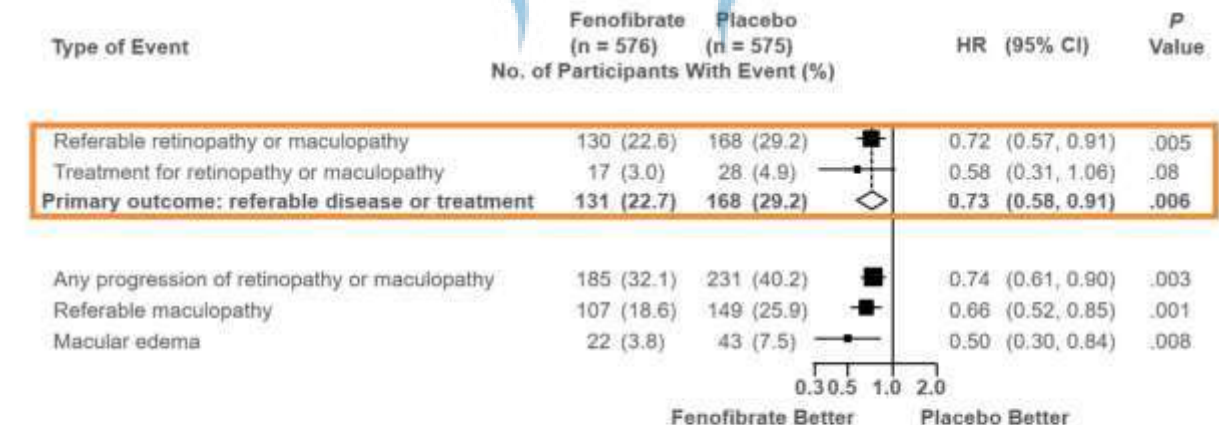


LENS Kết cục chính: theo eGFR, HbA1c, thời gian xuất hiện biến cố

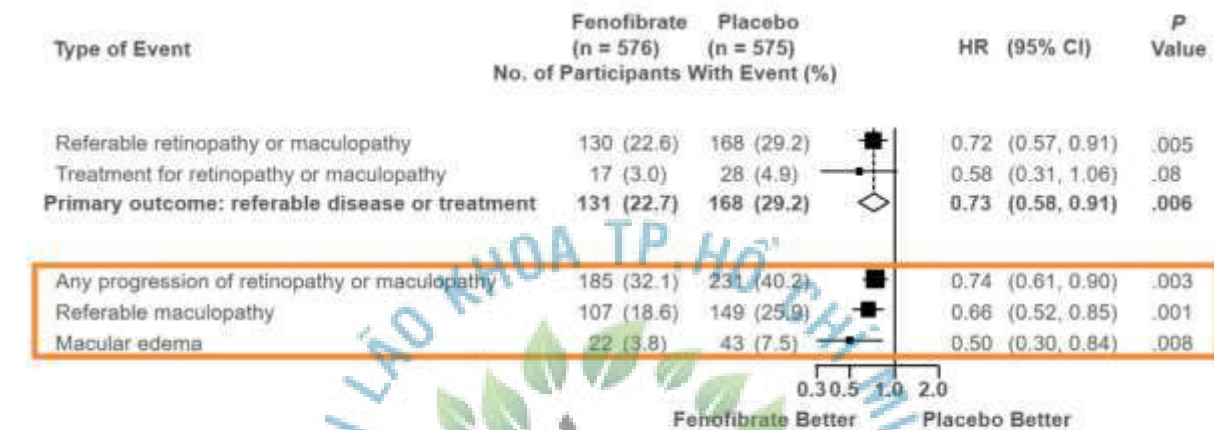


LENS

Kết cục chính và phụ về bệnh võng mạc

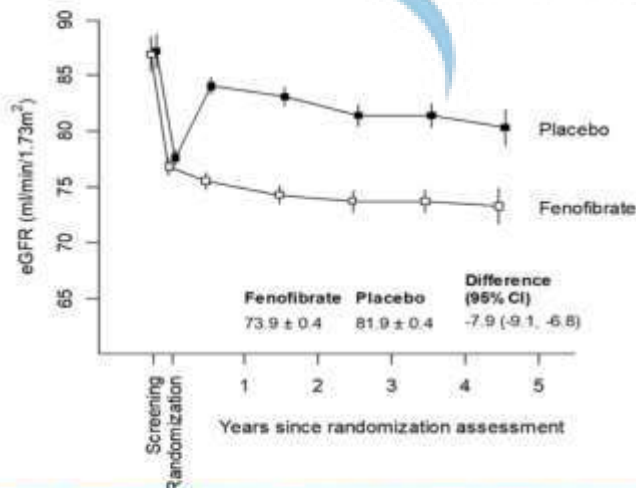


LENS Kết cục chính và phụ về bệnh võng mạc



Preiss D, et al. NEJM Evid. 2024;3:EVID02400170

LENS Tác động của Fenofbrateso với giả dược trên eGFR



- Fenofbrate làm tăng creatinine máu
- dẫn đến giảm eGFR
- Tác dụng này đảo ngược được khi ngưng dùng thuốc và không phản ánh sự giảm thực chức năng thận
- Không có sự khác biệt về các biến cố tim mạch chính hoặc tỷ lệ phải cắt cụt chi giữa 2 nhóm có hay không dùng fenofibrate
- Không ảnh hưởng đến tỷ lệ albumin/creatinine trong nước tiểu

Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn nghiêm trọng gây chết hoặc không gây chết tương tự giữa 2 nhóm

LENS in the Context of Hypothesis-Generating Trials



1. Keech AC, et al. Lancet. 2007;370:1687-1697. 2. Chiu EY, et al. ACCORD Study Group. ACCORD Eye Study Group. N Engl J Med. 2010;363:233-244. 3. Preiss D, et al. Diabetes Care. 2022;45:e1-e2. 4. Preiss D, et al. NEJM Evid. 2024;3 EVIDox2400179.

Giấy phép cho Fenofibrate đối với bệnh vồng mạc do ĐTĐ



Tại Úc, TGA đã mở rộng chỉ định (2013):

Fenofibrate được chỉ định làm giảm tiến triển bệnh vồng mạc do ĐTĐ ở bệnh nhân ĐTĐ typ 2 và các bệnh vồng mạc do ĐTĐ

Có 1 ít quốc gia bỏ khuyến cáo này



Sử dụng fenofibrate điều trị bệnh nhân có bệnh vồng mạc do ĐTĐ ở hầu hết các quốc gia (bao gồm cả USA và EU) hiện tại là chưa có văn bản

Các fibrate khác trong dự phòng bệnh vớng mạch do ĐTD?

Các thử nghiệm cho thấy không có fibrate nào khác có lợi trên bệnh vớng mạch do ĐTD

Results From the All-Outcomes Trials With the Major Fibrates

Study (Treatment)	Primary Analysis RRR (P Value)	Subgroup Criteria	Subgroup Analysis RRR (P Value)
HHS (gemfibrozil)	-34% (<.02)	TG > 200 mg/dL LDL-C/HDL-C > 5.0	-71% (.005)
VA-HIT (gemfibrozil)	-22% (.006)	Diabetes	-34% (.004)
BIP (bezafibrate)	-9.4% (.24)	TG > 200 mg/dL HDL-C < 35 mg/dL	-42% (.02)
FIELD (fenofibrate)	-11% (.16)	TG ≥ 200 mg/dL HDL-C < 40 mg/dL for men < 50 mg/dL for women	-27% (.005)
ACCORD Lipid (fenofibrate)	-8% (.32)	TG ≥ 204 mg/dL HDL-C ≤ 34 mg/dL	-31% (.03)

Bezafibrate: làm giảm đau cách hời trong nghiên cứu LEADER; làm giảm biến chứng mạch máu nhỏ trên nghiên cứu thực nghiệm

Clofibrate: có tác dụng điều trị bệnh vớng mạch do ĐTD trong các thử nghiệm ở người cao tuổi

RRR, relative risk reduction
Teerenbaum A, et al. Cardiovasc Diabetol 2012;11:125

KẾT LUẬN

- Fenofibrate có tác dụng và phương pháp an toàn cho bệnh nhân có nguy cơ bệnh vớng mạch do ĐTD.
- Thử nghiệm FAME 1 EYE và các thử nghiệm khác cung cấp dữ liệu trên tác dụng của fenofibrate ở bệnh nhân ĐTD týp 1 trong 5-7 năm nữa¹.
- Không có các fibrate khác có dữ liệu trong các thử nghiệm cho thấy có lợi ích cho bệnh vớng mạch do ĐTD.

† NHMRC Clinical Trials Centre. Accessed October 16, 2024. <https://cctc.unsw.edu.au/our-research/research-areas/diabetes/active-trials/fame-1-eye-trial>

Trân trọng cảm ơn!

