

Protokol

Č. protokolu: INS-4019

Medzinárodný prieskum hypoglykémie u pacientov s diabetom, ktorí sú liečení inzulínom

Neintervenčná štúdia

Autor:

Angele Mongul
Globálny projektový manažér
Globálne medicínske záležitosti
Študijné programy

Tento dôverný dokument je vlastníctvom spoločnosti Novo Nordisk. Žiadne nepublikované informácie, ktoré obsahuje, nesmú byť zverejnené bez predchádzajúceho písomného schválenia spoločnosťou Novo Nordisk. Prístup k tomuto dokumentu je povolený iba príslušným stranám.

Obsah

	Strana
Obsah	Error! Bookmark not defined.
Zoznam skratiek	Error! Bookmark not defined.
1 Zhrnutie	Error! Bookmark not defined.
2 Vývojový diagram	Error! Bookmark not defined.
3 Úvod	Error! Bookmark not defined.
3.1 Základné informácie	10
3.2 Zdôvodnenie štúdie	Error! Bookmark not defined.
4 Ciele a ukazovatele	Error! Bookmark not defined.
4.1 Ciele	Error! Bookmark not defined.
4.1.1 Primárny cieľ	13
4.1.2 Sekundárny cieľ	13
4.2 Ukazovatele	15
4.2.1 Primárny ukazovateľ	15
4.2.2 Sekundárny ukazovateľ	15
5 Dizajn štúdie	Error! Bookmark not defined.
5.1 Typ štúdie	18
5.2 Zdôvodnenie dizajnu štúdie	Error! Bookmark not defined.
5.3 Liečba pacientov	Error! Bookmark not defined.
5.4 Limitácie dizajnu štúdie a zdrojov dát	Error! Bookmark not defined.
6 Populácia pacientov v štúdiu	Error! Bookmark not defined.
6.1 Počet sledovaných pacientov	20
6.2 Inklúzne kritériá	21
6.3 Exklúzne kritériá	21
6.4 Kritériá odstúpenia zo štúdie	Error! Bookmark not defined.
7 Časový rozvrh štúdie	Error! Bookmark not defined.
7.1 Časový prehľad	Error! Bookmark not defined.
8 Metódy a vyšetrenia	22
8.1 Vyšetrenia na návštevách lekára	Error! Bookmark not defined.
8.2 Vyšetrenia	Error! Bookmark not defined.
8.2.1 Hypoglykémia	22
8.2.2 Hypoglykemická nevedomosť	Error! Bookmark not defined.
8.2.3 Psychosociálne zdravie	24
8.2.4 Iné	Error! Bookmark not defined.
9 Materiál pre štúdiu	Error! Bookmark not defined.
9.1 Lieky v štúdiu	Error! Bookmark not defined.

9.2	Ostatné materiály	Error! Bookmark not defined.
10	Hlásenie nežiaducich udalostí	Error! Bookmark not defined.
10.1	Nežiaduce účinky (NU)	26
10.2	Sťažnosti technického charakteru	26
11	SAQs	26
11.1	Pravidlá vyplňania SAQs	26
11.2	Opravy v SAQs	27
11.3	Proces zhromažďovania SAQ	27
12	Monitorovacia činnosť	27
13	Spracovávanie dát	Error! Bookmark not defined.
14	Hodnotenie analyzovaných pacientov	28
15	Štatistické hľadisko	28
15.1	Výpočet veľkosti vzorky	Error! Bookmark not defined.
15.2	Analyzované populácie pacientov	Error! Bookmark not defined.
15.3	Štatistické metódy	29
15.3.1	Výpočet miery výskytu hypoglykémie	29
15.3.2	Analýza primárneho ukazovateľa	
15.3.3	Analýza sekundárnych ukazovateľov	30
15.3.4	Analýza podskupín	Error! Bookmark not defined.
15.4	Ako riešiť problém chýbajúcich údajov	Error! Bookmark not defined.
15.5	Ako riešiť problém non-responderov	35
15.6	Predbežná analýza	Error! Bookmark not defined.
16	Etika	35
16.1	Formulár informovaného súhlasu pacientov zúčastňujúcich sa štúdie	36
16.2	Spracovanie údajov	Error! Bookmark not defined.
16.3	Výbory inštitucionálnej kontroly/nezávislá etická komisia	36
16.4	Regulačné úrady	Error! Bookmark not defined.
17	Predčasné ukončenie štúdie	37
18	Najdôležitejšie dokumenty	37
18.1	Zmluva s lekárom	Error! Bookmark not defined.
18.2	Životopis lekára (CV)	37
18.3	Lekárska licencia	Error! Bookmark not defined.
18.4	Súhlas s protokolom štúdie	Error! Bookmark not defined.
18.5	Iné dokumenty	Error! Bookmark not defined.
19	Za čo lekár zodpovedá	Error! Bookmark not defined.
20	Správy a publikácie	Error! Bookmark not defined.
20.1	Komunikácia a publikačná činnosť	Error! Bookmark not defined.
20.2	Publikácia (-ie)	38

20.3	Autorstvo	Error! Bookmark not defined.
20.4	Odborná (-é) publikácia (-ie) lekára (-ov) zúčastňujúceho (-cich) sa štúdie	39
20.5	Prístup do štúdie zapojeného lekára k údajom a prehľadu výsledkov	Error! Bookmark not defined.
21	Uchovávanie dokumentácie observačnej štúdie	39
22	Prehlásenie o náhrade škody	Error! Bookmark not defined.
23	Bibliografia	Error! Bookmark not defined.
24	Dodatok A	45
25	Dodatok B	47
26	Dodatok C	50
27	Dodatok D	55

Dodatky:

Dodatok A.....

Schválenie finálneho protokolu

Dodatok B.....

Zmluva o protokole

Dodatok C.....

Formulár informovaného súhlasu

Dodatok D.....

Samohodnotiaci dotazník pacienta

Zoznam skratiek

ADA	American Diabetes Association (Americká diabetologická asociácia)
AE.....	Adverse Event (Nežiaduci účinok)
CRF.....	Case Report Form (Formulár prípadovej správy)
CRO.....	Contract Research Organisation (Zmluvná výskumná organizácia)
CV.....	Curriculum Vitae (Životopis)
GCP	Good Clinical Practice (Správna klinická prax)
HA	Health authority (ŠUKL)
HbA _{1c}	Glycosylated Haemoglobin A _{1c} (Glykozylovaný hemoglobín A _{1c})
HCP	Health Care Professional (Zdravotnícky odborník)
ICH	International Conference on Harmonisation (Medzinárodná konferencia o zosúlad'ovaní)
IDF.....	International Diabetes Federation (Medzinárodná diabetologická federácia)
IEC.....	Independent Ethics Committee (Nezávislá etická komisia)
IRB	Institutional Review Board (Výbor inštitucionálnej kontroly)
LTR.....	Local trials registry (Register miestnych klinických skúšaní)
OADs.....	Oral Anti-Diabetic drugs (Perorálne antidiabetikum)
QOL	Quality of Life (Kvalita života)
SAQ	Self-Assessment Questionnaire (Samohodnotiaci dotazník)
T1DM	Type 1 Diabetes Mellitus (Diabetes 1. typu)

T2DMType 2 Diabetes Mellitus (Diabetes 2. typu)

WBQ.....Well-Being Questionnaire (Dotazník hodnotiaci zdravie)

WHO.....World Health Organisation (Svetová zdravotnícka
organizácia)

1 Zhrnutie

Primárny cieľ:

V populácii pacientov s ochorením diabetes mellitus 1. typu (T1DM) a 2. typu (T2DM) určiť percento pacientov, ktorí počas sledovaného obdobia prekonalí aspoň 1 hypoglykemickú epizódu.

Plán štúdie:

Multicentrický, medzinárodný, samohodnotiaci dotazník pacienta (SAQ) pozostávajúci z dvoch častí - z retrospektívneho prierezuového hodnotenia (Časť 1) a perspektívneho sledovaného hodnotenia (Časť 2).

Populácia pacientov v štúdi:

Pacienti s T1DM alebo T2DM liečení inzulínom. Tejto štúdie sa môžu zúčastniť pacienti, ktorí sú pohybliví, gramotní, užívajú inzulín aspoň 12 mesiacov a majú viac ako 18 rokov.

Hodnotenie:

Sám nahlási závažné a symptomatické hypoglykemické epizódy, vie definovať hypoglykémiu a dokáže odhadnúť účinky hypoglykémie na riadenie svojho života, využitie zdravotníckej starostlivosti, psychosociálne zdravie a svoju výkonnosť.

Kľúčové primárne a sekundárne ukazovatele

Primárny ukazovateľ:

- Percento pacientov, ktorí počas sledovaného obdobia prekonalí aspoň 1 hypoglykemickú epizódu – pozri časť 8.2.1.

Kľúčový sekundárny ukazovateľ:

- Rozdiel v hlásenom ročnom výskyte všetkých druhov hypoglykémie v priebehu 4 týždňov pred vstupnou návštevou (SAQ – Časť 1) v porovnaní s obdobím po vstupnej návšteve (SAQ – Časť 2)
- Ročný výskyt hypoglykemických epizód vyžadujúcich hospitalizáciu v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždňov po vstupnej návšteve (SAQ – Časť 2) – pozri časť 8.2.1.

- Ročný výskyt všetkých závažných hypoglykemických epizód v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ 1) a 4 týždňov po (SAQ 2) vstupnej návšteve – pozri časť 8.2.1.
- Ročný výskyt nezávažných hypoglykemických epizód v priebehu 4 týždňov pred vstupnou návštevou (SAQ – Časť 1) a po nej (SAQ – Časť 2) – pozri časť 8.2.1

Skúšaný liek:

Žiadny

2 Harmonogram

	Vstupná návšteva	4 týždne ²
Časť 1	X	
Časť 2		X

¹Časť 1 má byť vyplnená pri vstupnej návšteve (definovanej ako deň, keď pacient dostane dotazník).

²Časť 2 má byť vyplnená v priebehu 4 týždňov po vstupnej návšteve.

3 Úvod

3.1 Základné informácie

Diabetes mellitus je ochorenie, ktoré vzniká ako následok poruchy sekrécie inzulínu, činnosti inzulínu alebo oboch týchto faktorov; a je hlavnou príčinou morbidít a mortality na celom svete. Medzinárodná diabetologická federácia (IDF) oznámila, že počet ľudí chorých na diabetes v roku 2011 dosiahol 366 miliónov. Diabetes je priamo zodpovedný za minimálne 4,6 milióna úmrtí a zdravotné náklady na diabetes dosahujú 465 miliárd amerických dolárov.¹ Okrem toho sa predpokladá, že počet úmrtí súvisiacich s diabetom sa v období medzi rokmi 2005 – 2030 zdvojnásobí a toto ochorenie spolu s jeho komplikáciami bude mať naďalej závažný ekonomický dopad na jednotlivcov ako aj na celý systém zdravotnej starostlivosti.²

Diabetes mellitus charakterizuje hyperglykémia a poruchy metabolizmu, a toto ochorenie spôsobuje komplikácie postihujúce srdce, oči, obličky a nervy, teda orgány, ktoré sú najviac zasiahnuté poškodením malých a veľkých ciev.³ Liečba diabetu sa zameriava na zmiernenie príznakov, vyvarovanie sa krátkodobých komplikácií ako napr. hypoglykémie a minimalizovania rizika dlhodobých komplikácií hyperglykémie. Ťažkosti pri zvládaní T1DM a T2DM spočívajú v optimalizácii kontroly glukózy v krvi: nastavení potreby dôslednej glykemickej kontroly, ale aj v minimalizácii rizika hypoglykémie.⁴⁻⁶

Hypoglykémiu charakterizuje hladina glukózy v krvi, ktorá je nižšia ako je normálne. K bežným príznakom a prejavom patria: nauzea, extrémny hlad, rýchly pulz, necitlivosť, brnenie, zmeny nálad, závrat, zmätenosť a slabosť. V závažných prípadoch môže mať hypoglykémia za následok stratu vedomia a v niektorých prípadoch aj smrť. Hypoglykémia sa tiež spája s rozvojom a rýchlejšou progresiou demencie.⁷ Po dlhšom období môže relapsujúca hypoglykémia viesť ku vzniku hypoglykemickej nevedomosti – hypoglykémia sa objavuje bez príznakov – ktorá je následkom poruchy antiregulačného mechanizmu a je príznakom zvýšeného rizika hypoglykemických epizód v budúcnosti.⁸

K známym prediktívnym faktorom hypoglykémie patrí dôsledná glykemická kontrola, predchádzajúce epizódy závažnej hypoglykémie, hypoglykemická nevedomosť, malabsorpcia, konzumácia alkoholu, dlhodobý diabetes a porucha funkcie obličiek.⁹ Osoby s T1DM mávajú približne dve epizódy miernej hypoglykémie za týždeň.⁴ Hoci sa hypoglykémia menej často vyskytuje u pacientov s T2DM, výskyt hypoglykémie v tejto skupine stúpa s predlžujúcou sa inzulínovou liečbou.¹⁰

Hypoglykémia je stále najobávanejšou komplikáciou inzulínovej liečby¹¹⁻¹³ a často sa uvádza ako dôvod na odkladanie alebo vyhýbanie sa začiatku liečby inzulínom u pacientov s T2DM aj u poskytovateľov zdravotnej starostlivosti.¹⁴ Napriek známemu vysokému riziku hypoglykémie sa zatiaľ uskutočnilo len pár štúdií skúmajúcich výskyt hypoglykémie. Hypoglykémia sa takmer vždy spomína v kontexte klinických skúšaní diabetických liekov; tieto štúdie však nie sú odrazom skutočnej klinickej praxe, pretože sa robí dôsledný výber pacientov, uskutočňuje sa intenzívna liečba a následná kontrola. Okrem toho sa zvýšená pozornosť venuje závažnej hypoglykémii, ktorá má jasné zdravotno-ekonomické dôsledky, ako je napríklad potreba pohotovostnej pomoci a hospitalizácia. Klinické skúšanie diabetickej kontroly a komplikácií (DCCT) uvádza priemerné náklady na jednu epizódu závažnej hypoglykémie vo výške 268 amerických dolárov,⁴ kým retrospektívna analýza v populácii pacientov s T1DM v Španielsku zistila, že priemerné náklady na jednu epizódu závažnej hypoglykémie sú 346 amerických dolárov.¹⁵ Ďalšia štúdia, ktorá sa uskutočnila vo Francúzsku, informovala, že v celej krajine bolo za 1 rok zaznamenaných 10800 hospitalizácií z dôvodu hypoglykémie, pričom celkové odhadované náklady boli 5–21 miliónov eur.¹⁶

V skutočnosti však oveľa vyšší dopad na zdravotné náklady môžu mať oveľa častejšie sa vyskytujúce epizódy symptomatickej hypoglykémie, najmä ak sa vezmú do úvahy nepriame náklady (ako je strata produktivity a liečebná nonkompliancia) a oneskorené priame platby (ako je väčšie spoliehajúce sa na služby primárnej starostlivosti). Obavy z hypoglykémie (ktoré mohli, ale nemuseli byť spôsobené predchádzajúcim stretnutím sa so závažnou a/alebo symptomatickou epizódou hypoglykémie) môžu tiež súvisieť so zvýšením výdavkov na zdravotnú starostlivosť, napríklad s preventívnou stratégiou monitorovania zvýšenej glukózy v krvi, s nepretržitými vyššími hladinami glukózy alebo so zvýšeným zameraním sa na zdravie. Priame náklady na liečbu hypoglykémie sa vypočítajú ľahšie, ale majú relatívne nízku hodnotu, zatiaľ čo nepriame náklady sa určujú ťažko.

Všetky tieto faktory sú príčinou problematického odhadu zdravotného a ekonomického vplyvu novej diabetickej liečby, ktorá znižuje výskyt a/alebo obavy z hypoglykémie v skutočnej klinickej praxi. Okrem toho sa môže stať, že napriek vysokému profilu hypoglykémie nebudú mnohé prípady hypoglykémie nahlásené a/alebo ostanú nepovšimnuté. Nepomáha tomu ani skutočnosť, že hypoglykémia sa

dá stanoviť rôznymi spôsobmi, či už pomocou symptomatológie alebo tak, že sa potvrdí či nepotvrdí meraním glukózy v krvi. Aj stanovenie hypoglykémie pomocou glukózy v krvi je problematické, pretože hypoglykémia sa môže stanoviť na základe meraní v rozsahu medzi 2,5 - 4,0 mmol/l (45 - 70 mg/dl), podľa pacientovho veku a pohlavia alebo na základe fyziologickej súvislosti (tabuľka č. 1).^{9;17}

Tabuľka č. 1: Vzťah medzi hladinou glukózy v krvi, metabolickými účinkami a príznakmi

Glukóza v krvi (mmol/l)	Metabolický účinok a príznaky¹⁷
<4,2	Potlačená sekrécia endogénneho inzulínu (T2DM)
<3,9	Zvýšená sekrécia glukagónu, adrenalínu, kortizolu a rastového hormónu ¹⁸
<3,1	Objavujú sa autonómne príznaky
<2,5	Objavujú sa kognitívne poruchy

Všetky tieto definície však môžu byť zbytočné, keďže iba pacienti samotní určujú, čo je podstatou hypoglykemickej epizódy a kedy má takáto epizóda vplyv na ich prácu, zdravé správanie, liečebnú komplianciu, psychosociálne zdravie a kvalitu života (QOL) – toto všetko má vplyv na zdravotnícke a ekonomické odhady.

Táto štúdia skúma, ako pacienti hypoglykémiu definujú a aká je ich odpoveď na závažnú a symptomatickú hypoglykémiu v súlade s medzinárodne uznávanými hodnotami glykémie pri hypoglykémii; a meria vplyv týchto činností na zdravotné, ekonomické a potvrdené ukazovatele QOL. Táto štúdia sa tiež využije na odhad rozsahu nedostatočného hlásenia hypoglykémie, čo je známou limitáciou predchádzajúcich publikovaných štúdií.

3.2 Zdôvodnenie štúdie

Hypoglykémiu zapríčiňujú antidiabetické lieky, ako sú napríklad sekretagogá a exogénny inzulín, a je zdrojom vážnych obáv u pacientov s T1DM a T2DM. Nezávisle od variácií oficiálnych definícií hypoglykémie, pacienti budú mať vždy svoje vlastné definície toho, čo je podstatou ich hypoglykemickej epizódy. Tieto osobné definície môžu závisieť od množstva informácií alebo vzdelania pacientov, ako aj od kvality ich glykemickej kontroly a od predchádzajúceho stretnutia sa s hypoglykémiou.

Táto štúdia sleduje stupeň uvedomenia si hypoglykémie, stupeň obáv z hypoglykémie a stupeň závažnosti hypoglykémie, s ktorou sa pacient stretol; a sleduje tiež, aký majú hypoglykemické epizódy vplyv na pacientovu výkonnosť, využívanie zdravotnej starostlivosti a QOL.

Očakávame, že výsledok tohto prieskumu zvýši klinické pochopenie hypoglykémie a jej klinicko-ekonomické dôsledky. Toto potom pomôže spoločnosti Novo Nordisk stanoviť rentabilné riešenia na zlepšenie kontroly glukózy v krvi a QOL u pacientov s diabetom.

4 Ciele a ukazovatele

4.1 Ciele

4.1.1 Primárny cieľ

- V populácii pacientov s T1DM a T2DM liečených inzulínom (v tomto poradí) stanoviť percento pacientov, ktorí prekonalí v priebehu sledovaného obdobia aspoň 1 hypoglykemickú epizódu – definície hypoglykémie pozri v časti 8.2.1.

4.1.2 Sekundárne ciele

V súlade s diagnózou T1DM alebo T2DM určiť:

- ročný výskyt hypoglykemických epizód vyžadujúcich hospitalizáciu (celkový počet a na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- ročný výskyt všetkých závažných hypoglykemických epizód (celkový počet a na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- ročný výskyt všetkých nezávažných hypoglykemických epizód (celkový počet a na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- ročný výskyt zdokumentovaných symptomatických hypoglykemických epizód (na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu,

trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)

- ročný výskyt nočných hypoglykemických epizód (na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- ročný výskyt všetkých hypoglykemických epizód (na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- ročný výskyt pravdepodobných symptomatických hypoglykemických epizód (na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- ročný výskyt všetkých hypoglykemických epizód súvisiacich s meraním glukózy v krvi $<3,1$ mmol/L, nezávisle od príznakov (na základe použitia režimu krátkodobo účinkujúceho inzulínu, dlhodobo účinkujúceho inzulínu alebo aj krátkodobo aj dlhodobo účinkujúceho inzulínu, trvania diabetu, dĺžky inzulínovej liečby a frekvencie monitorovania glukózy v krvi)
- rozdiel v nahlásenom ročnom výskyte nezávažnej hypoglykémie medzi retrospektívnymi (Časť 1) a perspektívnymi (Časť 2) zložkami výskumu, u pacientov s T1DM a T2DM liečených inzulínom, v tomto poradí
- kvalitu glykemickej kontroly vypočítanej z pacientom hlásenej najnovšej hodnoty HbA1c a času od posledného merania HbA1c (vypočítaného ako rozdiel medzi dňom výskumu a dňom poslednej nameranej hodnoty HbA1c)
- účinok pacientom hlásenej frekvencie monitorovania glukózy v krvi na kvalitu glykemickej kontroly
- pacientom hlásené uvedomovanie si hypoglykémie a jej definícia, vrátane miery, do akej sa pacient pri definovaní hypoglykemickej epizódy spolieha na príznaky alebo meranie glukózy v krvi
- rozšírenie poruchy uvedomovania si hypoglykémie (celkový počet a na základe pacientom hlásených epizód závažnej alebo akejkolvek inej hypoglykémie)
- obavy z hypoglykémie (celkový počet a na základe pacientom hlásených epizód závažnej alebo akejkolvek inej hypoglykémie)
- vplyv demografie pacienta, diabetickej liečby, uvedomovania si hypoglykémie, glykemickej kontroly, monitorovania glukózy v krvi, obáv a uvedomovania si hypoglykémie na výskyt a nahlásenie hypoglykémie

- percento pacientov nahlasujúcich hypoglykémiu počas vedenia vozidla (kedykoľvek v priebehu posledných 6 mesiacov)
- priame a nepriame zdravotné náklady na hypoglykemické epizódy (závažné/symptomatické) u všetkých pacientov a podľa typu diabetu v priebehu posledných 6 mesiacov
- percento pacientov, ktorí (a) sa poradili so svojím lekárom /zdravotnou sestrou, (b) zredukovali športovanie/množstvo telesných cvičení, (c) znížili svoju dávku inzulínu, (d) vynechali svoju dávku inzulínu; (e) zvýšili množstvo meraní glukózy v krvi ako následok obáv z hypoglykémie, u všetkých pacientov a podľa typu diabetu
- Vplyv hypoglykemických epizód (závažných/symptomatických) na pacientovo zdravie
- Vplyv obáv z hypoglykémie na pacientovo zdravie.

4.2 Ukazovatele

4.2.1 Primárny ukazovateľ

- Percento pacientov v populácii pacientov s diabetom 1. typu (T1DM) a 2. typu (T2DM), ktorí sa liečia inzulínom a ktorí počas sledovaného obdobia prekonalí aspoň 1 hypoglykemickú epizódu.- pozri časť 8.2.1.

4.2.2 Sekundárne ukazovatele

- Ročný výskyt hypoglykemických epizód vyžadujúcich hospitalizáciu v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve u lekára – pozri časť 8.2.1.
- Výskyt všetkých závažných hypoglykemických epizód v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve – pozri časť 8.2.1.
- Ročný výskyt nezávažných hypoglykemických epizód počas 4 týždňov pred (SAQ – Časť 1) a po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve – pozri časť 8.2.1.
- Ročný výskyt zdokumentovaných symptomatických hypoglykemických epizód počas 4 týždňov po vstupnej návšteve (denník pacienta) - pozri časť 8.2.1.
- Ročný výskyt pravdepodobných symptomatických hypoglykemických epizód v priebehu týždňoch po vstupnej návšteve (denník pacienta) – pozri časť 8.2.1.
- Ročný výskyt všetkých hypoglykemických epizód súvisiacich s meraním glukózy v krvi $<3,1$ mmol/L nezávisle od príznakov, v priebehu 4 týždňov po vstupnej návšteve (denník pacienta) – pozri časť 8.2.1

- Ročný výskyt nočných hypoglykemických epizód v priebehu 4 týždňov pred (SAQ – Časť 1) a po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve – pozri časť 8.2.1.
- Rozdiel v miere hláseného ročného výskytu všetkých druhov hypoglykémie v priebehu 4 týždňov pred vstupnou návštevou (SAQ – Časť 1) v porovnaní s obdobím po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve – pozri časť 8.2.1.
- HbA1c vo východiskových hodnotách
- Percento pacientov s východiskovou hodnotou $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ s hypoglykémiou a bez hypoglykémie, ktorí boli následne hospitalizovaní alebo využili pomoc pohotovostnej zdravotnej služby, v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov (SAQ – Časť 1)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ s hypoglykemiou a bez hypoglykémie, ktorí boli následne hospitalizovaní alebo využili pomoc lekárskej pohotovostnej služby, v priebehu nasledujúcich 4 týždňov (SAQ – Časť 2)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ so všetkými druhmi závažnej hypoglykémie a bez nej, v priebehu predchádzajúcich 6 mesiacov a 4 týždňov (SAQ – Časť 1)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ so všetkými druhmi závažnej hypoglykémie a bez nej, v priebehu nasledujúcich 4 týždňov (SAQ – Časť 2)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ s hypoglykemiou a bez hypoglykémie, v priebehu predchádzajúcich 4 týždňov (SAQ – Časť 1)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ s hypoglykemiou a bez hypoglykémie v priebehu nasledujúcich 4 týždňov (SAQ – Časť 2)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ s nočnou hypoglykemiou a bez nej, v priebehu predchádzajúcich 4 týždňov (SAQ – Časť 1)
- Percento pacientov s východiskovými hodnotami $HbA_{1c} < 7,0\%$ a $> 9,0\%$ s nočnou hypoglykemiou a bez nej, v priebehu nasledujúcich 4 týždňov (SAQ – Časť 2)
- Čas, ktorý uplynul od posledného merania HbA1c
- Frekvencia monitorovania glukózy v krvi
- Pacient vie, že má hypoglykémiu
- Percento pacientov, ktorí definujú hypoglykémiu iba na základe príznakov, iba na základe merania glukózy, buď na základe príznakov alebo na základe merania glukózy, alebo na základe oboch týchto faktorov.

- Na definovanie hypoglykémie sa použila hodnota glukózy krvi nahlásená pacientom
- Percento pacientov, ktorých definícia hypoglykémie sa zhoduje s publikovanými medzinárodnými smernicami^{9;17}
- Prevalencia hypoglykemickej neuvedomelosti^{19;20}
- Obavy z hypoglykémie podľa hodnotenia pacienta (0-10)
- Percento pacientov, ktorí sa kvôli obavám z hypoglykémie radia s lekárom alebo zdravotnou sestrou.
- Percento pacientov, ktorí kvôli obavám z hypoglykémie zvyšujú svoj príjem kalórií.
- Percento pacientov, ktorí sa kvôli obavám z hypoglykémie vyhýbajú telesnému cvičeniu.
- Percento pacientov, ktorí si kvôli obavám z hypoglykémie znižujú svoje inzulínové dávky.
- Percento pacientov, ktorí kvôli obavám z hypoglykémie vynechávajú inzulínové injekcie.
- Percento pacientov, ktorí kvôli obavám z hypoglykémie zvyšujú sledovanie glukózy v krvi.
- Percento pacientov, ktorí sa kvôli obavám z hypoglykémie radia s lekárom alebo zdravotnou sestrou v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí kvôli obavám z hypoglykémie zvyšujú príjem kalórií v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí sa kvôli obavám z hypoglykémie vyhýbajú telesnému cvičeniu v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí si kvôli obavám z hypoglykémie znižujú svoje dávky inzulínu v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí kvôli obavám z hypoglykémie vynechávajú inzulínové injekcie v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí kvôli obavám z hypoglykémie zvyšujú sledovanie glukózy v krvi v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Počet dní hospitalizácie v dôsledku hypoglykémie v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.

- Počet ďalších termínov ambulantných návštev ako následku hypoglykémie v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Počet ďalších telefonátov ako následku hypoglykémie uskutočnených v priebehu 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí ostali PN v dôsledku hypoglykemickej epizódy v priebehu 12 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Počet dní práceneschopnosti ako následku hypoglykemickej epizódy v priebehu 12 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždňov po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Počet krátkych dní (neskorý príchod alebo skorý odchod) ako následku hypoglykemickej epizódy v priebehu 12 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždňov po (SAQ – Časť 2) vstupnej návšteve.
- Percento pacientov, ktorí niekedy prekonal hypoglykémiu pri šoférovaní.
- Prediktory psychosociálneho zdravia namerané podľa Dotazníka hodnotiaceho zdravie (WBQ-5)²¹⁻²³ Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO).

5 Plán štúdie

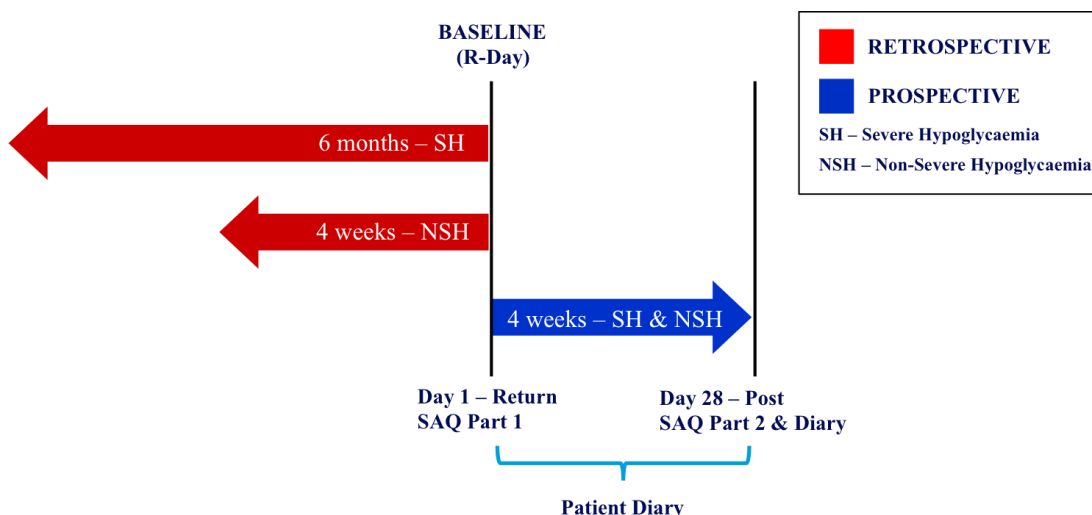
5.1 Typ štúdie

Táto prierezová štúdia sa skladá z dvojdielného dotazníka SAQ. Časť 1 tohto dotazníka sa použije na zaznamenanie vstupných demografických a liečebných informácií a na vyhodnotenie znalostí, hypoglykemickej neuvedomelosti a vnímania hypoglykémie, ako aj na anamnézu závažnej hypoglykémie v priebehu posledných 6 mesiacov a symptomatickej hypoglykémie v priebehu posledných 4 týždňov. Časť 2 tohto dotazníka vyhodnocuje anamnézu závažnej aj symptomatickej hypoglykémie v priebehu nasledujúcich 4 týždňov a vplyv hypoglykémie na výkonnosť, využívanie zdravotnej starostlivosti a výkonnosť v priebehu tohto časového rámca. Aby si pacienti lepšie spomínali a ako pripomienky na vyplnenie dotazníkovej časti 2, dostanú denník, ktorý použijú na zachytenie hypoglykemických epizód. Spárované odpovede na dotazníkovú časť 1 a časť 2 sa využijú na zisťovanie frekvencie nedostatočného hlásenia hypoglykémie.

Všetky časti výskumu (Časť 1 a 2 dotazníka SAQ, denník pacienta) budú pred použitím v rôznych krajinách jazykovo validované pomocou nezávislého obojstranného prekladu na zabezpečenie porovnateľnosti.

Diagram plánu štúdie môžete vidieť na obrázku č. 1.

Obrázok č. 1: Diagram plánu štúdie



‘Nezávažná hypoglykémia’ znamená zdokumentovaná a pravdepodobne symptomatická hypoglykémia – podľa definície v časti 8.2.1.

5.2 Zdôvodnenie plánu štúdie

Štúdia SAQ je rentabilný spôsob získavania informácií od veľkého množstva pacientov. Okrem toho, odpovede pacientov sú najpresvedčivejším zdrojom informácií, potrebných na splnenie cieľov štúdie, a samotné otázky majú netechnický a priamočiary charakter. Výskum zahŕňa aj dve vopred validované otázky (na tému hypoglykemickej nevedomosti a pacientovho zdravia)^{19;21;24}, ktoré sa môžu ďalej použiť ako prostriedok porovnávajúci populáciu pacientov tejto štúdie s inými skôr uvádzanými kohortami pacientov.

5.3 Liečba pacientov

Toto je výskum zameraný na pacientov s diabetom, a preto sa pacienti zúčastňujúci sa štúdie registrujú postupne, potom ako sa zúčastnia bežnej návštevy u lekára. Po účasti na tomto prieskume pacienti neposkytujeme ani neodporúčame žiadne špeciálne zákroky ani žiadnu špeciálnu liečbu.

5.4 Limitácie plánu štúdie a zdrojov dát

Ako u všetkých dotazníkov, určitý počet zaregistrovaných pacientov nevyplní niektorú časť dotazníka. Pacientov registruje skúšajúci lekár pri bežnej plánovanej ambulantnej návšteve a poradí im, aby vyplnili Časť 1 v dotazníku ešte pred odchodom z ambulancie. Kontakt s poskytovateľom zdravotnej starostlivosti, fyzická prítomnosť pacienta a dočasná časová blízkosť vyplňania dotazníka a jeho získania, to všetko sú faktory, ktoré by mali zvýšiť mieru odpovede na Časť 1. Na základe predošlých publikovaných štúdií je predpokladaná miera odpovede na Časť 1 50%.²⁵ Dotazníkovú Časť 2 treba vyplniť 4 týždne po návšteve lekára, takže pacienti budú musieť (A) pamätať na dokončenie prieskumu, (B) byť ďalej dostatočne motivovaní, aby dokončili prieskum a (C) poslať odpovede poštou. Všetky tieto faktory redukovávajú percento respondentov, ktoré sa na základe predošlých publikovaných štúdií odhaduje na 37%.²⁶ Do plánu štúdie bolo zahrnutých aj niekoľko stratégií na zlepšenie miery odpovedí, vrátane: použitia farebnosti, obálky s adresou a predplateným poštovým, pera a kalendára pre pacienta, ktorý bude slúžiť ako pripomienka na vyplnenie Časti 2.

Ďalšou limitáciou je účinok pamäťového skreslenia. Pamäťové obdobie pre dotazníkovú Časť 1 je 6 mesiacov. Výskyt hypoglykémie sa vypočíta na základe spomínania priebehu 6 mesiacov. Zatiaľ čo bolo dokázané, že pacienti s T1DM si dokážu spoľahlivo spomenúť na informácie týkajúce sa závažnej hypoglykemickej epizódy až do 1 roka po dni tejto udalosti, informácie o spoľahlivosti pamäte u pacientov s T2DM alebo spomienky na slabšie hypoglykemické epizódy neboli zdokumentované. Pamäťové obdobie na Časť 2 tejto štúdie je 4 týždne. Keďže tento kratší časový interval bude menej ovplyvnený pamäťovým skreslením, premenlivý vplyv pamäťového skreslenia na odpoveď na Časť 1 v porovnaní s Časťou 2 tejto štúdie bude limitovať vzájomnú porovnateľnosť odpovedí na Časť 1 a Časť 2.

Otázky sa prevažne zameriavajú na pacientovo vnímanie hypoglykémie a vplyv týchto epizód na jeho každodenný život. Preto sú pacienti samotní najkvalifikovanejšími respondentmi na tento prieskum. V tejto štúdii sa údaje nezískavajú zo žiadneho iného zdroja.

6 Populácia pacientov v štúdii

6.1 Počet sledovaných pacientov

Tento výskum sa uskutoční v nasledujúcich krajinách: v Dánsku, Švédsku, Fínsku, Holandsku, Rakúsku, ako aj v Nemecku, Belgicku, Španielsku, Českej republike, Maďarsku, Chorvátsku, Slovinsku, Poľsku, Srbsku, Rumunsku, Slovensku,

Bulharsku; v Indii, Rusku, Izraeli, Juhoafrickej republike, Saudskej Arábii, Argentíne, Brazílii a Mexiku. Každá krajina určí 80-150 skúšajúcich lekárov (lekárov primárnej alebo sekundárnej starostlivosti). Každý skúšajúci lekár urobí nábor a zaregistruje 5 - 10 za sebou nasledujúcich pacientov, ktorí spĺňajú inklúzne kritériá konkretizované nižšie. Ďalšie krajiny sa budú môcť do štúdie striedavo registrovať v priebehu štvrtého štvrťroka 2012 (Q4'12) a druhého štvrťroka 2013 (Q2'13).

To znamená, že náborová vzorka bude obsahovať 9200 - 34500 pacientov a že odhadovaný počet respondentov na Časť 1 bude cca 4600 - 17250 pacientov, a na Časť 2 cca 3404 - 12765 pacientov. Pomer respondentov s T1DM a T2DM sa odhaduje na 1:10, na základe prevahy týchto ochorení v celkovej populácii.

6.2 Inklúzne kritériá

Za vhodných na zaradenie do tejto štúdie sa považujú títo pacienti:

- pacienti s T1DM alebo T2DM liečení inzulínom viac ako 12 mesiacov
- pacienti ≥ 18 -roční v čase štúdie
- pacienti, ktorí poskytnú informovaný súhlas s účasťou v štúdiu.

6.3 Exklúzne kritériá

- nechodiaci pacienti
- negramotní pacienti a pacienti inak neschopní vyplniť písomný dotazník

6.4 Kritériá odstúpenia zo štúdie

Pacienti môžu kedykoľvek odstúpiť zo štúdie.

7 Časový rozvrh štúdie

Pacient vyplní všetky časti dotazníka

- Časť 1 dotazníka sa má dať zdravotnícky pracovník pacientovi počas bežnej ambulantnej konzultácie. Požiada pacienta, aby vyplnil a odovzdal Časť 1 dotazníka pred odchodom z budovy. Dátum vyplnenia Časti 1 sa definuje ako vstupná návšteva.
- Do Časti 2 dotazníka patrí pacientov denník na denné zaznamenávanie hypoglykemických epizód a SAQ, ktorý má byť vyplnený 4 týždne od

vstupnej návštevy. Denník aj kontrolný SAQ sa majú poslať späť poštou v

Prvá návšteva prvého pacienta (FPFV)	marec 2013
Posledná návšteva prvého pacienta (FPLV)	2013
Prvá návšteva posledného pacienta (LPFV)	2013
Posledná návšteva posledného pacienta (LPLV)	2013
Integrovaná správa o štúdiu	3.štvrt'rok 2013 (Q3'13)

priloženej obálke s adresou a predplateným poštovným.

7.1 Časový prehľad

Plánovaný časový rozvrh globálnej štúdie je nasledovný:

8 Metódy a vyšetrenia

8.1 Vyšetrenia na návštevách lekára

Neexistujú žiadne štúdiu predpísané postupy. Po sebe nasledujúci vhodní pacienti budú zaradení do štúdie v priebehu bežnej plánovanej ambulantnej konzultácie u svojho poskytovateľa zdravotnej starostlivosti.

8.2 Vyšetrenia

8.2.1 Hypoglykémia

Výskyt závažnej a symptomatickej hypoglykémie (definovanej nižšie) sa vypočíta podľa frekvencie epizód v priebehu časového rámca daného v otázke.

Denník, ktorý umožňuje pacientom zhrnúť informácie o hypoglykémii za každý deň v priebehu 4-týždňového obdobia po vstupnej návšteve, sa tiež použije na vyhodnotenie výskytu hypoglykémie. Ak sa medzi údajmi v denníku a v Časti 2 dotazníka objaví nesúlad, frekvencia hypoglykémie sa vypočíta z najvyššej

zaznamenanej celkovej frekvencie uvedenej v oboch týchto formulároch. Nesúlad medzi pacientovým denníkom a Časťou 2 dotazníka SAQ sa o populácie zapíše ako počet pacientov vyplňajúcich denník pacienta, počet pacientov vyplňajúcich Časť 2 dotazníka, počet pacientov vyplňajúcich obidve časti dotazníka, frekvencia hypoglykémie podľa záznamoch v denníku pacienta a frekvencia hypoglykémie podľa záznamov v Časti 2 dotazníka SAQ.

Hypoglykémia sa definuje a klasifikuje takto:

1. Hypoglykémia vyžadujúca lekársku pomoc – všetky hypoglykemické epizódy vyžadujúce hospitalizáciu alebo starostlivosť zdravotníckeho personálu²⁷ – zodpovedá Časti 1 Q20a a Časti 2 Q1a.
2. Závažná hypoglykémia – epizóda vyžadujúca pomoc inej osoby pri aktívnom podaní uhl'ohydrátov, glukagónu alebo pri iných resuscitačných činnostiach. (t.j. v súlade s definíciou Americkej diabetologickej asociácie (ADA))¹⁸ – zodpovedá časti 1 Q20c, d a Časti 2 Q1c
3. Nezávažná hypoglykémia – epizóda, ktorú zvládne pacient sám – zodpovedá časti 1 Q20e a Časti 2 Q1d
4. Zdokumentovaná symptomatická hypoglykémia – epizóda, počas ktorej typické príznaky hypoglykémie sprevádza nameraná koncentrácia plazmovej glukózy $\leq 3,9$ mmol/l (zhoduje sa s definíciou podľa ADA)¹⁸ – zisťuje sa z denníka pacienta.
5. Pravdepodobná symptomatická hypoglykémia – výskyt príznakov zhodujúcich sa s hypoglykémiou (t.j. zhodujúcich sa s definíciou podľa ADA)¹⁸ – zisťuje sa z denníka pacienta.
6. Asymptomatická hypoglykémia – epizóda nesprevádzaná s typickými príznakmi hypoglykémie, ale s nameranými koncentraciami glukózy v krvi $\leq 3,9$ mmol/l – zisťuje sa z denníka pacienta.
7. Všetky typy hypoglykémie – súhrn závažnej hypoglykémie (č. 2) a nezávažnej hypoglykémie (č. 3).
8. Hypoglykemické epizódy potvrdené meraním plazmovej glukózy s hodnotou $< 3,1$ mmol/L nezávislou od príznakov (t.j. zhodujúce sa s definíciou potvrdenej hypoglykémie podľa spoločnosti Novo Nordisk) – zisťuje sa z denníka pacienta.
9. Nočná hypoglykémia – hypoglykémia, ktorá sa objavuje medzi polnocou a 6,00 hod. – zodpovedá Časti 1 dotazníka Q20f a Časti 2 dotazníka Q1e

8.2.2 Hypoglykemická nevedomelosť

Hypoglykemická nevedomelosť sa bude hodnotiť začlenením nasledujúcich, vopred validovaných samohodnotiacich otázok:

Pocítujete nejaké príznaky, keď máte nízku hladinu cukru v krvi?

- ☐ Vždy
☐ Obvykle
☐ Občas
☐ Nikdy

Ak odpovede “vždy” alebo “obvykle” označujú normálnu hypoglykemickú uvedomelosť, “občas” označuje poruchu uvedomelosti a “nikdy” označuje závažnú poruchu uvedomelosti.^{19;24}

8.2.3 Psychosociálne zdravie

Psychosociálne zdravie sa bude hodnotiť pomocou nasledujúceho validovaného Dotazníka na zistenie úrovne zdravia – 5 (WBQ-5) podľa WHO.²¹

U každého z piatich výrokov nižšie označte tú odpoveď, ktorá je najviac vystihuje, ako ste sa cítili v posledných dvoch týždňoch.

Všimnite si, že vyššie čísla znamenajú lepšie psychosociálne zdravie.

Príklad: Ak vám v priebehu posledných dvoch týždňov bolo veselo a mali ste dobrú náladu viac ako polovicu času, zakrúžkujte číslo 3.

V priebehu posledných dvoch týždňov	Po celý čas	Väčšinu času	Viac než polovicu času	Menej než polovicu času	Niekedy	Vôbec nie
Bolo mi veselo a mal/-la som dobrú náladu	5	4	3	2	1	0
Bol/-la som pokojný/-á a uvoľnený/-á	5	4	3	2	1	0

Cítil/-la som sa aktívny/-a a vitálny/-a	5	4	3	2	1	0
Zobudil/-la som sa čerstvý/-á a oddýchnutý/-á	5	4	3	2	1	0
Môj deň naplňali moje obľúbené činnosti	5	4	3	2	1	0

Táto pomôcka je validovaná a dostupná v mnohých jazykoch. Hrubý výsledok sa vyráta spočítaním číslíc z týchto piatich odpovedí. Hrubý výsledok sa pohybuje v rozpätí 0 - 25, kde 0 predstavuje najhorší možný a 25 predstavuje najlepší možný QOL. Výsledok nižší ako 13 označuje slabé psychosociálne zdravie a je indikáciou pre vyšetrenie na depresiu podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb -10 (ICD-10). Rozdiel 10% ukazuje na klinicky významnú zmenu.²¹

8.2.4 Iné

Všetky ostatné ukazovatele štúdie sa budú určovať z výsledkov odpovedí na priame otázky týkajúce sa pacientových znalostí, obáv a definície hypoglykémie; a tiež z demografie, liečby, výkonnosti a využívania zdrojov zdravotnej starostlivosti.

9 Materiál pre štúdiu

9.1 Lieky v štúdiu

Žiadne lieky sa ako súčasť tejto štúdie neposkytujú. Pacienti môžu užívať akýkoľvek inzulín v akejkoľvek pomôcke dostupnej na trhu. Liečba sa bude vykonávať v súlade s príslušným aktuálnym SPC.

9.2 Ostatné materiály

Balíky dotazníkov SAQ sa budú distribuovať všetkým skúšajúcim lekárom zúčastňujúcim sa štúdie prostredníctvom zástupcu spoločnosti. Balík bude v súlade s predchádzajúcimi publikovanými odporúčaniami obsahovať nasledujúce položky:^{28;29}

- sprievodný list,

- SAQ s perforovaným (oddeliteľným) denníkom pacienta obsahujúcim Časť 2 dotazníka,
- čierne guľôčkové pero,
- obálku na Časť 1 dotazníka,
- obálku označenú adresou a s predplateným poštovým na Časť 2 dotazníka.

10 Hlásenie nežiaducich udalostí

10.1 Nežiaduce udalosti (NU)

K dotazníku SAQ nie sú priložené žiadne farmaceutické produkty a nezaznamenávajú sa do neho žiadne informácie týkajúce sa konkrétnej liečby. Preto sa všetky NU považujú za spontánne, majú sa hlásiť a ďalej posudzovať v súlade s akceptovanou klinickou praxou.

10.2 Sťažnosti technického charakteru

Sťažnosti technického charakteru sa majú hlásiť v súlade s odporúčaniami výrobcov.

11 SAQs

Dotazník SAQ tvorí obsah Dodatok D. Dotazník SAQ bude pre skúšajúcich lekárov distribuovať zástupca spoločnosti Novo Nordisk.

11.1 Pravidlá vyplňania SAQs

Pri bežných plánovaných ambulantných návštevách bude pacientov na účasť vo výskume pozývať poskytovateľ zdravotnej starostlivosti a pacienti dostanú obálku, ktorá bude obsahovať dotazník SAQ a príslušné dokumenty.

Pacienta požiadajú, aby ešte pred odchodom od lekára vyplnil Časť 1 dotazníka SAQ a aby ho odovzdal poskytovateľovi zdravotnej starostlivosti v označenej obálke.

Pacienta požiadajú, aby používal priložený denník pacienta, aby Časť 2 dotazníka SAQ vyplnil 4 týždne po vstupnej návšteve a aby poslal denník aj SAQ v adresovanej obálke s predplateným poštovým. Ďalšie pokyny sa dajú nájsť v inštrukciách v dotazníku SAQ a v príslušných dokumentoch.

11.2 Opravy v SAQs

Čitateľné opravy, ktoré pacient vykonal pred konečným termínom vyplnenia dotazníka SAQ, budú akceptované.

11.3 Proces zhromažďovania SAQ

Vyplnené dotazníky SAQs budú z ambulancií lekárov zbierať zástupcovia spoločnosti Novo Nordisk. Dotazníky s Časťou 2 a denníky pacienta sa budú posielat' zástupcom spoločnosti Novo Nordisk v obáľkach označených adresou s predplateným poštovým.

Odpovede pacientov na Časti 1 a 2 dotazníka budú spárované podľa špecifických dotazníkových identifikačných čísel. Žiadne ďalšie identifikačné údaje nie sú potrebné.

12 Monitorovacia činnosť

Spoločnosť Novo Nordisk si vyhradzuje právo v prípade potreby vykonávať monitorovanie jednotlivých dotazníkov.

13 Spracovávanie dát

Za spracovávanie dát zodpovedá spoločnosť Novo Nordisk.

Údaje sa budú spracúvať pomocou validovaného systému spracovávanie dát.

Každý pacient má špecifické identifikačné číslo pacienta (skladá sa z čísla štúdie, pracoviska klinického skúšania a čísla pacienta), ktoré je predtlačené na všetkých častiach dotazníka SAQ aj na denníku pacienta.

Na ochranu identity pacientov pri všetkých prezentáciách a publikáciách bude potrebné uplatniť príslušné opatrenia, ako napríklad kódovanie alebo odstránenie údajov, v súlade miestnymi/regionálnymi/národnými požiadavkami.

Elektronický prenos dát všetkých dotazníkov SAQ (alebo iných údajov týkajúcich sa pacienta) musí byť schválený zodpovedným oddelením spracovávanie dát. V prípade ak sa údaje prenášajú prostredníctvom nechránených elektronických systémov, musia údaje spĺňať príslušné nariadenia na ochranu údajov.

14 Hodnotenie analyzovaných pacientov

V analýzach budú zahrnuté všetky časti všetkých dotazníkov SAQ alebo denníkov pacienta obsahujúce odpovede na všetky otázky, ktoré dostal zástupca spoločnosti Novo Nordisk pred konečným dátumom vyplnenia SAQ.

15 Štatistické hľadisko

Spoločnosť Novo Nordisk zodpovedá za štatistickú analýzu.

Nasleduje zhrnutie štatistických hľadísk pre každý z hlavných ukazovateľov štúdie. Ďalšie informácie pozri v štatistickom pláne analýzy (SAP) štúdie HAT.

15.1 Výpočet veľkosti vzorky

Pre dané percento pacientov, ktorí v priebehu sledovaného obdobia prekonalí aspoň 1 hypoglykemickú epizódu, boli 95%-né konfidenčné intervaly vypočítané na základe odhadovanej veľkosti vzorky $N=4000$ (ktorá predpokladá, že percento respondentov na Časť dotazníka 2 SAQ bude 37%²⁶ a že všetci respondenti Časti 2 dotazníka SAQ vyplnili aj Časť 1 dotazníka SAQ), $N=8000$, $N=12000$ a $N=16000$ (tabuľka č. 2).

Vyhodnotenie presnosti dosiahnutej zvýšením počtu pacientov sa odrazilo na šírke 95%-ného konfidenčného intervalu: napríklad, za predpokladu, že 2% pacientov hlásilo prekonanie aspoň jednej hypoglykemickkej epizódy, konfidenčný interval sa zníži o 26% z populácie $N=4000$ na $N=8000$, a o ďalších 23% z populácie $N=8000$ na $N=12000$. Avšak nárast populácie z $N=12000$ na $N=16000$ iba zníži konfidenčný interval na 14%. Preto je naším cieľom zaradiť do štúdie 12000 pacientov. Za predpokladu, že miera odpovede bude 37%, celkový počet pacientov, ktorí musia prejsť skríningom je približne 38000.

Tabuľka č. 2: Výskyt hypoglykémie a konfidenčný interval (CI) 95% na základe veľkosti vzorky $N=4000$, $N=8000$, $N=12000$ a $N=16000$

Výskyt hypoglykémie (epizódy/pacienta/rok) (Percento pacientov s prekonanou	Konfidenčné intervaly 95%							
	N=4000		N=8000		N=12000		N=16000	
	Nižšie	Vyššie	Nižšie	Vyššie	Nižšie	Vyššie	Nižšie	Vyššie

aspoň 1 hypoglykemickou epizódou v priebehu štúdie)								
0,50	0,31	0,77	0,36	0,68	0,38	0,64	0,40	0,62
1,00	0,72	1,36	0,79	1,24	0,83	1,19	0,85	1,17
1,50	1,15	1,93	1,25	1,79	1,29	1,73	1,32	1,70
2,00	1,59	2,48	1,70	2,33	1,76	2,27	1,79	2,23
3,00	2,49	3,58	2,64	3,40	2,70	3,32	2,74	3,28
4,00	3,41	4,65	3,58	4,45	3,66	4,37	3,70	4,32
5,00	4,35	5,72	4,53	5,50	4,62	5,41	4,67	5,35

15.2 Analyzované populácie pacientov

V tejto observačnej štúdii nie je žiadna kontrolná skupina; namiesto toho budú pacienti pri vstupnej návšteve a po nej fungovať ako vlastná kontrola.

15.3 Štatistické metódy

Všetky štatistické testy budú dvojstranné a budú považované za exploratívne, pričom kritérium štatistickej významnosti bude nastavené na $p < 0,05$. Nebude tam žiadne nastavenie na viacnásobné porovnávanie, ale hodnoty p budú interpretované konzervatívne, t.j. hodnoty p od 0,01 po 0,05 budú označovať slabý dôkaz rozdielu a hodnoty $p < 0,01$ budú označovať priemerný dôkaz.

Všetky tabuľky sumarizujúce primárne a sekundárne ukazovatele budú uvádzané pre oba typy diabetu (T1DM, T2DM) aj súhrnne, a ak to bude možné, výsledky Časti 1 a Časti 2 dotazníka SAQ budú kvôli ľahšiemu porovnaniu zobrazované súčasne. Ak nie je uvedené inak, výsledky sa budú prezentovať ako spoločné zhrnutie výsledkov všetkých krajín.

15.3.1 Analýza primárneho ukazovateľa

Percento pacientov, ktorí prekonalí v priebehu sledovaného obdobia aspoň 1 hypoglykemickú epizódu, sa vypočíta spolu s 95 %-ným konfidenčným intervalom pre toto percento, za predpokladu binomickej distribúcie. Toto sa bude robiť pre oba typy diabetu (T1DM, T2DM) aj súhrnne.

15.3.2 Analýza sekundárnych ukazovateľov

Výpočet miery výskytu hypoglykémie

Miera výskytu hypoglykémie sa vypočíta ako počet epizód na pacienta a rok, ako je to vyjadrené v nasledujúcom vzorci:

$$\text{miera výskytu} = \frac{\text{celkový počet epizód}}{\text{celkový čas následnej kontroly (pacienti a roky)}}$$

Ak je možné porovnať navzájom výskyt dvoch sledovaných období, miera výskytu sa vypočíta podľa modelov Poissonovej regresie vrátane príslušných faktorov v tomto modeli, ako je napr. typ diabetu, pohlavie a krajina, s pacientom ako fixným faktorom.

Ak pacient uvádza v denníku pacienta viac závažných a nezávažných hypoglykemických epizód než v Časti 2 dotazníka SAQ, na výpočet vzájomného pomeru sa 4 týždne po vstupnej návšteve použije jeho denník pacienta.

15.3.2.1 Výskyt prípadov hypoglykémie

Výskyt nezávažných, nočných a akýchkoľvek iných hypoglykemických epizód (závažných alebo nezávažných) 4 týždne pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po vstupnej návšteve (SAQ – Časť 2) sa bude sumarizovať jednotlivo podľa inzulínového režimu (krátkodobo pôsobiaci, dlhodobo pôsobiaci, krátkodobo aj dlhodobo pôsobiaci), dĺžky ochorenia na diabetes (kvartily), trvania inzulínovej liečby (kvartily) a frekvencie monitorovania glukózy v krvi (kvartily), pre typ diabetu (T1DM, T2DM) aj súhrnne.

Výskyt hypoglykemických epizód vyžadujúcich hospitalizáciu a závažných hypoglykemických epizód 6 mesiacov pred (SAQ – Časť 1) a 4 týždne po vstupnej návšteve (SAQ – Časť 2) bude zosumarizovaný súhrnne aj jednotlivo podľa inzulínového režimu (krátkodobo pôsobiaci, dlhodobo pôsobiaci, krátkodobo aj dlhodobo pôsobiaci), dĺžky ochorenia na diabetes (kvartily), trvania inzulínovej liečby (kvartily) a frekvencie monitorovania glukózy v krvi (kvartily), pre typ diabetu (T1DM, T2DM) aj súhrnne.

Výskyt zdokumentovanej symptomatickej hypoglykémie, pravdepodobnej symptomatickej hypoglykémie a hypoglykemických epizód súvisiacich s meraním glukózy v krvi $<3,1$ mmol/L nezávisle od príznakov, v priebehu 4 týždňov po vstupnej návšteve (denník pacienta) bude zosumarizovaný súhrnne aj individuálne podľa inzulínového režimu (krátkodobo pôsobiaci, dlhodobo pôsobiaci, krátkodobo aj dlhodobo pôsobiaci), dĺžky ochorenia na diabetes (kvartily), trvania inzulínovej liečby (kvartily) a frekvencie monitorovania glukózy v krvi (kvartily), pre typ diabetu (T1DM, T2DM) aj súhrnne.

15.3.2.2 **Rozdiely v hlásenom výskyte akejkol'vek, závažnej, nezávažnej a nočnej hypoglykémie 4 týždne pred a 4 týždne po vstupnej návšteve**

U akýchkoľvek, závažných, nezávažných a nočných hypoglykemických epizód (v tomto poradí) sa bude v CAS uvádzať počet a percento pacientov, ktorí prekonal epizódu, viacero epizód a následnú kontrolu (paciento-roky), odhadovaná miera výskytu so zodpovedajúcim presne 95%-ným CI a počet chýbajúcich pacientov, za obdobie 4 týždňov pred a 4 týždňov po vstupnej návšteve (t.j. do analýzy prispievajú iba pacienti s nechýbajúcimi odpoveďami v Časti 1 aj Časti 2 dotazníka SAQs). Rovnaké zhrnutie sa bude robiť aj vo FAS na zistenie senzitivity výsledkov na vylúčenie pacientov bez meraní po vstupnej návšteve.

15.3.2.3 **Prediktory hypoglykemických epizód**

Negatívne-binomický regresný model stratifikovaný podľa krajín a špecifikovaný člen zodpovedajúci logaritmickému odchýlke časovej expozície sa bude používať na preskúmanie vzťahu medzi rôznymi faktormi a výskytom:

- akejkol'vek hypoglykemickéj epizódy (závažnej alebo nezávažnej);
- závažných hypoglykemických epizód;
- nezávažných hypoglykemických epizód;
- nočných hypoglykemických epizód.

15.3.2.4 **Množstvo pacientov s HbA1c $<7,0\%$ alebo $>9,0\%$ pri vstupnej návšteve s hypoglykémiou a bez hypoglykémie**

Za obdobie 4 týždňov pred a 4 týždňov po vstupnej návšteve sa bude uvádzať počet a percento pacientov s HbA1c $<7,0\%$ alebo $>9,0\%$ pri vstupnej návšteve, s akýmkoľvek typom závažnej hypoglykémie a bez hypoglykémie, a počet

chýbajúcich pacientov, podľa typu diabetu aj súhrnne. Rovnaké zhrnutie sa bude predkladať pre:

- závažnú hypoglykémiu 6 mesiacov pred vstupnou návštevou;
- nezávažnú hypoglykémiu 4 týždne pred a 4 týždne po vstupnej návšteve;
- akúkoľvek hypoglykémiu 4 týždne pred a 4 týždne po vstupnej návšteve;
- nočnú hypoglykémiu 4 týždne pred a 4 týždne po vstupnej návšteve; a
- hypoglykémiu s následnou hospitalizáciou 6 mesiacov pred a 4 týždne po vstupnej návšteve.

15.3.2.5 Znalosti a definície pacienta o hypoglykémii

Bude vytvorená tabuľka zameraná na zhrnutie znalostí a definícií pacientov o hypoglykémii, podľa typu hypoglykémie aj súhrnne:

Kde to ešte nebolo uvedené, uvedie sa pri každom výsledku aj počet chýbajúcich odpovedí.

15.3.2.6 Hypoglykemická neuvedomelosť

Z pacientov, ktorí už niekedy mali hypoglykémiu, bude ten počet pacientov, ktorí niekedy mali hypoglykémiu (n), počet a percento pacientov s normálnou, narušenou, a závažne narušenou hypoglykemickou uvedomelosťou, a počet tých, ktorí vynechali návštevu lekára, v súhrnnej tabuľke podľa toho, či mali alebo nemali závažnú hypoglykémiu v priebehu 6 mesiacov pred vstupnou návštevou, podľa typu diabetu aj súhrnne. Tieto kategórie zodpovedajú odpovediam na otázky 'Máte nejaké príznaky, keď máte nízku hladinu cukru', kde 'vždy' a 'obvykle' označuje normálnu uvedomelosť, 'občas' narušenú a 'nikdy' závažne narušenú uvedomelosť.

15.3.2.7 Obavy z hypoglykémie

Bude vytvorená tabuľka na uvedenie súhrnných údajov a na to, či pacienti v priebehu 6 mesiacov pred vstupnou návštevou prekonalí závažnú hypoglykémiu alebo nie, pre typ diabetu aj súhrnne:

- počet a percento pacientov v každej kategórii obáv z hypoglykémie, od 0 ('vôbec nemám obavy') po 10 ('som úplne vydesený');
- súhrnná štatistika (n, priemerná, SD, dolný kvartil, stredná hodnota, horný kvartil, minimum, maximum) pre túto stupnicu obáv z hypoglykémie; a

- počet a percento pacientov, ktorí sa v dôsledku obáv z hypoglykémie radili a neradili so svojím lekárom /zdravotnou sestrou, zvýšili svoj príjem kalórií, vyhýbali sa telesnému cvičeniu, znížili si dávky inzulínu, vynechávali inzulínové injekcie a zvýšili si sledovanie glukózy v krvi.

Pri každom výsledku sa uvedie sa aj počet chýbajúcich odpovedí.

15.3.2.8 Vplyv hypoglykémie na pacienta

V tabuľke sa pre jednotlivé typy diabetu aj súhrnne uvedie počet a percento pacientov, ktorí sa v dôsledku hypoglykémie v priebehu 6 mesiacov pred a 4 týždňov po vstupnej návšteve radili a neradili so svojím lekárom /zdravotnou sestrou, zvýšili svoj príjem kalórií, vyhýbali sa telesnému cvičeniu, znížili si dávky inzulínu, vynechávali inzulínové injekcie a zvýšili si sledovanie glukózy v krvi. Pri každom výsledku sa uvedie aj počet chýbajúcich pacientov. Bude vytvorená tabuľka na uvedenie hodnôt za obdobie 6 mesiacov pred a 4 týždňov po vstupnej návšteve, pre typ diabetu aj súhrnne.

Bude vytvorená tabuľka pre pacientov, ktorí študujú alebo sú zamestnaní na čiastočný či plný úväzok (n), na uvedenie hodnôt na vstupnej návšteve a štyri týždne po vstupnej návšteve, pre typ diabetu aj súhrnne.

Z pacientov, ktorí boli v čase vyplňania Časti 1 dotazníka SAQ (n) držiteľmi vodičského preukazu, sa bude v tabuľke uvádzať počet a percento tých, ktorí niekedy prekonal hypoglykemickú epizódu počas riadenia vozidla, a tiež počet chýbajúcich pacientov, pre typ diabetu aj súhrnne.

15.3.2.9 Psychosociálne zdravie

Psychosociálne zdravie sa bude hodnotiť prostredníctvom WHO validovaného dotazníka WBQ-5¹¹. Keďže body $I_1 - I_x$ budú odpovede, každá otázka WBQ-5 hrubý výsledok ako aritmetický priemer príslušných nechýbajúcich odpovedí na body $I_1 - I_x$, celkový výsledok sa vypočíta ako:

$$\text{celkový výsledok} = \text{hrubý výsledok} \cdot 5$$

Celkový výsledok pacienta sa pohybuje od 0 do 25, pričom vyšší výsledok zodpovedá lepšiemu psychosociálnemu zdraviu. Celkový výsledok nižší ako 13 znamená slabé psychosociálne zdravie a je indikáciou na vyšetrenie na depresiu

podľa Medzinárodnej klasifikácie chorôb -10 (ICD-10). Rozdiel 10 percentuálnych bodov (2,5 na hrubej stupnici 0 - 25) označuje klinicky významnú zmenu.

Bude zostavená tabuľka, ktorá bude u pacientov v FAS uvádzať počet a percento pacientov v každej kategórii odpovedí, súhrnnú štatistiku a počet chýbajúcich u každého bodu WBQ-5 v priebehu 2 týždňov pred vstupnou návštevou (SAQ – Časť 1) a 2 týždne pred kontrolným obdobím (SAQ – Časť 2), podľa typu diabetu a súhrnne. Bude zostavená aj tabuľka pre pacientov v CAS, pre typ diabetu aj súhrnne.

Na sledovanie vzťahov medzi rôznymi faktormi a psychosociálnym zdravím, ktoré sa meralo pacientovým súhrnným výsledkom vo WBQ-5, sa použijú lineárne regresné modely stratifikované podľa krajín. Na skúmanie vzťahov medzi vyššie uvedenými premennými prediktora a rozdielmi v slabom psychosociálnom zdraví definovanom súhrnným výsledkom podľa WBQ-5, nižším ako 13, sa použijú logistické regresné modely stratifikované podľa krajín. Epizódy merané pred a po vstupnej návšteve prispievajú k rovnakému modelu, pričom u všetkých modelov sa bude kontrolovať obdobie pomocou binárnej premennej (pred vstupnou návštevou, po vstupnej návšteve), ako bolo spomenuté vyššie.

15.3.3 Analýza podskupín

Vybrané analýzy budú hlásené podľa jednej alebo viacerých podskupín uvedených nižšie:

- typ diabetu (T1DM, T2DM);
- inzulínový režim (krátkodobo pôsobiaci, dlhodobo pôsobiaci, krátkodobo aj dlhodobo pôsobiaci);
- trvanie ochorenia na diabetes (kvartily);
- dĺžka inzulínovej liečby (kvartily);
- frekvencia monitorovania glukózy v krvi (kvartily); a
- krajina

15.4 Ako riešiť problém chýbajúcich údajov

Vzhľadom na to, že väčšina analýz má popisný charakter, na riešenie chýbajúcich údajov sa použije pragmatický prístup a okrem výpočtu súhrnných výsledkov WBQ-5, kde viac ako polovica údajov sú nechýbajúce údaje, nebudú sa pripočítavať žiadne chýbajúce údaje.

Pokiaľ nie je spresnené inak, všetky analýzy sa budú robiť vo FAS, a každé zhrnutie na základe skupiny pacientov s nechýbajúcimi údajmi pre ten určitý ukazovateľ.

15.5 Ako riešiť problém non-responderov

Každé pracovisko klinického skúšania bude musieť vyplniť skríningový log, aby sa zaznamenal počet pacientov, ktorí boli vyzvaní zúčastniť sa v štúdiu. Tieto skríningové logy sa zozbierajú zo všetkých pracovísk klinického skúšania a použijú sa na odhad počtu non-responderov.

Na zistenie a odhad odchýlky v počte non-responderov, populácia pacientov vo výskume HAT sa porovná s špecifickými miestnymi demografickými profilmi A1chieve, jasné rozdiely v populácii budú znakom existencie odchýlky non-responderov.

Aby sa dal vyčíslieť potenciálny účinok odchýlky non-responderov na výskyt všetkých typov hypoglykémie, respondenti výskumu budú vyhodnotení podľa populácií A1chieve a potom sa porovná vyhodnotený a nevyhodnotený výskyt všetkých typov hypoglykémie.

15.6 Predbežná analýza

Neplánujú sa žiadne predbežné analýzy.

16 Etika

Štúdia sa uskutoční v súlade s dokumentom Helsinská deklarácia; Etické princípy medicínskeho výskumu s účasťou ľudských subjektov.³⁰ Protokol bude predmetom posudzovania/schválenia príslušnými regulačnými úradmi/etickými komisiami konkrétnej krajiny.

16.1 Formulár informovaného súhlasu pacientov zúčastňujúcich sa štúdie

Pri získavaní a zdokumentovaní informovaného súhlasu musí do štúdie zapojený lekár dodržiavať príslušné regulačné ustanovenie (-ia) a riadiť sa podľa smerníc Medzinárodnej konferencie o zosúladiení technických požiadaviek na registráciu farmaceutík na humánne použitie (ICH) v správnej klinickej praxi (GCP)³¹ a podľa požiadaviek Helsinskej deklarácie.³⁰

Pred akoukoľvek činnosťou súvisiacou s touto štúdiou musí lekár pacientovi poskytnúť ústne a písomné informácie o štúdiu v takej forme, v akej si pacient informácie dokáže prečítať a pochopiť. Táto písomná informácia a formulár súhlasu sú súčasťou Dodatku C.

Písomný informovaný súhlas musí podpísať a dátumom označiť osoba, ktorá viedla proces informovaného súhlasu.

16.2 Spracovanie údajov

Ak pacient odstúpi od pôvodného informovaného súhlasu, údaje, ktoré pacient poskytol do odvolania súhlasu, sa použijú na analýzu.

16.3 Výbory inštitucionálnej kontroly/nezávislá etická komisia

Pred začiatkom štúdie musí byť predložený protokol, všetky dodatky, Informácia pre pacienta / formulár Informovaného súhlasu, všetky ďalšie písomné informácie, ktoré majú byť pacientovi poskytnuté, postupy pri náboře pacientov, odmeny pre lekárov (ak nejaké budú) a ostatné dokumenty podľa požiadaviek miestneho výboru inštitucionálnej kontroly /etickej komisie (IRB/IEC). Sprievodný list má jasne uvádzať (identifikačným číslom štúdie, vrátane verzie, názvu a/alebo dátumu dokumentu), ktoré dokumenty sa predkladajú IRB/IEC. Písomné schválenie/kladné stanovisko treba získať od IRB/IEC ešte pred začiatkom štúdie.

V priebehu štúdie musí lekár promptne, v súlade s miestnymi ustanoveniami nahlásiť IRB/IEC nasledovné záležitosti: významné úpravy protokolu, nevýznamné úpravy v súlade s miestnymi ustanoveniami, písomný súhrn statusu štúdie a iné dokumenty podľa požiadaviek miestneho IRB/IEC.

Významné úpravy sa v dokumentoch nesmú realizovať pred jeho schválením/kladným stanoviskom, pokiaľ to nie je nevyhnutné na vylúčenie rizika pre pacienta.

16.4 Regulačné úrady

Regulačné úrady dostanú protokol, dodatky a integrovanú správu o štúdiu v súlade so štátnymi ustanoveniami.

17 Predčasné ukončenie štúdie

Zadávatel', do štúdie zapojený lekár alebo príslušný regulačný úrad sa môžu kedykoľvek rozhodnúť ukončiť štúdiu alebo časť štúdie, ale musí sa najprv dosiahnuť dohoda o výkonoch, ktoré majú nasledovať po nej.

Príslušné regulačné úrady musia byť informované v súlade so štátnymi ustanoveniami.

18 Najdôležitejšie dokumenty

Predtým, ako do štúdie zapojený lekár spustí štúdiu (t.j. získa informovaný súhlas od prvého pacienta), spoločnosť Novo Nordisk musí mať k dispozícii nasledujúce dokumenty:

18.1 Zmluva s lekárom

Do štúdie zapojení lekári podpíšu finančnú zmluvu, ktorá okrem iných bodov zahŕňa aj výšku sumy, ktorá má byť vyplatená, plán úhrad vrátane harmonogramu čiastkového plnenia, spôsob platby a dodržiavanie platných zákonov a smerníc.

18.2 Životopis lekára (CV)

Zadávatel' zozbiera CV do štúdie zapojených lekárov (aktuálny, dátumom označený, podpísaný a/alebo doložený oficiálnym regulačným dokumentom).

18.3 Lekárska licencia

Zadávatel' zozbiera kópie lekárskeho licencií alebo priamo vpíše číslo lekárskej licencie s dátumom expirácie do CV.

18.4 Súhlas s protokolom štúdie

Do štúdie zapojení lekári sa zapíšu do podpísanej a dátumom označenej zmluvy na finálnom protokole a v prípade potreby na všetkých významných dodatkoch alebo iných podobných dokumentoch.

18.5 Iné dokumenty

- Schválenie/kladné stanovisko od IRB/IEC jasne uvádzajúce posudzované dokumenty: protokol, všetky významné dodatky, informáciu pre pacienta/formulár informovaného súhlasu a všetky ďalšie písomné informácie, ktoré majú byť poskytnuté pacientovi, postupy pri náборе pacientov
- Kópia výborom IRB/IEC schválenej informácie pre pacienta /formulára informovaného súhlasu/všetkých ďalších písomných informácií/náborovej reklamy
- Zoznam členov/zloženie IRB/IEC
- Regulačné schválenie/notifikácia, ak je to potrebné

19 Za čo lekár zodpovedá

Do štúdie zapojený lekár zodpovedá za patričné informovanie pacienta.

20 Správy a publikácie

Informácie získané v priebehu tejto štúdie sa považujú za dôverné. Protokol a všetky zmluvné dokumenty poskytnuté spoločnosťou Novo Nordisk v súvislosti s touto štúdiou ostávajú výhradným vlastníctvom spoločnosti Novo Nordisk a majú sa považovať za dôverné informácie. Žiadne dôverné informácie nesmú byť prezradené iným stranám bez predchádzajúceho písomného súhlasu spoločnosti Novo Nordisk. Tieto informácie sa smú používať iba pri realizácii tejto štúdie.

20.1 Komunikácia a publikačná činnosť

Spoločnosť Novo Nordisk sa zaväzuje, že bude informovať alebo inak verejnosti prístupňovať výsledky štúdií bez ohľadu na ich závery. Verejná prístupnosť znamená publikáciu článku v odbornom časopise, predloženie abstraktu s posterom alebo ústnou prezentáciou na odbornej konferencii alebo iný spôsob.

20.2 Publikácia(-ie)

Na konci štúdie pripravia do štúdie zapojení lekári v spolupráci so spoločnosťou Novo Nordisk jeden alebo viac rukopisov. Spoločnosť Novo Nordisk nebude publikovanie obmedzovať ani zamietat'; avšak spoločnosť Novo Nordisk si vyhradzuje právo na krátky čas odložiť publikovanie a/alebo informovanie z dôvodu ochrany intelektuálneho vlastníctva. Spoločnosť Novo Nordisk si vyhradzuje právo byť informovaná o všetkých publikačných plánoch lekárov a posudzovať všetky

odborné články, prezentácie, komunikácie alebo iné informácie týkajúce sa výskumu opísaného v tomto protokole. Všetky druhy tejto komunikácie musia byť písomne predložené spoločnosti Novo Nordisk ešte predtým, ako budú predložené na posúdenie. Komentár bude vyhotovený do 4 týždňov od prijatia tejto plánovanej komunikácie.

Zhrnutie výsledkov štúdie popísanej v tomto protokole alebo citácia k tejto publikácii bude zaslaná na clinicalstudyresults.org najneskôr 1 rok po poslednej návšteve posledného pacienta.

Výsledky štúdie sa budú oznamovať objektívnym, presným, vyváženým a úplným spôsobom, s diskusiou o silných stránkach a limitáciách štúdie. Všetci autori dostanú príslušné štatistické tabuľky, čísla a články nevyhnutné na doplnenie plánovanej publikácie. V prípade akéhokoľvek nesúhlasu s obsahom ktorejkoľvek publikácie, musia byť názory lekára aj spoločnosti Novo Nordisk predstavené v publikácii nestranne a dostatočným spôsobom.

20.3 Autorstvo

Autorstvo publikácie má byť v súlade so smernicami Jednotné požiadavky Medzinárodnej komisie vydavateľov medicínskych časopisov (niekedy nazývané aj Vancouverské kritériá).³²

20.4 Odborná(-é) publikácia(-ie) lekára(-ov) zúčastňujúceho(-cich) sa štúdie

Analýzy založené na jednostranných údajoch nebudú povolené kvôli malému počtu pacientov získanému z každej strany a kvôli ohrozeniu anonymity pacientov.

20.5 Prístup zúčastňujúceho sa lekára k údajom a prehľadu výsledkov

Ako vlastníik databázy údajov má spoločnosť Novo Nordisk právo stanoviť, kto bude mať do databázy prístup. Obvykle sú databázy štúdií sprístupnené iba regulačným úradom.

21 Uchovávanie dokumentácie observačnej štúdie

Spoločnosť Novo Nordisk bude dokumentáciu prislúchajúcu tejto štúdii uchovávať aspoň päť rokov od finálnej klinickej správy o štúdii alebo od prvého publikovania štúdie, podľa toho, čo bude skôr, alebo v súlade so štátnymi ustanoveniami, v prípade ak budú vyžadovať dlhšie obdobie uloženia dokumentácie.

22 Prehlásenie o náhrade škody

Spoločnosť Novo Nordisk nepreberá žiadnu zodpovednosť za prípad zanedbania lekárskej starostlivosti alebo akýchkoľvek iných záväzkov kliniky alebo lekárov vykonávajúcich experimenty, alebo osôb, ktorým spomínaná klinika alebo lekári podliehajú.

23 Bibliografia

- (1) International Diabetes Federation. New IDF data reveals diabetes epidemic continues to escalate. 13-9-2011.

Ref Type: Internet Communication

- (2) World Health Organisation. Diabetes Fact Sheet. 2011.

Ref Type: Internet Communication

- (3) Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35 Suppl 1:S64-S71.
- (4) The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-986.
- (5) 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):837-853.
- (6) Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC, Jr. et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9):818-828.
- (7) Strachan MW, Reynolds RM, Marioni RE, Price JF. Cognitive function, dementia and type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7(2):108-114.
- (8) Bakatselos SO. Hypoglycemia unawareness. *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 93 Suppl 1:S92-S96.
- (9) Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1245-1249.
- (10) Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia* 2007; 50(6):1140-1147.
- (11) Cryer PE, Fisher JN, Shamon H. Hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17(7):734-755.
- (12) Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in

diabetes: Implications for diabetes management and patient education.
Patient Educ Couns 2007; 68(1):10-15.

- (13) Gonder-Frederick LA, Fisher CD, Ritterband LM, Cox DJ, Hou L, DasGupta AA et al. Predictors of fear of hypoglycemia in adolescents with type 1 diabetes and their parents. *Pediatr Diabetes* 2006; 7(4):215-222.
- (14) Kunt T, Snoek FJ. Barriers to insulin initiation and intensification and how to overcome them. *Int J Clin Pract Suppl* 2009; 164:6-10.
- (15) Reviriego J, Gomis R, Maranes JP, Ricart W, Hudson P, Sacristan JA. Cost of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes in Spain and the cost-effectiveness of insulin lispro compared with regular human insulin in preventing severe hypoglycaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62(7):1026-1032.
- (16) Allicar MP, Megas F, Houzard S, Baroux A, Le TF, Augendre-Ferrante B. [Frequency and costs of hospital stays for hypoglycemia in France in 1995]. *Presse Med* 2000; 29(12):657-661.
- (17) Yale JF, Begg I, Gerstein HC, Houlden R, Jones H, Maheux P et al. 2001 Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Hypoglycemia in Diabetes. *Canadian Journal of Diabetes* 2001; 26(1):22-35.
- (18) Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1245-1249.
- (19) Geddes J, Wright RJ, Zammitt NN, Deary IJ, Frier BM. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(7):1868-1870.
- (20) Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B. Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19(3):232-240.
- (21) WHO-Five Well-being Index (WHO-5). 2012.
Ref Type: Online Source
- (22) Hermanns N, Mahr M, Kulzer B, Skovlund SE, Haak T. Barriers towards insulin therapy in type 2 diabetic patients: results of an observational longitudinal study. *Health Qual Life Outcomes* 2010; 8:113.

- (23) Papanas N, Tsapas A, Papatheodorou K, Papazoglou D, Bekiari E, Sariganni M et al. Glycaemic control is correlated with well-being index (WHO-5) in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010; 118(6):364-367.
- (24) Pedersen-Bjergaard U, Hoi-Hansen T, Thorsteinsson B. An evaluation of methods of assessing impaired awareness of hypoglycemia in type 1 diabetes: response to Geddes et al. *Diabetes Care* 2007; 30(11):e112.
- (25) Akl EA, Gaddam S, Mustafa R, Wilson MC, Symons A, Grifasi A et al. The effects of tracking responses and the day of mailing on physician survey response rate: three randomized trials. *PLoS One* 2011; 6(2):e16942.
- (26) McDowell JR, Coates V, Davis R, Brown F, Dromgoole P, Lowes L et al. Decision-making: initiating insulin therapy for adults with diabetes. *J Adv Nurs* 2009; 65(1):35-44.
- (27) Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909.
- (28) Edwards PJ, Roberts I, Clarke MJ, DiGuseppi C, Wentz R, Kwan I et al. Methods to increase response to postal and electronic questionnaires. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):MR000008.
- (29) Nakash RA, Hutton JL, Jorstad-Stein EC, Gates S, Lamb SE. Maximising response to postal questionnaires--a systematic review of randomised trials in health research. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6:5.
- (30) World Medical Association. Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Patients. 2004.

Ref Type: Statute

- (31) International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Harmonised Tripartite Guideline - Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). 10-6-1996.

Ref Type: Online Source

- (32) International Committee of Medical Journal Editors (IJMJE). Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications. 2009.

Ref Type: Internet Communication

24 Dodatok A

Schválenie záverečného protokolu

SCHVÁLENIE ZÁVEREČNÉHO PROTOKOLU

Autor protokolu:

Meno & titul (tlačeným písmom)	Podpis	Dátum
-----------------------------------	--------	-------

Vedúci autorského medicínskeho kolektívu:

Meno & titul (tlačeným písmom)	Podpis	Dátum
-----------------------------------	--------	-------

Za štatistiku zodpovedá:

Meno & titul (tlačeným písmom)	Podpis	Dátum
-----------------------------------	--------	-------

25 **Dodatok B**

Zmluva o protokole

ZMLUVA O PROTOKOLE

Číslo klinického skúšania:

Hlavný skúšajúci lekár (ďalej len lekár) a spoločnosť Novo Nordisk A/S (ďalej len Novo Nordisk) sa dohodli na priebehu štúdie tak, ako je uvedené v tomto protokole, s odvolaním sa na štátne /miestne ustanovenia a v súlade s pokynmi aktuálnej správnej klinickej praxe (GCP). tlačným písmom)

Všetky úpravy protokolu musia byť odsúhlasené lekárom aj spoločnosťou Novo Nordisk a písomne zdokumentované. Písomným súhlasom s týmto protokolom lekár dáva svoj súhlas, že umožní prístup k celej dokumentácii, vrátane zdrojových údajov, oprávneným osobám zastupujúcim spoločnosť Novo Nordisk (vrátane pracovníkov monitoringu a audítorov), výbory inštitucionálnej kontroly /nezávislé etické komisie (IRB/IEC) a/alebo regulačné úrady.

Podpis: _____
Vedúci lekár

Dátum: _____

Meno: _____
(tlačným písmom)

Podpis: _____

Dátum: _____

Meno: _____
(tlačným písmom)

26 Dodatok C

Formulár Informovaného súhlasu

Formulár Informovaného súhlasu pre pacientov s diabetom liečených inzulínom, ktorým navrhli zúčastniť sa na výskume hypoglykémie (Štúdia HAT), sponzorovanom spoločnosťou Novo Nordisk.

Tento Formulár Informovaného súhlasu má dve časti:

- Informačný hárok (podáva vám informácie o výskume)
- Potvrdenie o súhlase (v prípade súhlasu s účasťou ho podpíšete)

Dostanete jednu kópiu úplného Formulára Informovaného súhlasu.

ČASŤ I: Informačný hárok

Úvod

Tento výskum sa uskutočňuje s cieľom zlepšenia znalostí o hypoglykémii a jej pochopenia u pacientov s ochorením diabetes mellitus, ktorí sa liečia inzulínom. Chceli by sme vám poskytnúť niekoľko informácií a navrhnúť, aby ste sa stali súčasťou tohto výskumu. Nemusíte sa rozhodnúť hneď, či sa výskumu zúčastníte alebo nie. Predtým ako sa rozhodnete, pokojne sa porozprávajte o výskume aj s inými ľuďmi.

Môžu sa tu vyskytnúť niektoré slová, ktorým nebudete rozumieť. Keď budeme prechádzať tieto informácie, povedzte, aby som prestal čítať a ja vám ich v pokoji vysvetlím. Ak sa budete chcieť niečo spýtať neskôr, obráťte sa na svojho skúšajúceho lekára alebo zdravotnú sestru.

Dôvod výskumu

Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia alebo len 'hypo') je jednou z najčastejších komplikácií inzulínovej liečby. Niektorí ľudia sú náchylnejší na hypoglykémiu ako iní, ale skutočná miera výskytu hypoglykémie nie je známa. K príznakom hypoglykémie patrí nevoľnosť, extrémne veľký hlad, rýchly pulz, necitlivosť, brnenie, zmeny nálady, závrat, zmätenosť, slabosť; a v ťažkých prípadoch strata vedomia (kóma). Hypoglykémia, ktorá spôsobuje stratu vedomia, je nebezpečná, ale aj tie epizódy, ktoré nemajú za následok stratu vedomia, môžu pacientovi spôsobiť obavy z použitia inzulínu (čo môže ďalej viesť k rýchlejšiemu vzniku komplikácií zraku, obličiek a nervového systému), ako aj k narušeniu pracovného, spoločenského a rodinného života.

Druh výskumnej metódy

Táto výskumná štúdia je dotazník, v ktorom sa vás budú pýtať na hypoglykémiu. Vaše odpovede budú použité na zistenie celkového počtu hypoglykemických epizód u ľudí s diabetom, ktorí používajú inzulín, a na to, ako tieto epizódy ovplyvňujú váš každodenný život.

Dotazník sa skladá z dvoch častí:

Časť 1: Zaoberá sa vašou súčasnou liečbou a vašimi predošlými skúsenosťami s hypoglykémiou.

Časť 2: Dostanete denník, do ktorého si budete robiť záznamy počas nasledujúcich 4 týždňov, po ktorých bude nasledovať niekoľko otázok na konci tohto 4-týždňového obdobia.

Upozorňujeme, že vaša účasť je anonymná. Všetky údaje z výskumu budú zhrnuté do kompletnej správy, v ktorej nebude možné nájsť vaše jednotlivé odpovede.

Výber účastníkov

V tejto štúdii sa môžu zúčastniť všetci dospelí s ochorením diabetes mellitus, ktorí užívajú inzulín aspoň 12 mesiacov a ktorí sú dnes na klinike.

Dobrovoľná účasť

Vaša účasť na tomto výskume je úplne dobrovoľná. Je na vás, či sa ho zúčastníte alebo nie. Či už sa rozhodnete na tomto výskume zúčastniť alebo nie, všetky služby, ktoré vám na tejto klinike poskytujú, vám budú poskytovať naďalej a nič sa nezmení. Ak sa rozhodnete nezúčastniť sa tohto výskumného projektu, bude vám ponúknutá liečba, ktorú táto klinika/nemocnica bežne ponúka. Môžete zmeniť svoje rozhodnutie aj neskôr a ukončiť svoju účasť v štúdii aj keď ste predtým súhlasili, dokonca aj keď ste už vyplnili jednu časť dotazníka.

Informácie o skúšanom lieku

Súčasťou tohto výskumu nie je žiaden konkrétny liek a ani v dôsledku účasti v tomto výskume nebudete musieť zmeniť svoju aktuálnu liečbu diabetu.

Postup a protokol

Zapíšte odpovede na každú otázku čiernym alebo modrým perom a pamätajte, že na tieto otázky neexistujú žiadne správne alebo nesprávne odpovede. Pri otázkach so 'štvorčekmi' urobte do každého príslušného rámčeka krížik.

Ak je to možné, vyplňte a odovzdajte Časť 1 ešte pred odchodom z lekárovej ambulancie. Dostanete obálku s adresou a známkou, aby ste mohli odoslať Časť 2 (alebo všetky ostatné časti dotazníka).

Trvanie

Vyplnenie Časti 1 tohto dotazníka vám zaberie približne 20-30 minút. Na vypisovanie denníka pacienta budete každý deň počas nasledujúcich 4 týždňoch potrebovať asi 1-2 minúty a vypísanie Časti 2 dotazníka po 4 týždňoch odo dneška by vám nemalo zabráť viac ako 10 minút.

Úhrada výdavkov

Za účasť v tejto štúdii nedostanete žiadne peniaze ani darčeky.

Dôverné údaje

Informácie o totožnosti účastníkov v tomto výskume budú dôverné.

Informácie, ktoré sa nám podarí zhromaždiť v tomto výskume, budú dôverné. Informácie o vás, zozbierané v priebehu výskumu, budú uchovávané anonymne. Všetkým informáciám o

vás bude namiesto vášho mena priradené číslo. Skúšajúci lekári nebudú môcť zistiť, ktorá osoba odpovedala na ktorú otázku.

Oznámenie výsledkov

Vedomosti získané z tohto výskumu budú zverejnené. Dôverné informácie sa zverejňovať nebudú.

Právo odmietnuť alebo odstúpiť

Nemusíte sa zúčastniť tohto výskumu, ak nechcete. Môžete tiež kedykoľvek ukončiť svoju účasť v tomto výskume. Je to vaša voľba a všetky vaše práva budú naďalej rešpektované.

Na koho sa obrátiť

Ak sa chcete niečo opýtať, môžete sa opýtať teraz alebo neskôr, aj po začiatku štúdie. Ak budete mať otázky neskôr, môžete sa obrátiť na kohokoľvek z ďalej uvedených: [telefónne číslo/e-mail zástupcu pre danú krajinu]. Všetky šetrenia sa budú vykonávať anonymne a dôverne— v niektorých prípadoch bude možno potrebné poskytnúť referencie a vtedy budete musieť uviesť identifikačné číslo pracoviska klinického skúšania a pacienta.

Tento návrh posúdil a schválil [názov miestneho IRB], čo je výbor zodpovedajúci za ochranu účastníkov výskumu pred poškodením.

ČASŤ II: Potvrdenie o súhlase

Prečítal/-la som si alebo mi boli prečítané predchádzajúce informácie. Mal/-la som možnosť opýtať sa na to, čo ma zaujímalo a dostal/-la som uspokojivé odpovede na všetky moje otázky. Týmto dávam dobrovoľný súhlas so svojou účasťou v tomto výskume.

Meno účastníka tlačným písmom _____

Podpis účastníka _____

Dátum _____
Deň/mesiac/rok

Vyhlásenie skúšajúceho lekára/osoby získavajúcej súhlas

Potvrdzujem, že potenciálny účastník štúdie dostal presné informácie týkajúce sa výskumu.

Potvrdzujem, že účastník mal príležitosť opýtať sa na čokoľvek o štúdii a že na všetky svoje otázky dostal korektné čo najsprávnejšie odpovede. Potvrdzujem, že súhlas nebol od tejto osoby vynútený a že ho dala slobodne a dobrovoľne.

Účastník dostal jednu kópiu Informovaného súhlasu.

Meno skúšajúceho lekára/osoby získavajúcej súhlas tlačným písmom _____

Podpis skúšajúceho lekára /osoby získavajúcej súhlas _____

Dátum _____
Deň/mesiac/rok

27 Dodatok D

Samohodnotiaci dotazník pacienta & denník pacienta

Číslo
pracoviska KS
____/Číslo pacienta

Časť 1

ČASŤ 1 Z 2

TÚTO ČASŤ VYPLNÍTE DNES

Q1

Užívate inzulín dlhšie ako 12 mesiacov?

☐ Áno (*Prejdite k Q2*)☐ Nie (*Ak ste odpovedali nie, nemusíte už vyplniť zvyšok dotazníka.* Tento dotazník bol vytvorený tak, aby sa mohla preskúmať hypoglykémia u pacientov, ktorí práve užívajú inzulín. Ospravedlňujeme sa za vás.)

Q2

Koľko máte rokov?
rokov

Q3

Ste muž/žena?

☐ Muž☐ Žena

Q4

Aký typ diabetu máte? (zaškrtnite jednu možnosť)

☐ 1. typ☐ 2. typ☐ Nie som si istý/-á☐ Iné

Q5

Ako dlho už máte diabetes?
rokov

Q6

Ako dlho užívate inzulín?
rokov

Q7

Aká bola vaša posledná nameraná hodnota HbA1c?

Dátum vyšetrenia:

Výsledok: % **metodika?**☐ Nie som si istý/-á

Q8

Akú liečbu diabetu používate? (Zaškrtnite všetky hodiace sa možnosti)

☐ Krátkodobo pôsobiaci inzulín☐ Dlhodobo pôsobiaci inzulín☐ Zmes inzulínov

- ☐ Inzulínová pumpa
☐ Perorálne antidiabetiká (t.j. tablety)
☐ Injekčné antidiabetiká iné ako inzulín (napr. Victoza, Byetta)

Q9

Používate senzor na nepretržité meranie glukózy (CGM)?

- ☐ Áno
☐ Nie som si istý/-á

Q10

Kontrolujete si hladinu cukru v krvi?

- ☐ Áno (**Prejdite k Q11**)
☐ Nie (**Prejdite k Q12**)

Q11

Koľkokrát denne si priemerne kontrolujete cukor v krvi?
krát denne

Q12

Vedeli ste, čo je hypoglykémia predtým, ako ste si prečítali definíciu poskytnutú v úvode tohto dotazníka?

- ☐ Áno
☐ Nie

Q13

Už ste niekedy mali hypoglykémiu?

- ☐ Áno (**Prejdite k Q14**)
☐ Nie (**Prejdite k Q18**)
☐ Nie som si istý/-á (**Prejdite k Q18**)

Q14

Ako viete, kedy máte hypoglykemickú epizódu? (Zaškrtnite jedno)

- ☐ Mám príznaky hypoglykémie
☐ Nameriam si nízku hladinu cukru v krvi
☐ Buď mám príznaky alebo si nameriam nízku hladinu cukru
☐ Mám aj príznaky aj si nameriam nízku hladinu cukru v krvi
☐ Iné – upresnite:

Q15

Ak ste na zistenie hypoglykémie používali namerané hodnoty cukru v krvi, zapíšte nižšie hodnoty cukru v krvi, ktoré podľa vás označujú hypoglykemickú epizódu

Hodnota: mmol/l

- ☐ Nehodí sa
☐ Nie som si istý/-á

Q16

Máte nejaké príznaky, keď si nameriate nízku hladinu cukru v krvi?

- ☐ Vždy
☐ Obvykle
☐ Občas
☐ Nikdy

Q17

Už ste niekedy v dôsledu hypoglykémie stratili vedomie?

☐ Áno☐ Nie ☐ Nie som si istý/-á**Q18**

Na stupnici od 0-10, aké máte obavy z hypoglykémie? (Zakrúžkujte príslušné číslo uvedené nižšie)

0 = Vôbec sa nebojím

10 = Som úplne vydesený/-á

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

Q19

V dôsledku obáv z hypoglykémie ste už niekedy vyskúšali niektorý z týchto postupov?

a. radili ste sa s lekárom/zdravotnou sestrou?	☐ Nie	☐ Áno
b. zvýšili ste si množstvo cukru alebo počet ľahkých denných jedál vo vašom stravovaní?	☐ Nie	☐ Áno
c. znížili ste si športovú záťaž alebo telesné cvičenia?	☐ Nie	☐ Áno
d. znížili ste si dávku inzulínu?	☐ Nie	☐ Áno
e. vynechali ste svoju dávku inzulínu?	☐ Nie	☐ Áno
f. častejšie si kontrolujete cukor v krvi?	☐ Nie	☐ Áno

Q20

V minulých 6 mesiacoch ste mali hypoglykémiu, ktorá:

a. mala za následok hospitalizáciu	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno: Koľkokrát ste boli hospitalizovaný/-á? Koľko dní ste celkovo strávili v nemocnici?
b. vyžiadala si pomoc zdravotníckeho personálu, ale nie hospitalizáciu	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste vtedy mali?
c. vyžiadala pomoc inej osoby pri aktívnom podaní cukrov, glukagónu alebo pri iných resuscitačných činnostiach	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste vtedy mali?

V posledných 4 týždňoch ste mali hypoglykémiu, ktorá:

d. vyžiadala si pomoc inej osoby pri aktívnom podaní cukrov, glukagónu alebo pri iných resuscitačných činnostiach	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste vtedy mali?
e. zvládli ste to sám/sama	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste vtedy mali?
f. objavila sa v noci medzi polnocou a 6 hodinou rannou	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste vtedy mali?

Ak ste odpovedali 'áno' na niektorú vyššie uvedenú otázku, prejdite k Q21.**Ak ste odpovedali 'nie' na všetky vyššie uvedené otázky, prejdite k Q24.****Q21**

Ak ste v posledných 6 mesiacoch mali hypoglykemickú epizódu, za akých okolností sa vyskytla?

(Zaškrtnite všetky hodiace sa okolnosti)

- ☐ V noci
☐ V práci
☐ Pri športovaní / vykonávaní fyzickej aktivity
☐ Pri šoférovaní
☐ Pri jedle
☐ Počas spánku
☐ Vo voľnom čase (pozeranie TV, oddychovanie)
☐ Iné, upresnite

Q22

Ak ste v posledných 6 mesiacoch mali hypoglykemickú epizódu, zaškrtnite všetky nasledujúce činnosti, ktoré sa toho týkajú:

- ☐ Hypoglykemickej epizóde sme sa mali venovať pri ďalšej plánovanej návšteve lekára
☐ Dohodol/-la som si so svojím lekárom/zdravotnou sestrou mimoriadny termín návštevy – upresnite koľko
☐ Preložil/-la som si návštevu lekára na skorší termín
☐ Prediskutovali sme s lekárom/zdravotnou sestrou moju hypoglykemickú epizódu po telefóne – upresnite koľkokrát
☐ Radil/-la som sa s iným zdravotníckym pracovníkom – upresnite
☐ Neradil/-la som sa lekárom /zdravotnou sestrou/zdravotníckym pracovníkom
☐ Nehodí sa

Q23

V dôsledku hypoglykémie v priebehu posledných 6 mesiacov ste si:

a. zvýšili množstvo cukru alebo počet ľahkých denných jedál vo svojom stravovaní?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
b. znížili športovú záťaž alebo telesné cvičenia?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
c. znížili svoju dávku inzulínu?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
d. vynechali svoju dávku inzulínu?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľkokrát? krát
e. viackrát denne začali kontrolovať cukor v krvi?	☐ Nie	☐ 1 test navyše ☐ 2 testy navyše ☐ 3+ viac testov	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
f. urobili nejaké ďalšie zmeny v liečbe svojho diabetu?	☐ Nie	☐ Áno	

Prejdite k Q25**Q24**

Ak ste odpovedali "Nie" na vyššie uvedenú otázku Q20, je to pretože:

a. vyhýbate sa hypoglykemickým epizodám, lebo máte svoj diabetes pod kontrolou?	☐ Nie	☐ Áno	☐ Nie som si istý/-á
b. často si meriate hladinu cukru v krvi, a preto si dokážete upraviť nízku hladinu cukru pred nástupom hypoglykémie?	☐ Nie	☐ Áno	☐ Nie som si istý/-á
c. úmyselne si udržiavate vyššiu hladinu cukru v krvi, a tak sa snažíte znižovať	☐ Nie	☐ Áno	☐ Nie som si istý/-á

riziko hypoglykemických epizód?			
d. vlastne ani neviete, čo je to hypoglykemická epizóda, a preto ani neviete, či ste ju už niekedy mali?	☐ Nie	☐ Áno	☐ Nie som si istý/-á
e. iný dôvod?	☐ Nie	☐ Áno	Upresnite:

Q25

Ktoré z nasledujúcich výrokov najpresnejšie opisuje vaše zamestnanie

☐ Pracujem na plný úväzok (*Prejdite k Q26*)

☐ Pracujem na čiastočný úväzok (*Prejdite k Q26*)

☐ Som nezamestnaný/-á (*Prejdite k Q27*)

☐ Som v dôchodku (*Prejdite k Q27*)

☐ Iné - Upresnite: (*Prejdite k Q27*)

Q26

V dôsledku hypoglykémie ste už niekedy:

a. boli PN z práce alebo z vyučovania?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, na koľko dní v minulom roku ste si podľa vás vzali kvôli hypoglykémii voľno? deň(dni)
b. prišli do práce alebo do školy neskoro?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľkokrát v minulom roku ste podľa vás prišli kvôli hypoglykémii neskoro? deň(dni)
c. odišli z práce alebo z vyučovania skôr?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľkokrát v minulom roku ste podľa vás odišli kvôli hypoglykémii skôr z práce? deň(dni)

Q27

Máte v súčasnosti platný vodičský preukaz?

☐ Áno (*Prejdite k Q28*)

☐ Nie (*Prejdite k Q29*)

Q28

Mali ste už niekedy hypoglykemickú epizódu pri šoférovaní?

☐ Áno

☐ Nie

Q29

Označte pri každom z nižšie uvedených výrokov, ktorá odpoveď najpresnejšie vystihuje, ako ste sa cítili v priebehu posledných **dvoch** týždňov.

Všimnite si, že vyššie čísla znamenajú lepšie psychosociálne zdravie.

*Príklad: Ak vám bolo veselo a mali ste dobrú náladu viac ako polovicu času v priebehu posledných dvoch týždňov, zakrúžkujte číslo 3. Zakrúžkujte v každom riadku iba **jedno** číslo.*

V priebehu posledných dvoch týždňov	Po celý čas	Väčšinu času	Viac ako polovicu času	Menej ako polovicu času	Niekedy	Vôbec nie
-------------------------------------	-------------	--------------	------------------------	-------------------------	---------	-----------

Bolo mi veselo a mal/-la som dobrú náladu	5	4	3	2	1	0
Bol/-la som pokojný/-á a uvoľnený/-á	5	4	3	2	1	0
Cítil/-la som sa aktívny/-a vitálny/-a	5	4	3	2	1	0
Zobudil/-la som sa čerstvý/-á a oddýchnutý/-á	5	4	3	2	1	0
Môj deň naplňali moje obľúbené činnosti	5	4	3	2	1	0
ODOVZDAJTE VYPLNENÚ ČASŤ DOTAZNÍKA SVOJMU LEKÁROVI/ZDRAVOTNEJ SESTRE						

Číslo
pracoviska KS
□□□□□/Číslo pacienta
□□□

Časť

2

ČASŤ 2 Z 2

TÁTO ČASŤ SKÚMA ĎALŠIE 4 TÝŽDNE:

Aby sme si mohli ďalej rozširovať vedomosti o hypoglykémii, chceme vás poprosiť, aby ste zhrnuli svoje domáce skúsenosti s hypoglykémiou v priebehu nasledujúcich 4 týždňov. Ak budete vyplňať pripojený denník, lepšie si na svoje skúsenosti potom spomeniete.

Po týchto 4 týždňoch odpovedzte na nasledujúce otázky. Zapište odpovede na každú otázku čiernym alebo modrým perom a pamätajte, že na tieto otázky neexistujú žiadne správne alebo nesprávne odpovede. Pri otázkach s Áno / Nie urobte do príslušného rámčeka krížik.

Po vyplnení nám dotazník a denník pošlite v pripojenej obálke s predplateným poštovým.

Ďakujeme vám veľmi pekne za účasť v tomto prieskume i za pomoc pri ďalšom rozširovaní vedomostí o diabete

Q1

V priebehu minulých 4 týždňov ste prekonal hypoglykémiu, ktorá:

a. mala za následok hospitalizáciu	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno: Koľkokrát ste boli hospitalizovaný/-á? Koľko dní ste celkovo strávili v nemocnici?
b. vyžadovala pomoc zdravotníckeho personálu, ale nie hospitalizáciu	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste mali?
c. vyžadovala pomoc inej osoby pri aktívnom podaní cukru, glukagónu alebo pri inej resuscitačnej činnosti	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste mali?
d. zvládli ste to sám/sama	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste mali?
e. sa objavila v noci medzi polnocou a 6 hodinou rannou	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko epizód ste mali?

Ak ste odpovedali 'áno' na ktorúkoľvek vyššie uvedenú otázku, prejdite k Q2.

Ak ste odpovedali 'nie' na všetky vyššie uvedené otázky, prejdite k Q5.

Q2

Ak ste v posledných 4 týždňoch mali hypoglykemickú epizódu, zaškrtnite všetky nasledujúce činnosti, ktoré sa toho týkajú:

- ☐ Hypoglykemickej epizóde sme sa mali venovať pri ďalšej plánovanej návšteve lekára
- ☐ Dohodol/-la som si so svojím lekárom/zdravotnou sestrou mimoriadne termíny návštev– upresnite koľko
- ☐ Preložil/-la som si návštevu lekára na skorší termín
- ☐ Prediskutovali sme s lekárom/zdravotnou sestrou moju hypoglykemickú epizódu po telefóne– upresnite koľkokrát
- ☐ Radil/-la som sa s iným zdravotníckym pracovníkom – upresnite
- ☐ Neradil/-la som sa lekárom /zdravotnou sestrou/zdravotníckym pracovníkom
- ☐ Nehodí sa

Q3

V dôsledku hypoglykémie v priebehu posledných 4 týždňoch ste:

a. boli PN z práce alebo z vyučovania?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, na koľko dní v minulom roku ste si podľa vás vzali kvôli hypoglykémii voľno? deň(dni)
b. prišli do práce alebo do školy neskoro?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
c. odišli z práce alebo z vyučovania skôr?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)

Q4

V dôsledku hypoglykémie v priebehu posledných 4 týždňoch ste si:

a. zvýšili množstvo cukru alebo počet ľahkých denných jedál vo vašom stravovaní?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
b. znížili športovú záťaž alebo telesné cvičenia?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
c. znížili dávku inzulínu?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
d. vynechali svoju dávku inzulínu?	☐ Nie	☐ Áno	Ak áno, koľkokrát? krát
e. viackrát denne začali kontrolovať cukor v krvi?	☐ Nie	☐ o 1 test navyše ☐ 2 testy navyše ☐ 3+ viac testov	Ak áno, koľko dní to bolo? deň(dni)
f. urobili nejaké iné zmeny v liečbe svojho diabetu?	☐ Nie	☐ Áno	

Q5Označte pri každom z nižšie uvedených výrokov, ktorá odpoveď najlepšie vyjadruje, ako ste sa cítili v priebehu posledných **dvoch** týždňov.*Všimnite si, že vyššie čísla znamenajú lepšie psychosociálne zdravie.**Príklad: Ak vám bolo veselo a mali ste dobrú náladu viac ako polovicu času v priebehu posledných dvoch týždňov, zakrúžkujte číslo 3. Zakrúžkujte v každom riadku iba **jedno** číslo.*

V priebehu posledných dvoch týždňov	Po celý čas	Väčšinu času	Viac ako polovicu času	Menej ako polovicu času	Niekedy	Vôbec nie
Bolo mi veselo a mal/-la som dobrú náladu	5	4	3	2	1	0
Bol/-la som sa pokojný/-á a uvoľnený/-á	5	4	3	2	1	0
Cítil/-la som sa aktívny/-a vitálny/-a	5	4	3	2	1	0
Zobudil/-la som sa čerstvý/-á a oddýchnutý/-á	5	4	3	2	1	0
Môj deň naplňali moje obľúbené činnosti	5	4	3	2	1	0

ODOŠLITE VYPLNENÝ FORMULÁR A DENNÍK V OBÁLKE OZNAČENEJ ADRESOU S PREDPLATENÝM POŠTOVNÝM.

[illegible]

Stratili ste v dôsledku HYPO vedomie?	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	
Čo ste robili, keď sa objavila HYPO?	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné	☐ Cvičil/-la ☐ Jedol/-la ☒ Spal/-la ☐ Odpočíval/-la ☐ Šoféroval/-la ☐ Iné
Zobrali ste si kvôli HYPO voľno z práce?	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	☐ Áno ☒ Nie	
Hovorili ste kvôli HYPO s lekárom alebo zdrav. sestrou? Ak áno, napíšte koľkokrát	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	☒ Áno krát ☐ Nie	

	DEŇ 8	DEŇ 9	DEŇ 10	DEŇ 11	DEŇ 12	DEŇ 13	DEŇ 14
DÁTUM							
Mali ste HYPO?	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky	Ak ste dnes mali HYPO, odpovedzte na ďalšie otázky
Koľko HYPO ste mali?							
Mali ste nejaké príznaky?	☐ Áno ☐ Nie	☐ Áno ☐ Nie	☐ Áno ☐ Nie	☐ Áno ☐ Nie	☐ Áno ☐ Nie	☐ Áno ☐ Nie	☐ Áno ☐ Nie
O koľkej sa HYPO objavila?							

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]