



Voorkomt fenofibraat de progressie van diabetische retinopathie en maculopathie?

Referentie

Preiss D, Logue J, Sammons E, et al. Effect of fenofibrate on progression of diabetic retinopathy. NEJM Evid 2024;3:EVIDoa2400179. DOI: 10.1056/EVIDoa2400179

Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven, Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent. Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is het effect van fenofibraat versus placebo op de progressie van diabetische retinopathie en maculopathie bij diabetespatiënten waarbij tijdens screening vroege retinopathie of maculopathie zonder noodzaak tot verwijzing wordt vastgesteld?

Achtergrond

De prevalentie van diabetische retinopathie bedraagt ongeveer 22% bij personen met type 1- of type 2-diabetes mellitus. Hierbij heeft ongeveer 6% een dreigend visusverlies en is bij ongeveer 4% de macula aangetast (diabetische maculopathie) wat kan leiden tot centraal gezichtsverlies (1). De prevalentie en de ernst van diabetische retinopathie nemen progressief toe met de duur van diabetes mellitus (2). Daarom worden screening en nauwgezette opvolging na het vaststellen van non-proliferatieve ziekte aanbevolen (3-5). In Minerva bespraken we de resultaten van een substudie van de ACCORD-studie (de ACCORD Eye-studie) die aantoonde dat de toevoeging van fenofibraat aan simvastatine versus simvastatine alleen de progressie van diabetische retinopathie statistisch significant afremde (6). Een meta-analyse van drie gerandomiseerde studies, waaronder ook de ACCORD Eye-studie, toonde met fenofibraat een verminderde nood aan laserbehandeling voor diabetische retinopathie (7). Deze studies waren echter allemaal opgezet om in de eerste plaats het effect van fenofibraat op cardiovasculaire uitkomsten te onderzoeken. Daarom werd de LENS-studie opgezet om specifiek het effect van fenofibraat op de progressie van vroege diabetische retinopathie of maculopathie bij personen met diabetes mellitus te onderzoeken (8).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- rekrutering via een nationaal screeningsprogramma voor oogaandoeningen bij personen met diabetes mellitus in Schotland
- inclusiecriteria: volwassenen van 18 jaar of ouder, met diabetes mellitus en vroege diabetische retinopathie of maculopathie die niet voldeed aan de criteria voor verwijzing naar de oogarts tijdens een meest recente screening, en een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) van ≥ 40 ml/min/1,73m² (≥ 30 ml/min/1,73m² na een run-in fase met fenofibraat)
- exclusiecriteria: klinisch significante diabetische retinopathie of maculopathie; ernstige nier-, lever-, galblaas-, pancreas- of spieraandoeningen; zwangerschap of borstvoeding; gebruik van bepaalde geneesmiddelen die niet gecombineerd konden worden met fenofibraat; eerdere

intolerantie voor fibraten; andere ernstige aandoeningen die veilige deelname of follow-up konden verhinderen

- uiteindelijke inclusie van 1 151 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 60,7 jaar, 27% vrouwen; de deelnemers hadden gemiddeld 18 jaar diabetes mellitus (26% type 1-diabetes mellitus) en de gemiddelde HbA1c bedroeg 8,2%; 96% had milde achtergrondretinopathie in beide ogen en 10% had waarneembare maculopathie in minstens één oog; de gemiddelde bloeddruk bedroeg 136,6 (SD 17,6) mmHg systolisch en 75,5 (SD 9,4) mmHg diastolisch; de totale cholesterol bedroeg 157 (SD 38) mg/dl en HDL-cholesterol 51 (SD 16) mg/dl; 75 gebruikte statines, 44% insuline, 69% antidiabetica en 60% renine-angiotensine-inhibitoren.

Onderzoeksopzet

Pragmatische dubbelblinde parallelle gerandomiseerde placebogecontroleerde studie met twee groepen:

- interventiegroep (n=576): kreeg 1 tablet fenofibraat nanopartikels 145 mg per dag of om de twee dagen in geval van verminderde nierfunctie (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²)
- controlegroep (n=575): kreeg 1 tablet placebo per dag
- gedurende de studie werd het screeningsprogramma voor diabetische retinopathie en maculopathie verdergezet (herscreening om de 6 tot 12 maanden) en werden de deelnemers om de 6 maanden opgebeld
- mediane studieduur: 4 jaar (IQR 3,6-4,3).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: tijd tot het optreden van een samengestelde uitkomstmaat bestaande uit 'verwijzing nodig voor diabetische retinopathie of maculopathie' of 'behandeling voor diabetische retinopathie of maculopathie (intravitreale injectie, lasertherapie, vitrectomie) in één of beide ogen'
- secundaire uitkomstmaten:
 - afzonderlijke componenten van de primaire uitkomstmaat
 - tijd tot progressie van diabetische retinopathie of maculopathie
 - ontwikkeling van alleen maculopathie waarvoor verwijzing noodzakelijk is
 - ontwikkeling van macula-oedeem
 - verandering van visuele functie (gemeten met **Visual Function Questionnaire-25**)
 - kwaliteit van leven (gemeten met **EQ-5D-5L**)
 - gezichtsscherpte
- subgroepanalyses voor geslacht, leeftijd (<60 versus ≥60 jaar), type diabetes, nierfunctie (eGFR <60 versus ≥60 ml/min/1,73m²), HbA1c (<8,6% versus ≥8,6%) en tijdstip van optreden van de primaire uitkomst (in eerste jaar of later)
- intention-to-treatanalyse.

Resultaten

- resultaten beschikbaar voor 1 149 deelnemers (99,8%)
- van de primaire uitkomstmaat: statistisch significant minder voorkomen met fenofibraat versus placebo: 131 van de 576 deelnemers (22,7%) versus 168 van de 575 deelnemers (29,2%); HR 0,73 met 95% BI van 0,58 tot 0,91; p=0,006
- van de secundaire uitkomstmaten:
 - statistisch significant minder deelnemers met ontwikkeling van diabetische retinopathie of maculopathie waarvoor verwijzing nodig is: 22,6% met fenofibraat versus 29,2% met placebo; HR 0,72 met 95% BI van 0,57 tot 0,91; geen statistisch significant verschil tussen de groepen voor behandeling van retinopathie of maculopathie
 - statistisch significant minder deelnemers met progressie van retinopathie of maculopathie: 32,1% met fenofibraat versus 40,2% met placebo; HR 0,74 met 95% BI van 0,61 tot 0,90

- statistisch significant minder deelnemers met ontwikkeling van maculopathie waarvoor verwijzing nodig is: 18,6% met fenofibraat versus 25,9% met placebo; HR 0,66 met 95% BI van 0,52 tot 0,85
- statistisch significant minder deelnemers met ontwikkeling van macula-oedeem: 3,8% met fenofibraat versus 7,5% met placebo; HR 0,50 met 95% BI van 0,30 tot 0,84
- geen statistisch significant verschil voor visuele functie, levenskwaliteit en gezichtsscherpte
- ernstige ongewenste effecten traden op bij 36,1% in de fenofibraatgroep versus 35,5% in de placebogroep
- geen aanwijzingen voor verschillen van het effect van fenofibraat in de vooraf gespecificeerde subgroepanalyses.

Besluit van de auteurs

In vergelijking met placebo, deed een behandeling met fenofibraat de progressie van diabetische retinopathie dalen bij deelnemers met vroegtijdige diabetische retinale veranderingen.

Financiering van de studie

Universiteit van Oxford: Clinical Trial Service Unit and Epidemiological Studies Unit, Nuffield Department of Population Health, University of Oxford.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen vermelding in het artikel.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De onderzoekers berekenden dat er een steekproefgrootte van 1 060 deelnemers nodig was om met 85% power over een periode van 4 jaar een proportionele daling van 33% in de primaire uitkomstmaat te kunnen detecteren. Ze baseerden zich op de gegevens van het screeningsprogramma waarin de deelnemers opgenomen waren. Van de 1 484 potentiële deelnemers die gedurende ongeveer 8 weken een open-label behandeling met fenofibraat tabletten kregen, werden er uiteindelijk slechts 1 151 gerandomiseerd. Daarom kan deze run-in fase tot een selectiebias geleid hebben. De randomisatie gebeurde 1:1 volgens een **minimisatie**-algoritme waarbij men streefde naar een evenwicht tussen de studiegroepen voor geslacht, leeftijd, type diabetes, eGFR, HbA1c, statinegebruik, meest recente graad van retinopathie en maculopathie bij screening. Om de voorspelbaarheid van de toewijzing te beperken voegde men een stochastisch element van 10% toe aan het algoritme. Stel dat er op een gegeven moment tijdens de randomisatie iets minder vrouwen in de fenofibraatgroep dan in de placebogroep terechtgekomen waren, zal door deze ingreep een nieuwe vrouwelijke deelnemer toch nog 10% kans hebben om in de placebogroep terecht te komen. De randomisatie is uiteindelijk correct uitgevoerd want de deelnemers in beide studiegroepen hadden nagenoeg identieke basiskenmerken. Fenofibraat en placebo werden aangeboden in identiek ogende tabletten. Ook de artsen die de uitkomsten beoordeelden, waren blind voor de toewijzing. Deze dubbele maskering beperkte het risico van performance- en detectiebias. De studie-uitval was zeer laag en de analyse werd volgens intention to treat uitgevoerd.

Beoordeling van de resultaten

De resultaten tonen een statistisch significant gunstig effect van fenofibraat versus placebo voor de primaire uitkomstmaat. Op basis van de absolute cijfers kan men berekenen dat 15 patiënten gedurende 4 jaar met fenofibraat behandeld moeten worden om één verwijzing of behandeling voor retinopathie of maculopathie te vermijden. Het ging echter om een samengestelde uitkomstmaat, waarbij men op vlak van behandeling van retinopathie of maculopathie geen statistisch significant verschil zag tussen beide studiegroepen. Het resultaat van eerdere studies, die het effect van

fenofibraat op de progressie van diabetische retinopathie indirect onderzochten, kan dus maar gedeeltelijk bevestigd worden (7,9).

Voor de secundaire uitkomstmaten zoals gezichtsscherpte, visuele functie en levenskwaliteit, die vanuit patiëntenperspectief relevanter waren geweest als primaire uitkomstmaat, konden geen statistisch significante verschillen versus placebo aangetoond worden. De frequentie van ernstige ongewenste gebeurtenissen verschilde niet tussen beide groepen, maar de lagere eGFR in de fenofibraat- versus de placebogroep kan wel wijzen op een ongunstig effect op de nierfunctie. De subgroepanalyses toonden geen aanwijzingen voor een verschil in effect van fenofibraat naargelang geslacht, leeftijd, type diabetes, nierfunctie of HbA1c. Het effect op de progressie van diabetische retinopathie geldt dus zowel voor type 1- als type 2-diabetes en zowel voor een normale als matig verminderde nierfunctie. Maar mogelijk was er wel onvoldoende power om in deze subgroepanalyses een verschil aan te tonen. De gemiddelde HbA1c van 8,2% en BMI van ongeveer 31 kg/m² bij inclusie suggereren echter dat er in de studiepopulatie nog ruimte was voor verdere optimalisatie wat betreft diabetescontrole en aanpak van cardiovasculaire risicofactoren. Het HbA1c bleef tijdens de studie vrijwel identiek in beide groepen, waardoor het verschil in retinopathieprogressie niet kan verklaard worden door een betere glykemiecontrole in de fenofibraatgroep.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Alle richtlijnen over diabetische retinopathie bevelen regelmatige oftalmologische opvolging aan (3-5). Fotocoagulatie, intravitreale injecties met inhibitoren van de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en vitrectomie behoren tot het behandelarsenaal bij proliferatieve ziekte (3-5). Fenofibraat wordt in geen enkele richtlijn vermeld als behandeling om de progressie van diabetische retinopathie te voorkomen. Als primaire preventie voor diabetische retinopathie worden nauwe glycemiecontrole, goede bloeddrukcontrole (<140/85 mmHg) en een gezonde leefstijl (gezonde voeding, regelmatige fysieke activiteit, rookstop, gewichtscontrole) aanbevolen (5).

Besluit van Minerva

Deze methodologisch correct uitgevoerde pragmatische, gerandomiseerde, parallelle, dubbelblinde, placebogecontroleerde, klinische studie toont een statistisch significant gunstig effect van fenofibraat op een samengestelde uitkomstmaat van verwijzing van of behandeling voor diabetische retinopathie en maculopathie bij patiënten met vroegtijdige diabetische retinale afwijkingen. De klinische relevantie moet echter genuanceerd worden. De NNT bedraagt 15 over een periode van 4 jaar en er bestaat nog onduidelijkheid over een mogelijk negatief effect op de nierfunctie. Bovendien kon er geen voordeel aangetoond worden op vlak van meer patiëntgerichte uitkomsten zoals gezichtsscherpte, visuele functie en levenskwaliteit.

Referenties

1. Teo ZL, Tham YC, Yu M, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy and projection of burden through 2045: systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* 2021;128:1580-91. DOI: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:527-32. DOI: 10.1001/archopht.1984.01040030405011
3. Nationale Institute for Health and Care Excellence. Diabetic retinopathy. NICE, 08/2024. Pdf available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng242/resources/visual-summary-diabetic-retinopathy-management-and-monitoring-pdf-13490816941>
4. Federatie medisch specialisten. Diabetische retinopathie. Richtlijnenbank, publicatiedatum: 16/04/2028. Pdf available from: https://richtlijnenbank.nl/richtlijn/diabetische_retinopathie/startpagina_diabetische_retinopathie.html

5. Azarcon CP. Diabetic retinopathy: management approach. BMJ Best Practice. Last reviewed: 31/07/2026. Available from: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/532/management-approach>
6. Chevalier P. Diabetische retinopathie: welke behandeling heeft een impact op de evolutie? Minerva Duiding 25/11/2010. Duiding van Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med 2010;363:233-44. DOI: 10.1056/NEJMoa1001288
7. Preiss D, Spata E, Holman RR, et al. Effect of fenofibrate therapy on laser treatment for diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2022;45:e1-e2. DOI: 10.2337/dc21-1439
8. Preiss D, Path FR, Logue J, et al. Effect of fenofibrate on progression of diabetic retinopathy. NEJM Evid 2024;3:EVIDoa2400179. DOI: 10.1056/EVIDoa2400179
9. Dissanayake HA, Kiire CA, Preiss D, Tan GD. The use of fenofibrate in diabetic retinopathy: Narrative review. J Diabetes Complications. 2025;39:109135. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2025.109135