Příloha č. 9.4

Formulář k pilotnímu projektu

Navrhované opatření k akčnímu plánu pro screeningové programy

Příloha 9 shrnuje vybrané pilotní projekty k potenciálně přínosným programům. Jedná se o úvodní návrhový popis možných projektů, jejichž realizace – bude-li schválena odbornou radou Akčního plánu – bude vyžadovat podrobnější rozpracování a zdůvodnění.

Screening diabetické retinopatie a makulárního edému jako prevence závažných makrovaskulárních komplikací diabetu a malignit

Název pilotního projektu screeningového programu: Screening diabetické retinopatie a makulárního edému jako prevence závažných makrovaskulárních komplikací diabetu a malignit
Odborný garant pilotního projektu (jméno, adresa, telefon, e-mail): prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., Interní klinika FN Motol a 2. LF UK, V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Motol Tel. 224434001, fax 224434019, email milan.kvapil@fnmotol.cz prof. MUDr. Terezie Pelikánová, DrSc., Centrum diabetologie, IKEM Tel. 23605 4101, email terezie.pelikanova@ikem.cz Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4-Krč
Relevantní odborné společnosti garantující pilotní projekt Česká diabetologická společnost ČLS JEP (www.diab.cz) Diabetická asociace České republiky (www.diabetickaasociace.cz)
OBECNÉ INFORMACE O PILOTNÍM SCREENINGOVÉM PROGRAMU
Přesná definice vyhledávaného zdravotního stavu, který je předmětem screeningu: 1. Diabetická retinopatie ve všech stádiích vývoje, diabetický makulární edém 2. Kardiovaskulární komplikace diabetu 3. Onkologické komplikace diabetu
Uvažované screeningové vyšetření a jeho opora ve standardech: Vyšetření očního pozadí oftalmologem u pacientů s diabetem ihned po záchytu a následně každoročně. Intenzifikace terapie snižující riziko progrese diabetické retinopatie. Intenzifikace terapie snižující kardiovaskulární riziko. 1. Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu diabetické retinopatie (www.diab.cz) 2. Národní diabetologický program 2012 – 2022. in Kvapil M. (ed.) Diabetologie 2013, Triton, Praha 2013. 3. Antonetti DA et al.: Diabetic Retinopathy. N Engl J Med 2012;366:1227-39. 4. Abu El-Asrar AM et al.: Advances in the treatment of diabetic retinopathy. Saudi Journal of Ophthalmology 2011;25:113–122 5. Kvapil M, Piťhová P.: Lipidy, hypolipidemika a oční komplikace diabetu. DMEV, 2015; 18(1):8-10
Cíl screeningu Snížení závažných, pokročilých forem diabetické retinopatie a makulárního edému, jejichž důsledkem

je praktická slepota či kompletní ztráta zraku. Snížení nákladů spojených s léčbou pokročilých stádií diabetické retinopatie. Snížení morbidity a mortality na kardiovaskulární komplikace pacientů s diabetem. Snížení incidence malignit v souvislosti s intenzifikací terapie, která zahrnuje i metformin. Diabetická retinopatie je typickou mikrovaskulární specifickou komplikací hyperglykémie. Intenzivní terapie umožňuje snížení jejího rizika, zejména pak při identifikaci časných stádií umožňuje zamezit přechodu do pokročilých stadií, která vyústí v nákladnou léčbu, snížení kvality života, slepotu a zvýšené náklady na terapii. Snížení glykohemoglobinu o 10 % sníží riziko retinopatie resp. incidenci o 35% u osob s diabetem 1. typu, o 24% u osob s diabetem 2. typu.
Závažnost retinopatie a její progrese koreluje se zvýšením kardiovaskulárního rizika, a to i při adjustaci na základní rizikové faktory. Retinopatie je časný anatomický důkaz metabolických a hemodynamických změn, které jsou podkladem zvýšeného kardiovaskulárního rizika.
Diabetes mellitus 2. typu je rizikem pro vznik malignit. Terapie metfrominem pravděpodobně toto riziko snižuje. Z analýzy dat VZP vyplývá, že metformin je předepisován pouze u 76%, u nichž by mohla být předepsána. Není však známo nic o kontraindikacích. Pilotní projekt může zjistit, jaká je skutečná efektivita terapie metforminem z hlediska snížení rizika malignit.

1. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology. 1995;102(4):647-61.
2. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
3. ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. Diabetes Care. 2013;36(5):1266-71.
4. Zhang ZJ et al.: Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2014 Jul 1;180(1):11-4.
5. Wang Z et al.: . Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Oct;106(1):19-26.
6. Herrigel DJ, Moss RA. Diabetes mellitus as a novel risk factor for gastrointestinal malignancies. Postgrad Med. 2014 Oct;126(6):106-18
7. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jul;97(7):2347-53.
8. Giovannucci E et al.: Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.

Stručné zdůvodnění přínosu screeningu

Podle dat ÚZIS (2013, www.uzis.cz)je udávána prevalence diabetické retinopatie 102 787 z celkového počtu 861 647 diabetiků (11,9%). Proliferativní diabetická retinopatie se vykytovala u 27 073 pacientů (26,3% z těch, kteří mají diabetickou retinopatii). Slepota je udávána u 2 458 osob. Podle dat VZP bylo v r. 2013 z celkového počtu 418 582 pacientů léčených antidiabetickou léčbou 13 254 léčených laserokoagulací (indikována u proliferativní diabetické retinopatie, zhoršuje současně ostrost zraku), což je 3,2% (podle dat ÚZIS je to 3,5%), současně 1437 osob bylo operováno (pars plana vitrektomie, oční operace indikována u závažných komplikací proliferativní retinopatie). Diabetická retinopati je typickou mikrovaskulární specifickou komplikací hyperglykémie. Intenzivní terapie umožňuje snížení jejího rizika, zejména pak při identifikaci časných stádií umožňuje zamezit přechodu do pokročilých stadií, která vyústí v nákladnou léčbu, snížení kvality života, slepotu a zvýšené náklady na terapii. Snížení glykohemoglobinu o 10 % sníží riziko retinopatie resp. incidenci o 35% u osob s diabetem 1. typu, o 24% u osob s diabetem 2. typu.
Závažnost retinopatie a její progrese koreluje se zvýšením kardiovaskulárního rizika, a to i při adjustaci na základní rizikové faktory. Retinopatie je časný anatomický důkaz metabolických a

hemodynamických změn, které jsou podkladem zvýšeného kardiovaskulárního rizika.
V současnosti nejsou podrobná data o prevalenci a incidenci maligních onemocnění u pacientů s diabetem, stejně tak chybí podrobná data o kardiovaskulárních komplikacích.

1. ACCORD Study Group: Long-term effects of intensive glukose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011;364(9):818-28.
2. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology. 1995;102(4):647-61.
3. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-53.
4. ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. Diabetes Care. 2013;36(5):1266-71.

Vymezení cílové populace (věk, pohlaví, další rizikové faktory atd.) screeningu:
Do screeningu jsou zařazeni všichni nemocní s potvrzenou diagnózou diabetes mellitus ihned po stanovení diagnózy. Screening je následně prováděn každoročně. U pacientů se stanovenou diagnózou diabetické retinopatie bude následně intenzifikována terapie a revidována terapie snižující kardiovaskulární riziko. V dalším sledování bude hodnocena incidence malignit.

Potenciální rizika screeningového programu
Pravidelné vyšetření očního pozadí je standardem uváděným v doporučených postupech, nicméně přibližně 20% pacientů vyšetřeno není. Dále není zcela jisté, jestli jsou z výsledků vyvozeny nutné závěry ve smyslu výše uvedených cílů pilotního projektu.
S ohledem na výše uveden é lze předpokládat, že náklady na vyšetření vzrostou minimálně, současně senzitivita a specifita oftalmologického vyšetření očního pozadí ve vztahu ke stanovení diagnózy diabetické retinopatie se pohybuje okolo 95%. Nadbytečná terapie není v tomto případě rizikem, které by hrozilo, obecně lze doložit, že populace pacientů je podléčena z hlediska využití terapie metforminem, terapie hypolipidemiky (základní kardiovaskulární prevence).

1. Dolezal T, Písaríková Z, Zemanová P, Bartásková D. Costs of type II diabetes in the conditions of the Czech Republic's medical care system. Vnitr Lek. 2009;55(4):342-4.
2. Doležal T., Kvapil, M.: Kvalita léčby diabetu 2. typu v ČR. In Kvapil M. (ed.) Diabetologie 2010, triton, Praha 2010
3. Kvapil M., Pavlík T., Titman O., horák P.: Kvalita péče o pacienty s diabetes mellitus v České republice: Analýza pro rok 2012. In Kvapil M. (ed.) Diabetologie 2012, triton, Praha 2012
4. Kvapil M., Pavlík T., Titman O., horák P.: Kvalita péče o pacienty s diabetes mellitus v České republice: Analýza pro rok 2012. In Kvapil M. (ed.) Diabetologie 2012, triton, Praha 2012

Klíčové publikace

1. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdottir S, Pivodic A, Wedel H, Dahlqvist S, Clements M, Rosengren A. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1972-1982.
2. Guzder RN(1), Gatling W, Mullee MA, Byrne CD: Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. Diabet Med. 2007 Oct;24(10):1164-7.
3. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview.

Diabetes Care. 2014 Jan;37(1):9-16.
4. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD, Friedewald WT. Long-term effects of intensive glukose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):818-28.
5. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Ophthalmology. 1995 Apr;102(4):647-61.
6. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998 Sep 12;352(9131):837-53.
7. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2003 Jun 14;361(9374):2005-16.
8. IMPROVE IT: http://www.cardiosource.org/science-and-quality/clinical-trials/i/improve-it.aspx?w_nav=RI (22. 11. 2014)
9. Blazing MA, Giugliano RP, Cannon CP, Musliner TA, Tershakovec AM, White JA, Reist C, McCagg A, Braunwald E, Califf RM. Evaluating cardiovascular event reduction with ezetimibe as an adjunct to simvastatin in 18,144 patients after acute coronary syndromes: final baseline characteristics of the IMPROVE-IT study population. Am Heart J. 2014 Aug;168(2):205-12.
10. Abu El-Asrar AM, Al-Mezaine HS. Advances in the treatment of diabetic retinopathy. Saudi J Ophthalmol. 2011 Apr;25(2):113-22.
11. Pazderová, M.: Současnost a perspektivy laserové léčby diabetické retinopatie. In Kvapil, M. ed. Diabetologie 2011, s. 208 – 218, Triton 2011, Praha
12. Sosna M. et al.: Diabetický makulární edém. In Kvapil, M. ed. Diabetologie 2013, s. 235 – 250, Triton 2013, Praha
13. Molyneaux LM, Constantino MI, McGill M, Zilkens R, Yue DK. Better glycaemic control and risk reduction of diabetic complications in Type 2 diabetes: comparison with the DCCT. Diabetes Res Clin Pract. 1998 Nov;42(2):77-83.
14. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, Ismail-Beigi F, Cushman W, Calles J, Banerji M, Schubart U, Chew EY; ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. Diabetes Care. 2013 May;36(5):1266-71.
15. Lee SG, Kim JL, Lee HK, Ryu GW, Hur DY, Yun IH, Yang JW, Kim HW. Simvastatin suppresses expression of angiogenic factors in the retinas of rats with streptozotocin-induced diabetes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Mar;249(3):389-97.
16. IMPROVE IT: https://clinicaltrials.gov/ ct2/show/NCT00202878?term=Improve+IT&rank=1 (22. 11. 2014)
17. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group, Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, Gangaputra S, Greven CM, Hubbard L, Esser BA, Lovato JF, Perdue LH, Goff DC Jr, Cushman WC, Ginsberg HN, Elam MB, Genuth S, Gerstein HC, Schubart U, Fine LJ. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010 Jul 15;363(3):233-44
18. https://www.ebs.tga.gov.au/ebs/picmi/picmirepository.nsf/PICMI?OpenForm&t=&q=fenofibrate (22. 11. 2014)
19. White NH, Sun W, Cleary PA, Danis RP, Davis MD, Hainsworth DP, Hubbard LD, Lachin JM, Nathan DM. Prolonged effect of intensive therapy on the risk of retinopathy complications in patients with type 1 diabetes mellitus: 10 years after the Diabetes Control and Complications Trial. Arch Ophthalmol. 2008 Dec;126(12):1707-15.
20. Grassi MA, Tikhomirov A, Ramalingam S, Below JE, Cox NJ, Nicolae DL. Genome-wide meta-analysis for severe diabetic retinopathy. Hum Mol Genet. 2011 Jun 15;20(12):2472-81.
21. http://www.uzis.cz/

22. http://www.screening.nhs.uk/diabeticretinopathy
23. http://www.diab.cz/doporučené postupy
9. Zhang ZJ et al.: Reduced risk of lung cancer with metformin therapy in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol. 2014 Jul 1;180(1):11-4.
10. Wang Z et al.: . Metformin is associated with reduced risk of pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Oct;106(1):19-26.
11. Herrigel DJ, Moss RA. Diabetes mellitus as a novel risk factor for gastrointestinal malignancies. Postgrad Med. 2014 Oct;126(6):106-18
12. Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Jul;97(7):2347-53.
13. Giovannucci E et al.: Diabetes and cancer: a consensus report. CA Cancer J Clin. 2010 Jul-Aug;60(4):207-21.

INFORMACE O PŘÍPADNÉM NAVRHOVANÉM PILOTNÍM PROJEKTU
(není nutné, pokud projekt není plánován)

Cíle pilotního projektu

Ověření výsledků klinických studií v reální praxi běžné péče o pacienty s diabetem.
Nastavení logistiky informačního systému resp. registru pacientů s diabetem.
Zjištění reálných dat o prevalenci a incidenci jednotlivých stádií diabetické retinopatie a diabetického makulárního edému.
Snížení morbidity a mortality v souvislosti s pozdními komplikacemi diabetes mellitus.
Zjištění reálních dat o incidenci malignit u pacientů s diabetem a vztahu terapie metforminem k riziku malignit v reálné praxi ČR.

Design pilotního projektu
Pilotní observační projekt

Vymezení cílové populace (věk, pohlaví, další rizikové faktory atd.) projektu:
Osoby s diagnózou diabetes mellitus

Předpokládáná délka trvání projektu:

- **Pro náběr a vyšetření osob: 2 roky**
- **Pro délku sledování osob po ukončení náběru: 2 roky**

Předpokládaný celkový počet vyšetřených osob, stručné zdůvodnění a doložení proveditelnosti:
800 000 = stávající počet pacientů s diabetem, kteří mohou být hodnoceni a zavzati do vyhodnocení projektu, pro pilotní projekt uvažujeme 10%
Projekt je ve své podstatě informační nadstavbou nad současnou péčí o pacienty s diabetem, pokud je prováděna lege artis

Odhad a zdůvodnění nákladů na projekt:

Nezbytné (personální a materiální) vybavení pracovišť uvažovaných pro pilotní projekt:
Standardní vybavení diabetologické ordinace, ordinace praktického lékaře a internisty.

Standardní vybavení oftalmologické ordinace.
Seznam pracovišť uvažovaných pro pilotní projekt (název, adresa, kontaktní osoba, telefon, e-mail): Randomizovaný výběr ordinací, které pečují o pacienty s diabetem podle centrální databáze s cílem zohlednit geografickou a sociální rozmanitost populace České republiky
Komentář k realizovatelnosti hromadného (plošného) populačního screeningu v návaznosti na pilotní projekt: Revize doporučených postupů, zavedení kontrolních mechanizmů vycházejících z registru pacientů s diabetes mellitus, které by umožnily sledovat dopad přijatých patření vyplývajících z pilotního projektu.