

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství

Disertační práce

červen, 2022

Ing. Vojtěch Kamenský

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta biomedicínského inženýrství
Katedra biomedicínské techniky

Diagnostické přístroje v kardiologii

Disertační práce

Ing. Vojtěch Kamenský

Kladno, červen, 2022

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Školitel: doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.

Školitel specialista:

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem dizertační práci s názvem „Diagnostické přístroje v kardiologii“ vypracoval samostatně a použil k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 30.6.2022

.....

Ing. Vojtěch Kamenský

PODĚKOVÁNÍ

Rád/a bych poděkoval svému školiteli práce doc. Vladimíru Rogalewiczovi, CSc. za jeho trpělivost a cenné rady při vedení dizertační práce. Dále bych chtěl poděkovat Ing. Ondřejovi Gajdošovi, Ph.D. a Ing. Glebu Doninovi, Ph.D. za podporu, odborné rady a konzultace. V neposlední řadě bych chtěl poděkovat své rodině, přátelům a zejména přítelkyni Aničce Erfányukové za plnou a neustálou podporu.

Dizertační práce byla podpořena granty Studentské grantové soutěže ČVUT v Praze: SGS22/133/OHK4/2T/17.

ABSTRAKT

Diagnostické přístroje v kardiologii:

Při hodnocení zdravotnických technologií je důležité hodnotit náklady a efekty v dlouhodobém horizontu tak, abychom zachytili celý vliv diagnostických nebo terapeutických intervencí na výstupy péče. Práce se zaměřuje na oblast kardiovaskulárních onemocnění, konkrétně ischemickou chorobu dolních končetin. Stejně jako jiná onemocnění v kardiologii je i toto onemocnění spojeno s významnými dopady na zdraví pacientů a zdravotní systémy. Cílem dizertační práce je vytvoření modelu, který bude simulovat vývoj onemocnění ischemické choroby dolních končetin, který bude využitelný pro řešení širokého spektra výzkumných otázek týkajících se nákladové efektivity různých diagnostických a terapeutických intervencí.

Pro naplnění stanoveného cíle byla použita technika modelování pomocí discrete event simulací. Byly identifikovány vstupy modelové struktury na základě analýzy odborné literatury a doporučených postupů. Vytvořený model byl otestován na základě hodnocení nákladové efektivity ve třech výzkumných otázkách: (i) nákladové efektivity screeningového vyšetření u asymptomatických pacientů, (ii) nákladové efektivity různých diagnostických modalit u pacientů se symptomy IC a CLI a indikované k intervenční terapii a (iii) nákladové efektivity endovaskulárních intervencí perkutánní transluminární angioplastiky (PTA) a PTA s následnou implantací stentu (PTA/S) a operace bypassu u symptomatických pacientů. Náklady pro výpočet nákladové efektivity byly uvažovány z perspektivy plátce zdravotní péče a jako efekt byla uvažována jednotka QALY. Hodnocení nákladové efektivity bylo provedeno v celoživotním horizontu a robustnost výsledků byla hodnocena pomocí probabilistické analýzy citlivosti.

Vytvořený model zachycuje ischemickou chorobu dolních končetin od asymptomatického stádia až po stádia končetinových symptomů jako jsou intermitentní klaudikace, kritická končetinová ischémie, amputace končetiny a úmrtí pacienta. V první výzkumné otázce bylo screeningové vyšetření asymptomatických pacientů pomocí měření indexu kotník-paže určeno jako nákladově efektivní strategie v porovnání strategie bez screeningového vyšetření. Kde screeningové vyšetření bylo nákladnější a efektivnější strategií a výsledná hodnota ICER 389 738 Kč za QALY je pod uvažovanou hranicí WTP 1,2 milionů Kč za QALY. Ve druhé výzkumné otázce se z pohledu nákladové efektivity jeví jako nejlepší strategie vyšetření pomocí výpočetní tomografie (v porovnání s magnetickou rezonancí, angiografií a sonografickým vyšetřením), která má nejlepší výsledky analýzy nákladové efektivity. Avšak výsledky hodnocení nákladové efektivity diagnostických modalit jsou spojeny s velkou mírou nejistoty. Ve třetí výzkumné otázce je intervence PTA nejméně nákladnou intervencí, ale poskytuje

nejmenší efekty. Naproti tomu operace bypassu je sice nejdražší, ale nejvíce efektivnější intervencí. Přínosy operace bypassu, jak ekonomické, tak na straně outcomů, se nejvíce projeví v delším časovém horizontu. Jak intervence PTA/S, tak i operace bypassu mají hodnoty ICER pod uvažovanou hranicí WTP, jsou tak vhodnými alternativami k PTA. Výsledky pro PTA/S jsou spojeny s velkou nejistotou analyzovanou v probabilistické analýze citlivosti.

Modelovací technika discrete event. simulací se jeví jako vhodná pro tvorbu komplexních modelů onemocnění. Vytvořený model byl otestován, že je vhodný pro řešení širokého spektra výzkumných otázek pro hodnocení nákladové efektivity jak zejména diagnostických přístrojů, výzkumné otázky (i) a (ii), tak i pro hodnocení intervenční terapie, výzkumná otázka (iii).

Klíčová slova

Ichemická choroba dolních končetin, analýza nákladové efektivity, modelování, discrete event simulační model

ABSTRACT

Diagnostic devices in cardiology:

In health technology assessment, it is important to assess the costs and effects in the long term in order to capture the full impact of diagnostic or therapeutic interventions on care outcomes. The work focuses on the field of cardiovascular diseases, specifically ischemic disease of the lower limbs. Like other diseases in cardiology, this disease is associated with significant effects on patients' health and health systems. The aim of the dissertation is to create a model that will simulate the ischemic lower limb disease, which will be used for wide range of decision-making processes related to the cost-effectiveness of various diagnostic and therapeutic interventions.

The modeling technique discrete event simulations was used to fulfill the aim of the dissertation. The inputs of the model were identified based of analysis of the literature and guidelines. The developed model was tested on the basis of cost-effectiveness evaluation in three research questions: (i) cost-effectiveness of screening in asymptomatic patients; (ii) the cost-effectiveness of the various diagnostic modalities in patients with symptoms of IC and CLI and indicated for interventional therapy; and (iii) cost-effectiveness of endovascular interventions, percutaneous transluminal angioplasty (PTA) and PTA followed by stent implantation (PTA / S) and bypass surgery in symptomatic patients. The costs for calculating cost-effectiveness were considered from the perspective of the health care payer and the QALY unit was considered as an effect. The evaluation of cost-effectiveness was performed over a lifetime horizon and the robustness of the results was evaluated using a probabilistic sensitivity analysis.

The developed model captures ischemic lower limb disease from the asymptomatic stage to the stage of limb symptoms such as intermittent claudication, critical limb ischemia, limb amputation and patient death. In the first research question, screening of asymptomatic patients using ankle-arm index measurements was identified as a cost-effective strategy compared to no screening. Screening was a more costly and effective strategy and the resulting ICER value of CZK 389 738 per QALY is below the considered WTP threshold of CZK 1,2 million per QALY. In the second research question, from the point of view of cost-effectiveness, computed tomography (compared to magnetic resonance, angiography and sonographic examination) appears to be the best diagnostic strategy, which has the best cost-effectiveness results. However, the results of cost-effectiveness assessments of diagnostic modalities are associated with a high degree of uncertainty. In the third research question, PTA intervention is the least expensive intervention, but is associated with the least effects. In contrast, bypass surgery is the most expensive but the most effective intervention. The benefits of bypass surgery are most apparent in the longer-term horizon. Both PTA/S interventions and bypass operations

have ICER values below the considered WTP threshold, making them suitable alternatives to PTA. The results for PTA/S are associated with a large uncertainty analyzed in the probabilistic sensitivity analysis.

Discrete event simulation seems to be suitable modeling technique for creating complex models of the disease. The developed model was tested, within the evaluation of a wide range of research questions for the evaluation of cost-effectiveness of diagnostic devices, research questions (i) and (ii), and for the interventional therapy, research question (iii).

Keywords

Peripheral arterial disease, cost-effectiveness analysis, modeling, discrete event simulation model

Obsah

Seznam symbolů a zkratk	10
Seznam tabulek	12
Seznam obrázků	14
Úvod	16
1 Přehled současného stavu	18
1.1 Hodnocení zdravotnických technologií.....	18
1.2 Modelování při hodnocení zdravotnických technologií.....	19
1.2.1 Omezení komplexních modelů.....	20
1.3 Ischemická choroba dolních končetin	21
1.3.1 Projevy onemocnění	22
1.4 Diagnostika ischemické choroby dolních končetin.....	24
1.4.1 Index kotník-paže	25
1.4.2 Duplexní ultrasonografické vyšetření.....	26
1.4.3 Angiografické vyšetření	27
1.4.4 Výpočetní tomografické zobrazení.....	27
1.4.5 Vyšetření magnetickou rezonancí	27
1.5 Léčba onemocnění ischemické choroby dolních končetin.....	28
1.5.1 Léčba cvičením.....	32
1.5.2 Intervenční terapie	32
1.6 Přístupy v modelování nákladové efektivity u ischemické choroby dolních končetin.....	35
1.6.1 Nákladová efektivita screeningového vyšetření pomocí ABI	35
1.6.2 Nákladová efektivita diagnostických metod	36
1.6.3 Nákladová efektivita intervenční terapie.....	39
2 Cíle práce	44
3 Metody	45
3.1 Parametry analýzy nákladové efektivity	45
3.1.1 Hodnocená intervence a komparátor	45
3.1.2 Perspektiva hodnocení.....	46
3.1.3 Časový horizont.....	46

3.1.4	Diskontování.....	46
3.1.5	Uvažované náklady	46
3.1.6	Uvažované přínosy	46
3.1.7	Analýza citlivosti.....	46
3.1.8	Hodnocení nákladové efektivity.....	47
3.2	Popis modelové struktury	47
3.2.1	Struktura modelu	47
3.2.2	Popis patientské populace	49
3.2.3	Uvažované diagnostické a terapeutické technologie	50
3.2.4	Popis logiky modelu	51
3.2.5	Simulované diagnostické zobrazovací metody	58
3.2.6	Simulovaná intervenční léčba.....	58
3.2.7	Uvažované výstupy modelu	63
3.2.8	Simulované náklady	65
4	Výsledky.....	72
4.1	Zhodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření	72
4.1.1	Nastavení modelové struktury	72
4.1.2	Výsledky hodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření	73
4.1.3	Shrnutí výsledků hodnocení screeningového programu.....	78
4.2	Zhodnocení nákladové efektivity zobrazovacích diagnostických modalit	78
4.2.1	Nastavení modelové struktury pro srovnání diagnostických modalit	79
4.2.2	Výsledky hodnocení nákladové efektivity diagnostických metod	80
4.2.3	Shrnutí výsledků hodnocení diagnostických modalit.....	96
4.3	Zhodnocení nákladové efektivity terapeutických přístupů	96
4.3.1	Nastavení modelové struktury pro srovnání intervencí.....	96
4.3.2	Výsledky hodnocení nákladové efektivity intervencí	97
4.3.3	Shrnutí výsledků hodnocení intervenční terapie	106
5	Diskuse	107
5.1	Srovnání s publikovanými modely hodnotící screeningové vyšetření.....	112
5.2	Srovnání s publikovanými modely hodnotící diagnostické modalit	113
5.3	Srovnání s publikovanými modely hodnotící terapeutické intervence	113

5.4	Limitace a perspektivy práce.....	114
6	Závěr	117
	Seznam použité literatury	119
	Příloha A: Požadavky na formátování práce	128
	Příloha B: Kontrastní látky	129

Seznam symbolů a zkratek

1.1.1.1 Seznam zkratek

Zkratka	Význam
ABI	Index kotník-paže
ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AKA	above knee amputation
BKA	below knee amputation
CLI	kritická končetinová ischemie
CTA	Computed Tomography Angiography
ČSÚ	Český statistický úřad
DCB	Drug-Coated Ballons
DES	Drug-Eluting Stent
DES	Discrete event simulation
DM	diabetes mellitus
DRG	diagnosis related group
DSA	Digital Substraction Angiography
DUS	Duplex Ultrasonography
EBM	Evidence Based Medicine
ESC	European Society of Cardiology
ESVC	European Society for Vascular Surgery
EUR	euro
HR	hazard ratio
HTA	hodnocení zdravotnických technologií
IC	intermitentních klaudikace
ICER	inkrementální nákladová efektivita
ICHDK	ischemická choroba dolních končetin
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MRA	Magnetic Resonance Angiography
OR	odds ratio
PTA	perkutánní transluminární angioplastika
PTA/S	PTA s následnou implantací stentu
QALY	quality-adjusted life years
RR	risk ratio
SFA	Superficial Femoral Artery
SPC	Summary of Product Characteristics
SUKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TASC II	The Trans-Atlantic Inter-Society Consensus
USD	americký dolar
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistik

WTP

Wilingness To Pay

Seznam tabulek

Tabulka 1-1: Stupně postižení ICHDK (zdroj:[1])	22
Tabulka 1-2: Pacienti se zvýšeným rizikem ICHDK (zdroj: [2])	25
Tabulka 1-3: Klasifikace naměřených hodnot ABI (zdroj: [2]).....	26
Tabulka 3-1: Charakteristika jednotlivých uvažovaných stavů	48
Tabulka 3-2: Pacienti se zvýšeným rizikem ICHDK (zdroj: [2])	52
Tabulka 3-3: Změna klasifikace IC na podkladě výsledků terapie cvičením	55
Tabulka 3-4: Výskyt amputací dle stádia onemocnění	56
Tabulka 3-5: Parametry výskytu simulovaných událostí ve stavu amputace	58
Tabulka 3-6: Diagnostické vlastnosti uvažovaných technologií.....	58
Tabulka 3-7: Technický a procedurální úspěch intervencí	59
Tabulka 3-8: Nastavení modelu – 30denní mortalita	60
Tabulka 3-9: Parametry modelu – 30denní morbidita	61
Tabulka 3-10: Parametry rozdělení pravděpodobnosti primární a sekundární průchodnosti	62
Tabulka 3-11: Hodnoty utilit uvažovaných v modelu.....	64
Tabulka 3-12: Seznam výkonů a náklady na diagnostická vyšetření	66
Tabulka 3-13: Seznam výkonů a náklady na vyšetření ambulantními lékaři	68
Tabulka 3-14: Náklady na intervenční výkony dle DRG.....	69
Tabulka 3-15: Vykazované kódy a náklady uvažované při léčbě cvičením pod dohledem.....	70
Tabulka 3-16: Roční náklady na léčbu o pacienty s ICHDK.....	71
Tabulka 4-1: Výsledky základního scénáře hodnocení nákladové efektivity screeningu	73
Tabulka 4-2: Výsledky základního nastavení při hodnocení nákladové efektivity dg. modalit	80
Tabulka 4-3: Výsledky při hodnocení nákladové efektivity dg. modalit s 0 % diskontanci	82
Tabulka 4-4: Scénář s indikací farmakoterapie až po diagnostickém vyšetření	89
Tabulka 4-5: Výsledky hodnocení nákladové efektivity dg. modalit s diskontní mírou 5 %	89

Tabulka 4-6: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání CTA a DUS	91
Tabulka 4-7: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání DSA a DUS	93
Tabulka 4-8: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání MRA a DUS	94
Tabulka 4-9: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání DSA a MRA	95
Tabulka 4-10: Výsledky základního scénáře hodnocení intervenční terapie	97
Tabulka 4-11: Výsledky základního scénáře hodnocení intervenční terapie s 0 % diskotanci	98
Tabulka 4-12: Výsledky hodnocení pro populaci pacientů s IC	100
Tabulka 4-13: Výsledky hodnocení pro populaci s CLI	100

Seznam obrázků

Obrázek 1-1: výběr vhodné terapeutické intervence pro pacienty s IC (vytvořeno na podkladě [1]).....	29
Obrázek 1-2: výběr vhodné terapeutické intervence pro pacienty s CLI (vytvořeno na podkladě [1]).....	31
Obrázek 3-1: Struktura zdravotního modelu.....	48
Obrázek 4-1: Zobrazení vývoje kumulativních nákladů a efektů	74
Obrázek 4-2: Hodnoty generovaných QALY pro jednotlivé stupně onemocnění .	75
Obrázek 4-3: Kaplan-Meierova analýza přežití (úmrtí z jakýchkoliv příčin).....	76
Obrázek 4-4: Probabilistická analýza citlivosti s parametry definovanými rozdělením pravděpodobnosti.....	77
Obrázek 4-5: Probabilistická analýza citlivosti s parametry definovanými rozdělením pravděpodobnosti.....	78
Obrázek 4-6: Kumulativní náklady a QALY hodnocených diagnostických modalit	81
Obrázek 4-7: Průměrné QALY pro stádia onemocnění dle Fontaina	83
Obrázek 4-8: Kaplan-Meierova křivka – úmrtí z jakýchkoliv příčin.....	84
Obrázek 4-9: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání CTA a DUS.....	85
Obrázek 4-10: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání MRA a DUS.....	86
Obrázek 4-11: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání DSA a DUS.....	87
Obrázek 4-12: Probabilistická analýza citlivosti – použití různých pseudonáhodných čísel; část A zobrazuje výsledky pro srovnání DSA a DUS, B pro CTA a DUS a C pro MRA s DUS	88
Obrázek 4-13: Kumulativní náklady (část A) a QALY (část B).....	99
Obrázek 4-14: Přežití pacientů (úmrtí z jakýchkoliv jiných příčin) simulované populace.....	101
Obrázek 4-15: Srovnání přežití (úmrtí z jakýchkoliv příčin) pro populaci pacientů s IC a CLI.....	102
Obrázek 4-16: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA a PTA/S...	103

Obrázek 4-17: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA a operace bypass	104
Obrázek 4-18: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA/S a operace bypassu	105
Obrázek 4-19: Probabilistická analýza citlivosti při použití různých pseudonáhodných čísel; část A zobrazuje výsledky pro srovnání PTA a PTA/S, část B PTA a operace bypassu; část C srovnání PTA/S a operace bypassu	106

Úvod

Při hodnocení zdravotnických technologií je důležité hodnotit náklady a efekty v dlouhodobém horizontu tak, abychom zachytili celý vliv diagnostických nebo terapeutických intervencí na výstupy péče. Práce se zabývá tvorbou modelu onemocnění ischemické choroby dolních končetin pro potřeby hodnocení širokého spektra jak diagnostických, tak terapeutických intervencí.

Ischemická choroba dolních končetin (ICHDK) patří mezi kardiovaskulární onemocnění a stejně jako jiná onemocnění v kardiologii, a jak uvádějí evropské [1] i americké [2] kardiologické odborné společnosti tak i toto onemocnění je spojeno s významnými dopady na zdraví pacientů a zdravotní systémy.

Onemocnění ischemickou chorobou dolních končetin vzniká nejčastěji na podkladě aterosklerotického procesu, který může postihovat jakoukoliv cévu v těle. Jedná se o onemocnění, které postihuje především starší populaci a díky vlivu na mortalitu a kvalitu života pacientů se jedná o onemocnění s velkým dopadem na zdravotnické systémy [3].

Cílem dizertační práce je vytvoření modelu, který bude simulovat vývoj onemocnění ischemické choroby dolních končetin, který bude využitelný pro řešení širokého spektra výzkumných otázek týkajících se nákladové efektivity různých diagnostických a terapeutických intervencí.

Struktura, logika a uvažované vstupní parametry vytvořeného modelu jsou prezentovány v metodologické části práce. Ve výsledcích práce je pak komplexnost modelu otestována na řešení třech výzkumných otázek zabývajících se hodnocením jak diagnostických technologií v počátečních fázích onemocnění, tak diagnostických a terapeutických možností používaných v pozdějších fázích onemocnění.

Pro naplnění tohoto cíle byly stanoven následující výzkumné otázky:

- Je screeningové vyšetření nákladově efektivní strategií u asymptomatických pacientů s ICHDK?
- Jaká je nákladově efektivní diagnostická strategie při diagnostice symptomatických pacientů s ICHDK indikovaných k intervenčnímu zákroku?
- Jaká je nákladově efektivní terapeutická strategie při léčbě symptomatických pacientů s ICHDK?

Předpokladem k řešení výzkumných otázek týkajících se nákladové efektivity různých technologií pro diagnostiku a léčbu ischemické choroby dolních končetin je, že jsou poté tyto technologie řešeny za pomoci jednoho modelu a výsledky z různých hodnocení tak

mohou být lépe porovnatelné, než pokud se pro řešení jednotlivých výzkumných otázek vytvoří individuální modely.

1 Přehled současného stavu

Tato část práce se zabývá problematikou modelování v hodnocení zdravotnických technologií, charakteristikou ischemické choroby dolních končetin, popisem používaných technologií při diagnostice a léčbě a v neposlední řadě, také analýzou současného stavu v hodnocení technologií používaných u periferního onemocnění tepen se zvláštním zaměřením na studie využívající techniky modelování.

1.1 Hodnocení zdravotnických technologií

Zlepšení zdraví populace pomocí efektivních intervencí zůstává základní výzvou jak pro odbornou zdravotnickou veřejnost, tak pro tvůrce politických rozhodnutí ve zdravotnictví. Ti, kdo rozhodují na společenské nebo individuální úrovni, potřebují vybrat tu nejlepší zdravotní intervenci na základě nejlepších možných důkazů. Měli by tak být seznámeni s dopady různých preventivních, diagnostických a léčebných strategií ve smyslu změny mortality, morbidity, jiných klinických i neklinických výstupů léčby a nákladů [4,5].

Při existenci různých alternativ je vhodné provést analýzu za účelem určení, která alternativa je výhodnější oproti ostatním, nebo pro určení pořadí intervencí [6,7]. Zde můžeme využít metody hodnocení zdravotnických technologií (HTA) pro syntetizaci klinických, ekonomických, sociálních a etických informací týkajících se zdravotnických technologií [8]. Proces HTA tak může být brán jako rozšíření procesů medicíny založené na důkazech (Evidence Based Medicine, EBM) o dva typy analýz: hodnotovou analýzu porovnávající náklady a efekty a analýzu vhodnosti, která hodnotí etické, právní a sociální dopady technologie [9].

Při hodnocení zdravotnických přístrojů (diagnostických nebo intervenčních) bychom měli brát v úvahu i jejich specifika, která ovlivňují proces hodnocení. Můžeme zmínit například postupné inovace, dynamické ceny, učební křivku či vliv na organizaci péče [10,11].

Pro hodnocení efektivity zdravotnických technologií mohou být využity klinické studie, v rámci kterých jsou sbírána reálná data, avšak provádění klinických zkoušek může být z praktických důvodů obtížný úkol [12]. Některé rozhodovací problémy nemohou být vyřešeny pouze na podkladě závěrů klinických studií. Zvláště v případech, kdy je potřeba dělat rozhodnutí v delším časovém horizontu a výsledky z klinických studií poskytují krátkodobá data. Dalším případem je tzv. „časné hodnocení nových technologií“ (early stage HTA), kde v raných fázích vývoje chceme identifikovat takové zdravotnické technologie, které budou nejpravděpodobněji generovat vysokou přidanou hodnotu[8,11,13,14].

Modelovací techniky jsou v HTA využívány k extrapolaci krátkodobých důkazů z klinických studií či zakomponování dlouhodobých observačních dat do hodnocení za účelem odhadu budoucích výstupů hodnocené technologie. Tyto výhody se projeví zvláště u chronických onemocnění, kde je nutný odhad celoživotních přínosů a nákladů [13,15,16]. Modely mohou být užitečným nástrojem, které poskytují explicitní a reprodukovatelné informace o nákladech, přínosech či nežádoucích účincích hodnocených technologií [17,18]. Nástroje matematické optimalizace pak mohou pomoci určit, jaké portfolio zdravotnických technologií poskytne největší zdravotní přínos [7].

Dle Weinsteina [19] můžeme modely používané ve zdravotnictví rozdělit na dva typy: klinické rozhodovací modely, jejichž účelem je navést zdravotnické pracovníky k rozhodnutí; a takzvané „modely pro strategické rozhodování“, jejichž účelem je navést k rozhodnutí osoby či organizace, které ovlivňují rozdělování zdrojů. Weinstein [19] dále definoval zdravotnický model jako logický matematický rámec, který umožňuje integrovat fakta a poskytovat takové výstupy, které jsou potřebné pro rozhodnutí se o alokaci takovýchto zdrojů.

Zájem o predikci výstupů zdravotnických technologií vedl ke zvýšení zájmu o tvorbu modelů využitých při hodnocení těchto technologií. Publikované modely se liší ve své komplexnosti a realistickém zachycení modelovaného systému a různé použité techniky modelování mají své výhody, nevýhody či limitace [15,20]. Ačkoliv se mnoho publikovaných modelů zdá velmi podobných, je vždy nutné mít na paměti, že byly vytvářeny k řešení různých výzkumných otázek [12].

1.2 Modelování při hodnocení zdravotnických technologií

V praxi jsou běžně vytvářeny modely, vyhodnocující očekávané vstupy a výstupy technologie v izolovaném bodě diagnosticko-terapeutického procesu. Ve velké většině případů tak není prováděno hodnocení celého diagnosticko-terapeutického procesu, ale jsou hodnoceny pouze určité části procesu léčby nebo diagnostiky [7,17].

Modely zaměřené pouze na hodnocení technologie v jednom úseku diagnosticko-terapeutického procesu mají typicky krátkodobý časový horizont a neumožňují zahrnout různé kombinace intervencí a diagnostiky v různých částech procesu léčby pacienta [7]. Tento postup má dle Lorda a jeho kolegů [17] tři potenciální rizika:

- Důležité úseky diagnosticko-terapeutického procesu s potencionálně velkými dopady na výstupy léčby a spotřebu zdrojů nemusí být zahrnuty.
- Metody a předpoklady použité v hodnocení jednotlivých izolovaných částí diagnosticko-terapeutického procesu nemusí být mezi modely konzistentní.
- Tzv. systémové efekty a interakce mezi jednotlivými úseky diagnosticko-terapeutického procesu mohou být opomenuty.

Hodnocení jednotlivých technologií nezahrnuje možnou různorodost diagnosticko-terapeutických možností v celém procesu péče. Není tak zahrnut následný vliv na výstupy léčby či vliv na systém jako takový, což je zvláště v případě hodnocení diagnostických přístrojů důležité [16,21].

Jiným přístupem je vytvoření procesního modelu celého diagnosticko-terapeutického procesu a využití této komplexní platformy pro hodnocení. Tyto modely poté umožní porovnat různé technologie použité při diagnostice nebo terapii onemocnění nebo umožní hodnotit změny v nastavení diagnostiky a léčby a jejich dopady v celém rozsahu diagnosticko-terapeutického procesu [7,17]. Přesouváme se tak z hledání optimálního nastavení péče v jednom izolovaném úseku léčby na širší pohled, který nám umožní hodnotit různé spektrum možných rozhodovacích problémů. Tento přístup autoři označují jako tvorbu „modelu celého onemocnění“ (z anglického Whole Disease Model) [7,22].

Dle autora Tappendena a kol. [7,22] je modelování celého onemocnění robustní a efektivní metoda pro hodnocení vícenásobných změn v nastavení diagnosticko-terapeutické péče za použití jednotného a validovaného matematického modelu. Model zachycuje onemocnění od preklinické fáze manifestace onemocnění až po jeho detekci, diagnostiku, různé typy léčby, případně pouhé sledování, až eventuálně smrt. Jakmile je jednou takovýto model vytvořen, je možné řešit najednou větší spektrum výzkumných otázek, kterými se chceme zabývat v rámci hodnocení, a model také poskytuje flexibilní nástroj pro hodnocení nových hodnocení namísto vytváření několika individuálních modelů [7,16,17,22].

1.2.1 Omezení komplexních modelů

Přestože je použití modelů celého diagnosticko-terapeutického procesu spojeno s mnoha výhodami, je nutné uvést několik jejich limitací. Mezi nejčastěji uváděné limitace těchto modelů patří variabilita vstupních parametrů, hodnocení validity modelu, flexibilita modelu a velikost modelu [21,28].

Modely jsou náročné na vstupní parametry. Pro simulaci progresu onemocnění jsou potřeba komplexní data týkající se například prevalence, incidence, rizika výskytu simulovaných událostí, morbidit a mortality [55]. Model je limitován nejen kvalitou vstupních dat, ale také uvažovanými předpoklady při chybějících datech. Je tedy nutné mít vhodné a spolehlivé zdroje dat. Dostupnost dat však může představovat problém, a proto by při tvorbě modelu měla být vstupní data kriticky ohodnocena. Je žádoucí při tvorbě modelu spolupracovat s odborníky jako jsou lékaři, epidemiologové, statistici a další [17,18,25,30].

Autoři [49,52,62] dále uvádějí problém při zjednodušení vývoje onemocnění na relativně malý počet stavů; kdy nejsou zahrnuty všechny možné přechody mezi stavy. Omezením může také být předpoklad, že všechny diagnostické strategie zabírají stejný čas. Jedná se o zjednodušující předpoklad, protože některé diagnostické strategie mohou být časově

náročnější, a u takových vyšetření je delší časová prodleva, než pacient dostane léčbu [41].

Vliv na kvalitu vstupních dat může mít rovněž způsob jejich získání. Různé metody získání dat mohou dát různé výsledky, např. randomizované studie nebo observační studie často vylučují určité skupiny pacientů. Kde chybí potřebná data, je nutné dělat extrapolace z méně vhodných studií nebo zdrojů dat nebo využít názory expertů [17,30].

Při tvorbě modelu je vždy nutné se rozhodnout pro určitá zjednodušení. Každý výzkumník se musí rozhodnout, co do modelu zahrne a co už ne. Hranice modelu určují složitost modelu – čím širší model uvažujeme, tím je náročnější. Dále můžeme obecně říct, že jednodušší modely vyžadují agregovaná data a jejich tvorba je tedy snazší, ale za cenu většího počtu zjednodušujících předpokladů o systému. Proto je provedení analýzy citlivosti nutné pro kvantifikaci stupně nejistoty a určení vlivu jednotlivých uvažovaných vstupních parametrů [27,30].

Důležitým krokem, jak zvýšit důvěryhodnost a spolehlivost modelu, je provést jeho validaci a porovnat generované výstupy oproti nezávislým datům [30]. Popis modelu by měl být dostatečně detailní, aby mohl být matematicky replikován. Pokud validita modelu nemůže být kontrolována, jedná se o reprezentaci tzv. „černé skříňky“ a nejedná se o vytvoření užitečného nástroje pro podporu rozhodovacího procesu [18].

Nevýhodami přístupu modelování celého onemocnění je náročnější způsob validace modelu a složitější popis modelové struktury. Složitější reálné systémy vyžadují modely respektující rozsah a složitost problematiky [26].

1.3 Ischemická choroba dolních končetin

Ischemická choroba dolních končetin je onemocnění spadající do oblasti onemocnění periferních tepen. Jak uvádí Fowkes a kol. [3] periferní onemocnění tepen je široce používaný pojem, který zahrnuje různé spektrum onemocnění jako je například ateroskleróza, fibromuskulární dysplázie nebo vaskulitida. Tato práce se zabývá aterosklerotickým onemocněním tepen, se zaměřením na dolní končetiny, kde se jedná o částečnou či úplnou obstrukci periferní tepny [23]. Klinické projevy onemocnění jsou různé od asymptomatických bezpříznakových pacientů po pacienty s projevy intermitentních klaudikací (Intermittent Claudication; IC) nebo kritickou končetinovou ischemií (Critical Limb Ischemia; CLI), která se projevuje ischemickou klidovou bolestí, ulceracemi a gangrénou [3].

Ischemická choroba dolních končetin postihuje významnou část starší populace, kde prevalence onemocnění prudce stoupá s věkem. Odhaduje se, že u populace starších 50 let je prevalence onemocnění mezi 3 - 10 % a u populace starších 70 let stoupá prevalence na 15 - 20 % [24]. Počet pacientů s tímto onemocněním rovněž stoupá. Mezi roky 2000 a 2010 se ve vyspělých zemích zvýšil počet lidí s tímto onemocněním

o 13,1 % a v rozvojových zemích dokonce o 28,7 % [25]. Cirquui a kol. [25] uvádí, že navzdory vysoké prevalenci a dopadům onemocnění na morbiditu a mortalitu pacientů je povědomí o ICHDK stále nedostatečné, což může vést k nedostatečné péči o tyto pacienty nebo dochází k léčbě až v pozdějších fázích onemocnění. Tyto nedostatky tak mají dopad nejen na zdraví pacientů, ale i na zdravotní systém, kdy péče o pacienty s vyššími stádii onemocnění je nákladnější.

Většina pacientů s potvrzeným onemocněním ICHDK nemá klasické klaudikace, ale jiné končetinové symptomy nebo se jedná o asymptomatické pacienty. Tito pacienti bez klasických projevů mají stejné funkční postižení jako pacienti s klaudikacemi [2]. Z těchto důvodů je důležitý záchyt pacientů s onemocněním ICHDK a jejich léčba.

1.3.1 Projevy onemocnění

V této části práce jsou shrnuty základní projevy onemocnění se zaměřením na končetinové symptomy jako jsou intermitentní klaudikace, kritická končetinová ischemie a amputace a dále na vliv onemocnění na přežití pacientů.

Jak uvádí Hardman a kol. [26] stupně postižení můžeme rozlišovat podle několika klasifikací. Základní dvě klasifikace jsou dle Fontaina [27] nebo dle Rutherforda [28]. Fontaineho klasifikace rozlišuje 4 stádia onemocnění (kde druhé stádium je běžně děleno do dvou kategorií) podle klinických projevů. Klasifikace dle Rutherforda spojuje klinické příznaky spolu s objektivními nálezy neinvazivních diagnostických vyšetření [26]. Následující tabulka (Tabulka 1-1) uvádí přehled jednotlivých stupňů a stručný popis symptomů obou klasifikačních systémů.

Tabulka 1-1: Stupně postižení ICHDK (zdroj:[1])

Fontaineho klasifikace		Rutherfordova klasifikace		
Stupeň	Symptomy	Stupeň	Kategorie	Symptomy
I	Asymptomatický	0	0	Asymptomatický
IIa	Mírné klaudikace	I	1	Mírné klaudikace
II		I	2	Střední klaudikace
IIb	Středně těžké klaudikace	I	3	Vážné klaudikace
III	Ischemická klidová bolest	II	4	Ischemická klidová bolest
IV	Ulcerace a gangréna	III	5	Malá ztráta tkáně
		III	6	Velká ztráta tkáně

1.3.1.1 Intermitentní klaudikace

Symptomatictí pacienti mají signifikantní funkční postižení. Klaudikace je definovaná jako bolest v lýtkové oblasti (může se objevit i ve stehnu či hýždích) při chůzi, která během ní nepřestává a neobjevuje se při sedu nebo stání. Bolesti nutí pacienty zastavit či zpomalit chůzi. Většinou do 10 minut po konci chůze odeznívají. Jak již bylo řečeno, pouze část pacientů s ICHDK má symptomy intermitentních klaudikací [1,2].

Většina lézí (70 %), které způsobuje IC se dle literatury nachází ve femoro-poplitálním segmentu [29].

Udávaná prevalence IC dle doporučení TASC II je okolo 6 % u populace 60letých pacientů. Pokud se zaměříme na výskyt IC u pacientů s nízkými hodnotami indexu kotník paže (ABI), tak Fowkes a kol. [3] zmiňuje výsledky The Copenhagen City Heart Study, kde našli prevalenci 31 % ve věkové skupině 65-74 let. Stejně tak autor uvádí, že prevalence IC u dalších věkových skupin klesá, což je pravděpodobně způsobeno menší mobilitou starších pacientů, kdy se IC neprojeví. Prevalence IC je vyšší u mužů než u žen.

Je důležité zmínit, že pokud pacient nemá symptomy IC, tak to nevylučuje možné onemocnění ICHDK vyššího stupně. Aktivita některých pacientů je omezená, tudíž se na kratších vzdálenostech nemusí projevit IC [24].

Pacienti s IC jsou omezeni ve fyzických aktivitách (zejména se jedná o chůzi) a cílem terapie je tedy zajištění úlevy od symptomů bolesti spojených s IC. Základním přístupem k léčbě je strukturovaná léčba cvičením a farmakoterapie k úpravě rizikových faktorů a snížení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality [24]. Pokud pacient nereaguje na terapii cvičením, tak je pacientům indikovaná revaskularizační léčba (endovaskulární nebo chirurgická) [1,2,24].

1.3.1.2 Kritická končetinová ischémie

Kritická končetinová ischémie (Critical Limb Ischémia; CLI) se typicky projevuje klidovou ischemickou bolestí nebo projevy na tkáni končetiny jakou jsou ulcerace či gangréna. Pojem CLI by se měl používat u pacientů, kdy výše uvedené symptomy přetrvávají déle než 2 týdny. Stav CLI je spojen s vysokým rizikem amputace končetiny. TASC II ve svých doporučeních uvádí, že u pacientů, kteří nejsou vhodní pro intervenční léčbu (endovaskulární či chirurgickou) dojde u 50 % případů k velké amputaci do roka od nástupu CLI [24].

CLI je spojena s bolestí končetiny zejména na noze. Tato bolest je pro pacienty velmi nepříjemná a je s ní spojeno velké omezení ve fyzických aktivitách pacientů (zejména chůze). Nejčastěji se bolest objevuje v noci, ale u vážnějších forem může bolest přetrvávat [24].

Gangréna nejčastěji postihuje prsty nohy a je nejčastěji způsobena drobným poraněním na noze. Pacienti s onemocněním diabetes mellitus (DM) mají vyšší riziko vzniku ulcerací a gangrény, a i asymptomatictí pacienti (často nediagnostikováni) se tak mohou velmi rychle dostat do fáze CLI.

Cílem léčby CLI je uvolnění od bolesti, léčba postižení tkáně a v neposlední řadě i záchrana končetiny. Z těchto důvodů většina pacientů je indikována k intervenční léčbě

[1,2,24]. Někteří pacienti s vážnými komorbiditami a nízkou šancí na úspěch intervenční terapie mohou být primárně indikováni k amputaci [24].

Jak uvádí Fowkes a kol. [3] prevalence, dle švédské populační studie, je ve věkové skupině 60-90 let okolo 1,2 %. Studie z USA na podkladě výkazů s Medicare a Medicaid našli mezi roky 2003 a 2008 prevalenci 2,35 % u věkové skupiny pacientů starších 40 let.

1.3.1.3 Amputace končetiny

Přestože je intervenční léčba pro většinu pacientů léčbou první volby, tak amputace končetiny je indikována u pacientů s život ohrožující infekcí, rozsáhlou nekrózou nohy nebo pokud klidová bolest nemůže být léčena jinými způsoby.

U velkých amputací (amputace nad kotníkem) můžeme rozlišovat, zda se jedná o primární či sekundární amputaci. O primární amputaci hovoříme, pokud nelze indikovat intervenční léčbu. Oproti tomu při sekundární amputaci intervenční léčba selhala a již není možná.

Při rozhodnutí o amputaci a volbě její úrovně (nad kotníkem, pod kolenním kloubem či nad kolenním kloubem) by se měl brát v úvahu potenciál pro uzdravení, rehabilitaci a návrat kvality života.

1.3.1.4 Morbidita a mortalita onemocnění

Criqui [23] uvádí, že ICHDK je prediktorem mortality a morbidit jiných onemocnění způsobených aterosklerotickým onemocněním. Některé studie [30,31] po vyloučení pacientů s jiným kardiovaskulárním onemocněním na počátku studie nenašly zvýšené riziko mortality z kardiovaskulárních příčin u pacientů s IC. Naproti tomu velká studie [32] čítající 18 403 mužů i po adjustaci kardiovaskulární rizikových faktorů našla, že ICHDK je prediktorem kardiovaskulární mortality. Vztah mezi ICHDK

a cerebrovaskulárním onemocněním není tak jednoznačný. Výsledky studií se ve svých závěrech dle Criqui [23] rozcházejí.

1.4 Diagnostika ischemické choroby dolních končetin

V této části kapitoly budou popsány nejčastěji používané diagnostické metody pro záchyt onemocnění a hodnocení postižení tepen dolních končetin. Konkrétně bude popsáno neinvazivní měření indexu kotníkových talků a zobrazovací vyšetření pomocí duplexního

ultrasonografu, angiografického vyšetření, výpočetní tomografie a magnetické rezonance.

1.4.1 Index kotník-paže

Základním diagnostickým vyšetřením při podezření na ICHDK je neinvazivní vyšetření tlaků na paži a v kotníku, tzv. index kotníkových tlaků (Ankle-Brachial Index; ABI). ABI udává poměr mezi systolickým tlakem naměřeným na kotníku a systolickým tlakem naměřeným na brachiální arterii [33]. Snížení hodnoty ABI indikuje hemodynamicky signifikantní okluzivní onemocnění mezi srdcem a kotníkem [24].

Validita vyšetření je velmi dobrá, a proto je odbornými společnostmi, jako jsou American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), European Society of Cardiology (ESC) a European Society for Vascular Surgery (ESVC), doporučováno jako vyšetření první volby pro screening a diagnostiku ICHDK [1,2]. Doporučení ACC/AHA [2] uvádějí kritéria pro indikaci screeningového vyšetření, které jsou uvedeny v Tabulka 1-2

Tabulka 1-2: Pacienti se zvýšeným rizikem ICHDK (zdroj: [2])

Kategorie rizikových pacientů Pacientské charakteristiky

Kategorie 1	Věk nad 65 let.
Kategorie 2	Věk mezi 50-64 lety s rizikovými faktory aterosklerózy (např. diabetes mellitus, anamnéza kouření, hyperlipidemie, hypertenze) nebo rodinné anamnézy PAD.
Kategorie 3	Věk pod 50 let s diabetes mellitus a 1 další rizikový faktor výskytu aterosklerózy.
Kategorie 4	Jedinci se známým výskytem aterosklerózy v jiné vaskulární oblasti (např. koronární, karotid atd.)

Měření ABI je neinvazivní jednoduše proveditelné vyšetření, které je vhodné i pro screening asymptomatických pacientů [2]. Podle naměřené hodnoty ABI můžeme rozlišit pacienty do 4 kategorií, které jsou i s popisem uvedeny v následující tabulce (Tabulka 1-3).

Tabulka 1-3: Klasifikace naměřených hodnot ABI (zdroj: [2])

Kategorie	Hodnoty ABI	Doporučení
Normální hodnoty	1,00-1,40	Zdravý pacienti s normálními hodnotami ABI.
Hraniční hodnoty	0,91-0,99	Pacienti mohou mít ICHDK, pro potvrzení je indikováni k zátěžovému ABI.
Abnormální hodnoty	≤0,90	Pacienti s diagnózou ICHDK.
Nekomprimovatelné tepny	>1,40	Nekomprimovatelné tepny jsou více běžné u pacientů s DM, je indikováno další zobrazovací vyšetření.

Doporučení ACC/AHA [2] uvádí, že senzitivita vyšetření se pohybuje mezi 68 a 84 % a specifita mezi 84 a 99 %. Doporučení ESC/ESVC uvádí hodnotu senzitivity 75 % a specifity 86 %.

Včasný záchyt asymptomatických pacientů je důležitý, protože jak uvádí McDermott a kol. [34,35], pacienti s ICHDK mají nejen zvýšenou mortalitu, riziko výskytu kardiovaskulárních událostí, ale i sníženou kvalitu života z důvodů snížení mobility. McDermott a kol. [36] dále uvádí, že pokud je prováděn screening až symptomatických pacientů, tak může dojít k již nevratnému poklesu funkčního stavu pacienta.

1.4.2 Duplexní ultrasonografické vyšetření

Jedná se o neinvazivní vyšetření hodnotící míru postižení dolní končetiny. Běžně se využívá B-zobrazovací mód spolu s barevným dopplerovským vyšetřením. Jedná se o levné a bezpečné vyšetření, které dává informace o velikosti stenózy cévy [37,38]. Pollak a kol. [37] uvádí, že kvalita duplexního ultrasonografického vyšetření (Duplex Ultrasonography; DUS) závisí na zkušenostech vyšetřujícího lékaře, zvláště se jedná o vyšetřování aorto-iliacký a femoro-popliteálních segmentů. Zde může zlepšit diagnostickou přesnost právě využití barevného dopplerovského vyšetření. Pro infra-popliteální segment je vyšetření pomocí DUS proveditelné, ale technicky náročné, proto nemusí být vyšetření pomocí DUS vhodné pro všechny pacienty [37].

DUS vyšetření se může využívat pro identifikaci pacientů vhodných pro endoluminální revaskularizaci a jedná se o diagnostickou metodu pro hodnocení kvality žil pacientů pro operaci bypassu a sledování pacientů po revaskularizaci [1,38]. Nevýhodou vyšetření je, že nezobrazuje mapu postižení cévního řečiště, ale zobrazuje jen lokální postižení [1].

Pro femoro-popliteální segment je u okluzí a stenóz >50 % uváděna senzitivita 80 % a specifita 96 %. Pro aorto-iliacký segment je senzitivita uváděna na úrovni 86 % [37]. Podobné hodnoty uvádí ve svém doporučení i ESC/ESVC, kde senzitivita vyšetření je 85-90 % a specifita >96 % pro stenózy >50 %.

1.4.3 Angiografické vyšetření

Angiografické vyšetření (Digital Substraction Angiography; DSA) bývalo považováno za zlatý standard zobrazovacích modalit u ICHDK. Jedná se o invazivní vyšetření, kdy je nutné použití kontrastní látky. V poslední době bylo nahrazeno méně invazivními diagnostickými modalitami. DSA je výjimečně používáno pouze pro diagnostické výkony a nejvíce se používá v kombinaci s intervenčními zákroky [39]. DSA se využívá pro navádění katétru při endovaskulárních výkonech jako je perkutánní transluminární angioplastika (PTA) nebo PTA s následnou implantací stentu [1,38].

Časté je použití DSA u poplitálního segmentu, zvláště při výskytu kritické končetinové ischémie, kdy je použití jiných diagnostických metod omezené [1]. Nevýhodou vyšetření je jeho invazivita (při dostupnosti méně invazivních vyšetření) a z důvodů použití kontrastní látky je vyšetření nevhodné například pro pacienty s renální insuficiencí.

Protože se ve studiích používá jako zlatý standard diagnostických metod ICHDK, je prezentovaná hodnota senzitivity i specificity 1 [37,39].

1.4.4 Výpočetní tomografické zobrazení

Vyšetření pomocí výpočetní tomografie (Computed Tomography Angiography; CTA) umožňuje zobrazit celé vaskulární řečiště. V současné době se používá vyšetření CTA s použitím kontrastní látky. Multidetektorové CT má krátký čas pořízení snímků a vysoké rozlišení. Oproti vyšetření DSA je zde menší množství použití kontrastní látky a díky rychlosti pořízení snímků i menší radiační zátěž [38].

Husté kalcifikace mohou vést při vyšetření pomocí CTA a následného zpracování obrazu k nadhodnocení postižení. Stejně tak při vyšetřování pomocí CTA mohou těžce kalcifikované cévy nebo cévy s kovovými stenty při následném zpracování obrazu způsobovat artefakty či zkreslení [37].

Při vyšetření se používají jodované kontrastní látky, kde množství závisí na stavbě pacienta a použitém protokolu vyšetření, ale běžně se pohybuje mezi 100 a 120 ml. Dech pacienta nezpůsobuje na dolních končetinách pohybové artefakty [37].

Senzitivita CTA u stenóz >50 % je pro femoro-popliteální segment 97 % a specificita 94 %, pro aorto-iliacký segment je udávaná hodnota 95 % a specificita 96 % [37,39]. Senzitivita a specificita je ovlivněna počtem použitých detektorů.

1.4.5 Vyšetření magnetickou rezonancí

Vyšetření magnetickou rezonancí (Magnetic Resonance Angiography; MRA) poskytuje informace o funkčním a morfologickém stavu cévy. V současné době je preferované

vyšetření MRA s využitím kontrastní látky [39]. Oproti CTA a DSA se nepoužívají jodované kontrastní látky, ale látky na bázi gadolína [37].

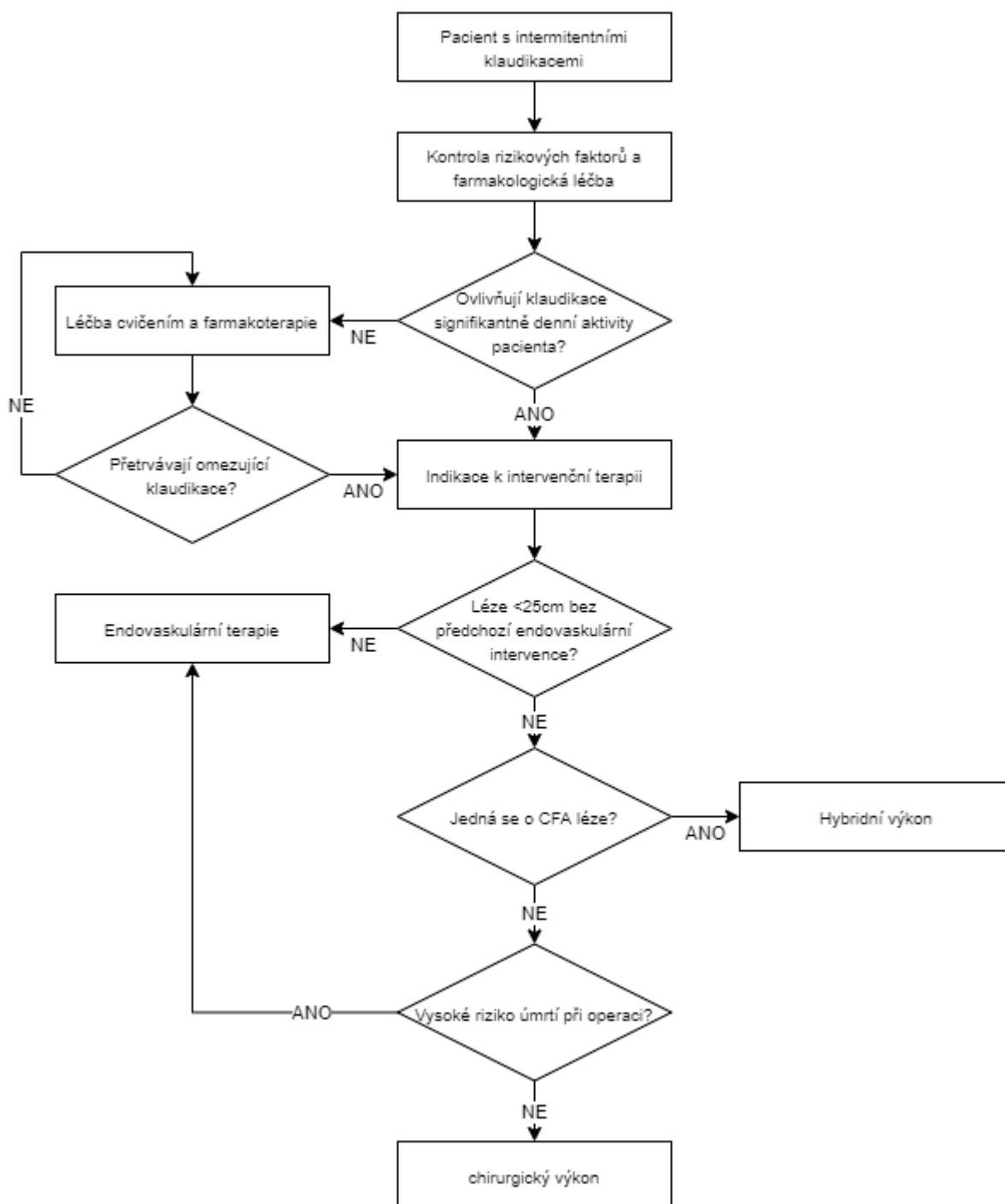
Výhoda použití MRA je, že se jedná o vyšetření bez použití ionizujícího záření. Dále je vyšetření pomocí MRA vhodnější u pacientů s lehkým nebo středně těžkým chronickým postižením ledvin. Nevýhodou MRA je delší doba vyšetření. Méně vhodné je u pacientů trpících klaustrofobií a kontraindikované je vyšetření u pacientů s implantovaným kardioverter-defibrilátory (pokud nejsou kompatibilní s vyšetřením na magnetické rezonanci) [37,39]. Di Minno a kol. [38] uvádí, že někteří autoři zmiňují, že stejně jako CTA i vyšetření MRA nadhodnocuje závažnost stenózy. Udávaná senzitivita MRA s použitím kontrastní látky u stenóz >50 % je 95 % a specifická je 96 %.

1.5 Léčba onemocnění ischemické choroby dolních končetin

Indikace dříve vyhrazené pro cévní chirurgii je možné nyní léčit i méně invazivními endovaskulárními zákroky jako je perkutánní transluminární angioplastikou (Percutaneous Transluminal Angioplasty; PTA) nebo perkutánní transluminární angioplastikou (PTA/S) s následnou implantací stentu. Zvolení vhodného léčebného postupu závisí na stavu onemocnění pacienta, lokalizaci a délky léze nebo zda se jedná již o opakovanou intervenci či nikoliv. Následující obrázek (Obrázek 1-1) shrnuje doporučení pro léčbu IC vydaných odbornými společnostmi ESC/ESVC [1].

Jak můžeme vidět, tak mimo farmakoterapeutickou léčbu je pro pacienty s IC léčbou první volba cvičení. Jak uvádí doporučené postupy ESC/ESVC [1] či ACC/AHA [2], je preferována léčba pod dohledem, než samostatná léčba v domácím prostředí pacienta.

Při rozhodnutí o indikaci pro pacienta méně zatěžujícího endovaskulárního výkonu hraje roli lokalizace a zejména délka léze. Dle doporučení ESC/ESVC [1] jsou léze kratší 25 cm indikovány právě pro endovaskulární intervence. Pokud se jedná o delší léze a pacient má dobré riziko přežití operace, může mu být indikována chirurgická léčba. Doporučení ESC/ESVC [1] u chirurgické léčby udávají i podmínky vhodné autologní cévy, ale s rozvojem umělých cévních protéz je možná chirurgická operace i u pacientů bez autologní cévy.

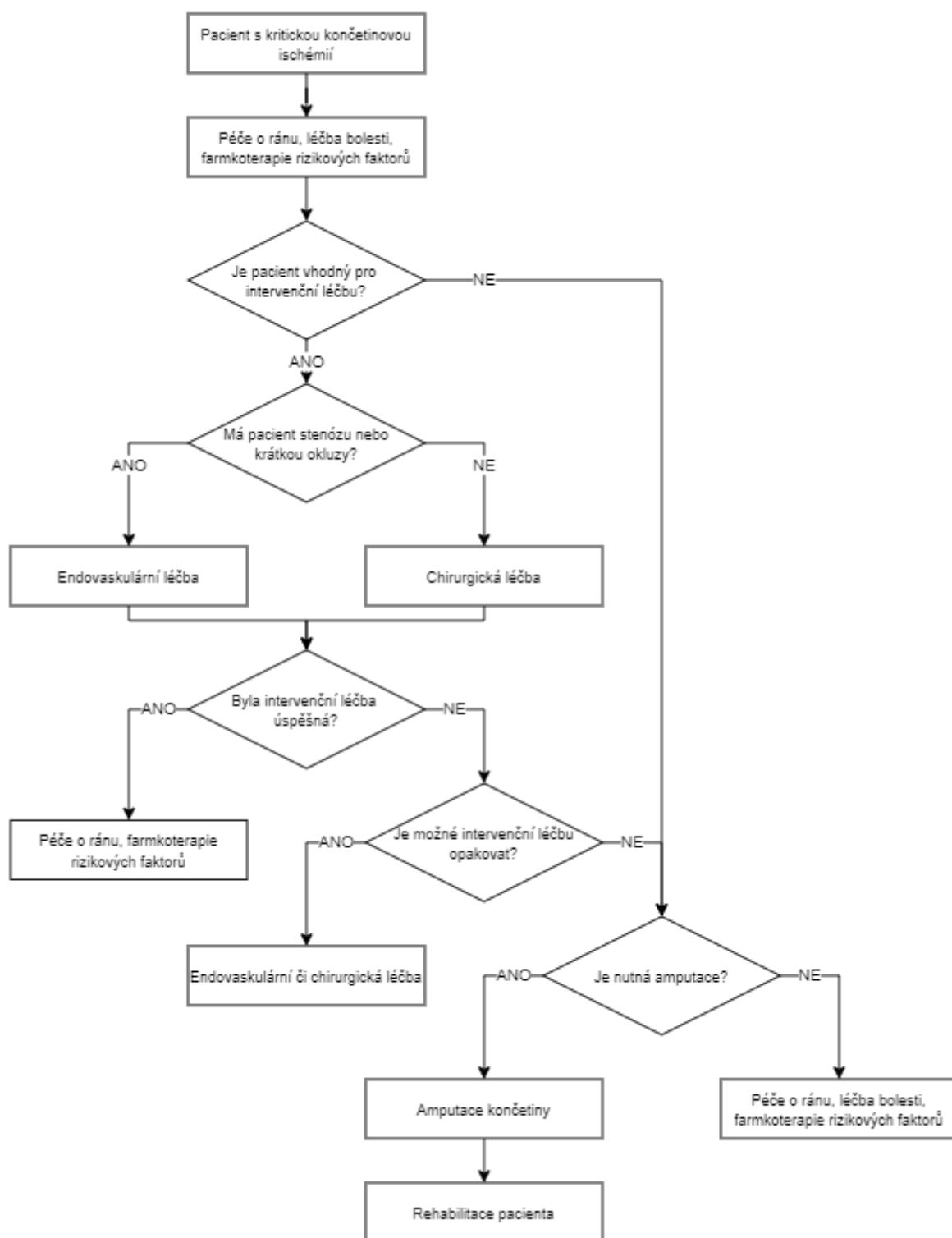


Obrázek 1-1: výběr vhodné terapeutické intervence pro pacienty s IC (vytvořeno na podkladě [1])

Pro pacienty s CLI jsou doporučení mírně odlišná. Rozhodující roli hraje, zda je pacient vhodný pro intervenční léčbu či nikoliv. Pokud pacient není vhodný pro intervenční léčbu, je potřeba zvážit, zda je nutná amputace končetiny. V případě, že amputace není potřebná, je stejně jako před a po intervenční léčbě aplikována péče

o postižené tkáni na končetině a farmakoterapie za účelem snížení bolesti pacienta a kontrolou rizikových faktorů [1,2].

Pokud je intervenční léčba proveditelná, tak podobně jako u pacientů s IC je krátké léze možné nejprve řešit endovaskulárními výkony a v případě jejich selhání je opakovat nebo provést chirurgický zákrok (v případě, že je proveditelný). Pro dlouhé okluze je intervenční terapií první volby, pokud je pacient vhodný kandidát, chirurgická léčba. Stejně jako u endovaskulární léčby je možné ji v případě selhání opakovat či provést endovaskulární výkon (pokud je proveditelný). Pokud již nelze opětovně provést intervenční léčbu je nutné zvažovat možnost amputace končetiny [1]. Doporučení jsou opět shrnuta v grafické podobě na následujícím obrázku (Obrázek 1-2).



Obrázek 1-2: výběr vhodné terapeutické intervence pro pacienty s CLI (vytvořeno na podkladě [1])

1.5.1 Léčba cvičením

Léčba cvičením může probíhat pod vedením zdravotnického pracovníka, v domácím prostředí pacienta či se může jednat o kombinaci obou přístupů. Všechny doporučené postupy [1,2,24] se shodují, že efektivnějším přístupem je cvičení pod dohledem.

Pacienti mají lepší výstupy ve formě objektivních měření délky chůze do vzniku klaudikačních bolestí či hodnocení závažnosti klaudikací [24]. Avšak pacienti těžší z jakéhokoli přístupu k léčbě cvičením. Lane a kol. [40] ve své systematické rešerši a meta-analýze našli signifikantní vliv léčby cvičením na ušlou vzdálenost pacientů. Stejně tak vyhodnotili, že cvičení může zlepšit i kvalitu života pacientů v porovnání s placebem či běžnou léčbou. Systematická rešerše a meta-analýzy provedena Hugo Fokkenroodem a kol. [41] zahrnující výsledky 14 studií prokázala signifikantně lepší výsledky cvičení pod dohledem na dosaženou maximální vzdálenost pacientů při chůzi, avšak nenalezli signifikantní vliv na parametr kvality života v porovnání s léčbou v domácím prostředí pacienta.

Doporučení AHA/ACC [2] uvádí, že cvičení pod dohledem má být prováděno minimálně 30-45 minut alespoň 3krát týdně po dobu minimálně 12 týdnů. Cvičení se skládá z přerušované chůze, typicky na chodícím pásu, do střední až maximální klaudikační bolesti. Pokud u pacienta s IC i po léčbě cvičením přetrvávají život limitující klaudikace, tak je indikován pro intervenční terapii [1].

1.5.2 Intervenční terapie

Pro popis jednotlivých intervencí je vhodné nejprve nadefinovat pojmy používané v klinických studiích a doporučených postupech, díky kterým můžeme určit efektivitu jednotlivých intervencí. Definice používaných pojmů vychází z článku autorů Stoner a kol. [42], který popisuje standardy pro publikování výstupů endovaskulární léčby ICHKD dle standardů společnosti pro vaskulární operace (Society for Vascular Surgery). V modelu jsou důležité pojmy, s kterými se při simulacích pracuje, zejména:

- technický úspěch,
- primární průchodnost,
- sekundární průchodnost.

Technický úspěch je definován jako intervence, pomocí které se dosáhla průchodnost se zbytkovou stenózou pod 30 %. Technický úspěch je obecně měřen vizuální kontrolou angiografických snímků, ale může být měřen i jinými modalitami jako je ultrazvuk [42].

Průchodnost po intervenci je dle Stoner a kol. [42] definovaná, pokud jedno ze tří kritérií je přítomno:

- Průchodnost potvrzena přijímanou zobrazovací technikou jako je DUS, CTA, MRA nebo angiografie.
- Možnost palpce pedálního pulzu v porovnání s nedostatečně palpovaným pulzem před intervencí (subjektivní a nedostatečné hodnocení).
- Zlepšení ABI o více jak 0,15 nebo snížení PVR amplitudy o více jak 50 % v porovnání se stavem před intervencí (nedostatečné hodnocení).

Druhé a třetí kritérium by nemělo být akceptováno jako důkaz průchodnosti při publikování v odborných časopisech. Jako zlatý standard je doporučeno vyšetření pomocí DUS, ostatní zobrazovací techniky je možné použít, ale jsou spojeny většími náklady a radiační zátěží pro pacienta [42].

Primární průchodnost je definovaná jako průchodnost dosažená bez nutnosti použití další intervence (endovaskulární nebo chirurgické) [42]. Můžeme tak určit dobu mezi primární intervencí a sekundární intervencí indikovanou pro udržení či znovu-dosažení průchodnosti.

Sekundární průchodnost je průchodnost dosažena za použití druhé intervence (endovaskulární či chirurgické) poté, co se objevila okluze léčené oblasti [42].

1.5.2.1 Endovaskulární intervence

Mezi endovaskulární intervence můžeme řadit zejména perkutánní transluminární angioplastiku (PTA) nebo PTA s následnou implantací stentu (PTA/S). U těchto dvou základních technik můžeme rozlišovat další typy, a to v závislosti jaké prostředky byly použity. Zda byly při PTA použity balónky s léčivem na povrchu či nikoliv, zda byly použity kovové stenty, stenty potažené léky či například samoexpandovatelné stenty.

ESC/ESVC [1] doporučení uvádí, že pro stenózy a okluze kratší 25 cm ve femoro-popliteálním segmentu je endovaskulární léčba terapií první volby. U delších okluzí/stenóz je endovaskulární léčba možná, ale lepších výsledků dlouhodobé průchodnosti je dosaženo chirurgickou léčbou. Thukkani a Kinlay [29] uvádí, že pro většinu lézí ve femor-popliteálním segmentu je endovaskulární léčba vhodnou počáteční intervencí. V tomto segmentu je zvláště povrchní stehenní tepna (Superficial Femoral Artery; SFA) mechanicky namáhána, což velmi výrazně ovlivňuje úspěch endovaskulární intervence.

Technický úspěch endovaskulárních technik je udáván mezi 70-97 %, kde lepších výsledků je dosahováno u kratších stenóz než u delších uzávěrů. Použití stentů může rovněž přispět k lepším hodnotám technického úspěchu [43].

Samoexpandovatelné stenty, nyní nejčastěji vyráběné z nitinolu, mají tvarovou paměť, díky čemuž jsou méně náchylné na mechanické zatížení. Jak uvádí Thukkani a Kinlay [29] u lézí delších 20 cm jsou tyto stenty spojeny s vysokou mírou restenózy. Pro kratší

léze do 10 cm jsou výsledky těchto stentů srovnatelné s prostou PTA, u delších lézí mají stenty lepší výsledky.

Limitací použití stentů vylučující léky (Drug-Eluting Stent; DES) je možnost restenózy a vyšší míra zlomenin stentů. I přes uvedené nedostatky vykazují tyto stenty v porovnání s prostými kovovými stenty či PTA lepší hodnoty primární průchodnosti [29].

Léčivem potažené samoexpandující stenty vykazují lepší hodnoty primární průchodnosti ve srovnání s PTA, avšak při srovnání s nitinolovými stenty nevykazují lepší hodnoty. Thukkani a Kinlay [29] uvádí, že jsou potřebné další dlouhodobá data a metodologicky dobře nastavené srovnávací studie stentů uvolňující léky.

Léky potažené balónky (Drug-coated balloons; DCB) mohou být přínosné z hlediska vyhnutí se implantace stentu a s tím spojené možné trombózy či zlomeniny stentu. Mezi limitace patří absence mechanické podpory při následném stažení cévy nebo disekci cévy, nebo nejistota s dodáním efektivní koncentrace léčiva do kalcifikovaných segmentů cévy [29]. Výsledky klinických studií ukazují lepší výsledky v porovnání s prostou PTA, ale je potřeba dalších dlouhodobých dat.

Oblast použití endovaskulárních intervencí je u CLI méně prozkoumaná, a i přesto, že některé studie naznačují možné dobré výsledky, je potřeba provést další studie [29].

1.5.2.2 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba pomocí bypassu je efektivní strategií při léčbě IC. Přestože může mít lepší výstupy péče v porovnání s endovaskulárními technikami, je spojena s vyšším rizikem operačních komplikací [2]. Rizikem při operaci bypassu jsou plicní choroby, DM, případně výskyt jiného těžkého kardiovaskulárního onemocnění [43]. V rámci operace bypassu může být použita autologní žíla pacienta nebo umělá protéza. Jak uvádí AHA/ACC doporučení, jsou jednoznačně prokázány lepší výsledky autologních bypassů [2].

Výhody operace bypassu jsou nejvíce zjevné u dlouhých lézí (>25cm), kdy je primární průchodnost po roce od zákroku signifikantně vyšší než u PTA. Pokud je pacient vhodný pro operaci bypassu, je udávaný technický úspěch 100 %.

1.6 Přístupy v modelování nákladové efektivity u ischemické choroby dolních končetin

Léčba ischemické choroby dolních končetin prochází neustále výrazným rozvojem. Dochází ke zlepšování diagnostických metod, vývoji nových možností méně invazivních metod léčby a vylepšování stávajících technologií. S nástupem stále nových technologií je nutné zkoumat jejich efektivitu, jak z pohledu klinické praxe, tak z pohledu patientských výstupů a efektivity vynakládaných prostředků. Rovněž je nutné přezkoumávat efektivitu již zavedených technologií i v porovnání s novými možnostmi diagnostiky a léčby. Americká národní odborná společnost pro cévních chirurgii (The Society for Vascular Surgery; SVC) ve svých doporučeních zohledňuje nejen kvalitu důkazů týkajících se efektivity, poměru mezi příznivými a nežádoucími efekty, ale i spotřebou zdrojů a nákladovostí technologií.

Protože je dizertační práce zaměřena na modelování nákladové efektivity je souhrn současného stavu zaměřen na studie, které pro zhodnocení nákladové efektivity použily techniky modelování.

1.6.1 Nákladová efektivita screeningového vyšetření pomocí ABI

Byly nalezeny tři studie zaměřené na hodnocení efektivity screeningového vyšetření pomocí ABI. Všechny studie využily kombinaci modelovacích technik rozhodovacích zdrojů a Markovových modelů. Rozhodovací stromy byly použity na hodnocení úspěšnosti screeningového vyšetření a Markovovy modely byly využity pro simulaci výskytu následných kardiovaskulárních událostí.

Vaidya a kol. [26] ve své studii hodnotil celoživotní náklady a přínosy jednoho screeningového vyšetření a následné léčby u asymptomatických pacientů. V následné léčbě se zaměřoval na farmakoterapii pomocí aspirinu nebo clopidogrelu. V modelu se zaměřuje na výskyt jiných kardiovaskulárních událostí jako je infarkt myokardu či cévní mozková příhoda. Náklady a přínosy Vaidya a kol. [26] simuloval v celoživotním horizontu, kdy byla uvažována populace mužů a žen ve staří 55 let.

Lindholt and Sogaard [30] ve své práci použili model navržený Vaidy a kol. [26]. Jako vstupní data použili studii VIVA trial [44]. VIVA trial byla randomizovaná kontrolovaná studie realizovaná v Dánsku, kde primárním výstupem bylo hodnocení celkové mortality pacientů podstupující screeningové vyšetření abdominálního aortického aneurysmatu, periferního onemocnění tepen a hypertenze a pacientů nepodstupující screeningové vyšetření. Pokud nebyla dostupná data s VIVA trial, byla použita data z odborné literatury. Stejně jako Vaidya a kol. [26] simulovali nákladovou efektivitu v celoživotním horizontu. Na rozdíl od Vaidya a kol. [26] byla při simulaci počáteční populace ve staří 65 let a uvažovali i možnost screeningu pacientů bez onemocnění ICHDK.

Poslední nalezenou studií byla studie autorů Itoga a kol. [45], kteří také využili kombinaci rozhodovacích stromů a Markovových modelů. Stejně jako Vaidya a kol. [26] a Lindholt and Søgaard [30] hodnotili dopad screeningového vyšetření na výskyt jiných kardiovaskulárních událostí. Přestože jako Vaidya a kol. [26] ve svém modelu nerozlišovali jednotlivá symptomatická stádia ICHDK, uvažovali možnost podstoupení endovaskulární nebo chirurgické léčby. Náklady a efekty simulovali v horizontu 35 let, kdy s počátečním věkem populace 65 let se jedná prakticky o celoživotní horizont.

Všechny studie identifikovaly metodu screeningového vyšetření pomocí ABI jako nákladově efektivní strategii. Ve studii Vaidya a kol. [26] je screening dokonce méně nákladnější a více efektivnější strategií, tudíž je dominantní intervencí. Pacienti podstupující jednorázové screeningové vyšetření mají delší délku života a díky tomu je generováno více QALY (Quality adjusted life years). Zbylé dvě publikace vyhodnotily screeningové vyšetření jako více nákladnější intervenci, která generuje více QALY. Jak u studie Lindholt and Søgaard [30], tak Itoga a kol. [45] je vypočítaná hodnota inkrementální nákladové efektivity (ICER) pod hranicí ochoty platit (Willingness To Pay; WTP). Výsledky studií byly podpořeny analýzou citlivosti, kdy byla potvrzena robustnost závěrů.

1.6.2 Nákladová efektivita diagnostických metod

V rámci analýzy současného stavu bylo nalezeno 6 studií hodnotících nákladovou efektivitu diagnostických metod u ICHDK s využitím technik modelování. Další studie využívající modelování byly specificky zaměřené na jiné subpopulace, typicky na pacienty s DM. Z důvodů velké heterogenity v nastavení a uvažovaných parametrech mezi studii specificky zaměřenými na ICDK nebyly tyto studie zařazeny do zpracování.

Nejstarší zařazenou studií je studie Yin a kol. [46], kteří pomocí rozhodovacího stromu hodnotili nákladovou efektivitu MRA před operačním plánováním u pacientů s končetinou ohrožující ICHDK v porovnání s konvenční angiografií. Jako následné intervence byly v modelu uvažovány bypass nebo v případě, že pacient neměl vhodnou cévu, amputace končetiny. Efekty byly vyjádřeny ve formě QALY. Náklady zdravotnického zařízení a náklady ztraceného výdělku pacientů byly uvažovány. Horizont modelu byl 2 roky. Výsledná hodnota ICER 25 895 USD je dle autorů příznivá v porovnání s jinými akceptovatelnými hodnotami, a tudíž je strategie nákladově efektivní.

Další tři studie jsou od stejné hlavní autorky. Studie Visserové a kol. [47] hodnotila nákladovou efektivitu z celospolečenského pohledu v celoživotním horizontu u diagnostických modalit MRA, DUS a DSA. Pro zhodnocení autoři využili dříve publikovaný model hodnotící léčbu pacientů s IC, který rozšířili o možnosti diagnostiky. Jedná se o Markovův model. V modelu uvažovali jako léčebné intervence PTA, PTA s následnou implantací stentu, operaci bypassu a cvičení pod dohledem. DSA uvažovali

jako standardní vyšetření, kde v případě neúspěšného provedení diagnostiky pomocí jiných hodnocených metod bylo provedeno právě DSA. V základním scénáři uvažovali kohortu 60letých mužů s roční historií těžkých kladikací na jedné končetině. V analýze scénářů hodnotili i populace 70 a 40letých mužů. V publikaci nejsou blíže uvedené uvažované stavy. Ty můžeme dohledat v odkazované publikaci de Vries a kol [48].

Jako referenční strategii uvažovali terapii cvičením bez diagnostického vyšetření. Hodnota ICER při uvažování minimálně invazivní následné terapie byla pro MRA 35 000 USD za QALY a pro DSA 471 000 USD za QALY. DSA byla nejvíce efektivní strategií a DUS byla nejméně efektivní strategií. V DUS bylo v porovnání s MRA dokonce více nákladnou strategií. Při uvažování nejvíce invazivní terapie byla hodnota ICER pro DSA v porovnání s terapií cvičením bez diagnostického vyšetření 179 000 USD za QALY.

V tomto případě byla DSA dominantní intervencí nad MRA a DUS.

Studie Visserové a kol. [49] hodnotila jaké náklady, senzitivitu a další parametry by muselo mít multi-detektorové CTA u pacientů s intermitentními kladikacemi aby bylo nákladově efektivní v porovnání s MRA s použitím kontrastní látky. Pro naplnění tohoto cíle využili dříve vytvořený model ze studie stejné autorky [2], který je založen na modelu de Vries a kol [3]. Náklady i efekty byly počítány v celoživotním horizontu z celospolečenské perspektivy. Ve studii byli uvažováni pacienti s těžkými kladikacemi na jedné končetině. V případě selhání diagnostiky pomocí MRA s kontrastní látkou bylo provedeno vyšetření pomocí DSA. Byly uvažovány dva scénáře, kdy v prvním byla provedena méně invazivní léčba po diagnostice onemocnění – PTA nebo cvičení, pokud nebyla PTA vhodná. V druhém scénáři bylo uvažováno, že pacienti, kteří nebyli vhodní pro PTA podstoupili operaci bypassu. Bylo uvažováno, že se může intervenční léčba opakovat.

Při uvažování prvního scénáře byly náklady na MRA 21 942 USD s efekty 6,1487 QALY. V tomto případě, by při uvažování hodnoty ICER 100 000 USD za QALY, vyšetření na hypotetickém novém CT muselo nejvíce stát 420 USD a senzitivita by musela být 90 %. V druhém scénáři MRA stála 48 965 USD a efekty byly 6,2137 QALY, nové CT by tak muselo stát nejvíce 673 USD a senzitivita by musela být 95 %.

V poslední studii této autorky Visserová a kol. [50] použila stejný Markovův simulační model, který simulovala pomocí simulace Monte Carlo. Náklady a efekty hodnotila v celoživotním horizontu z celospolečenské perspektivy. Ve své studii opět uvažovala dříve neléčené pacienty s těžkými kladikacemi na jedné končetině, které trvaly více jak jeden rok. Ve své práci hodnotili MRA s použitím kontrastní látky, DUS s využitím barevného dopplerovského zobrazení a DSA. DSA uvažovali jako referenční standard, DSA bylo vždy indikováno, pokud ostatní zobrazovací metody měly nejednoznačné výsledky (jednalo se například o nemožnost provedení diagnostiky). Na základě diagnostického vyšetření byly indikovány různé léčebné intervence jako léčba cvičením,

PTA, PTA s implantací stentu či operace bypassu. U intervencí simulovali možnost selhání, kdy se jednalo například o vznik restenózy, progresse do CLI. Pacienti, u kterých se vyskytla CLI byli vždy léčeni invazivně. Model byl omezen na maximálně tři intervence. Při dosažení maximálního počtu intervencí byla končetina amputována.

Uvažované stavy byly: asymptomatický stav nebo mírné klaudikace, těžké klaudikace, kritická končetinová ischémie a amputace končetiny. U pacientů se mohly v rámci simulace objevit kontralaterální klaudikace. V rámci hodnocení porovnávali až sedm kombinací vyšetřovacích metod a následné terapie. Jako primární efekt uvažovali generované QALY. V základním scénáři uvažovali mužskou populaci o stáří 60 let. V analýze scénářů hodnotili mužskou populaci ve stáří 70 let a 40 let.

Nejméně nákladnou a nejméně efektivní strategií bylo cvičení bez předchozí diagnostiky. Kombinace MRA a PTA nebo cvičení byla více efektivní a nákladnější strategií s hodnotou ICER 20 000 EUR za QALY. Jako nejvíce efektivní strategií určili autoři vyšetření pomocí DSA s následným provedením PTA, PTA/S nebo cvičením. Tato strategie byla také nejvíce nákladná. Výsledná hodnota ICER byla 131 000 EUR za QALY v porovnání s MRA + PTA/EX. Ostatní hodnocené intervence již měly horší výsledky ve smyslu, že jiná intervence byla účinnější a levnější nebo měla lepší hodnotu ICER. Autoři uvádějí, že diagnostické modalitě měly pouze malý vliv na výsledné hodnoty nákladové efektivity. Jako limitaci uvádějí, že některé předpoklady byly udělaný na základě četnosti používání diagnostických modalit v 90 letech.

Collins a kol. [51] ve své práci vytvořili několik rozhodovacích stromů za účelem hodnocení krátkodobé (model hodnotil náklady na správnou diagnózu) a dlouhodobé (uvažoval i náklady a efekty po roce od diagnostiky) nákladové efektivity diagnostických metod MRA, DUS a CTA v porovnání s DSA při plánování léčby u pacientů s ICHDK. Protože v době studie byla nedostatečná data k CTA, byla tato intervence vyřazena z hodnocení. Collins a kol. [5] uvažovali perspektivu plátce. Jako efekt bylo v krátkodobém horizontu bráno procento správně nastavených léčebných plánů a v dlouhodobém horizontu QALY.

V krátkodobém horizontu byla nejlevnější intervence 2D MRA zobrazení bez kontrastní látky. ICER pro vyšetření pomocí DUS byl 2 260 GBP což je pod uvažovanou hranicí WTP, MRA s použitím kontrastní látky bylo dominovanou intervencí a vyšetření CTA s hodnotou ICER 122 171 GBP není nákladově efektivní.

V dlouhodobém horizontu zjistili, že DUS a CTA jsou technologie s největším přínosem (0,64 QALY), MRA s použitím kontrastní látky bylo nevýznamně horší (0,639 QALY), nejnižší přínos byl zjištěn u 2D MRA bez kontrastní látky (0,61 QALY). Nejméně nákladnou strategií bylo DUS a nejvíce nákladnou strategií bylo 2D MRA. V tomto případě nebyl ICER počítán, protože DUS bylo dominantní strategií nad ostatními modalitami.

Coffi a kol. [52] vytvořil rozhodovací model za účelem porovnání tří diagnostických strategií: DSA, DUS s doplňkovou DSA a DUS s potvrzujícím DSA (pokud nemohla být stanovena diagnóza dle DUS). DSA byla uvažovaná jako referenční strategie. Práce se zaměřuje na aorto-iliacké a femor-popliteální tepny. Náklady byly počítány z perspektivy poskytovatele zdravotní péče. Coffi a kol. [52] ve svém modelu uvažoval pacienty

s intermitentními klaudikacemi bez specifikovaného věku. Podobně jako u Collins a kol. [51] byla jako efekt stanovena pravděpodobnost správně určeného stavu pacienta. Nejlevnější strategií bylo DUS s doplňkovou DSA, DUS s DUS s potvrzující DSA byla nákladnější a méně efektivní strategií (tudíž se jedná o dominantní strategii) a DSA byla nákladnější strategie s vyššími efekty a hodnota ICER je 8 443 EUR.

U jednotlivých autorů můžeme vidět, že uvažovali různé diagnostické strategie i různé navazující intervence. Stejně tak ne všichni autoři používali jako efekt QALY a i perspektivy a uvažované náklady se lišily. Srovnání jednotlivých výsledků je prakticky nemožné.

1.6.3 Nákladová efektivita intervenční terapie

Nolan a kol. [53] vytvořili Markovův model za účelem simulování hypotetické kohorty pacientů s IC a okluzí povrchní stehenní tepny. V rámci hodnocení porovnávali tři strategie: femoro-popliteální bypass, PTA/S a PTA/S s operací bypassu při selhání PTA/S. Model uvažoval deset zdravotních stavů a simulován byl s ročním cyklem v celoživotním horizontu. Jako efekt použili QALY a nebyly hodnoceny náklady. V základním nastavení uvažovali 65letého mužského pacienta s IC na jedné končetině. V modelu rozlišovali klasifikaci postižení dle TASC II. Kde pro TASC B SFA léze byla nejvýhodnější prvotní strategie PTA/S a nejméně přínosů ve formě QALY bylo spojeno s operací bypassu. Naproti tomu u TASC C lézi byla operace bypassu spojena s nejvyšším ziskem QALY a implantace stentu byla nejméně výhodnou strategií.

Simpson a kol. [54] ve své studii vytvořila discrete event model (DES) za účelem vyhodnocení nákladové efektivity různých typů stentů a typů PTA (s léky na povrchu) v porovnání s prostou PTA. Ve studii byli simulováni symptomatictí pacienti vhodní pro endovaskulární terapii. Náklady i efekty byly počítány za celoživotní horizont. Vstupní data i výsledky byly prezentovány zvlášť pro populaci pacientů s IC a CLI. Vstupní data byla zaměřena na femoro-popliteální segment. Pro kohortu pacientů s IC byl startovací věk 66 let a pro pacienty s CLI 74 let.

U populace s IC bylo PTA s paclitaxelem na povrchu určena jako dominantní intervence s nejvyššími efekty a nejnižšími náklady. Implantace stentů uvolňujících paclitaxel byla taktéž dominantní intervencí nad prostou PTA. Závěry potvrdila i analýza citlivosti, kdy léky potažené balónky u PTA měli největší pravděpodobnost, že budou nákladově efektivní, na druhém místě byly lékem potažené stenty.

U populace s CLI je opět PTA s paclitaxelem na povrchu určena jako dominantní intervence s nejvyššími efekty a nejnižšími náklady. Závěry analýzy citlivosti jsou i v tomto případě srovnatelné se situací u IC. S tím rozdílem, že druhá nejlepší intervence neměla pravděpodobnost, že bude nákladově efektivní, větší jak 0,5 %.

Muradin a Hunik [55] ve své práci použili již vytvořený model, který hodnotil nákladovou efektivitu bypassu a PTA u femoro-popliteální oblasti. Model hodnotil náklady i efekty v celoživotním horizontu a primárním hodnoceným efektem bylo QALY. Perspektiva hodnocení byla z pohledu plátce zdravotní péče. V této studii byl model využit pro hodnocení hypotetického endovaskulárního zařízení. V modelu uvažovali maximálně dvě intervence u jednoho pacienta. Výsledkem simulací mělo být určení hraniční hodnoty 5leté primární průchodnosti a náklady hypotetického endovaskulárního zařízení tak, aby byl nákladově efektivní. Výsledky byly prezentovány pro různé subpopulace se základním dělením na IC a CLI. Ve výsledcích práce je uvedeno několik kombinací a hraničních hodnot nákladů a primární průchodnosti, které může pomoci při návrhu a vývoji nových endovaskulárních zařízení.

Studie autorky van den Houten [56] vytvořila Markovův model pro zhodnocení nákladové efektivity terapie cvičením pod dohledem v porovnání s endovaskulární terapií. Nákladová efektivita byla počítána z perspektivy plátce a jako vstupní populace byly simulováni 66letí pacienti s IC. Model uvažoval sedm stavů od asymptomatického až po CLI, amputace a smrt. Při simulaci uvažovali tříletý simulační cyklus a výsledky byly simulovány pro 5letý časový horizont. Sledované výstupy byly celkové náklady, QALY a rozhodnutí bylo provedeno na základě hodnoty ICER.

Mimo terapii cvičením nebo endovaskulární intervence uvažovali, že všichni pacienti byli léčeni farmakologickou léčbou pro kontrolu kardiovaskulárních rizikových faktorů. Data o efektu léčby cvičením byly získány ze studie EXITPAD, jiná data byla získána z analýzy literatury. Robustnost výsledků byla analyzovaná probabilistickou analýzou citlivosti, kdy byla v 1 000 iteracích vždy simulována kohorta 100 000 pacientů.

Terapie cvičením s náklady 10 219 EUR byla levnější strategií oproti 16 631 EUR pro endovaskulární terapii. V celkovém QALY bylo cvičení spojeno s menším ziskem QALY oproti endovaskulární strategii (2,78 vs 2,85). ICER hodnota pro endovaskulární terapii 91 600 EUR za QALY je nad hranicí WTP. Výsledky analýzy citlivosti podpořily výsledky ze základního nastavení.

Katsanos a kol. [57] v rámci své studie porovnával endovaskulární léčbu pomocí stentů uvolňujících léky v porovnání se standardní péčí. Simulovanou populací byli symptomatictí pacienti s postižením femoro-popliteálního segmentu. U vytvořeného modelu není blíže popsána, jaká technika modelování byla použita. Model uvažoval první intervenci a byla možná jedna reintervence. Časový horizont byl 24 měsíců, tak aby odpovídal zdrojovým datům. Základní sledované výstupy byly celkové náklady z pohledu plátce zdravotní péče, náklady na cílovou revaskularizaci (reintervenci), QALY

a výsledná hodnota ICER (náklady na QALY). Hodnocené intervence byly PTA, PTA s implantací kovových stentů, PTA s léky uvolňujícími stenty a PTA s léky na povrchu.

PTA s implantací kovového stentu v případě potřeby byla nejméně nákladnější strategií, avšak primární implantace kovových stentů byla nejdražší intervencí. PTA s implantací kovového stentu v případě potřeby byla nejméně efektivní strategií z pohledu zisku QALY. Implantace prostých kovových stentů přinášela zisk 0,005 QALY oproti PTA s implantací stentu v případě potřeby, nejvyšší zisk QALY oproti PTA měla intervence PTA s léky na povrchu. PTA s léky na povrchu měla nejnižší hodnotu ICER (3 983 GBP za QALY) a nejvyšší hodnota ICER byla u implantace kovových stentů (20 719 GBP za QALY).

Studie autora de Vries a kol. [48] vytvořili Markovův model pro zhodnocení nákladové efektivity léčby cvičením ve srovnání s revaskularizační terapií u pacientů s IC. Nákladová efektivita byla hodnocena z celospolečenského pohledu v celoživotním horizontu. Jako vstupní data byla použita originální patientská data v kombinaci s daty z literatury. Hodnocené intervence byly léčba cvičením, PTA (s implantací stentu v případě potřeby) a operace bypassu. V základním scénáři byly simulováni pacienti i staří 60 let a byl uvažován roční cyklus. V rámci analýzy citlivosti byla provedena zejména analýza scénářů a čtyřrozměrná analýza citlivosti.

Nejnižší náklady byly na terapii cvičením (6,05 QALY) a nejvyšší efekt byl nasimulován pro kombinaci léčby cvičením s možnou kombinací PTA (a implantací stentu v případě potřeby). Cvičení s možným PTA a kombinace PTA, bypass a cvičení byly dominované intervence (v prvním případě kombinací PTA s cvičením a v druhém případě léčbou cvičením s možným PTA a bypassem), avšak autoři upozorňují, že rozdíly byly minimální. Změny parametrů v analýze citlivosti neměly významný vliv na výsledky základního scénáře.

Diehm a Schneider [58] hodnotili pomocí jednoduchého rozhodovacího modelu nákladovou efektivitu léky uvolňující balónek oproti standardní PTA. Sledované výstupy byly celkové roční náklady za 100 léčených pacientů. Data byla získána z interních nemocničních dat. Byly uvažovány pouze přímé medicínské náklady a data intervencí byla získána z DRG. Pro 100 pacientů byla PTA spojena s vyššími náklady, přestože náklady na primární proceduru byly nižší, jsou díky nižším nákladům na reintervenci balónky potažené léky levnější.

Ezeofor a kol. [59] vytvořili Markovův rozhodovací model za účelem hodnocení nákladové efektivity FlowOx domácí terapie v porovnání s běžnou léčbou u pacientů s ICHDK. FlowOx je přístroj pro pacienty ICHDK, který je určen pro pacienty s ABI pod hodnotou 0,8, kdy přístroj vytváří negativní tlakové pulsy na končetinu (je určen zejména oblast nohy na dolní končetině). Jako standardní léčba byla určena farmakologická léčba. Pro srovnání byly uvažovány i scénáře kombinace terapie pomocí přístroje FlowOx a standardní léčby.

V rámci simulace byla simulovaná kohorta 100 pacientů a byly simulovány stavy od asymptomatických projevů až po vážné IC, CLI, amputace a smrt pacienta. Byl zvolen časový horizont 5 let s délkou cyklu 3 měsíce. Sledované výstupy byly celkové náklady terapie a QALY. Pro zhodnocení robustnosti výsledků byla provedena deterministická a probabilistická analýza citlivosti.

Terapie pomocí FlowOx byla levnější v porovnání se standardní péčí (12 704 GBP vs. 15 523 GBP) a efektivnější terapií (2,53 vs. 2,26 QALY). Terapie FlowOx je tak dominantní strategií. Jako dominantní strategie byla intervence i v případě kombinace terapie FlowOx a snížené standardní péče. Kombinace FlowOx a standardní péče je oproti standardní péči nákladnější s vyššími efekty a výslednou hodnotou ICER 18 554 GBP za QALY, což je pod uvažovanou hranicí WTP. Analýza citlivosti potvrdila výsledky základního scénáře.

Holler a kol. [60] použil rozhodovací model v kombinaci s Markovovým modelem pro zhodnocení nákladové efektivity léčebných možností u pacientů s kritickou končetinovou ischemií. Hodnocené léčebné možnosti byly infuze prostaglandinu E1 (PGE1), PTA, operace bypassu a žádná léčba. Vstupní data byla získána z odborné literatury a dat německých registrů. Náklady z pohledu celé společnosti a efekty ve formě QALY byly počítány v horizontu 5 let. Simulována byla kohorta pacientů s věkem mezi 65 a 76 roky. Model v rámci simulace hodnotil různé kombinace uvažovaných terapií.

Hunink a kol. [61] ve své studii vytvořili Markovův model pro zhodnocení nákladů a přínosů PTA v porovnání s operací bypassu (nebo jejich kombinace) u pacientů s postižením femoro-popliteálního segmentu. V modelu byly uvažovány dvě populace: muži ve stáří 65 let s IC a muži ve stáří 65 let a s CLI. Náklady byly počítány z perspektivy plátce zdravotní péče a jako sledované výstupy péče byly hodnoty 5leté průchodnosti a QALY.

U pacientů s IC bylo PTA jako prvotní intervence v porovnání s bypassem efektivnější a levnější strategií. Kombinace PTA a bypassu bylo nákladnější intervencí, ale přinášelo více QALY a hodnota ICER byla pod uvažovanou WTP. U pacientů s CLI byla prvotní operace bypassu spojena s nejvyššími efekty, a dle kombinace s druhou intervencí byla dokonce levnější strategií nebo s hodnotou ICER pod WTP oproti žádné léčbě.

Kearns a Thomas [62] ve své studii hodnotili celoživotní náklady a nákladovou efektivitu 5 endovaskulárních intervencí při léčbě povrchní stehenní tepny. Perspektiva hodnocení byla z pohledu plátce zdravotní péče. Uvažovali prostředí německého zdravotnictví a prostředí Velké Británie. Ve své studii použili model vytvořený Simpson a kol. [54]. Zjistili, že použití BioMimics 3D stentu bylo spojené s nejnižšími náklady a s nejvyššími přínosy ve formě QALY. Tudíž se jednalo o dominantní intervenci nad všemi ostatními. PTA s možnou implantací stentu byla mimo BioMimics 3D spojena s nejnižšími náklady a nejnižšími přínosy. Opět kromě BioMimics 3D, léky vylučující balonky při PTA byly spojeny s nejvyššími efekty a ve třech scénářích z pěti se jednalo o dominantní intervenci

nad implantací kovových stentů. Výsledky analýzy citlivosti potvrdily závěry ze základního scénáře, implantace BioMimics 3D stentů byla dominantní strategií.

Sridharan a kol. ve své práci použili jednoduchý Markovův model pro hodnocení nákladů v 5letém horizontu z pohledu plátce zdravotní péče. Vstupní data byla získána z odborné literatury a v případě nedostupnosti dat byly využity expertní názory. V rámci simulace byly porovnávány 2 scénáře. V prvním byl pacientům implantován kovový stent a poté mohlo dojít k potřebě opakované intervence v průběhu simulace. Pokud byla potřeba opakované intervence, tak byla pacientům indikována opakovaná implantace kovového stentu, stentu uvolňujícího lék, PTA (prostá PTA nebo s léky uvolňujícími balónky) nebo bypass. Ve druhém scénáři bylo uvažováno, že u 8 % pacientů ročně bude místo kovového stentu implantován stent uvolňující lék.

Při zavedení implantace stentu uvolňujícího léky místo implantace prostých kovových stentů (u 8 % případů ročně) dochází k ušetření finančních prostředků.

Pietzsch a kol. [63] vytvořili model pro zhodnocení dopadu na rozpočet 4 endovaskulárních intervencí z pohledu plátce a poskytovatele péče. Pro naplnění cílů vytvořili Markovův model a hodnocené intervence byly: PTA, léky potažené balónky při PTA, implantace kovových stentů a implantace stentů uvolňující léky. Časový horizont byl 24 měsíců a délkou cyklu 1 týden. V rámci simulace umožňovali pouze 1 opakovanou intervenci.

PTA s léky potaženými balónky byla určena jako nejméně nákladnou intervencí v časovém horizontu 24 měsíců z pohledu plátce zdravotní péče v USA, následovala implantace stentů potaženými léky. Jako nejdražší intervence byla určena implantace kovových stentů. Výsledky v prostředí německého zdravotnického systému byly srovnatelné. Jak v USA, tak v Německu byla PTA určena jako intervence s nejvyšší marží pro nemocnice. Analýza citlivosti potvrdila výsledky získané ze základního scénáře.

Do studií hodnotící efektivitu terapií můžeme zařadit i studii Visser a kol. [50], která primárně hodnotila diagnostické modalitty, ale v byly simulovány i různé intervence. Bližší popis modelu byl již uveden v části věnující se diagnostickým modalitám.

Podobně jako u studií hodnotících diagnostické modalitty i zde bylo široké spektrum výzkumných otázek a porovnávaných technologií. Přestože některé studie srovnávaly podobné technologie, tak se lišily v uvažovaném časovém horizontu, omezení opakování intervencí při selhání intervence či ztráty průchodnosti a hodnocenou populací (IC vs. CLI). Oproti modelům pro hodnocení diagnostické intervence zde převažují Markovovy modely. Rozhodovací stromy použil Holler a kol. [60] (v kombinaci s Markovovým modelem), Diehm a Schneider [58] a pravděpodobně Katsanos a kol. [57], ale zde není přesná modelovací technika uvedena. Od těchto modelů se nejvíce odlišovaly modely použité Simpson a kol. [54] a Kearns a Thomas [62] (využili vytvořený model od Simpson a kol. [54]), kde použili techniku discrete event simulací (DES).

2 Cíle práce

Hlavním cílem dizertační práce bylo vytvoření komplexního modelu ischemické choroby dolních končetin pro řešení širokého spektra výzkumných otázek týkajících se rozhodnutí o nákladové efektivitě používaných diagnostických a terapeutických modalit u tohoto onemocnění.

Pro otestování komplexity modelu byly určeny následující tři výzkumné otázky, které byly řešeny pomocí vytvořeného modelu. Výzkumné otázky byly stanoveny tak, aby pokryly různé hodnocené technologie (diagnostické a terapeutické) i různé skupiny pacientů (od asymptomatických po symptomatické s různým stupněm onemocnění). Z těchto důvodů byly stanoveny následující výzkumné otázky:

- Je screeningové vyšetření nákladově efektivní strategií u asymptomatických pacientů s ICHDK?
- Jaká je nákladově efektivní diagnostická strategie při diagnostice symptomatických pacientů s ICHDK indikovaných k intervenčnímu zákroku?
- Jaká je nákladově efektivní terapeutická strategie při léčbě symptomatických pacientů s ICHDK?

3 Metody

Tato kapitola popisuje logiku vytvořeného discrete event simulačního modelu ischemické choroby dolních končetin, jeho základní předpoklady, vstupní parametry a funkcionality. Model byl vytvořen za účelem zodpovězení tří výzkumných otázek stanovených v cílech práce.

3.1 Parametry analýzy nákladové efektivity

Pro zodpovězení výzkumných otázek byla spočítána nákladová efektivita. Dle publikace Goodmana [64] je nutné pro analýzu nákladové efektivity stanovit základní parametry:

- hodnocená intervence;
- komparátor;
- perspektiva hodnocení;
- časový horizont analýzy;
- diskontování;
- uvažované náklady;
- uvažované efekty.

3.1.1 Hodnocená intervence a komparátor

Vytvořený model umožňuje hodnotit nákladovou efektivitu u širokého spektra technologií. V závislosti na výzkumné otázce byla určena hodnocená intervence a komparátor.

- Pro výzkumnou otázku „*Je screeningové vyšetření nákladově efektivní strategií u asymptomatických pacientů s ICHDK?*“ byla hodnocenou intervencí strategie screeningového vyšetření pomocí metody ABI. Jako komparátor byla zvolena strategie bez využití screeningového vyšetření.
- Pro výzkumnou otázku „*Jaká je nákladově efektivní diagnostická strategie při diagnostice symptomatických pacientů s ICHDK indikovaných k intervenčnímu zákroku?*“ byly jako hodnocené intervence určeny diagnostické modalities DUS, DSA, CTA a MRA. Jako komparátor byla určena nejlevnější intervence a diagnostické modalities byly porovnávány mezi sebou.
- Pro výzkumnou otázku „*Jaká je nákladově efektivní terapeutická strategie při léčbě symptomatických pacientů s ICHDK?*“ byly jako hodnocené terapeutické intervence určeny PTA, PTA/S a operace bypassu. Jako

komparátor byla určena nejlevnější intervence a terapeutické intervence byly porovnávány mezi sebou.

3.1.2 Perspektiva hodnocení

Perspektiva hodnocení byla zvolena z pohledu zdravotních pojišťoven. Zvolená perspektiva určí, jaké náklady se uvažují při hodnocení technologií v rámci řešení výzkumných otázek.

3.1.3 Časový horizont

Při řešení všech výzkumných otázek byl uvažován celoživotní horizont. Díky tomu lze zachytit všechny relevantní náklady a přínosy technologie.

3.1.4 Diskontování

V základním nastavení byla uvažována 3% diskontní míra jak pro náklady, tak přínosy. V analýze scénářů byl zkoumán vliv diskontování na výsledky hodnocení, a proto byly prezentovány výsledky s 0% a 5% diskontní mírou [65].

3.1.5 Uvažované náklady

V rámci hodnocení byly dle zvolené perspektivy uvažovány přímé zdravotnické náklady. V rámci modelu byly simulovány náklady na diagnostická vyšetření, vyšetření praktických lékařů a ambulantních specialistů, náklady na farmakologickou léčbu, náklady na léčbu cvičením, náklady na intervenční léčbu a náklady spojené s amputací končetiny.

3.1.6 Uvažované přínosy

Protože ICHDK ovlivňuje délku a kvalitu života byla jako nákladová analýza vybrána analýza nákladové efektivity s použitím QALY jako efektu, jinak nazývaná analýza nákladů a užitku (Cost Utility Analysis; CUA). V práci byl dále zkoumán vliv na přežití pacientů, jako medián přežití pacientů.

3.1.7 Analýza citlivosti

Pro zhodnocení robustnosti výsledků byla použita probabilistická analýza citlivosti. V rámci této analýzy bylo simulováno 1000 iterací. V prvním nastavení byly pro každou iteraci nasimulovány vstupní parametry dle určeného rozdělení pravděpodobnosti. V druhém nastavení bylo provedeno 1000 iterací, kdy při každé iteraci bylo použito vždy jiné pseudonáhodné číslo. Výsledky byly zobrazeny jako průměrné hodnoty ze všech simulací a pomocí grafů křivky nákladové efektivity (Cost-Effectiveness acceptability Curve, CEAC) a grafů inkrementálních nákladů a přínosů (Cost-Effectiveness Plane,

CEP). Dále byla provedena analýza scénářů. Bližší nastavení analýzy citlivosti a analýzy scénářů je uvedeno u nastavení modelu pro simulaci nákladové efektivity pro zodpovězení výzkumných otázek. U jednotlivých uvažovaných parametrů je v další části práce uveden typ použitého rozdělení pravděpodobnosti a jeho parametry.

3.1.8 Hodnocení nákladové efektivity

Základním výstupem hodnocení nákladové efektivity byl odhad celoživotních nákladů a QALY a dále inkrementální poměr nákladové efektivity (Incremental Cost Effectiveness Ratio, ICER) zobrazující náklady na získané QALY. Výsledky mohou být zobrazeny pro jednotlivé intervence zvlášť, stejně tak pro různé kombinace intervencí. Dále byly prezentovány výsledky pro pacienty s IC a CLI (klasifikace dle Fontaina III a IV). Model rovněž mimo jiné umožňuje porovnat nákladovou efektivitu pacientů podstupující terapii cvičením a nepodstupující cvičení.

Jako nákladově efektivní intervence byla zvolena intervence s hodnotou ICER menší než 1,2 milionů Kč za QALY [65].

V rámci analýzy ICER bylo hodnoceno, zda je některá nebo některé intervence dominantní nad jinými. Dominance je definovaná v případě, že je daná intervence oproti komparátoru levnější a poskytuje více efektů (generuje více QALY). Stejně jako ve studii Simpson a kol. [54] je hodnocena i tzv. extended dominance, což znamená, že ICER dané intervence je větší než následující nejvíce efektivní terapie.

3.2 Popis modelové struktury

V této části kapitoly je popsána struktura a vstupní parametry modelu. Dále jsou zde uvedeny předpoklady modelu a je popsán možný průchod pacientů modelem v rámci simulace. Pro jednotlivé řešené výzkumné otázky se může nastavení modelu lišit.

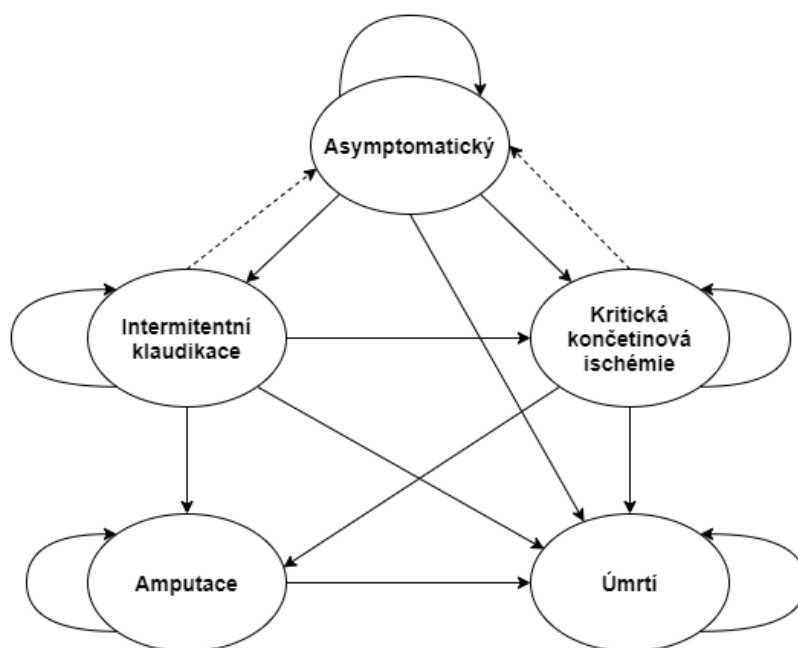
Model byl vytvářen jako diskrétní simulační model (Discrete Event Simulation, DES), který na rozdíl od např. Markovových modelů umožňuje lépe simulovat výskyt událostí v čase a rovněž umožňuje simulovat patientské charakteristiky, které poté ovlivňují průchod pacienta modelovou strukturou.

Model byl vytvářen v prostředí programovacího jazyk R pomocí balíčků pro tvorbu DES modelů dalších rozšiřujících balíčků z oblasti analýzy přežití, simulací rozdělení pravděpodobnosti zpracování a grafickou prezentaci dat. Všechny použité rozšiřující balíčky jsou uvedeny v příloze A práce.

3.2.1 Struktura modelu

Struktura modelu byla navržena na základě doporučených postupů ESC/ESVC [1] věnující se diagnóze a terapii onemocnění periferních tepen a doporučených postupů

AHA/ACC [2]. Dále byly při tvorbě modelu využity informace z publikované odborné literatury. Na následujícím obrázku (Obrázek 3-1) můžeme vidět strukturu modelu s uvažovanými zdravotními stavy.



Obrázek 3-1: Struktura zdravotního modelu

Struktura modelu v základním scénáři je stejná jako u studie Simpson a kol. [54]. Popis logiky modelu, vstupních dat pro přechod mezi jednotlivými stavy či výskyt události v jednotlivých stavech je popsán dále v kapitole. Následující tabulka (Tabulka 3-1) popisuje charakteristiku jednotlivých stavů.

Tabulka 3-1: Charakteristika jednotlivých uvažovaných stavů

Stav	Charakteristika stavu
Asymptomatický	V tomto stavu se nachází pacienti s onemocněním ICHDK bez projevů intermitentních kladikací (třída I dle klasifikace Fontaina).
Intermitentní kladikace	V tomto stavu se nacházejí pacienti s intermitentními kladikacemi, dle klasifikace Fontaina se jedná o třídu IIa a IIb.
Kritická končetinová ischémie	V tomto stavu pacienti se nacházejí pacienti třídy III a IV dle klasifikace Fontaina a jedná se o pacienty pociťující ischemickou klidovou bolest (třída III) nebo mají již ulcerace či gangrénu končetiny (třída IV).
Amputace	V tomto stavu se nacházejí pacienti po amputaci končetiny z důvodů onemocnění ICHDK. V modelu jsou uvažovány pouze tzv. velké amputace (amputace nad úrovní kotníků).
Úmrtí	V tomto stavu se nacházejí pacienti, kteří umřeli z důvodů onemocnění ICHDK, IC, CLI, amputace, při intervenčním zákroku či z jiných příčin.

V modelu nebyly simulovány anatomické parametry (např. délka léze, velikost stenózy atd.). Přestože tyto parametry mají vliv na diagnostiku a léčbu onemocnění, z důvodů nedostatku kvalitních důkazů nebyly tyto parametry simulovány. Tento postup je v souladu s postupem Simpson a kol. [54].

V modelu byla uvažována data pro femoro-popliteální cévy, v případě dostupnosti dat specificky pro povrchní stehenní tepnu (Superficial Femoral Artery; SFA). Model nehodnotí výskyt onemocnění v jiných oblastech končetiny nebo výskyt onemocnění na kontralaterální končetině. Pacient vstupuje do modelu s oběma končetinami, avšak v průběhu simulace může dojít k amputaci končetiny.

U pacientů se mohou v průběhu simulace vyskytnout následující události:

- výskyt IC (v případě, že na začátku simulace nemá IC),
- výskyt CLI (v případě, že na začátku simulace nemá CLI),
- amputace končetiny (simulovány jsou pouze velké amputace),
- úmrtí pacienta z příčin ICHDK,
- úmrtí z příčin IC,
- úmrtí z příčin CLI,
- úmrtí z příčin amputace končetiny.

3.2.2 Popis patientské populace

V základním scénáři byli uvažováni 50letí pacienti s předpokládanou váhou 70 kg a s čerstvě vzniklým onemocněním ICHDK, kteří nemají toto onemocnění diagnostikováno a nejsou léčeni pro toto onemocnění. Rozložení poměru mužů a žen bylo simulováno na základě údajů Českého statistického úřadu (ČSÚ) pro věk 50 let [66]. Celkově je ve věkové skupině 55 let 139 376 obyvatel, z tohoto počtu je 70 531 mužů a 68 845 žen [66]. V modelu byl simulován poměr mužů a žen tak, aby 50,6 % byli muži a 49,4 % ženy. Alternativní nastavení věku pacientů, váhy pacientů a odpovídajících poměrů mužů a žen může být dále zkoumáno v analýze scénářů.

Pro potřeby simulování výskytu IC a jiných uvažovaných onemocnění jako je diabetes mellitus, hypertenze, hyperlipidémie atd. byl pacient na začátku simulace, a poté v příslušných časových intervalech, zařazen do věkových kategorií. Věkové kategorie byly uvažovány dle nejčastější prezentace dat týkající se prevalence těchto onemocnění v publikovaných studiích.

Model dle potřeby umožňuje simulovat jak asymptomatické, tak symptomatické pacienty. Nastavení závisí na výzkumné otázce, kdy například pro potřeby hodnocení screeningového programu model pracuje pouze s asymptomatickými pacienty při hodnocení efektivity diagnostických modalit spolu s intervenční terapií simuluje symptomatické pacienty. Rozdělení pacientů bylo zvoleno dle klasifikace Fontaina [27], která je blíže popsána v teoretické části práce. Stupeň onemocnění IIa a IIb

je v modelu považován za IC a stupeň onemocnění III a IV je v modelu považován CLI, což je v souladu s doporučenými postupy [1,2]. Výskyt IC a CLI ovlivňuje průchod pacienta modelem a výskyt simulovaných událostí (např. úmrtí, technický úspěch intervencí či průchodnost cév po intervenčním zákroku). Model umožňuje prezentovat výsledky simulací na asymptomatické pacienty či pacienty s IC a CLI.

3.2.3 Uvažované diagnostické a terapeutické technologie

V modelu byly uvažovány následující diagnostické intervence: měření indexu kotník paže (Ankle Brachial Index; ABI), duplexní ultrasonografické vyšetření (Duplex Ultrasound Scanning; DUS), digitální substrakční angiografie (Digital Subtraction Angiography; DSA), angiografické vyšetření pomocí výpočetní tomografie (Computed Tomography Angiography; CTA) a angiologické vyšetření pomocí magnetické rezonance (Magnetic Resonance Angiography; MRA). V modelu nebyl rozlišován typ kontrastní látky, pokud je pro diagnostické vyšetření potřeba, u vyčíslení nákladů bylo počítáno s průměrnými platbami a množstvím dle doporučení uvedených v souhrnu údajů o léčivém přípravku (Summary of Product Characteristics; SPC).

Popis uvažovaných diagnostických modalit je možné nalézt v teoretické části práce v částech:

- měření indexu kotník paže,
- duplexní ultrasonografické vyšetření,
- digitální substrakční angiografie,
- angiografické vyšetření pomocí výpočetní tomografie,
- angiologické vyšetření pomocí magnetické rezonance.

Hodnoty senzitivity a specifity uvažovaných diagnostických modalit byly převzaty z publikované odborné literatury. V modelu nebyly uvažované rozdílné hodnoty pro IC a CLI. V základním nastavení bylo simulováno náhodné přiřazení k danému typu diagnostické modalit (vyjma vyšetření ABI) a i v případě opakovaného diagnostického vyšetření byl výběr modalit náhodný. Toto nastavení může být měněno podle potřeby řešení výzkumné otázky. Bližší nastavení modelu pro jednotlivé řešené výzkumné otázky je uvedeno dále v práci.

V modelu byly uvažovány následující léčebné intervence: fyzická terapie cvičením, endovaskulární intervence prováděné pomocí perkutánní transluminární angioplastiky (PTA) a PTA s následnou implantací stentu (PTA/S) a chirurgická intervence – operace bypassu. Model nerozlišuje, zda se jedná o PTA s léčivem na povrchu balónku či bez léčiva a u implantace stentu není rozlišeno o jaký typ stentu se jedná (prosté kovové stenty, stenty s léčivým přípravkem na povrchu atd.). Operace bypassu je v modelu rozlišena, zda je provedena pomocí autologní cévy nebo je využita umělá cévní protéza. U umělých cévních protéz není stejně jako u endovaskulárních intervencí rozlišován jejich typ.

Popis uvažovaných intervencí je možné nalézt v teoretické části práce v částech:

- léčba cvičením,
- endovaskulární intervence,
- chirurgická léčba.

Data pro jednotlivé intervence byla v případě dostupnosti vhodných klinických důkazů simulovány zvlášť pro populaci pacientů s IC a pro CLI. V případě, že nebyly dostupné důkazy zvlášť pro IC a CLI byly uvažovány stejné hodnoty pro obě subpopulace.

Podobně jako u diagnostických vyšetření bylo v základním nastavení simulováno náhodné přiřazení k danému typu intervence (endovaskulární nebo chirurgické). Stejně tak i v případě opakované intervence byl výběr intervence náhodný. Toto nastavení může být měněno podle potřeby řešení výzkumné otázky. Bližší nastavení modelu pro jednotlivé řešené výzkumné otázky je uvedeno dále v práci.

3.2.4 Popis logiky modelu

V následující části práce je popsána logika přesunu pacientů v modelu, použitá vstupní data a použité předpoklady. Se vstupními daty je uvedeno použité rozdělení pravděpodobnosti spolu s jeho parametry.

3.2.4.1 Asymptomatický stav

V asymptomatickém stavu se nacházeli pacienti s klasifikací dle Fontaina třídy I na počátku simulace. U asymptomatických pacientů mohly nastat následující události:

- výskyt intermitentních klaudikací,
- výskyt kritické končetinové ischémie,
- úmrtí.

Pokud byli simulováni asymptomatictí pacienti, byl simulován záchyt pacientů při pravidelných prohlídkách u praktických lékařů pro dospělé, které by měly být na základě vyhlášky o preventivních prohlídkách č. 70/2012 Sb. prováděny 1 x za 2 roky. Na základě doporučení AHA/ACC [2] a doporučení ESC [1] je vyšetření u praktického lékaře indikováno pro podezření na ICHDK a při zvýšeném riziku výskytu ICHDK (viz Tabulka 3-2).

Tabulka 3-2: Pacienti se zvýšeným rizikem ICHDK (zdroj: [2])

Kategorie rizikových pacientů	Popis charakteristik pacientů
Kategorie 1	Věk vyšší 65 let.
Kategorie 2	Věk mezi 50-64 lety s rizikovými faktory aterosklerózy (např. diabetes mellitus, anamnéza kouření, hyperlipidemie, hypertenze) nebo rodinné anamnézy ICHDK.
Kategorie 3	Věk pod 50 let s diabetes mellitus a 1 další rizikový faktor výskytu aterosklerózy.
Kategorie 4	Jedinci se známým výskytem aterosklerózy v jiné vaskulární oblasti (např. koronární, karotid atd.)

V modelu byly uvažovány pouze první dvě kategorie skupin pacientů se zvýšeným rizikem ICHDK, a to z důvodů, že výskyt aterosklerózy v jiné vaskulární oblasti nebyl v modelu simulován (Kategorie 4) a rovněž v modelu nebyli simulováni pacienti s věkem pod 50 let (Kategorie 3). Startovní věk pacientů od 50 let byl zvolen na podkladě dat, kdy ICHDK je onemocnění starší populace a prevalence onemocnění v mladších věkových skupinách je nízká.

Dle informací České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně [67] se pouze třetina populace účastní preventivních prohlídek. Na základě informací z ministerstva zdravotnictví [68] 10 % pacientů nenavštěvuje pravidelné prohlídky a 25 % pacientů chodí na pravidelné prohlídky nepravidelně. V modelu byly tedy uvažováni tři skupiny pacientů:

- pacienti pravidelně navštěvující preventivní prohlídky,
- pacienti nepravidelně navštěvující preventivní prohlídky,
- pacienti nenavštěvující preventivní prohlídky.

Pacienti pravidelně chodící na preventivní prohlídky byli v případě splnění podmínek screeningu vyšetřeni pomocí neinvazivního vyšetření ABI. V případě, že pacient nesplnil podmínky pro screening pomocí ABI, byl simulován čas do další prohlídky na základě doporučení četnosti prohlídek 1x za 2 roky. Protože nebyly dohledány přesné údaje,

byl čas simulován pomocí rovnoměrného rozdělení mezi hodnotami 1,8 roku a 2,2 roku. Preventivní prohlídka se opakovala, dokud:

- pacient nesplnil daná kritéria pro vyšetření ABI,
- nedošlo ke změně stádia onemocnění (z asymptomatického na vyšší stupeň onemocnění),
- nebo nedošlo k úmrtí pacienta.

Pacienti, kteří chodili na preventivní prohlídky nepravidelně, měli průchod modelem podobný jako pacienti chodící na pravidelné prohlídky, avšak v čase preventivní prohlídky měli 50% šanci (nebyly nalezeny bližší informace o četnosti nepravidelných prohlídek) zda na prohlídku půjdou nebo ne.

U obou skupin pacientů, pokud je na základě vyšetření diagnostikováno onemocnění ICHDK, byla nasazena léčba skládající se z úpravy životního stylu, cvičení a farmakologické léčby. Protože nebyla dohledána studie hodnotící vliv mixu terapie na pacienty s onemocněním ICHDK bez projevu intermitentních klaudikací. Byl předpokládán stejný vliv jako u pacientů s IC. Pacienti s onemocněním ICHDK mohli být léčeni širokým spektrem možných léčivých přípravků. Vliv různých léčivých přípravků může být různorodý, a proto byl v modelu předpokládán vliv pro různé kombinace léčebných intervencí simulován souhrnně jako 0.75 HR (předpoklad stanovený na základě studií Golledge a Drovandi [69] a Bevan a Khendi [70]). Časy do výskytu jednotlivých událostí byly nově nasimulovány na základě započítaného efektu terapie a dle nejnižšího času události pacient procházel dále modelem.

Pacienti, kteří nechodili na pravidelné prohlídky nebo chodili na pravidelné prohlídky nepravidelně a nedošlo k jejich záchytu, nepodstoupili žádnou diagnostiku nebo léčbu a časy naplánovaných událostí se nijak nezměnily.

Výskyt intermitentních klaudikací

V modelu byl simulovaný přechod z asymptomatického stavu do IC na základě informací ze studie Ezeofor a kol. [59], kde byla roční pravděpodobnost přechodu do stavu mírné 0,021. Na základě nedostatku dalších informací a dle postupu Simpson a kol. [54], kde byla roční míra přechodu z IC do CLI simulována jako exponenciální rozdělení bylo i pro simulaci přechodu s asymptomatického stavu do stavu IC použito exponenciální rozdělení s parametrem 0,021. V probabilistické analýze citlivosti byl parametr exponenciálního rozdělení měněn v rozmezí $\pm 20\%$.

Výskyt kritické končetinové ischémie

V modelu byl simulovaný přechod z asymptomatického stavu do CLI na základě informací ze studie Ezeofor a kol. [59], kde byla roční pravděpodobnost přechodu do stavu vážné (ve studii klasifikují jako třídu IV dle Fontaina) 0,004. Na základě nedostatku dalších informací a dle postupu Simpson a kol. [54], kde byla roční míra přechodu z IC do CLI simulována jako exponenciální rozdělení bylo použito v modelu

exponenciální rozdělení s parametrem 0,004 pro dosažení roční pravděpodobnosti přechodu 0,00399. V probabilistické analýze citlivosti byl parametr exponenciálního rozdělení měněn v rozmezí $\pm 20\%$.

Úmrtí pacientů

Pacienti v asymptomatickém stavu mohou umřít z příčin ICHDK. Čas úmrtí byl simulován na podkladě úmrtnostních dat z Českého statistického úřadu (ČSÚ) [71]. Sartipy a kol. [72] ve své práci uvádí hodnotu RR 1,6 pro úmrtí pacientů s ICHDK v porovnání se zdravými pacienty. Simulované parametry rozdělení pravděpodobnosti pro úmrtí tak byly upraveny aplikací tohoto RR na pravděpodobnost úmrtí udávaných v datech ČSÚ.

3.2.4.2 Stav intermitentní klaudikace

Ve stavu intermitentních klaudikací se nacházeli pacienti ve stádiu IIa a IIb dle klasifikace Fontaina. U těchto pacientů mohly nastat následující události:

- výskyt kritické končetinové ischémie,
- amputace končetiny,
- návrat do asymptomatického stavu (po úspěšné léčbě),
- úmrtí pacienta.

Pacientům s IC byla nejprve indikována fyzická léčba cvičením. V případě, že došlo ke zhoršení stavu do kritické končetinové ischémie nebo pacienti nereagovali na terapii cvičením, postupovali další diagnostická vyšetření (viz *Simulované diagnostické zobrazovací metody*) a byla jim případně indikovaná intervenční léčba (viz *Simulovaná intervenční léčba*).

V modelu bylo předpokládáno, že všichni pacienti s IC byli zachyceni. Pacientům s projevem IC bylo indikováno vyšetření ABI (i v případě, pokud bylo měření provedeno v rámci záchytu asymptomatických pacientů). Jako první léčba bylo indikováno cvičení pod dohledem zdravotnického pracovníka a až po neúspěchu léčby cvičením, pokud měl pacient život limitující klaudikace, mu byla indikována intervenční terapie.

Pacienti indikovaní ke cvičení podstoupili léčbu v délce trvání 3 měsíců. Při léčbě mohlo dojít ke třem situacím:

- pacient podstoupil celou léčbu,
- pacient v průběhu léčby zemřel,
- vyskytla se jiná událost (CLI nebo amputace).

V případě, že pacient podstoupil celou terapii, byl po terapii na základě studie McDermott a kol. [73] simulován efekt terapie, kde mohlo dojít ke snížení stupně onemocnění, nedošlo ke změně nebo došlo ke zhoršení stupně onemocnění. V rámci změny stavu byl možný přechod mezi klasifikací dle Fontaina vždy o jednu třídu, mimo třídu I,

kde pacienti v případě zlepšení zůstávali v třídě I. Následující tabulka (Tabulka 3-3) uvádí přehled nastavení změny stavu klasifikace IC.

Tabulka 3-3: Změna klasifikace IC na podkladě výsledků terapie cvičením

Změna	Cvičení	Bez cvičení
Zhoršení stavu	21,8 %	20,6 %
Beze změny	36,7 %	42,4 %
Zlepšení stavu	41,6 %	37,0 %

Efekt terapie dle studie Lane a kol. [40] vydrží 2 roky, proto byla bez bližších informací délka efektu simulována pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí 1,5 až 2,5 let. Po této době opět došlo ke změně stupně onemocnění na podkladě studie McDermott a kol. [73], kdy byla tentokrát využita data o změně stavu pacientů nepodstupující terapii cvičením. V průběhu nasimulované doby efektu terapie mohlo dojít k úmrtí pacienta nebo k výskytu CLI či amputaci končetiny. V případě výskytu jiné události, pacient podstoupil pouze úměrnou část léčby.

Pacient mohl podstoupit terapii cvičením opakovaně. Avšak pokud se pacient dostal na stupeň onemocnění III a IV, dle klasifikace Fontaina, nebyla mu další terapie cvičením indikována a přešel na další diagnostiku a terapii. Na další diagnostiku a léčbu přešel pacient i v případě, že ve stavu onemocnění IIb, dle klasifikace Fontaina, zůstal i po dvou cyklech cvičení (nedošlo tedy ke zlepšení IC). V tomto případě byl pacient ve stavu přetrvávajících IC a život-limitujících IC a byl indikován k diagnostickému vyšetření a intervenční léčbě.

V probabilistické analýze citlivosti bylo pro cvičení zhoršení simulováno pomocí beta rozdělení s parametry 77,98 a 280 a zlepšení s parametry 67,18 a 140. Hodnota beze změny byla v rámci simulace dopočítána. Stejný způsob byl použit u efektu bez cvičení, kde pro zlepšení byly parametry beta rozdělení 67,18 a 140 a pro zhoršení 80,41 a 334.

Výskyt kritické končetinové ischémie u pacientů s intermitentními kladikacemi

V modelu byl simulovaný přechod z IC do CLI, na základě informací ze studie Ezeofor a kol. [59] (studie uvažuje přechod z Fontaina tříd IIa, IIb a III do IV), kde byla roční pravděpodobnost přechodu do stavu vážné (ve studii klasifikují jako třídu IV dle Fontaina) 0,064. Na základě nedostatku dalších informací a dle postupu Simpson a kol. [54], kde je roční míra přechodu z IC do CLI simulována jako exponenciální rozdělení bylo v modelu použito exponenciální rozdělení s parametrem 0,066 pro dosažení roční pravděpodobnosti přechodu 0,0638. V probabilistické analýze citlivosti byl parametr exponenciálního rozdělení měněn v rozmezí $\pm 20\%$.

Výskyt amputací u pacientů s intermitentními kladikacemi

Čas výskytu možné amputace pacientů s IC byl simulován na podkladě dat Moussa a kol. [74]. Pacienti byli rozděleni na pacienty s mírným onemocněním a vážným onemocněním dle

hodnot ABI, avšak v modelu bylo rozdělení bráno dle Fontaina klasifikace. Tímto předpokladem mohlo v modelu vznikat zkreslení, proto je s tímto parametrem dále uvažováno v analýze citlivosti. Následující tabulka (Tabulka 3-4) uvádí parametry rozdělení pravděpodobnosti.

Tabulka 3-4: Výskyt amputací dle stádia onemocnění

Stav	Rozdělení pravděpodobnosti	Parametry	Analýza citlivosti	Zdroj
IC	Weibullovo rozdělení	Shape= $4.40 \cdot 10^{-1}$ scale = $2.01 \cdot 10^{-1}$	Variace parametru scale pomocí rovnoměrného	[74]
CLI	Weibullovo rozdělení	shape = 0.4612 scale = 73.4424	rozdělení v rozmezí \pm 20%	[74]

Úmrtí pacientů s intermitentními klaudikacemi

Přežití pacientů s IC stejně jako u asymptomatického stavu bylo simulováno na základě úmrtnostních tabulek Českého statistického úřadu (ČSÚ) pro rok 2021 [71].. Pro pacienty s IC byla simulována vyšší úmrtnost pomocí RR o velikosti 3,1 (v porovnání se zdravými pacienty) ze studie Criqui a kol. [75].

3.2.4.3 Stav kritické končetinové ischemie

Ve stavu kritické končetinové ischemie se nacházeli pacienti ve stádiu III a IV dle klasifikace Fontaina. U těchto pacientů mohly nastat následující události:

- amputace končetiny,
- návrat do asymptomatického stavu (po úspěšné léčbě),
- úmrtí pacienta.

Pacienti s projevem CLI nepodstoupili fyzickou léčbu cvičením a byli odesláni na diagnostická vyšetření (viz *Simulované diagnostické zobrazovací metody*) a byla jim případně indikovaná intervenční léčba (viz *Simulovaná intervenční léčba*).

V případě stádia onemocnění dle klasifikace Fontaina třídy III (ischemická klidová bolest) a IV (ulcerace nebo gangréna) bylo v modelu uvažováno, že všichni pacienti byli zachyceni a podstoupili další diagnostické vyšetření (DSA, CTA, MR nebo DUS) a intervenční léčbu (PTA, PTA/S nebo bypass).

Výskyt amputací u pacientů s intermitentními klaudikacemi

Čas přechodu do stavu amputace byl stejně jako u pacientů s IC simulován na podkladě dat Moussa a kol. [74]. Parametry rozdělení pravděpodobnosti jsou uvedeny v Tabulka 3-4.

Úmrtí pacientů s kritickou končetinovou ischemií

Pro pacienty s CLI byla simulována vyšší úmrtnost pomocí RR o velikosti 2,0 (v porovnání s pacienty s IC) z doporučených postupů TASC II [76].

3.2.4.4 Stav amputace končetiny

V modelu byly simulovány pouze velké amputace. Amputaci končetiny mohl podstoupit pacient jak s IC, tak s CLI. Toto je v souladu s postupem Simpson a kol. [54] a Ezeofor a kol. [59]. Naproti tomu Hunink a kol. [61] ve svém modelu předpokládá roční míru amputací po ztrátě průchodnosti a de Vries a kol. [48] u pacientů s IC možnost amputace neuvažuje. V modelu bylo předpokládáno, že intervence nemá vliv na míru amputací (v souladu s Simpson a kol. [54]).

U velkých amputací končetiny můžeme rozlišovat, zda se jedná o amputaci nad kolenním kloubem (v anglické literatuře above knee amputation, AKA) nebo pod kolenním kloubem (v anglické literatuře below knee amputation, BKA). V souladu s postupem Simpson a kol. [54] bylo uvažováno, že 31,7 % amputací je nad kolenním kloubem. Podobné hodnoty ve své studii našel například Aulivola a kol. [77], kde 26,6 % amputací bylo AKA. Abry a kol. [78] ve své studii uvádí nižší hodnotu AKA amputací – 21 % (při započítání 3 % amputací skrze koleno). Rozlišení typu amputací bylo důležité pro přiřazení hodnoty kvality života a určení nákladů spojených s amputací.

Přežití pacientů po amputaci končetiny bylo simulováno na podkladě dat ze studie Abry a kol. [78], která zkoumala podobně jako Bertges a kol. [79] velké (tzv. major) amputace. Většina pacientů, kteří v retrospektivní studii byli analyzovaní a podstoupili amputaci, byla ve stádiu IV dle Fontaina (90 %) a zbytek pacientů ve stádiu III (10 %). Následující tabulka (Tabulka 3-5) shrnuje nastavení přežití po amputaci v modelu.

Tabulka 3-5: Parametry výskytu simulovaných událostí ve stavu amputace

Událost	Rozdělení pravděpodobnosti	Parametry	Analýza citlivosti	Zdroj
Přežití po amputaci	Weibullovo rozdělení	shape = 0,6162 scale = 5,4809	Variace parametru scale pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí $\pm 20\%$	[78]
Událost	-			
Amputace (AKA) – 30denní mortalita		27,7 %	beta (91,01; 932)	[78]
Amputace (BKA) – 30denní mortalita		8,9 %.	beta(72,02; 188)	[78]

Mortalita po amputaci byla simulována na základě dat ze studie Abry a kol. [78] kde pro amputace nad kolenním kloubem a skrz kolenní kloub byla 30denní mortalita 27,7 % a pro amputace pod kolenním kloubem 8,9 %. Studie Simpson a kol. [2] nerozlišovala morbiditu mezi AKA a BKA, ale pro věkové skupiny nad a pod 75 let (9,8 % pro věk pod 75 let a 14,7 % pro věk nad 75 let).

3.2.5 Simulované diagnostické zobrazovací metody

Pokud byl pacient v průchodu modelovou strukturou indikován k dalšímu diagnostickému vyšetření, mohl mu být indikováno, náhodně se stejnou pravděpodobností, vyšetření pomocí zobrazovacích metod DSA, CTA, MR nebo DUS. V případě potvrzené diagnostiky onemocnění je pacient indikován k intervenci.

Tabulka 3-6: Diagnostické vlastnosti uvažovaných technologií

Diagnostické vyšetření	Senzitivita*	Analýza citlivosti	Zdroj
DSA	97 %	beta(2,03; 0,06)	[37]
CTA	96 %	beta(3,04; 0,13)	[1]
MR	96 %	beta(3,04; 0,13)	[1]
DUS	86 %	beta(12,13; 1,81)	[1]

*Zaokrouhlo na celá čísla

V případě negativního výsledku z diagnostického vyšetření byl pacient klasifikace III a IV, dle Fontaina, poslán na další vyšetření.

3.2.6 Simulovaná intervenční léčba

V modelu byly uvažovány tři možné terapie: PTA, PTA s implantací stentu a bypass. Pacient v případě intervence měli stejnou pravděpodobnost přiřazení k uvažovaným léčebným strategiím.

V modelu bylo uvažováno, že pacient může podstoupit maximálně 2 úspěšné intervence. V případě první úspěšné intervence byla simulována tzv. primární průchodnost, v případě

opakované intervence po uplynutí doby průchodnosti cévy byla simulovaná tzv. sekundární průchodnost. Pro operaci bypassu je uváděn technický úspěch 100 %, a proto zde nebyla simulována možnost opakování intervence v případě neúspěchu. U endovaskulárních technik model umožňuje v případě technického neúspěchu opakovat intervenci. Pokud byl pacient indikován pouze k endovaskulárním technikám, mohl podstoupit až 4 intervence (2 úspěšné a 2 neúspěšné).

Při opakování intervence (jak při ztrátě průchodnosti, tak při neúspěšné intervenci) byla stejná možnost pro pacienta být alokovan k PTA, PTA/S či operaci bypassu. V modelu nebyla simulována různá data pro různé typy PTA (s léčivý na povrchu) či PTA/S (kovové, s léčivý na povrchu atd.). V analýze scénářů bylo simulováno omezení, kdy v případě selhání intervence PTA z důvodů technického neúspěchu podstoupil pacient jako reoperaci PTA s implantací stentu nebo chirurgický zákrok. Pokud byla nutná reoperace z důvodů ztráty průchodnosti, byla možná opětovná PTA. U operace bypassu část pacientů nemá vhodnou vlastní autologní cévu, v tomto případě byla pacientovi implantována umělá cévní protéza. Studie uvádí odlišnou efektivitu při použití autologní cévy a umělé cévní protézy. Před každým bypassesem se z důvodů identifikace vhodné autologní cévy provedlo duplexní sonografické vyšetření (DUS), pokud se jednalo o druhou operaci bypassu, tak se DUS neopakovalo a pacientovi byla operována umělá cévní protéza.

V modelu bylo uvažováno, že všichni pacienti jsou vhodní pro první intervenci. Na podkladě metodiky studie Simpson a kol. [54] bylo v modelu simulováno, že část pacientů, 5% pro IC a 1,55 % pro CLI, není vhodná pro reoperaci (Simpson a kol. [54] vychází z předpokladu modelu de Vries [48]).

3.2.6.1 Simulace technického úspěchu

V případě, že pacient podstoupil PTA nebo PTA/S byl simulován technický úspěch (Tabulka 3-7) intervence, kde mohly nastat dvě následující situace:

- intervence byla úspěšná,
- intervence byla neúspěšná.

Tabulka 3-7: Technický a procedurální úspěch intervencí

Intervence	Technický úspěch*	Analýza citlivosti	Zdroj
PTA	84 %	beta(15,16; 2,89)	[80]
PTA/S	96 %	beta(10,38; 1,69)	[81]
Bypass	100 %	Fixní parametr	[82]

*Zaokrouhleno na celá čísla

V případě úspěšné intervence byl nově nasimulován čas do úmrtí z příčin IC a čas do výskytu amputace. Dále byl nasimulován čas, do kdy bude léčená oblast průchodná. Pokud byl čas do kdy bude tepna průchodná nižší než čas výskytu jiné události, podstoupil pacient druhou intervenci. Kde opět mohlo dojít k úspěšné implantaci a nově byl

simulován čas do výskytu událostí (úmrtí z příčin IC, čas do amputace). V případě, že byla intervence neúspěšná, šel pacient na opakovanou intervenci. Protože technický úspěch se dle literatury definuje jako: úspěšné použití zdravotnického prostředku (angioplastický balónek, implantace stentu) nebo operační techniky (operace bypassu) k obnovení průchodnosti cévy se zbytkovou stenózou <30 % a je hodnocen až do 30 dní od intervence, byl čas nové intervence simulován v rozmezí 30 dnů od prvotní intervence. Pro simulaci bylo použito rovnoměrné rozdělení v rozmezí 0 až 30 dnů (0 až 0,082192 roku). V průběhu čekání na novou intervenci mohl pacient zemřít, stejně tak mohl zemřít (nebo nastane čas amputace končetiny) v době, kdy měl tepnu průchodnou po úspěšné intervenci.

3.2.6.2 Simulace mortality a morbiditý intervenční terapie

Mortalita pacientů po intervenci PTA/S a bypassu byla simulována pro IC na podkladě studie Liang a kol. [20], kde jsou však výsledky uvedeny pro intervence na dolní končetině, nikoliv zvlášť pro jednotlivé oblasti dolní končetiny.

Nebyla nalezena vhodná studie hodnotící 30denní mortalitu pouze pro PTA, proto byla v tomto případě převzata hodnota ze studie Simpson a kol. [2]. Mortalita pacientů po intervenci při CLI byla simulována na podkladě studie Darling a kol. [21], výsledky opět nejsou rozděleny na jednotlivé segmenty, ale 63 % endovaskulárních intervencí (PTA nebo PTA/S) bylo provedeno na povrchní stehenní tepně. Hodnoty pro PTA a PTA/S nejsou ve studii rozděleny, proto byly pro obě intervence uvažovány stejné hodnoty. Zde je rozdíl od modelu Simpson a kol. [2], která uvádí vyšší hodnoty mortality pro skupiny pacientů s PTA/S. U bypassu nebyl uvažován rozdíl v 30denní mortalitě mezi autologním bypassesem a umělou cévní protézou (viz Tabulka 3-8).

Tabulka 3-8: Nastavení modelu – 30denní mortalita

Intervence	Nastavení modelu	Analýza citlivosti	Zdroj
PTA	0,2 %	beta(99,80; 49799)	[2]
PTA/S	0,4 %	beta(99,60; 24799)	[83]
Bypass	0,7 %	beta(99,29; 14085)	[83]
PTA (CLI)	2,8 %	beta(97,17; 3373)	[84]
PTA/S (CLI)	2,8 %	beta(97,17; 3373)	[84]
Bypass (CLI)	3,3 %	beta(96,67; 2833)	[84]

V rámci modelu mimo 30denní mortalitu byl simulován výskyt komplikací během 30 dnů operace. V následující tabulce (Tabulka 3-9) jsou uvedena nastavení základního scénáře. Data byla převzata pro PTA a bypass z metaanalýzy autora Antoniou a kol. [17], data jsou ve studii rozdělena pro IC a CLI, avšak dohromady jak pro femoro-popliteální oblast, tak pro oblast iliických tepen.

Liang a kol. [20] uvádí komplikace pro PTA/S a bypass s rozdělením na IC a CLI. Po vyloučení úmrtí jako komplikace a reoperace se u pacientů s IC komplikace vyskytly

v 2,5 % případů u PTA/S a u 11,7 % případů u pacientů s operací bypassu. Četnost komplikací pro bypass je srovnatelná s výsledky studie Antoniou a kol. [17]. U CLI Liang a kol. [20] uvádí míru komplikací (opět po vyloučení úmrtí a reoperací) výrazně nižší hodnoty než Antoniou a kol. [17] (pro PTA/S 6,4 % a pro bypass 19,6 %), proto z důvodů podhodnocení míry výskytu komplikací u skupiny PTA/S byla pro CLI uvažována stejná hodnota jako pro PTA (nastavení viz Tabulka 3-9).

Tabulka 3-9: Parametry modelu – 30denní morbidita

Intervence	Nastavení modelu	Analýza citlivosti	Zdroj
PTA	3,8 %	beta(96,16; 2434)	[85]
PTA/S	2,5 %	beta(97,48; 3802)	[20]
Bypass	9,5 %	beta(90,41; 861)	[85]
PTA (CLI)	35,8 %	beta(63,84; 114.49)	[85]
PTA/S (CLI)	35,8 %	beta(63,84; 114.49)	[85]
Bypass (CLI)	46,3 %	beta(53,24; 61,75)	[85]

3.2.6.3 Simulace primární a sekundární průchodnosti

Primární a sekundární průchodnost pro endovaskulární intervence byla simulovaná na základě studie Vossen a kol. [8]. Pro primární průchodnost ve studii nebyl nalezen statisticky významný vliv klasifikace dle Fontaina. Vliv byl nalezen pro sekundární průchodnost, ale ve studii není uvedena velikost efektu. V jiných studiích je vliv CLI na primární průchodnost uváděn, Nishibe a kol. [86] uvádí HR o velikosti 2,5 (95 % CI 1,08-5,83). Hodnoty rozdělení pravděpodobnosti pro primární průchodnost získané z analýzy publikovaných Kaplan-Meierových křivek ze studie Vossen a kol. [8] byly na základě simulací upraveny tak, aby HR mezi IC a CLI byl požadovaných 2,5. Přehled nastavení rozdělení pravděpodobnosti získaných z původních dat studie Vossen a kol. [8] a simulovaná rozdělení pravděpodobnosti pro IC a Cli je znázorněn v následující tabulce (Tabulka 3-10).

Primární průchodnost pro bypass byla odvozena z dat pro PTA. Ve studii Antoniou a kol. [85] (srovnání operace bypassu a PTA) je pro IC uváděna hodnota efektu OR o velikosti 1,44 a pro CLI 0,95 (pro 4letou primární průchodnost). Hodnoty OR byly přepočítány na RR a pro IC byla tedy uvažovaná hodnota 1,11 a pro CLI hodnota 0,98. Při srovnání autologních a umělých bypassů bylo vycházeno z Cochrane systematické rešerše autorů Abler a Twine [87]. Velikost efektu byla uvažovaná na základě dat z porovnání 5leté primární průchodnosti a velikost efektu OR o hodnotě 0,47, přepočítaná hodnota na RR je 0,62. Výsledné hodnoty pro uvažované rozdělení pravděpodobnosti jsou uvedeny v (Tabulka 3-10). Ve studii Abler a Twine [87] nejsou data rozdělena pro IC a CLI a proto je uvažované RR stejné pro IC a CLI.

Tabulka 3-10: Parametry rozdělení pravděpodobnosti primární a sekundární průchodnosti

Typ	Intervence	Rozdělení pravděpodobnosti	Parametry	Analýza citlivosti	Zdroj
Primární	PTA	Weibullovo rozdělení	shape = 0,6622 scale = 14,9612		[88]
Primární	PTA/S	Weibullovo rozdělení	shape = 0,5832 scale = 13,9462		[88]
Primární	PTA (IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,8671 scale = 28,1337		[88]
Primární	PTA (CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,9342 scale = 10,1730		[88]
Primární	PTA/S (IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,8020 scale = 28,187		[88]
Primární	PTA/S (CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,8789 scale = 9,3651		[88]
Primární	Bypass (autologní IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 1,0425 scale = 31,3662		Výpočet
Primární	Bypass (autologní CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 1,16 scale = 11,66		Výpočet
Primární	PTA/S (umělý IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 1,2190 scale = 20,782	Variace parametru scale pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí ± 20 %	Výpočet
Primární	PTA/S (umělý CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 1,4175 scale = 9,0095		Výpočet
Sekundární	PTA	Weibullovo rozdělení	shape = 0,596 scale = 42,920		[88]
Sekundární	PTA/S	Weibullovo rozdělení	shape = 0,6307 scale = 27,9276		[88]
Sekundární	PTA (IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,7903 scale = 67,1046		[88]
Sekundární	PTA (CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,8230 scale = 21,7448		[88]
Sekundární	PTA/S (IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,8256 scale = 47,2117		[88]
Sekundární	PTA/S (CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,8680 scale = 16,0859		[88]
Sekundární	Bypass (autologní IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,960 scale = 56,494		Výpočet
Sekundární	Bypass (autologní CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 1,0139 scale = 21,9645		Výpočet
Sekundární	PTA/S (umělý IC)	Weibullovo rozdělení	shape = 0,9702 scale = 33,0007		Výpočet
Sekundární	PTA/S (umělý CLI)	Weibullovo rozdělení	shape = 1,2132 scale = 14,3840		Výpočet

Stejný postup byl použit i pro data sekundární průchodnosti. Protože nebyla nalezena vhodná studie hodnotící vliv CLI na sekundární průchodnosti oproti IC, byla

pro sekundární průchodnost použita stejná velikost efektu jako uvádí Nishibe a kol. [86] pro primární průchodnost o velikosti HR 2,5 (95 % CI 1,08-5,83). Sekundární průchodnost pro bypass byla opět odvozena ze dat pro PTA. Ve studii Antoniou a kol. [85] (srovnání operace bypassu a PTA) je pro uváděna hodnota efektu OR o velikosti 0,9 (pro 4letou primární průchodnost) bez rozlišení oblasti intervence a závažnosti onemocnění (IC vs. CLI). Hodnoty OR byly přepočítány na RR a byla tedy uvažovaná hodnota 0,97. Při srovnání autologních a umělých bypassů se opět vycházelo z Cochrane systematické rešerše autorů Abler a Twine [87]. Velikost efektu byla uvažovaná na základě dat z porovnání 5leté sekundární průchodnosti a velikost efektu OR o hodnotě 0,41, přepočítaná hodnota na RR je 0,59.

Po úspěšné intervenci byl pacient považován za asymptomatického (ve shodě s přístupy Simpson a kol. [54], která uvádí shodu s postupy Sculpher a kol. [89] a Hunink a kol. [61]). V tomto stavu pacient zůstal do doby úmrtí, ztráty průchodnosti nebo amputace končetiny. V případě ztráty průchodnosti se pacient navrácí do stavu před operací (nedošlo ke zlepšení ani zhoršení klasifikace dle Fontaina) a byla mu indikovaná reoperace.

3.2.7 Uvažované výstupy modelu

Hlavním uvažovaným výstupem modelu byly jednotky QALY (Quality-Adjusted Life Years; QALY). Vstupní data týkající se kvality života potřebná pro výpočet QALY jsou popsána v kapitole Kvalita života. Výstupy ve formě QALY byly v základním scénáři diskontovány diskontní sazbou 3 %, v analýze citlivosti byla uvažována diskontní míra 0 % a 5 % (bližší informace o analýze citlivosti jsou popsány v kapitole Analýza citlivosti).

3.2.7.1 Simulované hodnoty utilit

Hodnota utilit byla sbírána z publikované odborné literatury. Primárně byly vyhledávány studie hodnotící utilitu pomocí generického dotazníku EuroQol EQ-5D. V analyzovaných studiích nebylo rozlišováno, jaké sady byly využity pro přiřazení hodnot utilit. Použití data ze studií používající generický dotazník EQ-5D je v souladu s jinými postupy jako například Simpson a kol. [54], Sculpher a kol. [89] a de Vries a kol. [48].

Na základě vyhledaných studií byly pro různé věkové kategorie asymptomatických pacientů využity různé hodnoty utility. Hodnoty utility byly určeny jako pro obecnou populaci. Studie Bernert a kol. [90] uvádí pro věk mezi 50-64 lety hodnotu 0,93 a pro věk nad 65 let hodnotu 0,87¹. Srovnatelné hodnoty uvádí ve své studii i Janssen a kol. [91],

¹ Hodnoty pro německou datovou sadu při použití Time Trade Off (TTO).

kde pro věk 55-64 uvádí hodnotu 0,922, pro 65-74 hodnotu 0,891 a pro osoby nad 75 let hodnotu 0,839¹.

Hodnoty utility pro pacienty s IC v jiných publikovaných modelech se pohybují od hodnoty 0,48 až do 0,77. Kde nejčastěji se hodnoty pohybují okolo 0,7. Studie Simpson a kol. [54] uvažuje utilitu 0,7, což je stejné jako Holler a kol. [60] a srovnatelné s de Vries a kol. [48] 0,71 a Sculpher a kol. [89] 0,77. Ezeofor a kol.[59] ve své studii uvádí uvažované hodnoty utility pro stav progresivní (odpovídající klasifikaci dle Fontaina IIa až III) o srovnatelné hodnotě 0,66.

Ve studii hodnotící kvalitu života de Vries [92] pro pacienty klaudikacemi a klaudikačním intervalem větším než 200 m uvádí hodnotu utility 0,63 (odpovídající stupni IIa dle Fontaina klasifikace) a hodnotu 0,52 pro pacienty s intervalem pod 200m (odpovídá stupni IIb). Při rozdělení závažnosti onemocnění dle Ruthefordovi klasifikace 1-3 (odpovídající IIa až IIb) uvádí hodnotu 0,62 a pro 4 hodnotu 0,49 (odpovídající stupni III). Podobné výsledky taktéž uvádí ve své studii autor Mazari a kol. [93], který uvádí hodnotu 0,69 pro pacienty s IC ve femoro-popliteální oblasti.

Hodnoty utility pro CLI jsou ve studiích de Vries a kol. [48] a Simpson a kol. [54] nastavené na hodnotu 0,35, kde obě studie vychází z hodnot použitých v Sculpher a kol. [89]. Oproti tomu Holler a kol. [60] jako hodnotu utility pro pacienty s CLI uvádí 0,60. Ezeofor a kol. [59] ve své studii pro stav vážný (severe, odpovídající stupni IV dle Fontaina) uvádí hodnotu 0,44. Ve studii hodnotící kvalitu života de Vries [92] pro pacienty s CLI uvádí pro Ruthefordovu klasifikaci stupně 5 (odpovídající IV dle Fontaina) hodnotu 0,40.

V následující tabulce (Tabulka 3-11) jsou shrnuty hodnoty utilit uvažovaných v základním nastavení modelu.

Tabulka 3-11: Hodnoty utilit uvažovaných v modelu

Stav	Utilita	Analýza citlivosti	Zdroj
Asymptomatický – věk 55-64 let	0,92	beta(7,08; 0,62)	[29]
Asymptomatický – věk 65-74 let	0,89	beta(10,11; 1,25)	[29]
Asymptomatický – věk nad 75 let	0,84	beta(15,16; 2,89)	[29]
IC (třída IIa)	0,63	beta(36,37; 21,36)	[31]
IC (třída IIb)	0,52	beta(47,48; 43,83)	[31]
CLI (třída III)	0,44	beta(55,56; 70,71)	[31]
CLI (třída IV)	0,40	beta(59,60; 89,40)	[31]
Amputace (BKA)	0,61	beta(38,39; 24,54)	[27]
Amputace (AKA)	0,40	beta(79,80; 319,20)	[27]

Utility pacientů života po amputaci končetiny byly převzaty z nastavení metodiky Sculpher a kol. [89], kde pro amputace pod úrovní kolena (BKA) uvádí hodnotu 0,61 a pro amputace nad úrovní kolena 0,20 (AKA). Simpson a kol. [54] přebírá hodnoty utility ze studie Sculpher a kol. [89], stejně jako de Vries a kol. [48]. Ezeofor a kol.[59] ve své

studii rozlišuje pouze malé a velké amputace, kde pro velké amputace uvádí hodnotu 0,31 a pro malé amputace 0,61.

Přestože typ operace a zotavení po ní má vliv na kvalitu života, tak v modelu nebyl tento vliv simulován. Zde mohlo dojít k mírnému zvýhodnění operace bypassu, kde z důvodů většího zatížení pro pacienty je předpoklad většího snížení kvality života po dobu zotavení.

3.2.8 Simulované náklady

Náklady byly v modelu uvažovány z perspektivy plátce zdravotní péče, v prostředí České republiky se jedná o zdravotní pojišťovny. Bližší informace o uvažovaných nákladech jsou popsány v kapitole Náklady. Náklady byly v základním scénáři diskontovány diskontní sazbou 3 %, v analýze citlivosti byla uvažována diskontní míra 0 % a 5 % (bližší informace o analýze citlivosti jsou popsány v kapitole Analýza citlivosti).

3.2.8.1 Náklady na diagnostická vyšetření

Náklady na diagnostická vyšetření, fyzikální i přístrojové, byly stanoveny na základě výkonů uvedených v seznamu zdravotních výkonů a principů úhrad uvedených ve vyhlášce č. 134/1998 Sb., kterou se vydává seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami, ve znění pozdějších předpisů.

Úhrady byly uvažovány s hodnotami bodů za rok 2021. V následující tabulce (Tabulka 3-12) jsou uvedeny náklady na diagnostické vyšetření pomocí přístrojové techniky. V případě, že je v seznamu výkonů pro daný výkon uvedeno více odborností s různými režijními sazbami, tak je výkon v tabulce uveden zvlášť pro každou odbornost.

Tabulka 3-12: Seznam výkonů a náklady na diagnostická vyšetření

Modalita	Kód	Název výkonu	Body	Náklady [Kč]	Analýza citlivosti
ABI*	12024	Měření abi (indexu kotník – paže) na čtyřech končetinách oscilometrickou metodou	135	157	
DUS+	89517	Uz duplexní vyšetření dvou a více cév, t. J. Morfologické a dopplerovské	970	1 154	Variace hodnoty body pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí ± 20%
DSA	89411	Přehledná či selektivní angiografie	8 634	10 248	
CTA	89617	Ct vyšetření kteréhokoliv orgánu nebo oblasti s aplikací k.l. intravazálně, případně intrathekálně nebo intraventrikulárně	1 332	1 585	
MRA	89713	Mr zobrazení hlavy, končetin, kloubu, jednoho úseku páteře (c, th, nebo l)	5 362	6 381	

* Stejně bodové ohodnocení pro odbornost angiologie i praktické lékařství; + Stejně bodové ohodnocení pro odbornost angiologie i radiologie a zobrazovací metody;

Studie autorů Di Minno a kol. v porovnání diagnostických modalit (mimo ABI), uvádí časy jednotlivých vyšetření. Pro CTA 15 minut, pro MRA a DSA 30 minut a více jak 40 pro DUS (pro obě končetiny). Podobné hodnoty uvádí ve své studii i Pollak a kol., kde pro CTA uvádí, že ji lze provést za méně než 5 minut, MRA přibližně za 20-30 minut a DUS za 30-45 minut (při obou končetinách až 1 hodinu), hodnoty pro DSA zde nejsou uvedeny. V seznamu výkonů jsou pro dané výkony uvedeny časy vyšetření: CTA 30 minut, MRA 60 minut, DSA 75 minut a DUS 45 minut. Protože bylo v modelu uvažováno postižení pouze na jedné končetině a jednoho segmentu, tak bylo v základním scénáři uvažováno vykázání vždy jen jednoho výkonu (i v případě, že je možné opakované vykázání za 1 den).

Pro vyšetření CTA, MRA a DSA je potřeba použití kontrastní látky (u výkonů je možné vykazovat zvlášť účtovaný léčivý přípravek; ZULP). V databázi Státního Ústavu pro Kontrolu Léčiv (SUKL) byly dohledány dostupné kontrastní látky, jejich doporučené dávkování dle SPC a úhrada pojišťovnou. Dávkování se dle SPC se řídí oblastí použití a u většiny látek se odvíjí dle tělesné hmotnosti pacienta. Přestože existují i jiné faktory, které mohou ovlivnit množství použité kontrastní látky, tak bylo v modelu počítáno s dávkováním pro dospělé pacienty. V základním scénáři bylo počítáno s pacientem o váze 70 kg (jak pro muže, tak pro ženy). U kontrastních látek, kde nebylo v SPC uvedeno dávkování vztaženo na tělesnou hmotnost, ale byl uveden rozptyl možných objemů, byla z důvodů nedostatku dalších informací brána střední hodnota intervalu.

Dostupné kontrastní látky spolu s náklady jsou uvedeny v příloze B práce. Vliv variability v uvažovaném množství kontrastní látky mohl být analyzován v analýze citlivosti.

V případě výše uvedených výkonů není u vyšetření CTA, MRA ani DSA možné vykazovat zvlášť účtovaný materiál (ZUM). Pro výkon měření ABI a vyšetření pomocí DUS se nevykazuje ZUM ani ZULP.

3.2.8.2 Náklady na léčbu ambulantními lékaři

Tabulka 3-13 uvádí přehled možných vyšetření, jejich bodové hodnoty a náklady. V modelu byla dále uvažována i vyšetření praktickým lékařem a lékařem v oboru angiologie v rámci léčby postižení tepen dolních končetin. Dále jsou v tabulce uvedeny možné výkony pro odbornost cévní chirurgie, které mohou být vykázány u pacientů podstupující operaci bypassu.

V modelu bylo předpokládáno, že pacienti s onemocněním ICHDK bez projevů IC či CLI byli léčeni praktickými lékaři. V případě projevů IC či CLI byli pacienti léčeni ambulantně v angiologické ambulanci.

Tabulka 3-13: Seznam výkonů a náklady na vyšetření ambulantními lékaři

Kód	Název výkonu	Body	Náklady [Kč]	Analýza citlivosti
01021	Komplexní vyšetření praktickým lékařem	830	963	
01022	Opakované komplexní vyšetření praktickým lékařem	556	645	
12021	Komplexní vyšetření angiologem	830	872	
12022	Cílené vyšetření angiologem	419	440	
12023	Kontrolní vyšetření angiologem	210	221	
12026	Vyšetření klaudikačního intervalu*	132	139	Variace hodnoty body pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí $\pm 20\%$
54021	Komplexní vyšetření cévním chirurgem	440	462	
54022	Cílené vyšetření cévním chirurgem	296	311	
54023	Kontrolní vyšetření cévním chirurgem	148	155	

* Pouze u odbornosti angiologie;

3.2.8.3 Náklady na intervenční léčbu a amputaci končetiny

Náklady na intervenční léčbu PTA, PTA/S nebo bypass v nemocničním prostředí byly určeny na základě metodiky diagnosis related group (DRG). Kde pro jednotlivé intervence byly nalezeny možné úhradové kódy a průměrné úhrady pojišťoven na tuto diagnózu. Následující tabulka (Tabulka 3-14) uvádí uvažované náklady na jednotlivé intervence a amputaci končetiny.

Tabulka 3-14: Náklady na intervenční výkony dle DRG

Výkon	Kód	Název	Náklady [Kč]	Analýza citlivosti
PTA	05-M07-06	Angioplastika periferních cév bez zavedení stentu u pacientů s CC=0-3	76 769	Log-norm. (11,22; 0,21)
PTA/S	05-M07-04	Angioplastika periferních cév se zavedením stentu u pacientů s CC=0-3	110 427	Log-norm. (11,58; 0,24)
PTA a PTA/S	05-M07-02	Angioplastika periferních cév s dalším operačním výkonem v jiný den nebo u pacientů s CC=4	175 580	Log-norm. (11,99; 0,20)
Bypass	05-I24-04	Bypass, náhrada nebo rekonstrukce na periferních tepnách mimo hrudní a břišní dutinu u pacientů s CC=0-1	138 681	Log-norm. (11,85; 0,06)
Bypass	05-I24-03	Bypass, náhrada nebo rekonstrukce na periferních tepnách mimo hrudní a břišní dutinu u pacientů s CC=2-3	199 387	Log-norm. (12,21; 0,07)
Bypass	05-I24-01	Bypass, náhrada nebo rekonstrukce na periferních tepnách mimo hrudní a břišní dutinu s dalším operačním výkonem v jiný den nebo u pacientů s CC=4	322 796	Log-norm. (12,69; 0,10)
Amputace	05-I23-04	Amputace části končetiny mimo prsty pro nemoc periferních cév mimo CVSP u pacientů s CC=0-2	108 936	Log-norm. (11,61; 0,04)
Amputace	05-I23-03	Amputace celé končetiny nebo amputace části končetiny mimo prsty pro nemoc periferních cév pacientů s CC=3-4 mimo CVSP	173 636	Log-norm. (12,07; 0,04)
Amputace	05-I23-02	Amputace části končetiny mimo prsty pro nemoc periferních cév v CVSP u pacientů s CC=0-2	156 315	Log-norm. (11,96; 0,05)
Amputace	05-I23-01	Amputace celé končetiny nebo amputace části končetiny mimo prsty pro nemoc periferních cév pacientů s CC=3-4 v CVSP	268 217	Log-norm. (12,50; 0,05)

3.2.8.4 Náklady na léčbu cvičením

V případě konzervativní léčby cvičením bylo uvažováno, že pacient podstupuje terapii v ambulantním prostředí. Na základě uváděných doporučení AHA/ACC byla simulována

12týdenní terapie s 30 až 45minutovými cvičebními bloky 3krát týdně. Celkově se tedy jedná o 36 cvičebních jednotek (přehled nákladů viz Tabulka 3-15).

Tabulka 3-15: Vykazované kódy a náklady uvažované při léčbě cvičením pod dohledem

Kód	Název výkonu	Body	Náklady [Kč]	Analýza citlivosti
21219*	Léčebná tělesná výchova individuální pod dohledem na přístrojích ⁺	100	12 6521*	Variace hodnoty body pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí \pm 20 %
21021	Komplexní vyšetření rehabilitačním lékařem	830	872	
21022	Cílené vyšetření rehabilitačním lékařem	419	440	

* Může vykazovat odbornost fyzioterapeut i rehabilitační a fyzikální medicína, obě odbornosti mají stejnou režijní sazbu a celkové náklady jsou stejné; ⁺doba trvání 15 minut a lze vykázat max. 4krát za den; * náklady uvedeny za celou terapii.

3.2.8.5 Náklady na péči o rány

V rámci léčby IV stádia onemocnění, kde se u pacienta vyskytují ulcerace a gangrény na končetině je důležitá i péče o rány. V rámci modelu byla při neúspěšné intervenční léčbě IV stádia onemocnění (při nemožnosti reoperace při ztrátě průchodnosti) simulována léčba gangrény. Roční náklady na léčbu gangrény byly uvažovány na základě výsledků publikovaných autory Stryja a Turoň [94] 41 454 Kč. V této retrospektivní studii byly uvedeny náklady na léčbu gangrény ICHDK na podkladě dat České průmyslové zdravotní pojišťovny.

3.2.8.6 Náklady na péči o pacienty po amputaci končetiny

Dále po amputaci končetiny je nutné pečovat o amputovanou končetinu a pacienti potřebují další návaznou léčbu (např. protetická péče). Náklady na péči po amputaci končetiny byly získány na podkladě výsledků diplomové práce Ing. Klasnové [95], která zkoumala náklady na terapeutickou péči v rámci hospitalizace i na pooperační péči. Nákladová data byla získána na podkladě dat RBP zdravotní pojišťovny (dále jen RBP). Uváděný vzorový příklad pro amputaci na podkladě diagnózy I70.20 dle MKN 10 (ateroskleróza) jsou 62 511 Kč. Náklady na pooperační péči jsou v práci počítány pro transfemorální amputace, v modelu bylo předpokládáno, že pooperační náklady na trantibiální operace jsou stejné. Průměrné pooperační náklady, kde byly započítány různé diagnózy činí 85 197 Kč pro trasfemorální amputace, s touto hodnotou bylo počítáno v analýze citlivosti. Protože náklady na pooperační péči zahrnují primárně náklady na léčebnou tělesnou výchovu byly náklady uvažovány jako opakující se každoroční náklady.

Další náklady, které vzniknou po operaci jsou náklady na protetickou péči. V rámci protetické péče byla v modelu uvažovaná standardní protéza (není uvažována protéza

s bionickým kolenním kloubem, či speciální stehenní protéza). Náklady na stehenní protézu dosahují hodnoty průměrné hodnoty 58 303 Kč a průměrné náklady na údržbu protézy byly uvažovány 14 600 Kč. Tyto náklady byly na transfemorální amputaci. Pro transtibiální nebyly dohledány přesné informace, ale Federace ortopedických protetiků technických oborů (FOPTO) [96] uvádí, že maximální úhrada byla 55 000 Kč a průměrná vykazovaná cena byla 54 000 Kč (informace z května roku 2018). Náklady na údržbu jsou předpokládány stejné jako u transfemorální amputace. Náklady na protézu byly počítány v modelu jako jednorázové náklady po amputaci, náklady na údržbu byly počítány jako každoroční opakující se náklady.

3.2.8.7 Náklady na farmakologickou léčbu

V rámci farmakologické péče byl odhad ročních nákladů určen na základě následujících informací. Poslední dostupný výstup ÚZIS z roku 2018 (Zdravotnická ročenka České republiky 2018 [97]) uvádí, že na léky vydané na předpis bylo vydáno 44 092 milionů korun z prostředků zdravotních pojišťoven. Léky na kardiovaskulární onemocnění tvoří 9,85 % z celkových spotřebovaných léků. Můžeme tak odhadovat, že léky na předpis pro kardiovaskulární onemocnění jsou ve výši 4 343,1 milionů korun. Report European Cardiovascular Disease Statistics z roku 2017 [98] pro rok 2015 uvádí, že v České republice bylo celkově 650 781 pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a z tohoto počtu 234 780 (36,1 %) trpělo onemocněním periferních tepen. Z předpokládaných léků na předpis hrazených pojišťovnou, tak 1 566,8 milionů korun spadá na léčbu vaskulárních onemocnění. Při přepočtu na jednoho pacienta se tak dostáváme na hodnotu 6 673,7 Kč.

Níže uvedená tabulka (Tabulka 3-16) shrnuje uvažované roční náklady na výše popsanou problematiku.

Tabulka 3-16: Roční náklady na léčbu o pacienty s ICHDK

Náklady	Částka [Kč]	Rok	Přepočtené náklady [Kč]	Analýza citlivosti
Léčba gangrény	41 454	2017	46 608	Log-norm (10.75, 0.10)
Pooperační náklady amputace	62 511	2019	66 963	Log-norm (11.11, 0.10)
Protetická péče transfemorální amputace	58 303	2019	62 455	Log-norm (11.04, 0.10)
Protetická péče transtibiální amputace	54 000	2018	59 465	Log-norm (10.99, 0.10)
Náklady na údržbu – prototetická péče	14 600	2019	15 640	Log-norm (9.65, 0.10)
Farmakologická léčba	6 674	2018	7 349	Log-norm (8.90, 0.10)

4 Výsledky

Tato kapitola shrnuje výsledky získané ze simulací na vytvořeném modelu, který je blíže popsán v kapitole metody. Kapitola je rozdělena do tří částí, kde každá část prezentuje výsledky ze stanovených výzkumných otázek tak, aby bylo prokázáno, že vytvořený model splňuje předpoklady komplexního modelu, který může být využit pro řešení několika výzkumných otázek.

4.1 Zhodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření

Většina studií využívající modelování pro zhodnocení screeningu ICHDK pomocí diagnostické metody ABI se soustřeďuje na modelování výskytu jiných kardiovaskulárních událostí (jako je například infarkt myokardu). McDermott a kol. [34,35] ve své studii uvádí, že ICHDK má vliv nejen na zvýšenou mortalitu pacientů, ale i na funkční status pacientů. Stejně tak McDermott a kol. [36] upozorňuje, že odložení záchytu pacientů do doby projevu symptomů (např. IC) může způsobit pokles funkčního stavu pacienta, který je nevratný. Z těchto důvodů se tato práce zaměřuje na modelování progresu onemocnění ICHDK ve smyslu simulace končetinových symptomů a jejich vlivu na kvalitu života. Jak bylo prokázáno v teoretické části práce, tak nákladová efektivita screeningu pomocí ABI v souvislosti s výskytem jiných kardiovaskulárních onemocnění byla již podpořena několika studiemi.

Přestože screeningové vyšetření je spojeno s vyššími náklady, v dlouhodobém horizontu přináší přínosy ve smyslu lepší prognózy pacientů (díky včasné zahájené léčbě), snížené mortality, a tím delšího času s lepší kvalitou života. Cílem je zhodnocení nákladovou efektivitu screeningového vyšetření pomocí ABI u pacientů s postižením femorální arterie u asymptomatických pacientů a jejich vliv na končetinové symptomy.

4.1.1 Nastavení modelové struktury

Při hodnocení je nastavení modelu shodné s údaji v metodické části práce. Byli simulováni pouze asymptomatictí pacienti ve věku 50 let. Na podkladě dat ČSÚ [66] a údajů o prevalenci onemocnění u věkové skupiny 50leté populace bylo simulováno 8 843 pacientů. Poměr mužů a žen byl taktéž určen na podkladě dat ČSÚ, kde 50,6 % simulovaných pacientů jsou muži [66].

V rámci simulace jsou pomocí stejného pseudonáhodného čísla simulovány dvě shodné populace pacientů, jediný rozdíl je, že při hodnocení screeningu je u pacientů simulováno, zda pravidelně chodí na preventivní vyšetření, na preventivní vyšetření chodí nepravidelně či zda nechodí na preventivní vyšetření vůbec. Při hodnocení strategie bez

screeningového vyšetření je nastaveno, že všichni pacienti spadají do skupiny pacientů, co nechodí na pravidelné prohlídky.

4.1.1.1 Analýza citlivosti

Kromě simulace dvou nastavení probabilistické analýzy citlivosti uvedených v metodické části práce byly simulovány následující scénáře:

- Všichni pacienti u screeningů navštěvují preventivní prohlídky
- Mimo uvažované diskontní míry 0 % a 3 % je simulován vliv vyšší diskontní míry 5 %.
- Hodnota senzitivity screeningového vyšetření je nastavena na 0,90 (dle údajů uvedených v modelu Vaidya a kol. [26]).

4.1.2 Výsledky hodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření

Následující tabulka (Tabulka 4-1) prezentuje výsledky základního nastavení modelu pro hodnocení screeningového vyšetření.

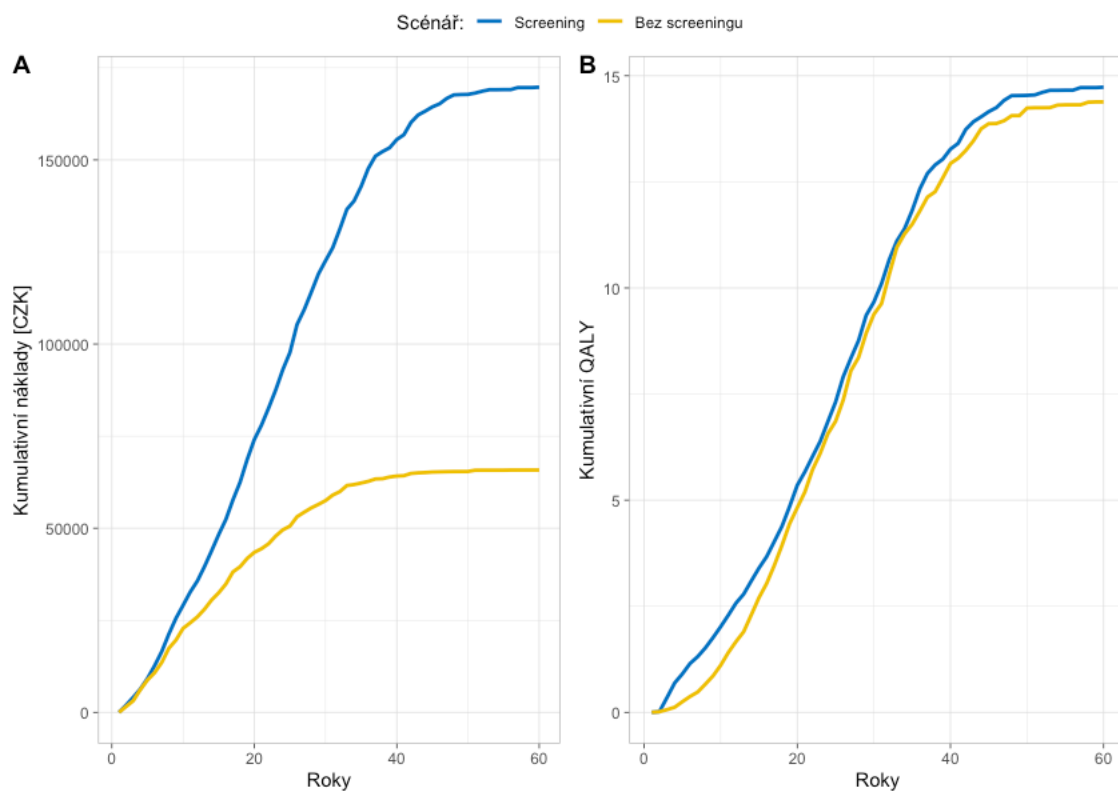
Tabulka 4-1: Výsledky základního scénáře hodnocení nákladové efektivity screeningů

Scénář	Celkové náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Celkové QALY	Rozdíl v QALY	ICER [Kč za QALY]
<i>Výsledky s diskontní mírou 3 %</i>					
Bez screeningů	70 177	-	14,47	-	-
Screening	174 010	103 834	14,73	0,26	389 738
<i>Výsledky s diskontní mírou 0 %</i>					
Bez screeningů	112 096	-	20,60	-	-
Screening	268 708	156 612	21,08	0,48	320 396

Scénář se screeningem je nákladnější intervencí jak při diskontní míře 3 % a 0 % (174 010 Kč vs. 70 177 Kč a 268 708 Kč vs. 112 096 Kč). Avšak generuje více QALY (14,73 vs. 14,46 respektive 21,08 vs. 20,60). V případě 3% diskontní míry (jak pro efekty, tak pro náklady) je výsledná hodnota ICER 389 738 Kč za QAL, při diskontní míře 0 % 320 396 Kč za QALY. V obou případech je ICER pod hodnotou WTP 1,2 milionů Kč uváděnou v metodickém doporučení SUKL [65]. Screening je tak nákladově efektivnější strategií.

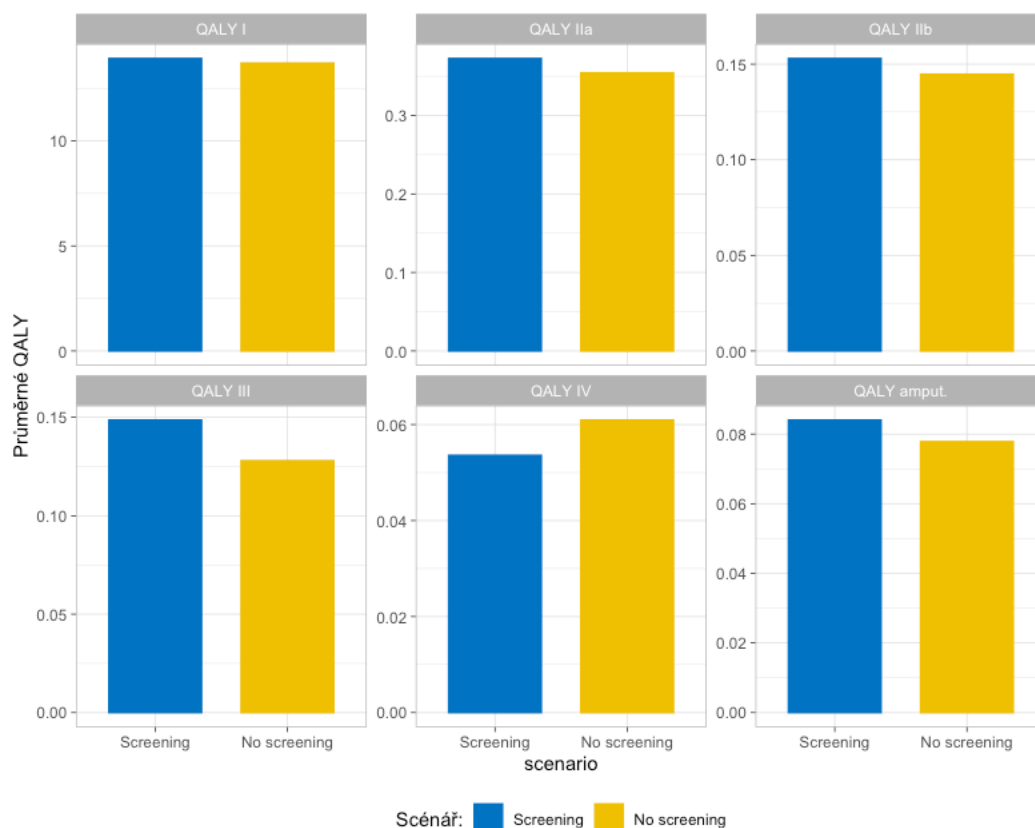
Na následujícím obrázku (Obrázek 4-1) v části A můžeme vidět vývoje průměrných kumulativních nákladů a v části B vývoj průměrných generovaných jednotek efektu QALY. Díky lepšímu přežití pacientů, kterým díky záchytu pomocí screeningového vyšetření je indikována včasná farmakologická léčba je generováno více efektů. Rozdíl v nákladech je způsoben zejména náklady na screeningové vyšetření spolu s náklady

na farmakologickou léčbu a díky lepšímu přežití pacientů podstupujících screening se jich více dožije možné intervenční léčby



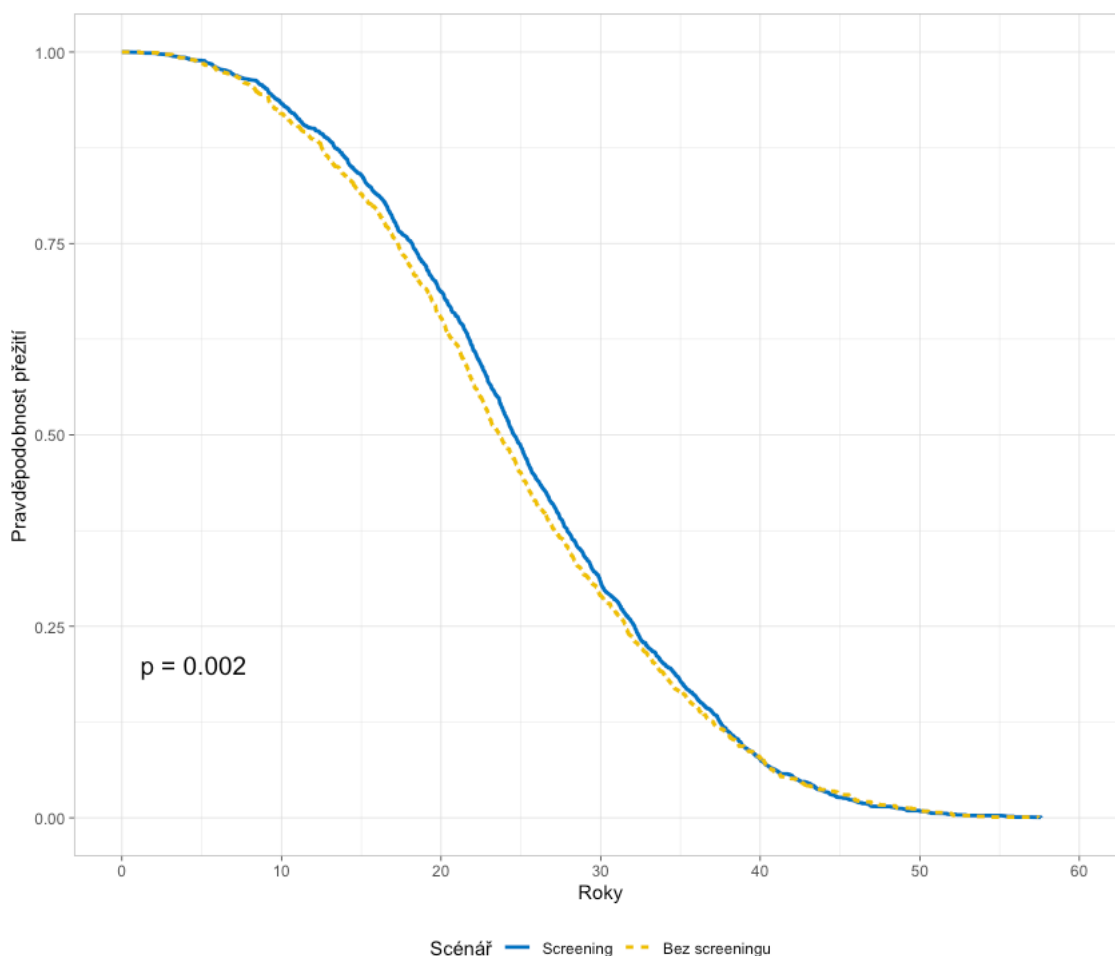
Obrázek 4-1: Zobrazení vývoje kumulativních nákladů a efektů

Následující obrázek (Obrázek 4-2) ukazuje, jak byly generovány průměrné QALY pro jednotlivé uvažované stavy dle klasifikace Fontaina a kolik pro stav amputace. Největší část QALY je generována ve stádiu I, což je způsobeno simulací asymptomatických pacientů a rovněž pacienti podstupující intervenční léčbu se do doby ztráty průchodnosti nacházejí ve stádiu I dle Fontaina.



Obrázek 4-2: Hodnoty generovaných QALY pro jednotlivé stupně onemocnění

Při porovnání přežití pacientů, kdy jsme nejprve zkoumali úmrtí z jakýchkoliv příčin, můžeme vidět signifikantně lepší přežití pacientů podstupujících screeningové vyšetření. Medián přežití u strategie se screeningem je 24,6 roku (95% CI je 24,3; 24,8) a pro strategii bez screeningového vyšetření je 23,7 roku (95% CI je 23,3; 23,9). Rozdíl v přežití je zobrazený i pomocí Kaplan-Meierových křivek na následujícím obrázku (Obrázek 4-3).

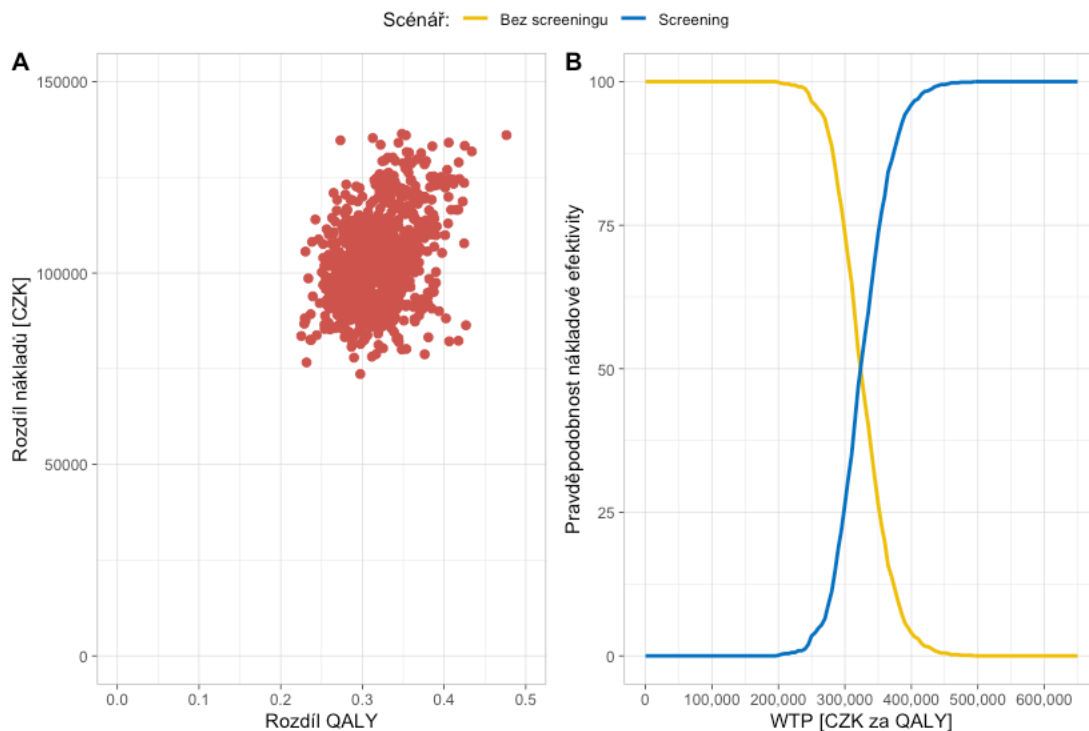


Obrázek 4-3: Kaplan-Meierova analýza přežití (úmrť z jakýchkoliv příčin)

4.1.2.1 Výsledky analýzy citlivosti hodnocení screeningového vyšetření

Hodnocení nejistoty spojené s odhadem nákladové efektivity je prezentováno na následujícím obrázku (Obrázek 4-4). V části A můžeme vidět, že všechny výsledky jednotlivých iterací se nacházejí v pravém horním kvadrantu. To znamená, že screening byl ve všech případech nákladnější a efektivnější intervencí. Průměrný rozdíl v nákladech mezi porovnávanými strategiemi a 3% diskontováním je 104 487 Kč. Rozdíl v efektech je mezi strategiemi 0,32 QALY a hodnota ICER je 325 440 Kč za QALY.

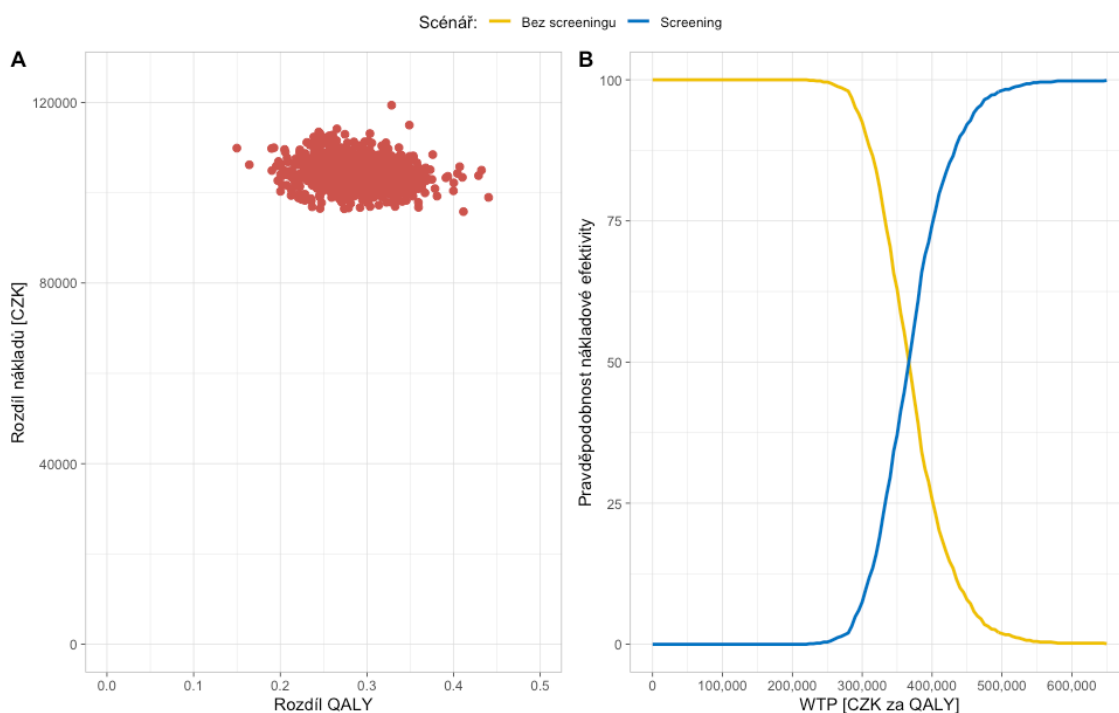
Žádná hodnota ICER z 1 000 iterací nepřekročila uvažovanou hodnotu WTP. V části B můžeme dokonce vidět, že přibližně od hodnoty WTP 450 000 Kč za QALY jsou všechny výsledky iterací nákladově efektivnější.



Obrázek 4-4: Probabilistická analýza citlivosti s parametry definovanými rozdělením pravděpodobnosti

Podobné výsledky získáme i při provedení druhé analýzy citlivosti, kdy jsme provedli 1 000 simulací za použití vždy jiného pseudonáhodného čísla. Stejně jako v předchozím případě i zde byly všechny hodnoty ICER v pravém horním kvadrantu nákladové efektivity (viz. Obrázek 4-5 část A). Všech 1 000 simulovaných hodnot ICER bylo pod uvažovanou hranicí WTP. Při 3% diskotanci byl průměrný rozdíl nákladů 104 304 Kč, průměrný rozdíl v QALY byl 0,29 a výsledná hodnota ICER 363 642 Kč za QALY. V části B obrázku v tomto případě můžeme vidět, že v tomto případě jsou od hodnoty WTP 550 000 Kč za QALY všechny iterace nákladově efektivní.

V analýze scénářů při uvažování 5 % diskontní míry nedošlo ke změně rozhodnutí (452 980 Kč za QALY je pod uvažovanou hranicí WTP). Stejná situace nastala i u ostatních scénářů. Pokud všichni pacienti jsou u strategie screeningu chodí na preventivní vyšetření, tak ICER je 369 647 Kč za QALY. Pokud je uvažovaná senzitivita vyšetření pomocí ABI na hodnotě 0,90, tak výsledná hodnota ICER je 386 496 Kč za QALY.



Obrázek 4-5: Probabilistická analýza citlivosti s parametry definovanými rozdělením pravděpodobnosti

4.1.3 Shrnutí výsledků hodnocení screeningového programu

Analýza nákladové efektivity byla provedená z pohledu plátce zdravotní péče. Ve všech nastaveních modelové struktury byl screening pomocí ABI nákladnější a efektivnější intervencí. Výsledné hodnoty ICER ze základního scénáře, analýzy citlivosti i analýzy scénářů byly vždy pod doporučovanou hodnotou WTP od SUKL [65]. Tudiž výsledky simulací naznačují, že screeningové vyšetření pomocí ABI u asymptomatických pacientů je nákladově efektivnější strategií. Přestože je spojeno s vyššími průměrnými náklady na pacienta v celoživotním horizontu. Tyto náklady jsou, ale kompenzovány delším přežitím pacientů a větším přínosem screeningu ve smyslu generování QALY.

4.2 Zhodnocení nákladové efektivity zobrazovacích diagnostických modalit

S rozvojem zobrazovacích technologií se změnila možnosti zobrazení postižení cévy u ICHDK. Angiografické vyšetření dříve považované za zlatý standard je postupně v doporučeních odborných společností [1,2] a na podkladě klinických studií nahrazováno méně invazivními vyšetřeními, či vyšetřeními, které zatíží pacienta menší radiační dávkou [99].

Výběr diagnostické metody by měl být vybírán na základě charakteristik pacientů a předpokládané velikosti a charakteru postižení. Metody jako je CTA a MRA mohou lékaři poskytnout 3D zobrazení vyšetřované oblasti, kdežto s DSA získáme pouze 2D

zobrazení. Podobně i DUS má omezené možnosti zobrazení, ale jedná se o dostupné vyšetření bez použití ionizujícího záření a s nízkými náklady na vyšetření [37].

Je vidět, že výběr možného typu zobrazovacího diagnostického vyšetření je u ICHDK veliký. Cílem je zhodnocení nákladově efektivity jednotlivých uvažovaných zobrazovacích metod (DUS, DSA, CTA, MRA) při diagnostice symptomatických pacientů s ICHDK před intervenčním zákrokem.

4.2.1 Nastavení modelové struktury pro srovnání diagnostických modalit

Na rozdíl od simulace nákladové efektivity screeningu pomocí metody ABI byli v tomto případě simulováni symptomatictí pacienti (stádium onemocnění dle Fontaina vyšší než I). Byla simulována kohorta 66letých pacientů s rozložením poměru mužů a žen dle údajů ČSÚ pro tuto věkovou skupinu (47,2 % mužů) [66]. Velikost kohorty byla určena na základě údajů o prevalenci IC a CLI v této věkové skupině. Kde prevalence IC byla určena na základě informací uvedených v doporučujícím dokumentu TASC II [24] a prevalence CLI na podkladě informací uváděných v publikaci Fowkes a kol. [3]. Z celkové populace 66letých pacientů o velikosti 132 576 osob a uvažovanou prevalencí IC 6 % a prevalencí CLI 1,2 % bylo stanoveno, že bude simulována kohorta 9 546 pacientů (7955 s IC a 1591 s CLI).

Protože byli simulováni pacienti s projevy končetinových symptomů, tak byl předpokládán záchyt všech pacientů, to znamená, že všichni simulovaní pacienti byli indikováni k diagnostickému vyšetření. Pacienti neprocházeli asymptomatickým stavem, a tudíž jim nebylo indikováno screeningové vyšetření. U všech pacientů byl v základním scénáři předpoklad, že byli léčeni pomocí farmakologické terapie. Dále byl model nastaven tak, aby pacienti se stádiem onemocnění IIa a IIb neprocházeli terapií cvičením a byli rovnou indikováni k diagnostice a následné intervenční terapii.

Pro porovnání jednotlivých diagnostických modalit byla vždy simulovaná stejná kohorta pacientů, kde se průchod modelem liší pouze nastavením, na jaké diagnostické vyšetření jsou pacienti indikováni. V tomto případě byly hodnoty senzitivity nastaveny dle hodnot uvedených v metodické části práce.

4.2.1.1 Analýza citlivosti

Kromě simulace dvou nastavení probablistické analýzy citlivosti uvedených v metodické části práce byly simulovány následující scénáře:

- Vliv vyšší diskontní míry o velikosti 5 %.
- Pro porovnání diagnostických modalit byla pro každou modalitu simulována hodnota senzitivity od hodnoty 0,01 až 1,00 a následně byly hodnoceny

prahové hodnoty senzitivity, kdy je diagnostická modalita stále nákladově efektivní.

- Pacientovi je indikovaná farmakologická léčba až po správné diagnostice pomocí zobrazovacích metod.
- Části pacientů podstupující vyšetření pomocí DSA bude v rámci diagnostického vyšetření poskytnuta endovaskulární terapie.

4.2.2 Výsledky hodnocení nákladové efektivity diagnostických metod

Následující tabulka (Tabulka 4-2) prezentuje výsledky základního nastavení modelu pro hodnocení nákladové efektivity zobrazovacích metod u symptomatických pacientů. V tabulce jsou zobrazeny výsledky s 3 % diskontní mírou a diagnostické modalitě jsou seřazeny od nejlevnějšího po nejdražší.

Rozdíl nákladů udává rozdíl oproti nejlevnější hodnocené diagnostické modalitě, v našem případě se jedná o DUS. Stejně tak rozdíl efektů je počítán vůči efektu nejlevnější modalitě. ICER je v této tabulce stejně jako rozdíly nákladů a efektů počítán vůči nejlevnější strategii.

Tabulka 4-2: Výsledky základního nastavení při hodnocení nákladové efektivity dg. modalit

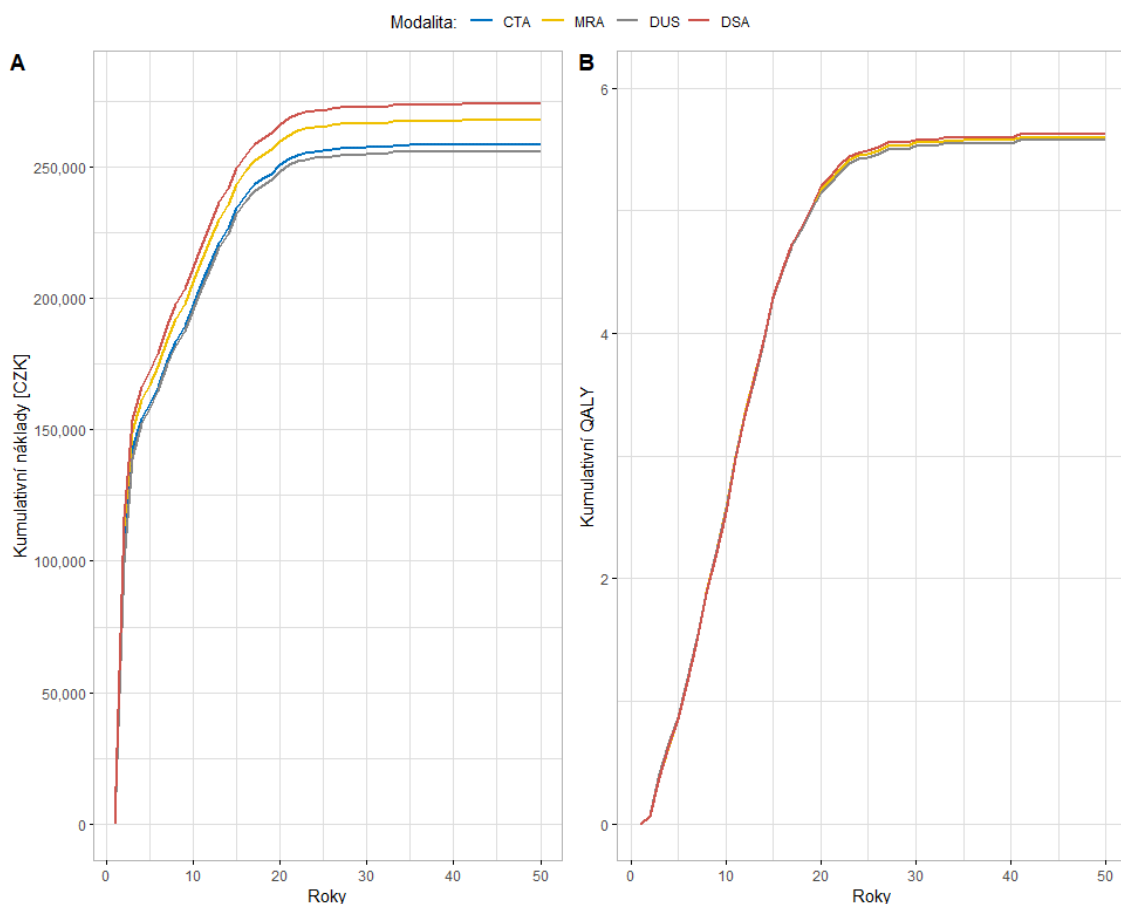
Modalita	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
DUS	265 571	-	5,542	-	-
CTA	266 210	729	5,554	0,012	62 675
MRA	275 568	9 996	5,554	0,012	860 031
DSA	282 365	16 793	5,562	0,020	855 563

Můžeme si všimnout, že průměrné náklady na pacienta jsou oproti hodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření vyšší, přestože je simulována starší populace, která má kratší čas dožití. V tomto případě je tento rozdíl způsoben simulováním symptomatických pacientů, kteří jsou ihned indikováni k diagnostice pomocí zobrazovacích metod a následné intervenční terapii, která je velmi nákladná (zvláště v případě indikace operace bypassu).

Nejdražší diagnostickou modalitou bylo vyšetření pomocí DSA, které je zároveň spojeno s nejvyšším přínosem ve formě QALY. Diagnostické modalitě CTA a MRA byly srovnatelné z hlediska přínosů, ale vyšetření pomocí CTA je levnější diagnostickou modalitou.

Pro přehled, jaký byl vývoj průměrných nákladů a efektů v průběhu simulace, byly vykresleny kumulativní náklady a QALY (viz Obrázek 4-6). U kumulativních QALY

se překrývá křivka CTA a MRA, protože v základním nastavení je předpokládána shodná senzitivita diagnostických modalit.



Obrázek 4-6: Kumulativní náklady a QALY hodnocených diagnostických modalit

Diagnostická modalita CTA má nejnižší hodnotu ICER v porovnání s DUS, MRA a DSA mají hodnoty ICER při porovnání s DUS srovnatelné. Všechny hodnoty ICER jsou pod SUKL doporučenou WTP.

Pokud porovnáваме dále jednotlivé diagnostické modalities mezi sebou, tak ICER pro DSA v porovnání s CTA je 2 006 755 Kč za QALY, a tudíž DSA v porovnání s CTA není nákladově efektivní strategií. Při srovnání DSA s MRA je hodnota ICER pod uvažovanou WTP (849 077 Kč za QALY).

Následující tabulka (Tabulka 4-3) shrnuje výsledky při uvažování diskontní míry 0%.

Tabulka 4-3: Výsledky při hodnocení nákladové efektivity dg. modalit s 0 % diskotanci

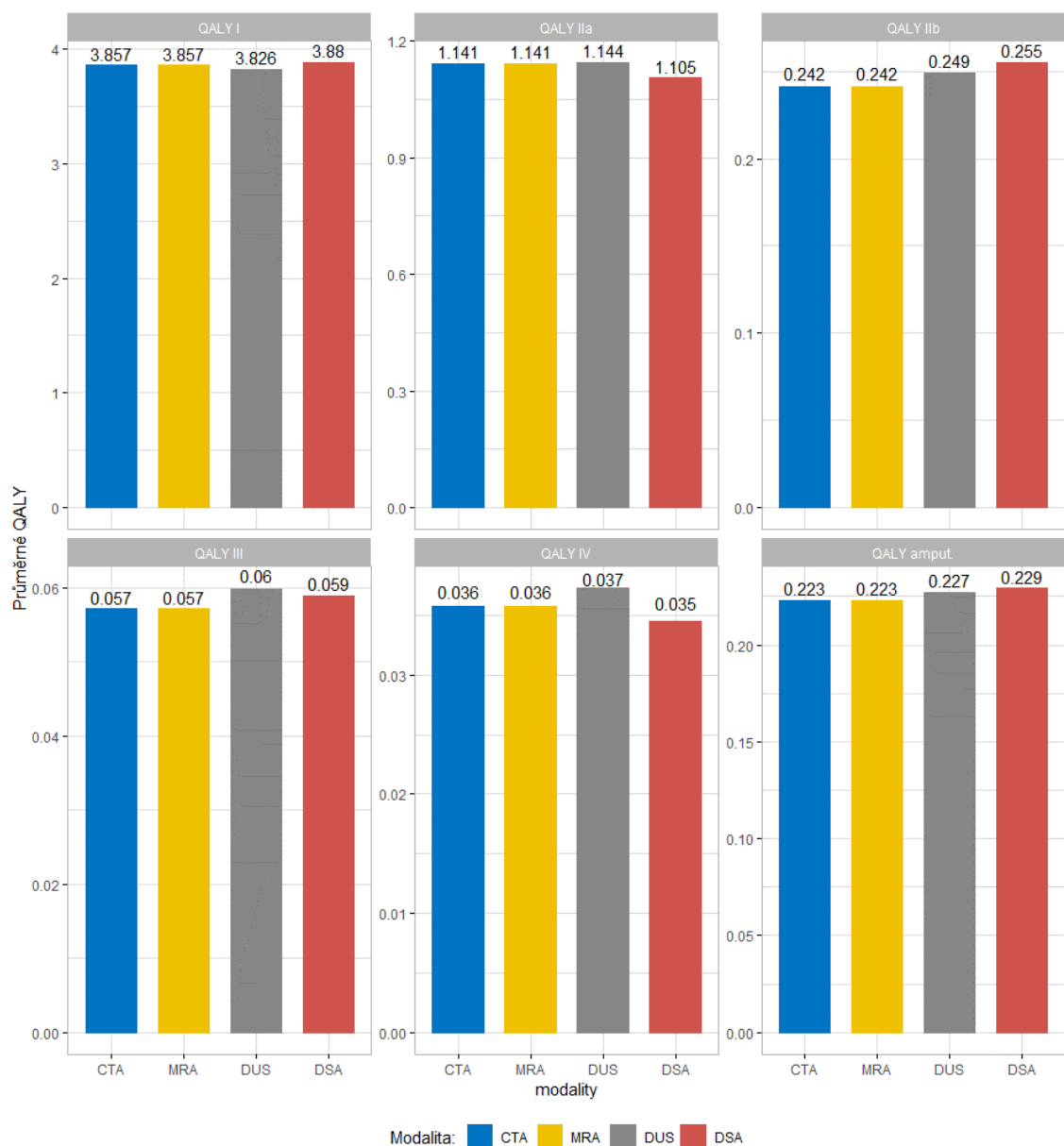
Modalita	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
DUS	292 947	-	6,467	-	-
CTA	293 351	403	6,474	0,0068	59 365
MRA	303 265	10 318	6,474	0,0068	1 519 337
DSA	310 382	17 435	6,481	0,0143	1 222 935

Pokud neuvažujeme diskontování nákladů, tak pořadí diagnostických modalit dle nákladovosti zůstává stejné. Opět nejlevnější strategií je DUS a nejdražší strategií je DSA. Rozdíl nákladů mezi MRA a DUS a DSA a DUS se zvětšil naopak rozdíl mezi efekty je menší. Pro diagnostickou modalitu CTA je rozdíl nákladů oproti DUS menší, ale je menší i rozdíl efektů.

Vliv na hodnotu ICER je již v tomto případě větší. Diagnostická modalita CTA je opět dle hodnoty ICER 59 365 Kč za QALY nákladově efektivní diagnostickou modalitou. Naproti tomu MRA a DSA již dle hodnoty ICER a uvažované WTP dle SUKL 1,2 milionu korun za QALY nemůžeme považovat za nákladově efektivní strategie (1 519 337 Kč za QALY respektive 1 222 935 Kč za QALY).

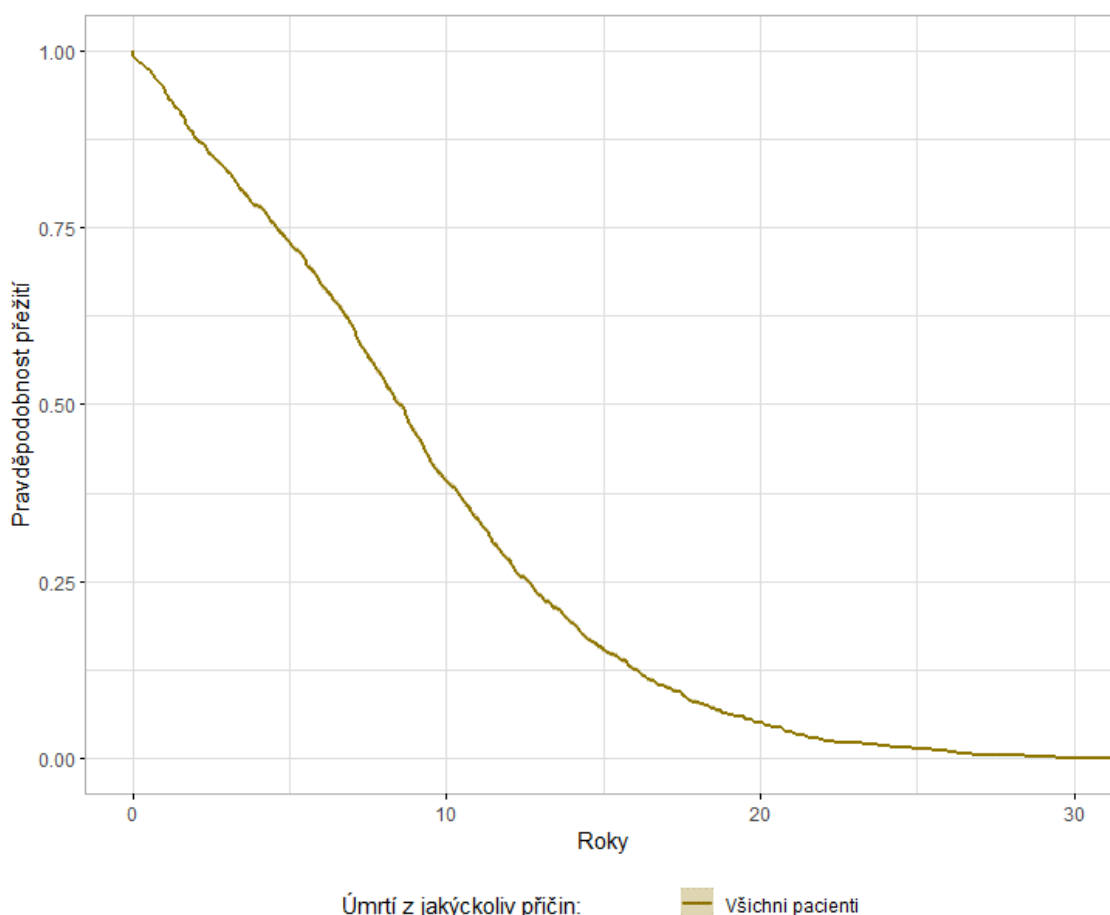
Při porovnání DSA a CTA je v tomto případě výsledná hodnota ICER 2 281 381 Kč za QALY a stejně jako při diskontování 3 % je i v tomto případě ICER nad přijímanou WTP. Hodnota ICER při srovnání DSA a MRA je 953 312 Kč za QALY a nepřesahuje WTP.

Pokud se podíváme (viz. Obrázek 4-7) jak byly pro jednotlivá stádia onemocnění dle Fontaina generována QALY, tak největší část z průměrných QALY spadá na I stádium. Sem spadají QALY získané správnou diagnostickou onemocnění a jeho následné léčby. To je způsobeno simulování diagnostického vyšetření před intervenční léčbou, kdy pacienti, co jsou správně diagnostikováni a poté léčeni, se do času ztráty průchodnosti nacházejí ve stavu I. Protože modalita DUS má nejnižší hodnotu senzitivity, tak někteří pacienti po negativní diagnostice čekají na další vyšetření a v mezidobí zůstávají v symptomatickém stavu. Tím je způsobeno, že pacienti s DUS mají vyšší hodnoty QALY v jiných stádiích. Můžeme ale vidět, že jsou rozdíly zanedbatelné.



Obrázek 4-7: Průměrné QALY pro stádia onemocnění dle Fontaina

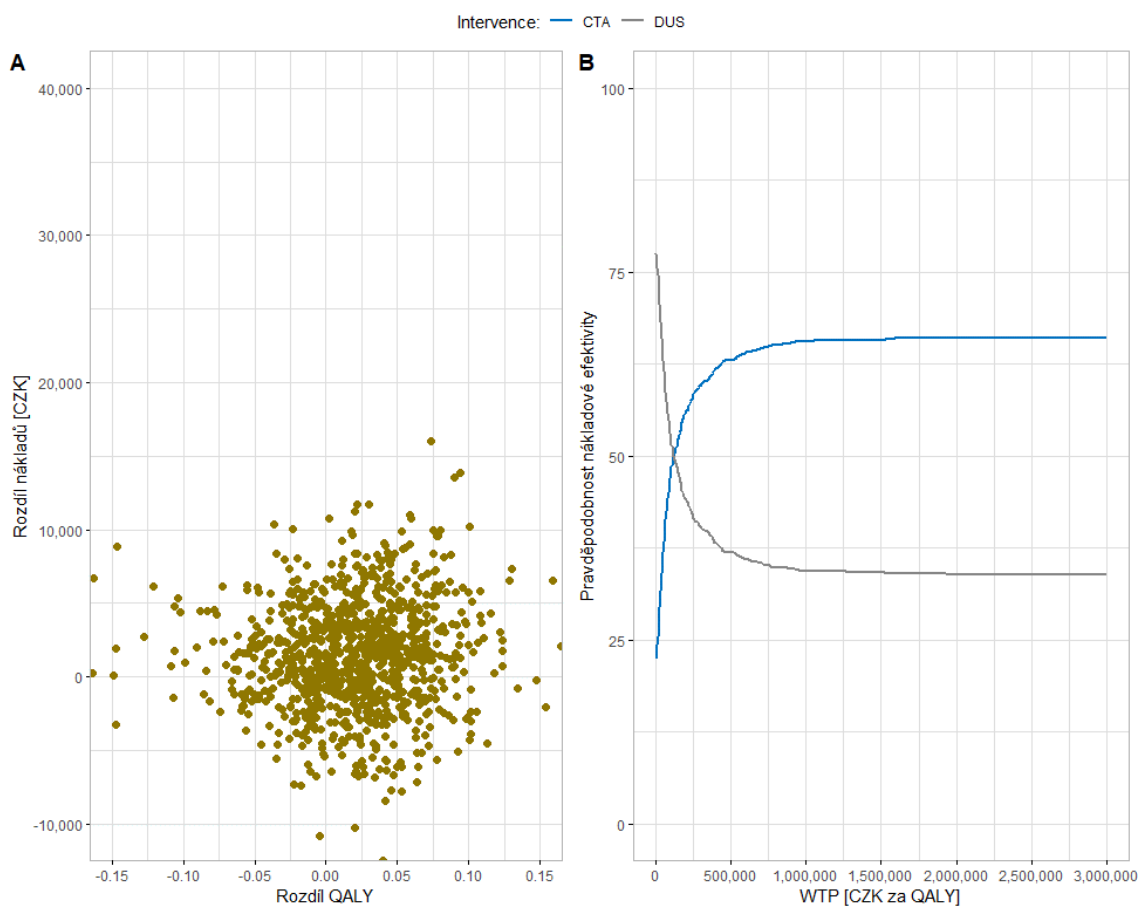
Vliv diagnostické modality neměl signifikantní vliv na přežití pacientů. Ve všech případech se medián přežití pohyboval okolo 8,51 roku. Na následujícím obrázku (Obrázek 4-8) můžeme vidět Kaplan-Meierovu křivku zobrazující přežití pacientů (sledujeme úmrtí z jakýchkoliv příčin), kdy na obrázku nejsou křivky pro jednotlivé diagnostické modality, protože se překrývají.



Obrázek 4-8: Kaplan-Meierova křivka – úmrtí z jakýchkoliv příčin

4.2.2.1 Výsledky analýzy citlivosti hodnocení diagnostických modalit

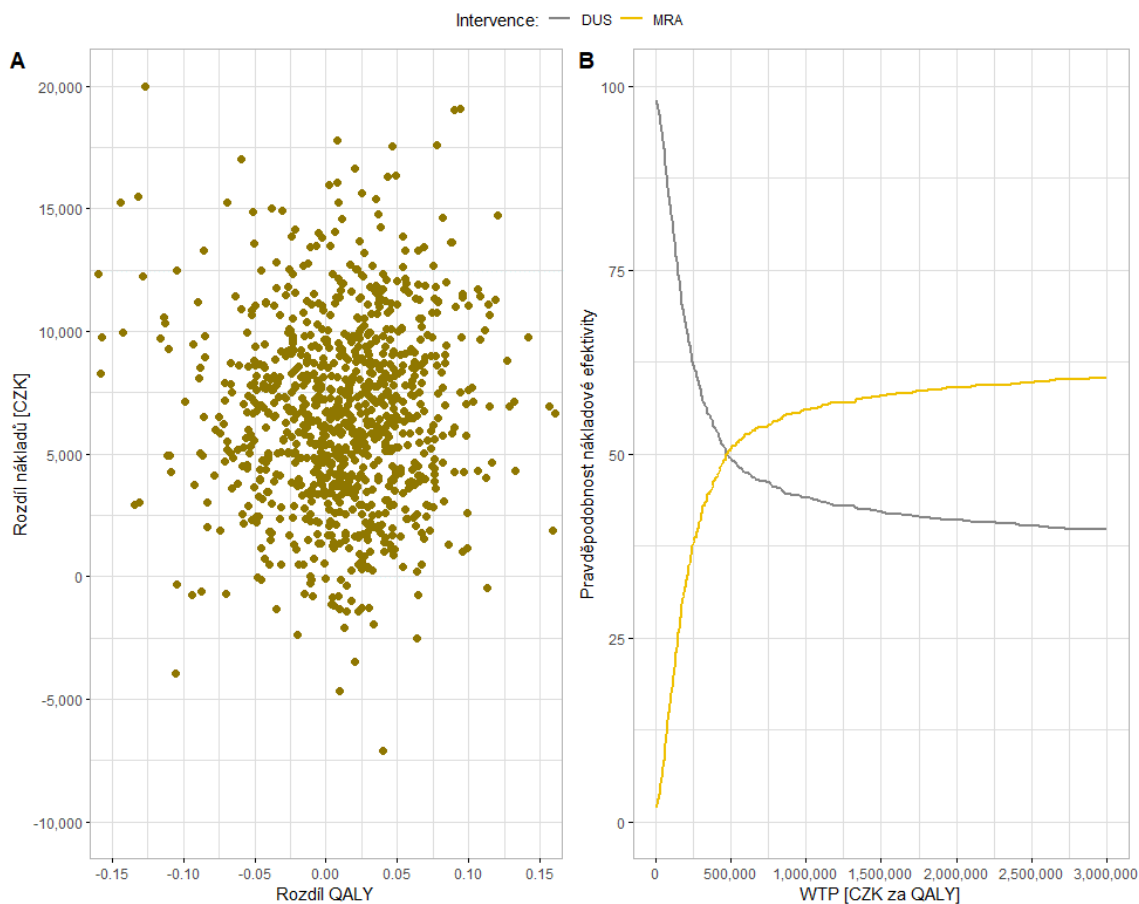
Hodnocení nejistoty spojené s odhadem nákladové efektivity je prezentována na následujícím obrázku. Nejprve jsou prezentovány výsledky z 1 000 iterací, kdy v každé iteraci byly vstupní parametry simulovány dle nastavení uvedených v metodické části práce. První obrázek (Obrázek 4-9) nám zobrazuje výsledky pro srovnání CTA a DUS. V části A můžeme vidět, že výsledky jednotlivých iterací se rozprostírají ve všech kvadrantech nákladové efektivity. Avšak více jak 65 % výsledků iterací se nachází buď v pravém horním kvadrantu, kde při analyzování jednotlivých hodnot ICER jsou všechny pod uvažovanou hranicí WTP nebo v pravém dolním kvadrantu, kdy je CTA efektivnější intervencí a zároveň levnější intervencí. Průměrný rozdíl v nákladech mezi porovnávanými strategiemi a 3% diskontováním je 1 472 Kč. Průměrný rozdíl v efektech je mezi strategiemi 0,0154 QALY a hodnota ICER je 95 617 Kč za QALY. Což je hodnota blízká výsledku základního scénáře. V části B obrázku můžeme vidět, že pokud by byla hodnota WTP 1 000 000 Kč za QALY, tak kolem 65 % výsledků by to již bylo nákladově efektivní. Křivka pro CTA již dále nestoupá, protože část výsledků z iterací se nalézá v horním levém kvadrantu, kdy je CTA méně efektivní a více nákladnou modalitou a DUS je v tomto případě dominantní.



Obrázek 4-9: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání CTA a DUS

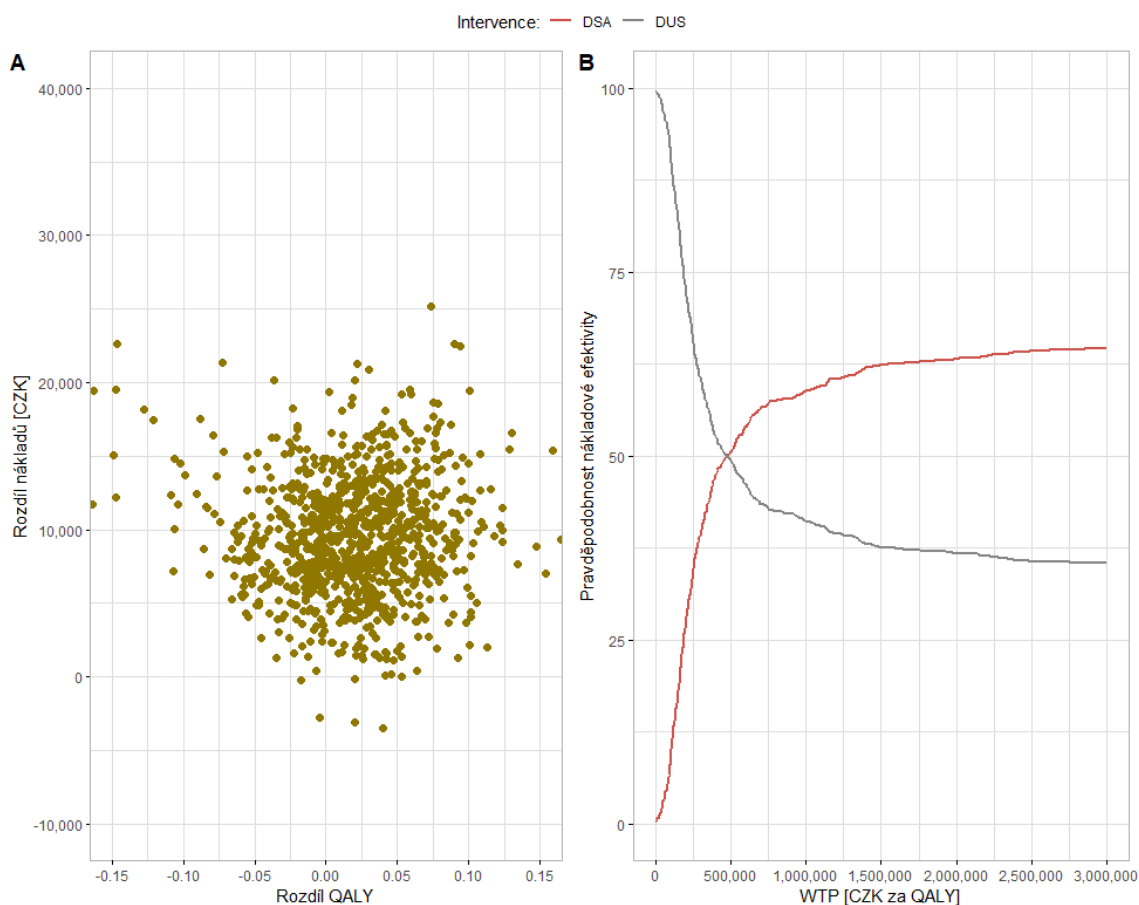
Při simulaci analýzy citlivosti při porovnání MRA a DUS jsou výsledky zobrazeny na následujícím obrázku (Obrázek 4-10). V tomto případě se ukazuje, že velká část výsledků se nachází v pravém horním kvadrantu, kdy je MRA nákladnější, ale také efektivnější diagnostickou modalitou a také v kvadrantu kdy je MRA nákladnější a méně efektivnější strategií (levý horní kvadrant). Tato skutečnost se nám projeví i v části B obrázku, kdy při zvyšování uvažované WTP až ke 3 000 000 Kč za QALY je pouze 63 % iterací nákladově efektivních.

Průměrný rozdíl nákladů je 6 660 Kč a průměrný rozdíl efektů je 0,0078 QALY. Průměrná hodnota ICER je tak 860 024 Kč za QALY.



Obrázek 4-10: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání MRA a DUS

V posledním případě jsou prezentovány výsledky i pro porovnání mezi DSA a DUS. Kde podobně jako u předchozích výsledků probabilistické analýzy citlivosti můžeme vidět výsledky na následujícím obrázku (Obrázek 4-11). Na něm můžeme vidět, že podobně jako u MRA se většina výsledků nachází v pravém horním nebo levém horním kvadrantu. Tudíž diagnostická modalita DSA je nákladnější intervencí a v některých iteracích byla efektivnější a v některých méně efektivní modalito. Tyto zjištění odpovídají i výsledkům základního scénáře, protože i zde měli MRA a DSA velmi podobné hodnoty ICER. Stejně jako u MRA tak na obrázku v části B vidíme, že i při zvyšování WTP křivka dále nestoupá a kolem přibližně 65 % výsledků je při 3 000 000 Kč za QALY nákladově efektivní.



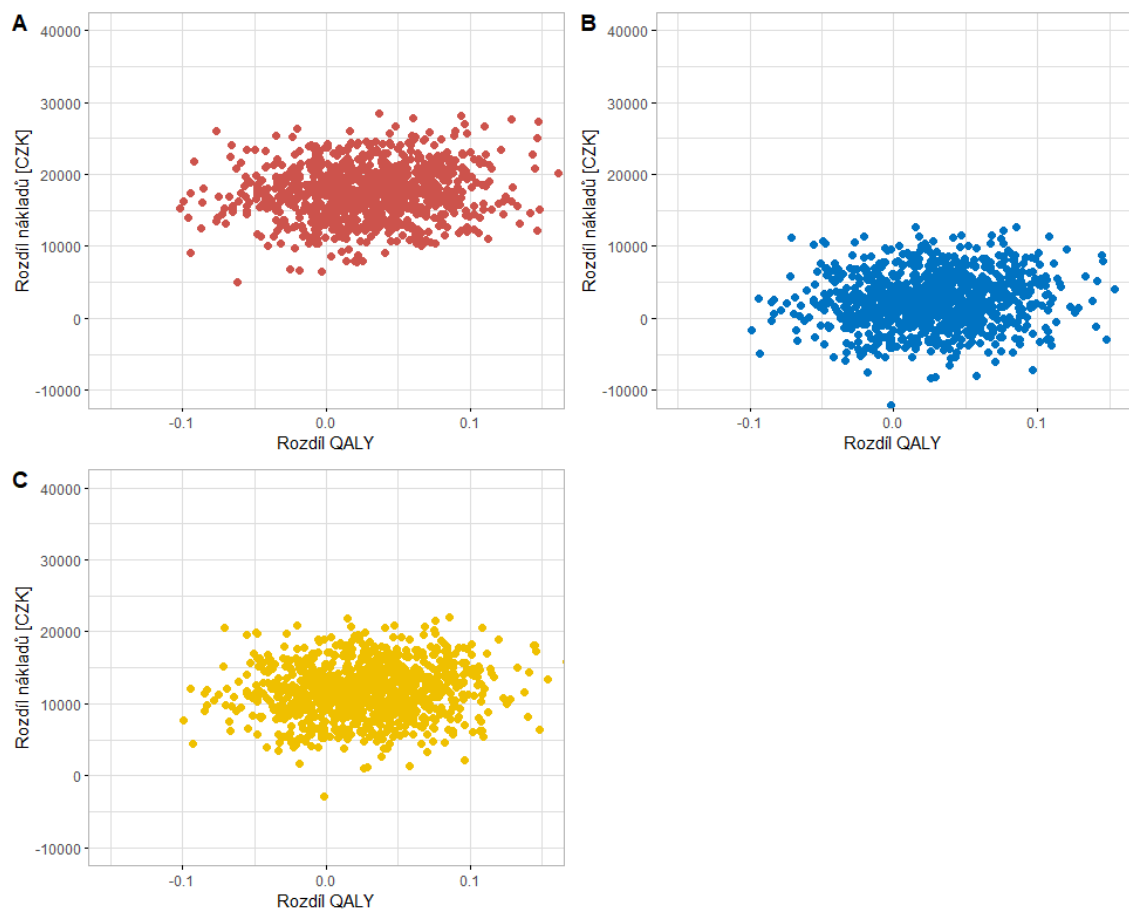
Obrázek 4-11: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání DSA a DUS

Průměrný rozdíl nákladů je v analýze citlivosti nižší než v základním scénáři – 9 662 Kč a průměrný rozdíl efektů je také nižší 0,0154 QALY. Průměrná hodnota ICER je tak 627 391Kč za QALY, což je nižší hodnota než v základním scénáři.

V rámci analýzy citlivosti byl zkoumán i vliv použitého pseudonáhodného čísla na výsledky ICER. Pro přehled jsou ukázány výsledky jednotlivých iterací při porovnání DSA, CTA MRA s DUS. Výsledný graf můžeme vidět na následujícím obrázku (Obrázek 4-12). V části A jsou zobrazeny výsledky pro DSA, kde část výsledků zasahuje i do levého horního kvadrantu, tudíž v některých případech byla diagnostická modalita nákladnější a méně efektivnější. Stejnou situaci můžeme pozorovat i u CTA (část B) a MRA (část C).

Pokud se podíváme na průměrné hodnoty získané z jednotlivých iterací, tak průměrná hodnota ICER při srovnání DSA a DUS je 608 226 Kč za QALY, což je hodnota nižší než v základním scénáři, podobná situace nastala i u MRA s průměrnou hodnotou 437 569 Kč za QALY. Na rozdíl od DSA a MRA u CTA výsledky některých iterací se nacházeli i v pravém dolním kvadrantu, a tudíž byla modalita CTA levnější a

efektivnější. Průměrná hodnota ICER je pro CTA 94 778 Kč za QALY což je mírně vyšší hodnota než v základním scénáři.



Obrázek 4-12: Probabilistická analýza citlivosti – použití různých pseudonáhodných čísel; část A zobrazuje výsledky pro srovnání DSA a DUS, B pro CTA a DUS a C pro MRA s DUS

V této části probabilistické analýzy citlivosti můžeme vidět celkem velkou variabilitu výsledků. Díky nastavení probabilistické analýzy, kdy byly vždy simulovány různé vstupní parametry pro každou iteraci a tyto vstupní parametry byly shodné pro všechny modalities, tak můžeme předpokládat, že největší vliv v této analýze má hodnota senzitivity.

Při simulaci scénáře, kdy u DSA je část pacientů v rámci diagnostického vyšetření léčena endovaskulární léčbou, klesají celkové průměrné náklady na pacienta pro tento typ diagnostiky. To je způsobeno, že se u těchto pacientů započítávají rovnou náklady na endovaskulární léčbu bez započtení nákladů na DSA zvlášť.

V tomto případě, pokud by 50 % pacientů mohlo být rovnou při diagnostickém vyšetření léčeno pomocí PTA nebo PTA/S, tak se strategie DSA stává nejméně nákladnou a zůstává jako v základním scénáři nejvíce efektivní terapií. V tomto případě je tak diagnostická modalita DSA dominantní strategií nad ostatními diagnostickými modalitami.

Pokud, alespoň 25 % pacientů má spojený diagnostický a terapeutický výkon, tak se průměrné náklady dostávají na úroveň průměrných nákladů u MRA (275 105 Kč vs. 275 568). Hodnota ICER při porovnání s DUS by klesla na 501 506 Kč za QALY a v porovnání s CTA by hodnota klesla na 1 191 970, což je již pod hranicí WTP 1,2 milionů Kč.

Ve scénáři, kdy farmakoterapie je pacientovi předepsána až po pozitivním výsledku z diagnostického vyšetření (v základním scénáři je předpoklad, že již všichni pacienti mají onemocnění diagnostikované jinými metodami, např. ABI a je jim předepsaná farmakologická léčba) došlo ke změně nákladů i efektů (viz Tabulka 4-4)

Tabulka 4-4: Scénář s indikací farmakoterapie až po diagnostickém vyšetření

Modalita	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
DUS	261 639	-	5,548	-	-
CTA	264 491	2 852	5,560	0,012	236 211
MRA	273 736	12 098	5,560	0,012	1 001 904
DSA	281 138	19 499	5,568	0,019	1 035 705

Změny v hodnotách QALY jsou prakticky zanedbatelné, ale k větším změnám došlo u položky nákladů, kde náklady na farmakoterapii se začínou u pacientů generovat až při pozitivní diagnostice. Největší pokles nákladů je u DUS, protože tato modalita má nejmenší senzitivitu, a tudíž více pacientů není okamžitě diagnostikováno a je jim předepsána léčba až později.

Ve scénáři, kdy byla použita vyšší 5 % míra diskontování jak na náklady, tak na efekty jsme získali následující výsledky (viz Tabulka 4-5)

Tabulka 4-5: Výsledky hodnocení nákladové efektivity dg. modalit s diskontní mírou 5 %

Modalita	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
DUS	251 339	-	5,061	-	-
CTA	252 293	954	5,075	0,014	66 350
MRA	261 218	9 879	5,075	0,014	687 307
DSA	267 844	16 505	5,083	0,023	728 301

Můžeme vidět, že vyšší diskontní míra zvláště u MRA a DSA snížila hodnoty ICER, stejně jako v základním scénáři s 3 % diskontní mírou jsou hodnoty pod uvažovanou WTP.

Při porovnání DSA a MRA je v tomto případě ICER 799 389 Kč za QALY a je tak pod hranicí WTP a hodnota ICER se oproti základnímu scénáři snížila. U porovnání s CTA došlo taktéž ke snížení hodnoty ICER, avšak 1 876 181 Kč za QALY stále zůstává nad hranicí WTP, a tudíž DSA v porovnání s CTA není nákladově efektivní strategií.

Posledním typem analýzy senzitivity bylo zhodnocení vlivu různých kombinací senzitivity diagnostických modalit. Kde byly počítány hodnoty ICER pro hodnoty senzitivity všech modalit od 0,50 do 1,00. Na základě těchto výsledků bylo určeno, v jakém kvadrantu nákladové efektivity se výsledná hodnota ICER nachází. Jedná se tak o provedení dvoucestné deterministické analýzy citlivosti, protože ostatní parametry zůstali stejné jako v základní scénáři. Kvadranty nákladové efektivity byly rozděleny následujícím způsobem:

- I – srovnávaná diagnostická modalita je dražší a efektivnější (modrá barva);
- II – srovnávaná diagnostická modalita je levnější a efektivnější (zelená barva);
- III – srovnávaná diagnostická modalita je levnější a méně efektivnější (oranžová barva);
- IV – srovnávaná diagnostická modalita je dražší a méně efektivnější (červená barva).

Pro přehlednost jsou v tabulce uvedeny pouze sudé hodnoty senzitivity. První tabulka (Tabulka 4-6) zobrazuje srovnání mezi CTA (hodnoty senzitivity jsou v řádku) a DUS (hodnoty senzitivity jsou v sloupci). V tomto případě jsou výsledné hodnoty rozesety ve všech kvadrantech nákladové efektivity.

Tabulka 4-6: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání CTA a DUS

	0.5	0.52	0.54	0.56	0.58	0.6	0.62	0.64	0.66	0.68	0.7	0.72	0.74	0.76	0.78	0.8	0.82	0.84	0.86	0.88	0.9	0.92	0.94	0.96	0.98	
0.5	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	IV	IV	IV	I	III	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	IV	IV	III
0.52	I	II	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	IV	IV	IV	I	III	IV	IV	IV	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.54	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III
0.56	I	I	I	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	IV	IV	IV	I	III	IV	IV	IV	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.58	I	I	II	I	II	I	IV	I	I	IV	III	II	III	I	I	II	IV	III	II	III	IV	III	IV	III	IV	III
0.6	II	I	II	II	IV	II	III	III	IV	III	III	III	III	III	II	III	III	III	II	III	IV	III	III	III	III	III
0.62	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	IV	I	IV	I	I	II	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III
0.64	I	I	I	I	IV	I	IV	II	IV	IV	III	I	IV	I	I	II	IV	IV	I	IV	IV	III	IV	IV	IV	III
0.66	I	I	II	I	IV	I	IV	I	II	IV	III	II	IV	I	I	II	IV	IV	I	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.68	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	II	III	I	IV	I	I	II	IV	IV	I	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.7	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.72	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III
0.74	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III
0.76	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	III	I	IV	II	I	II	IV	IV	I	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.78	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III	III	IV	IV	II	III	IV	IV	IV	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.8	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	II	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.82	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	I	III	I	IV	I	I	II	II	IV	I	III	IV	III	IV	IV	IV	III
0.84	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	II	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	III
0.86	I	I	I	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	III	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	III
0.88	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	IV	I	III	III
0.9	I	I	II	I	I	I	II	I	I	I	II	II	II	I	I	II	II	II	II	III	II	II	IV	III	III	III
0.92	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	II	IV	IV	III	III
0.94	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	II	II	I	I	I	II	I	I	I	II	I	II	II	I	III	III
0.96	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	II	I	I	I	IV	I	II	IV	II	III	III
0.98	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II

Obdobně byly provedeny tyto dvoucestné analýzy i pro srovnání ostatních diagnostických modalit. U porovnání DSA a DUS (Tabulka 4-7) je zajímavé, že se výsledky této analýzy citlivosti nacházejí buď ve II nebo IV kvadrantu. Tudíž se pro různé kombinace senzitivity pohybujeme často na rozhraní těchto dvou kvadrantů.

Srovnatelné výsledky, ale s jinými hodnotami ICER získáme při srovnání MRA (Tabulka 4-8) a DUS. I v tomto případě se výsledné hodnoty ICER nacházejí pouze v kvadrantech I a IV. Při těchto porovnáních se hodnoty senzitivity DSA a MRA nacházejí vždy v řádcích a DUS ve sloupcích.

Protože výsledky DSA a MRA byly srovnatelné v porovnání s DUS. Tak bylo provedeno i porovnání DSA a MRA (viz Tabulka 4-9). V tomto případě jsou hodnoty pro MRA ve sloupcích a pro DSA v řádcích. Kvadrant nákladové efektivity je vždy určen pro DSA, protože dle výsledků základního scénáře byla tato diagnostická modalita dražší než MRA.

V tomto případě můžeme vidět, že většina výsledků je podobně jako u porovnání MRA a DUS nebo DSA a DUS v I nebo IV kvadrantu, ale část výsledků je i v kvadrantu III nebo II.

Tabulka 4-7: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání DSA a DUS

	0.5	0.52	0.54	0.56	0.58	0.6	0.62	0.64	0.66	0.68	0.7	0.72	0.74	0.76	0.78	0.8	0.82	0.84	0.86	0.88	0.9	0.92	0.94	0.96	0.98	
0.5	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.52	I	II	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.54	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.56	I	I	I	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.58	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.6	I	I	I	I	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.62	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	IV	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.64	I	I	I	I	IV	I	IV	II	IV	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.66	I	I	I	I	IV	I	IV	I	II	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.68	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	II	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.7	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.72	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.74	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.76	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	II	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.78	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.8	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	II	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.82	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	I	IV	I	IV	I	I	I	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.84	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV
0.86	I	I	I	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.88	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	IV	I	IV	IV
0.9	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	II	I	IV	IV	IV	IV
0.92	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV
0.94	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	IV
0.96	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	IV	II	IV	IV
0.98	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II

Tabulka 4-8: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání MRA a DUS

	0.5	0.52	0.54	0.56	0.58	0.6	0.62	0.64	0.66	0.68	0.7	0.72	0.74	0.76	0.78	0.8	0.82	0.84	0.86	0.88	0.9	0.92	0.94	0.96	0.98	
0.5	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.52	I	II	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.54	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.56	I	I	I	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.58	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.6	I	I	I	I	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.62	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	IV	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.64	I	I	I	I	IV	I	IV	II	IV	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.66	I	I	I	I	IV	I	IV	I	II	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.68	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	II	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.7	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.72	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.74	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.76	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	II	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.78	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.8	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	II	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.82	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	I	IV	I	IV	I	I	I	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.84	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV
0.86	I	I	I	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.88	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	IV	I	IV
0.9	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	II	I	IV	IV	IV	IV
0.92	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV
0.94	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	IV
0.96	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	IV	II	IV	IV
0.98	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II

Tabulka 4-9: Dvoucestná analýza citlivosti – porovnání DSA a MRA

	0.5	0.52	0.54	0.56	0.58	0.6	0.62	0.64	0.66	0.68	0.7	0.72	0.74	0.76	0.78	0.8	0.82	0.84	0.86	0.88	0.9	0.92	0.94	0.96	0.98	
0.5	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.52	I	II	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.54	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.56	I	I	I	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.58	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.6	I	I	I	I	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.62	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	IV	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.64	I	I	I	I	IV	I	IV	II	IV	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.66	I	I	I	I	IV	I	IV	I	II	IV	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.68	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	II	IV	I	IV	I	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.7	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.72	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.74	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.76	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	II	I	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.78	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.8	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	II	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.82	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	I	IV	I	IV	I	I	I	II	IV	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.84	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	IV	IV	I	IV	IV	IV	IV
0.86	I	I	I	I	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV	I	IV	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV	IV	IV	IV
0.88	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	IV	I	IV
0.9	II	I	II	I	I	I	II	I	I	I	II	II	I	I	I	II	I	I	I	IV	II	I	IV	IV	III	IV
0.92	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	IV	IV	II	IV	IV	IV	IV
0.94	I	I	II	I	I	I	I	I	I	I	II	I	I	I	I	II	I	I	I	I	I	I	II	I	III	IV
0.96	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	IV	I	I	IV	II	IV	IV
0.98	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	II

4.2.3 Shrnutí výsledků hodnocení diagnostických modalit

I v tomto případě byla analýza nákladové efektivity provedena z pohledu plátce zdravotní péče. Jako nejvíce efektivní diagnostickou strategií se dle výsledků simulací jeví CTA. V porovnání s DUS má nejnižší hodnotu ICER a taktéž při porovnání ostatních diagnostických modalit MRA a DSA s CTA jsou výsledky dobré. Hodnota ICER při srovnání DSA a CTA je dokonce nad uvažovanou hranicí WTP 1,2 milionu Kč za QALY [65]. Výsledný ICER při porovnání MRA a CTA je sice pod hranicí WTP hodnota přes 800 000 Kč za QALY je vysoká.

U diagnostické modalit DSA může výsledky nákladové efektivity ovlivnit, pokud bude prováděno diagnostické vyšetření spolu s endovaskulárním zákrokem. Pokud by alespoň 25 % diagnostických výkonů provádělo současně s endovaskulárním zákrokem, tak hodnota ICER v porovnání s CTA klesá pod uvažovanou hranici WTP a pokud by 50 % diagnostických zákroků bylo prováděno spolu s endovaskulárním zákrokem, tak je DSA dokonce levnější a efektivnější diagnostickou modalitou.

Výsledky probabilistické analýzy citlivosti ukázaly velkou variabilitu výsledků. Kde je pravděpodobný vliv zejména simulované senzitivity diagnostických metod. Proto byla u této výzkumné otázky provedena i deterministická dvoucestná analýza citlivosti, kde byly při porovnání DUS s ostatními modalitami měněny hodnoty senzitivity v rozmezí od 0,50 do 1,00. Byly tak určeny, jaké kombinace senzitivity spadají, do kterých kvadrantů nákladové efektivity.

4.3 Zhodnocení nákladové efektivity terapeutických přístupů

V rámci zhodnocení nákladové efektivity terapeutických přístupů jsou v práci porovnány dva endovaskulární intervence a operace bypassu. V rámci srovnání endovaskulárních intervencí nejsou rozlišovány různé typy prostředků používaných při endovaskulárních výkonech. Jako jsou například balónky s léčivem na povrchu, samoexpandibilní stenty a jiné a další.

4.3.1 Nastavení modelové struktury pro srovnání intervencí

Stejně jako u simulace nákladové efektivity diagnostických modalit byla i zde simulovaná kohorta 66letých pacientů s rozložením poměru mužů a žen dle údajů ČSÚ pro tuto věkovou skupinu (47,2 % mužů) [66]. Velikost kohorty byla rovněž určena na základě údajů o prevalenci IC a CLI v této věkové skupině. Kde prevalence IC byla stanovena na základě informací uvedených v doporučujícím dokumentu TASC II [24] a prevalence CLI na podkladě informací uváděných v publikaci Fowkes a kol. [3]. Z celkové populace 66letých pacientů o velikosti 132 576 osob a uvažovanou prevalencí IC 6 %

a prevalencí CLI 1,2 % bylo určeno, že bude simulována kohorta 9 546 pacientů (7 955 s IC a 1 591 s CLI).

Protože byli simulováni pacienti s projevy končetinových symptomů, tak je předpokládán záchyt všech pacientů, to znamená, že všichni simulovaní pacienti byli indikováni k terapeutickému zákroku. Pacienti stejně jako u předchozí výzkumné otázky neprocházeli asymptomatickým stavem, a tudíž jim nebylo indikováno screeningové vyšetření. U všech pacientů je v základním scénáři předpoklad, že byli léčeni pomocí farmakologické terapie. Dále byl model nastaven tak, aby pacienti se stádiem onemocnění IIa a IIb neprocházeli terapií cvičením a byli rovnou indikováni k diagnostice a následné intervenční terapii.

Pro porovnání jednotlivých terapeutických přístupů byla vždy simulovaná stejná kohorta pacientů, kde se průchod modelem liší pouze nastavením, na jakou intervenční terapii jsou pacienti indikováni. Limitace opakování intervencí a simulace délky efektu jsou stejné jako je popsáno v metodologické části práce.

V základním scénáři, pokud pacienti opakovali intervenci, je stejná pravděpodobnost pro všechny intervence, že budou pacientovi indikovány. Omezení v návaznosti opakovaných intervencí je poté dále uvažováno v analýza scénářů.

4.3.1.1 Analýza citlivosti

V této části práce byla analýza citlivosti provedena pouze dle informací uvedených v metodické části práce. Byly provedeny tedy probabilistické analýzy citlivosti.

4.3.2 Výsledky hodnocení nákladové efektivity intervencí

V základním nastavení jsme simulovali vždy možnost opakování stejné intervence při technickém selhání (v případě endovaskulárních intervencí) či při ztrátě průchodnosti. Jak můžeme vidět v následující tabulce (Tabulka 4-10), tak endovaskulární intervence PTA je v tomto případě nejlevnější strategií, avšak přináší také nejméně efektů. Naopak operace bypassu je nejdražší intervencí, ale je spojena s nejvyšším přínosem QALY.

Tabulka 4-10: Výsledky základního scénáře hodnocení intervenční terapie

Intervence	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
PTA	230 494	-	5,411	-	-
PTA/S	260 469	29 975	5,565	0,154	195 014
Bypass	301 961	71 467	5,724	0,313	228 478

V rámci výpočtu hodnoty ICER při srovnání dražších intervencí s nejlevnější variantou (PTA) jsme i u intervence PTA/S spočetli hodnotu 195 014 Kč za QALY a u operace bypassu 228 478 Kč za QALY. Obě intervence jsou tak pod uvažovanou hranicí WTP 1,2 milionu Kč za QALY [65] a můžeme tedy říct, že v základním scénáři při 3 % diskotanci se jedná o nákladově efektivní intervence.

Při srovnání operace bypassu s druhou nejlevnější intervencí PTA/S je výsledná hodnota ICER 260 811 Kč za QALY, a i v tomto případě je operace bypassu nákladově efektivní strategií.

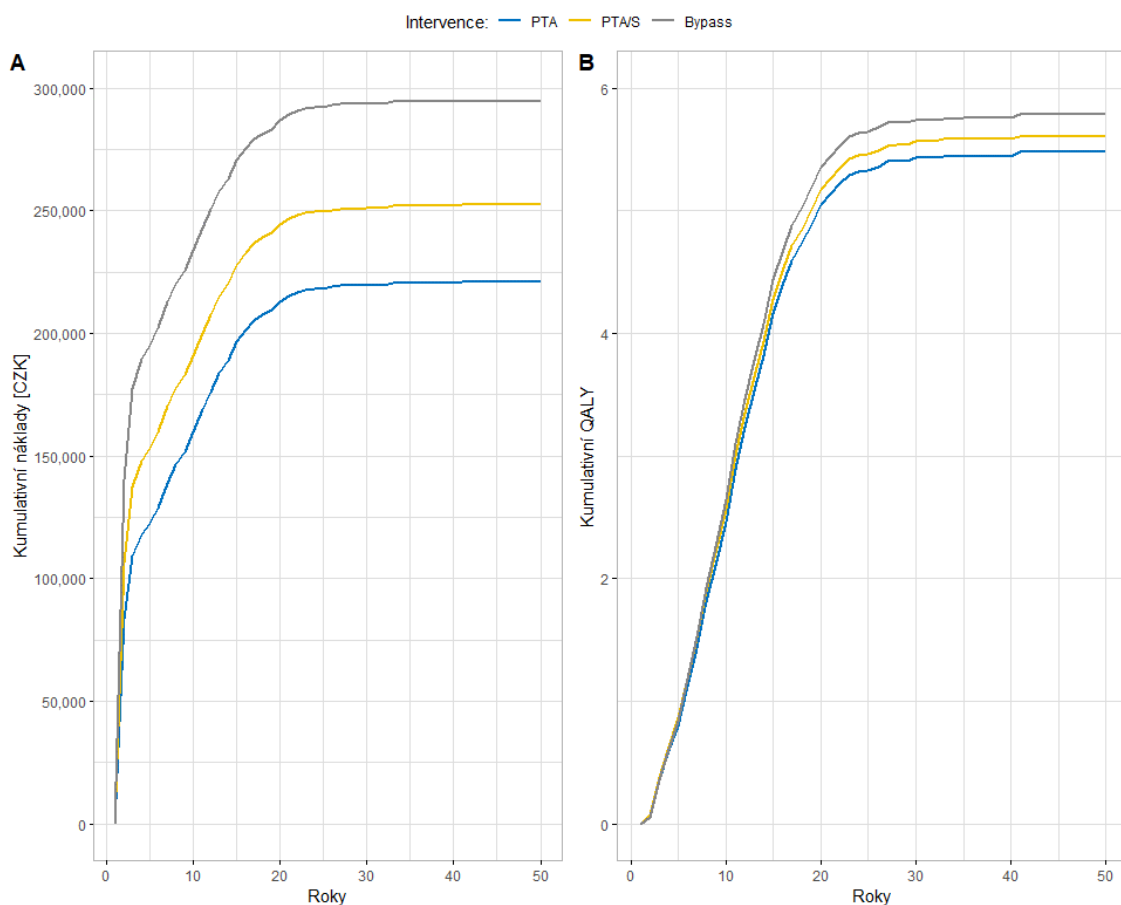
Výsledné hodnoty průměrných nákladů, efektů a hodnoty ICER v případě, že neuvažujeme diskontování nákladů a efektů můžeme vidět v následující tabulce (Tabulka 4-11).

Tabulka 4-11: Výsledky základního scénáře hodnocení intervenční terapie s 0 % diskotanci

Intervence	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
PTA	256 992	-	6,305	-	-
PTA/S	287 262	30 270	6,483	0,178	170 446
Bypass	329 412	72 419	6,663	0,358	202 092

Změna diskontní míry na 0 % neměla na rozhodnutí o nákladové efektivitě vliv. Rozdíly nákladů a efektů se nepatrně změnilo, stejně tak hodnoty ICER, ale stejně jako v základním nastavení jsou pod uvažovanou hranicí WTP (170 446 Kč za QALY respektive 202 092 Kč za QALY). Podobná situace je i u srovnání operace bypassu s PTA/S, kdy hodnota ICER klesla na 233 184 Kč za QALY.

Na následujícím obrázku (Obrázek 4-13) můžeme vidět hodnoty kumulativních nákladů a kumulativních efektů (QALY) pro jednotlivé srovnávané intervence. V části B můžeme vidět, že rozdíl v efektech se ve prospěch operace bypassu se začne projevovat až po 10 letech od začátku simulace. To je způsobeno převážně tím, že do té doby je průchodnost po těchto intervencích srovnatelná a až s delším časem se projeví horší výsledky PTA nebo PTA/S v primární průchodnosti. Avšak limitací tohoto hodnocení je, že není simulována délka léze, protože u kratších lézí bychom mohli očekávat srovnatelné výsledky endovaskulárních intervencí s operací bypassu. Vliv změny parametrů bude dále hodnocen v analýze citlivosti.



Obrázek 4-13: Kumulativní náklady (část A) a QALY (část B)

Jak bylo uvedeno v metodické části práce, byly simulovány rozdílné hodnoty pro primární i sekundární průchodnost pro pacienty s IC a CLI, proto jsou prezentovány i výsledky nákladové efektivity zvlášť pro tyto subpopulace. Do skupiny pacientů s IC patří pacienti, kteří při první intervenční léčbě měli IC, bez ohledu na stav při druhé intervenční léčbě. Podobným způsobem byla z nasimulovaných dat vyčleněna i skupina pacientů s CLI.

Výsledky pro populaci pacientů s IC (jednalo se o 8 099 pacientů) na počátku simulace můžeme vidět na následující tabulce (Tabulka 4-12).

Tabulka 4-12: Výsledky hodnocení pro populaci pacientů s IC

Intervence	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
PTA	225 661	-	5,870	-	-
PTA/S	258 008	32 346	6,032	0,162	199 856
Bypass	296 713	71 052	6,190	0,320	222 072

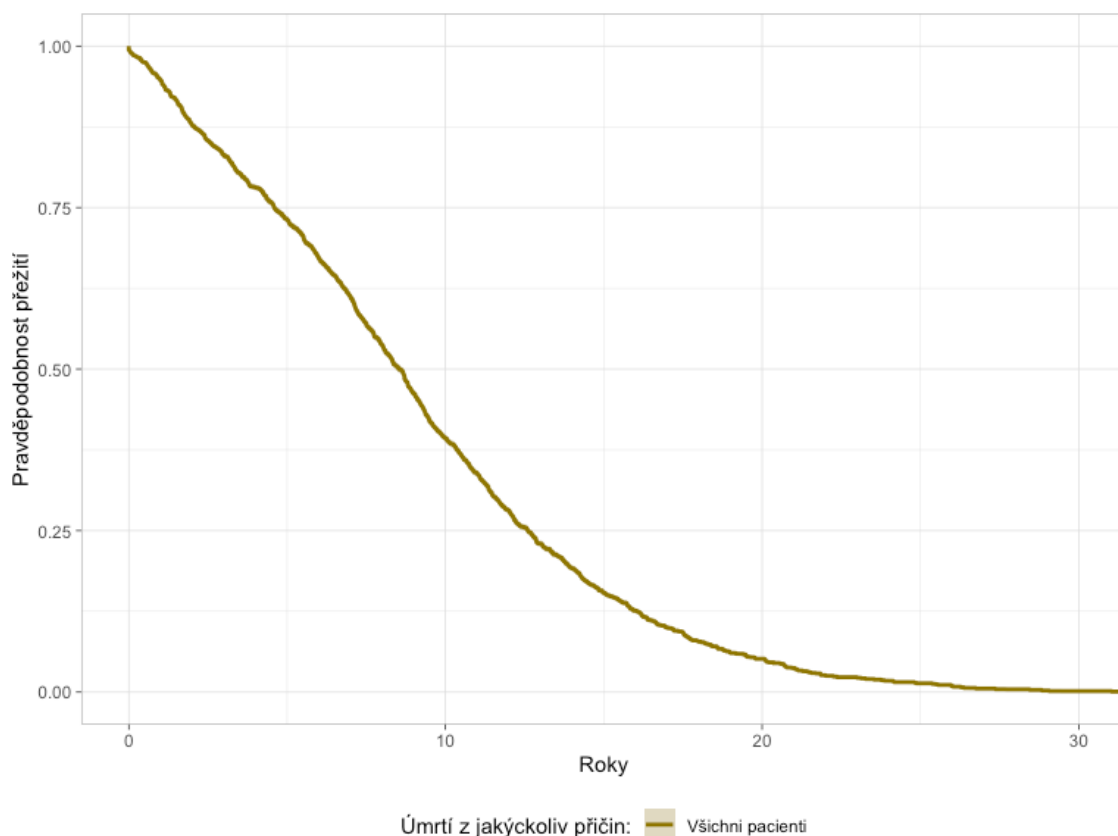
Výsledné hodnoty pro tuto subpopulaci jsou srovnatelné jako s výsledky, kde nebylo rozlišeno, zda se jedná o pacienty s IC nebo CLI na počátku simulace. Opět jsou PTA/S a operace bypassu nákladnější intervence, které poskytují více QALY. Hodnoty ICER jsou i v tomto případě stále pod uvažovanou hranicí WTP. I při srovnání PTA/S a operace bypassu se naše rozhodnutí o nákladové efektivitě nezměnilo.

Pro subpopulace pacientů s CLI (1 447 pacientů) jsou výsledky uvedeny v následující tabulce (Tabulka 4-13).

Tabulka 4-13: Výsledky hodnocení pro populaci s CLI

Intervence	Náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Efekty [QALY]	Rozdíl efektů [QALY]	ICER [Kč za QALY]
PTA	257 543	-	2,844	-	-
PTA/S	274 243	16 701	2,953	0,108	154 447
Bypass	331 333	73 791	3,117	0,272	270 536

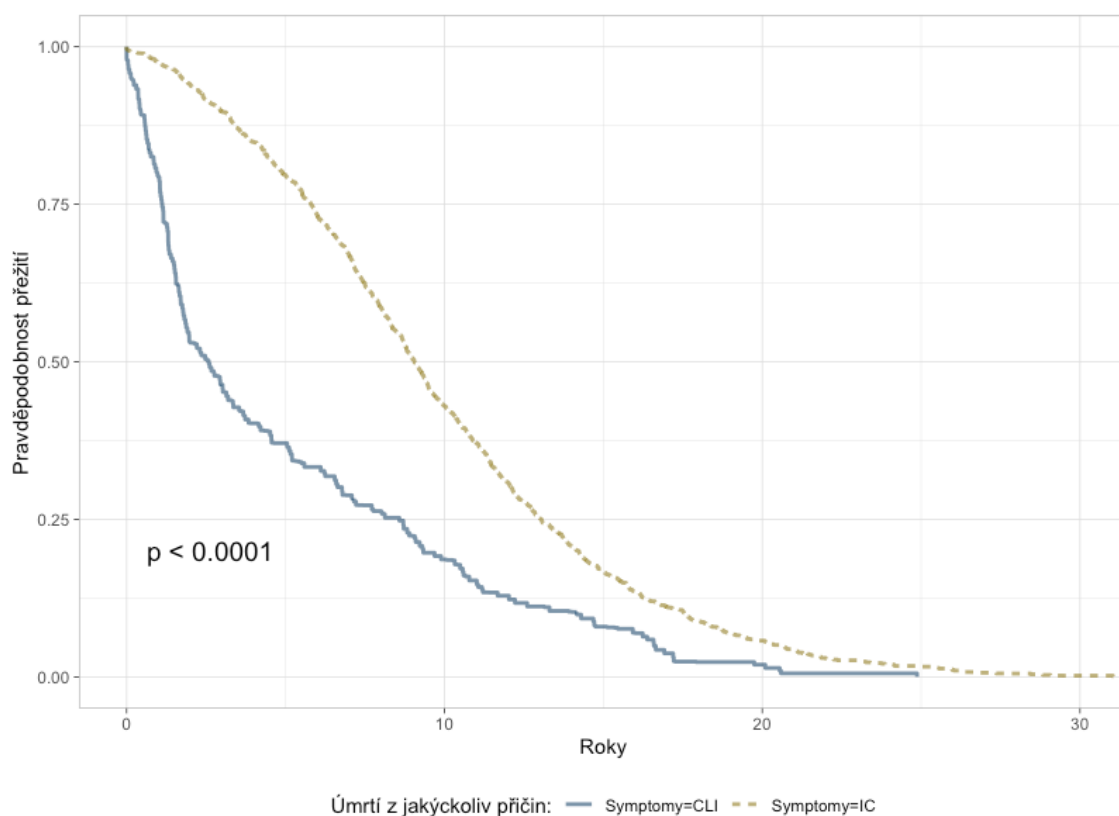
V tabulce si můžeme povšimnout velmi odlišných hodnot oproti IC zejména v hodnotách QALY. To je způsobeno vyšší úmrtností pacientů s CLI oproti IC. Hodnoty ICER jsou srovnatelné jako u hodnot základního scénáře, a i s hodnotami pro populaci pacientů s IC.



Obrázek 4-14: Přežití pacientů (úmrtí z jakýchkoliv jiných příčin) simulované populace

Při srovnání intervencí z hlediska přežití pacientů nenajdeme mezi intervencemi rozdíl, to je dáno nastavením modelové struktury. Jak bylo v metodické části práce zmíněno, tak vytvořený model nepředpokládá vliv terapie na přežití pacientů. Medián přežití pacientů byl bez rozdělení na IC a CLI 8,53 roku. Na obrázku (Obrázek 4-14) můžeme vidět Kaplan-Meierovu křivku přežití pacientů populace bez rozdělení na subpopulace.

Pokud simulovaný soubor na pacienty s IC na počátku simulace a s CLI na počátku simulace, tak mezi těmito skupinami můžeme pozorovat velmi výrazný rozdíl v přežití. Medián přežití pacientů s IC je 9,05 roku a u skupiny pacientů s CLI je 2,58 roku. Následující obrázek (Obrázek 4-15) zobrazuje porovnání Kaplan-Meierových křivek pro analyzované subpopulace pacientů.

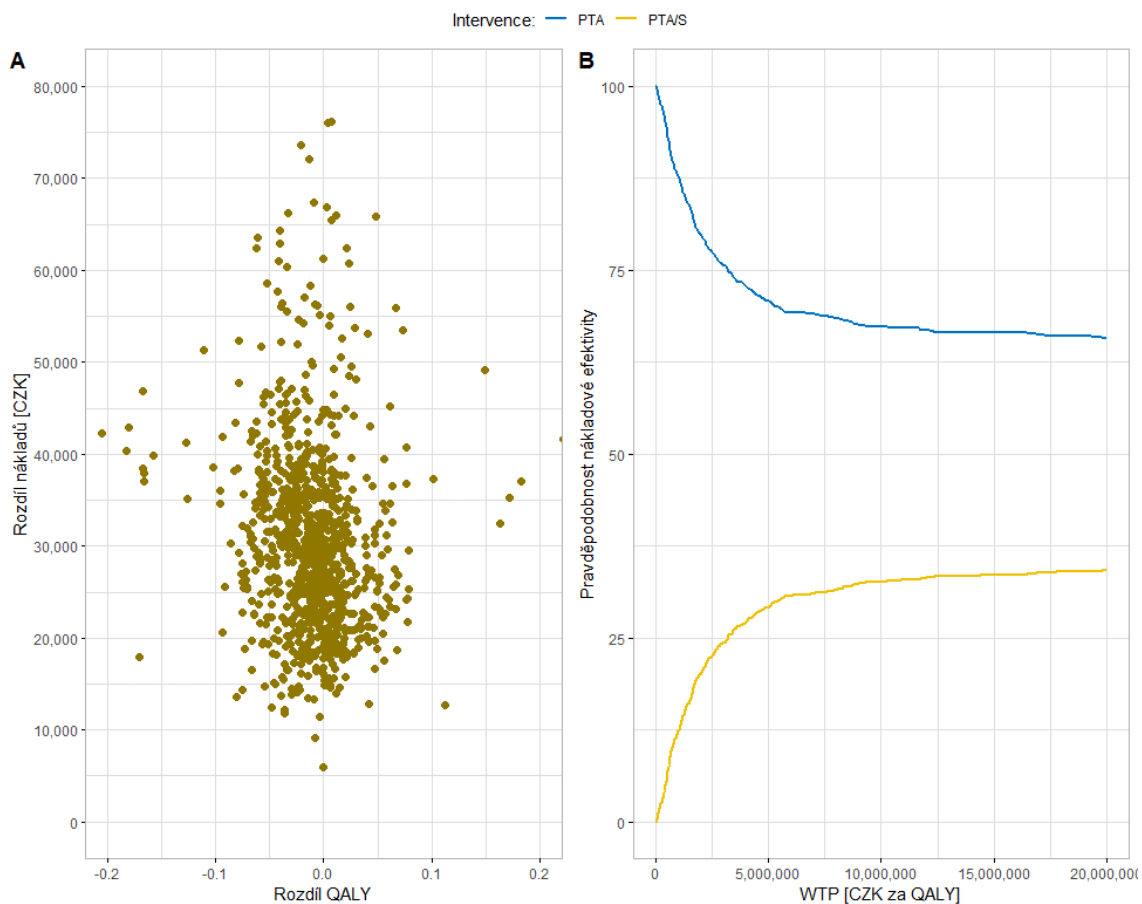


Obrázek 4-15: Srovnání přežití (úmrtí z jakýchkoliv příčin) pro populaci pacientů s IC a CLI

4.3.2.1 Výsledky analýzy citlivosti hodnocení intervenční terapie

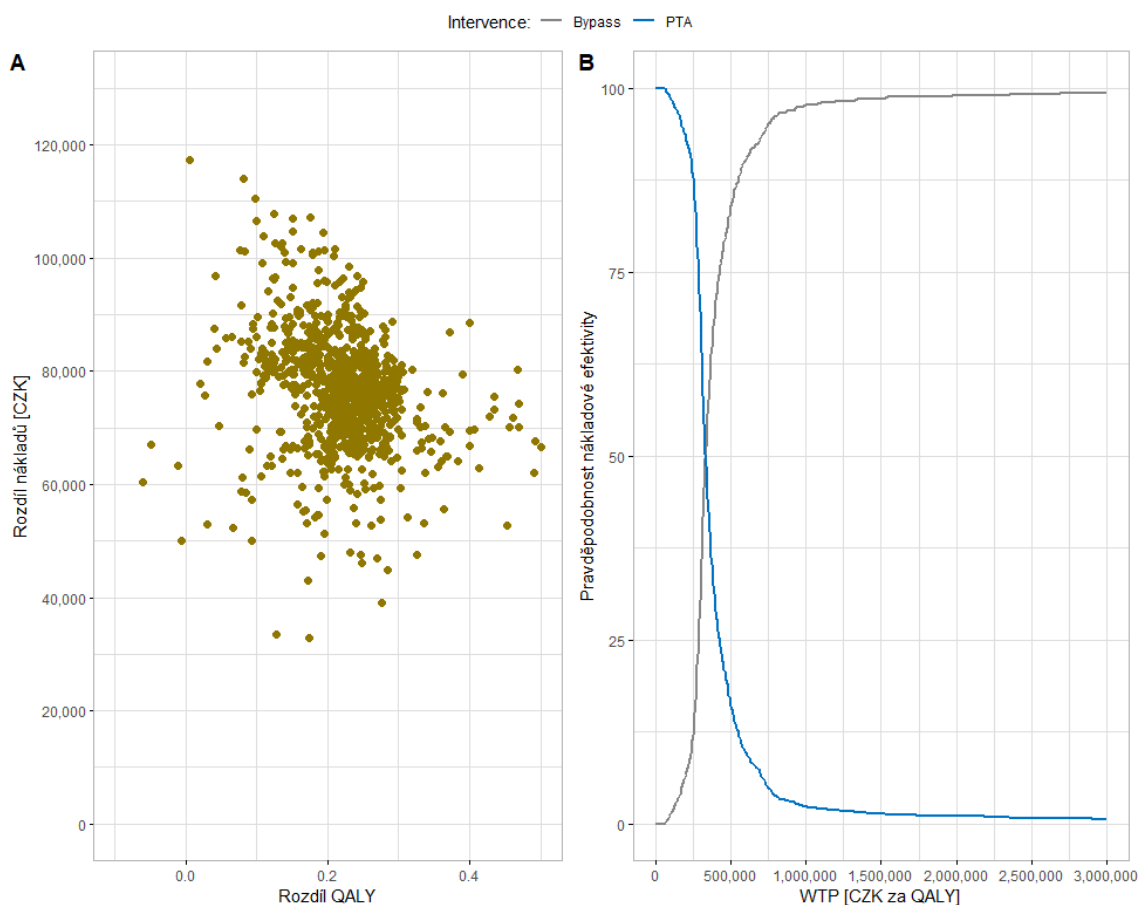
První analýzou citlivosti bylo stejně jako u hodnocení diagnostických modalit provedení probabilistické citlivostní analýzy, kdy vstupní parametry byly simulovány pomocí rozdělení pravděpodobnosti (nastavení parametrů je uvedeno v části práce metody).

Při porovnání PTA s PTA/S jsme zjistili velkou variabilitu výsledků, kdy jsou výsledky rozprostřeny mezi pravý horní kvadrant (kdy je PTA/S nákladnější a efektivnější intervencí) a mezi levý horní kvadrant (PTA/S je nákladnější a méně efektivnější intervencí). Rozmístění výsledků iterací je vidět v části A následujícího obrázku (Obrázek 4-16). V části B, pak vidíme, že při zvyšující se hranici WTP až ke 20 000 000 Kč za QALY pouze přibližně 30 % výsledků iterací. Je tak vidět, že více jak polovina iterací spadá do levého horního kvadrantu, kdy je PTA/S nákladnější a dražší intervencí.



Obrázek 4-16: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA a PTA/S

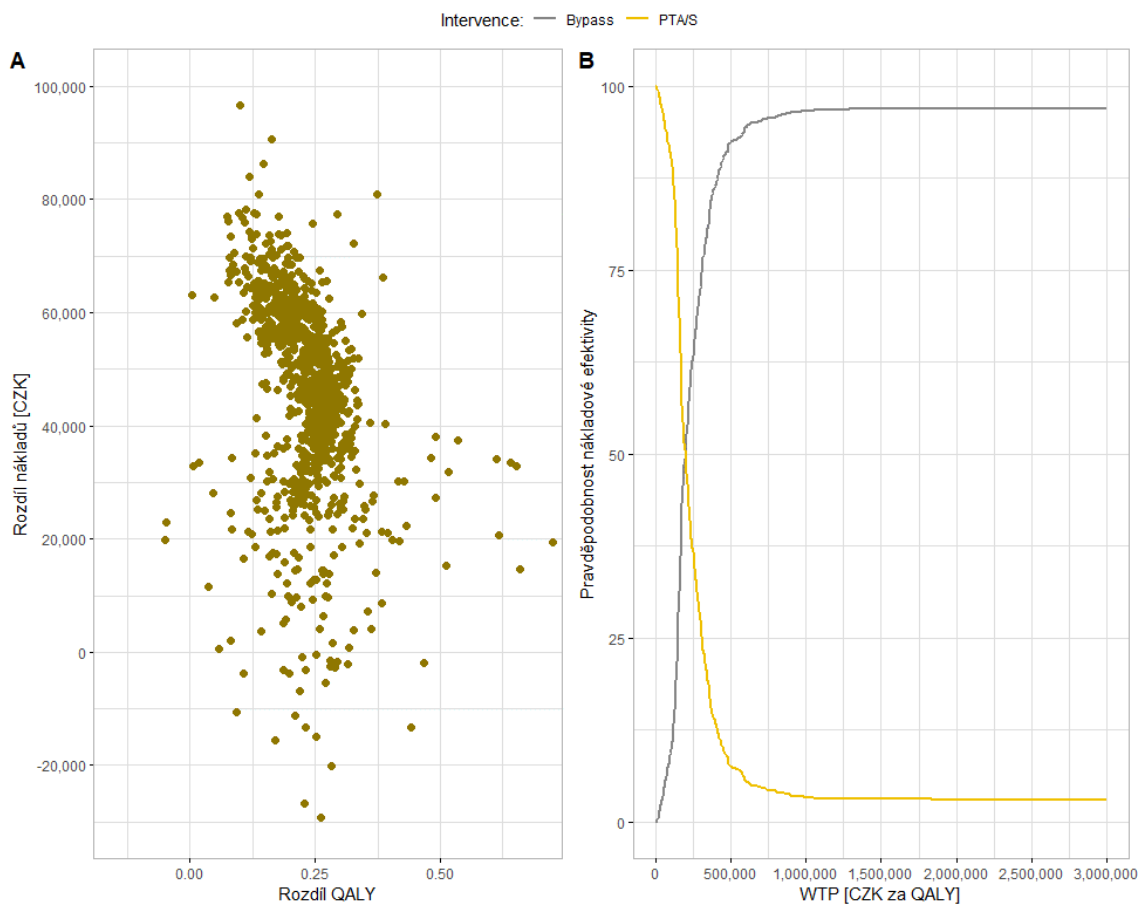
Dále byla provedena probabilistická analýza citlivosti i pro srovnání operace bypassu a PTA. Zde jak můžeme vidět v části A na obrázku (Obrázek 4-17) nachází většina výsledků v pravém horním kvadrantu. Operace bypassu je tedy dražší, ale zároveň efektivnější intervencí. To potvrzuje i část B tohoto obrázku, kdy můžeme vidět, že více 50 % iterací je již od hodnoty WTP 400 000 Kč za QALY a od hodnoty 1 200 000 Kč za QALY je již většina výsledků nákladově efektivních. Křivka se na hodnotu 100 % ani při zvyšování hodnoty WTP nedostane, to je způsobeno, že část malá část výsledných iterací se nachází v levém horním kvadrantu v části A a operace bypassu v těchto případech byla dražší a méně efektivní.



Obrázek 4-17: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA a operace bypassu

Poslední srovnání bylo provedeno pro porovnání operace bypassu a PTA/S. i v tomto případě se většina výsledků jednotlivých iterací nachází v pravém horním kvadrantu, což můžeme vidět v části A následujícího obrázku (Obrázek 4-18). Operace bypassu je tak dražší intervencí, ale stejně jako při porovnání s PTA je efektivnější. Pouze malá část výsledných iterací je v levém horním kvadrantu nákladové efektivity. To se ukáže u v části B obrázku, kdy při zvyšování hranice WTP až k 3 000 000 Kč za QALY se křivka již více nepřibližuje 100 %.

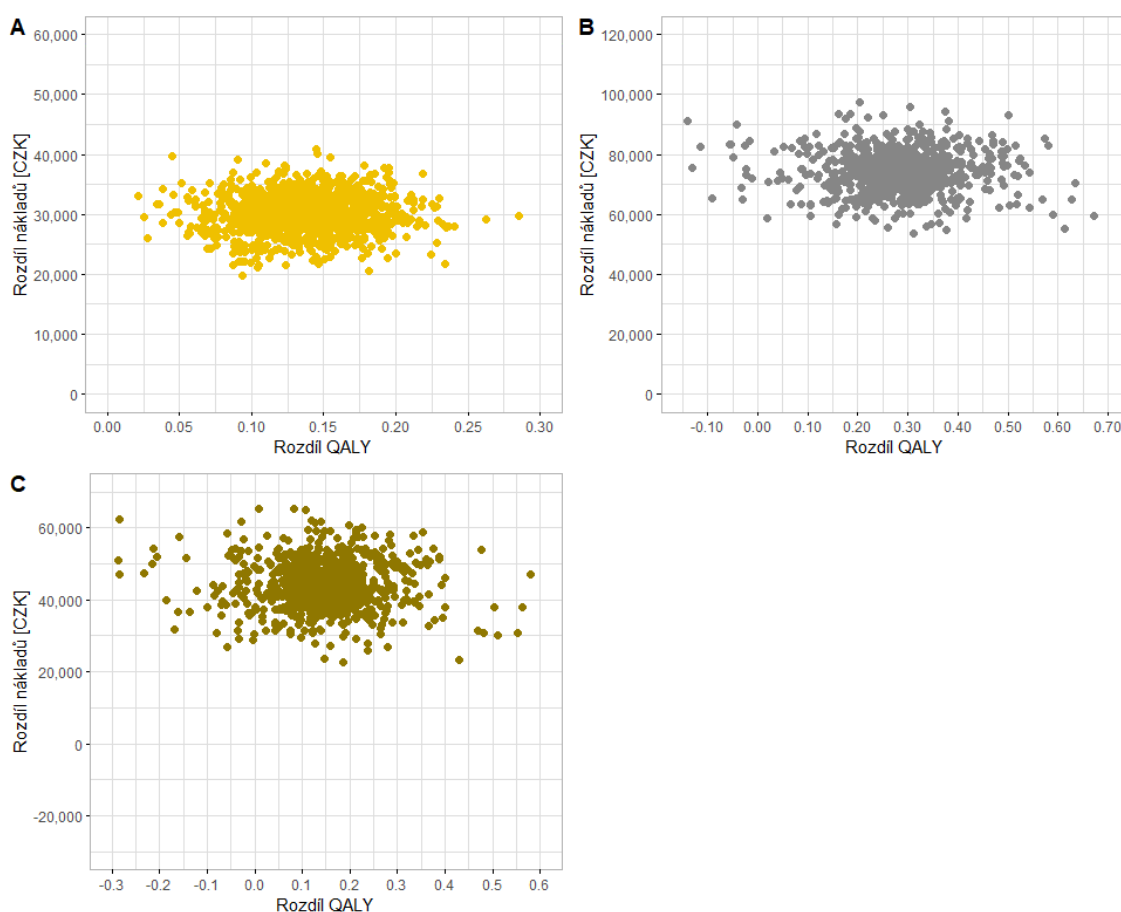
Probabilistická analýza citlivosti, kdy měníme vstupní parametry nám v případě srovnání operace bypassu s PTA a operace bypassu s PTA/S potvrdila výsledky základního scénáře. Naproti tomu u srovnání PTA/S a PTA se ukazuje, že výsledky základního scénáře jsou spojeny s vysokou mírou nejistoty, kdy část výsledných iterací se nachází v levém horním kvadrantu.



Obrázek 4-18: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA/S a operace bypassu

Stejně jako u hodnocení výsledků předchozích simulací, byl i zde hodnocen vliv použití různého pseudonáhodného čísla při simulacích. Výsledky z 1 000 iterací jsou zobrazeny na následujícím obrázku (Obrázek 4-19), kde část A je pro výsledky porovnání PTA/S s PTA, část B pro porovnání operace bypassu s PTA a poslední část C je pro porovnání operace bypassu s PTA/S ().

Můžeme vidět, že iterace pro porovnání PTA s PTA/S se nacházejí všechny ve stejné kvadrantu (pravý horní kvadrant), takže v tomto případě pseudonáhodné číslo nemělo vliv na změnu kvadrantu. U porovnání operace bypassu s PTA a PTA/S můžeme vidět, že použití pseudonáhodného čísla mělo vliv na výsledky hodnocení, protože se část výsledných hodnot z iterací nachází v levém horním kvadrantu.



Obrázek 4-19: Probabilistická analýza citlivosti při použití různých pseudonáhodných čísel; část A zobrazuje výsledky pro srovnání PTA a PTA/S, část B PTA a operace bypassu; část C srovnání PTA/S a operace bypassu

4.3.3 Shrnutí výsledků hodnocení intervenční terapie

Výsledky hodnocení nákladové efektivity ukazují, že nejlevnější a nejméně efektivní strategií je endovaskulární léčba pomocí PTA. Jak PTA/S, tak operace bypassu jsou nákladnější, ale zároveň efektivnější strategií. Výsledné hodnoty ICER jsou pod uvažovanou hranicí WTP 1,2 milionu Kč za QALY. Podobné výsledky, byly zjištěny i při analýze pacientů s IC a CLI zvláště.

Největší přínos operace bypassu je v dlouhodobých efektech. Pokud je předpoklad krátkého dožití pacienta po operaci bypassu, tak by strategie operace bypassu nebyla nákladově efektivní, protože v kratším časovém horizontu můžeme očekávat srovnatelné výsledky s endovaskulárními intervencemi, které jsou méně nákladné.

Probabilistická analýza citlivosti v případě srovnání PTA a operace bypassu a PTA/S a operace bypassu potvrdila výsledky základního scénáře. U srovnání PTA a PTA/S jsou výsledky velmi heterogenní a závěry základního scénáře jsou tak spojeny s velkou nejistotou.

5 Diskuse

V rámci dizertační práce byl vytvořen model onemocnění ICHDK. Cílem bylo vytvořit model dostatečně komplexní, aby se s ním mohlo řešit celé spektrum výzkumných otázek najednou a nebylo potřeba pro jednotlivé výzkumné otázky vytvářet individuální (často nekompatibilní) modely. Metodologicky dobře provedené hodnocení nám může přinést hodnotnou informaci při porozumění o nákladech a výstupech různých technologií [100]. Různé doporučené postupy pro výběr diagnostických a terapeutických postupů testů nejsou v současné době jednotné. V mnoha případech je výběr mezi technologiemi určen primárně dle lékařovy preference nebo dle lokální dostupnosti technologie [101]. Schopnost předpovídat, zda (nakolik) bude pacient profitovat z léčby, může podpořit lékařovo rozhodnutí pro individualizovanou léčbu. Zlepšení může nastat skrze klinické výstupy nebo například i díky snížení zbytečného vystavení rentgenovému záření nebo jiných nežádoucích účinků. Mimo sledování klinických a patientských výstupů je nutné hodnotit i ekonomickou stránku doporučovaných intervencí.

V praxi se běžně provádí „kusé“ hodnocení a porovnávají se očekávané náklady a přínosy v izolovaném bodu diagnosticko-terapeutického procesu [7]. Ačkoliv je tento hojně využívaný přístup možný a byl využit u mnoha rozhodnutí, má svá omezení:

- přijetí intervence při hodnocení v izolovaném místě diagnosticko-terapeutického procesu podpoří přijetí intervence i v jiných částech léčebné cesty;
- existuje velká variabilita mezi jednotlivými modely;
- existuje velká variabilita v předpokladech, které jednotlivé modely považují za důležité.

Zde použité **modelování celého onemocnění** se od běžného přístupu odlišuje v širším pohledu na problematiku rozhodovacího problému a schopností vyhodnocovat intervence napříč celým diagnosticko-terapeutickým procesem pomocí jednoho matematického aparátu [7]. Tyto modely tak mají potenciál poskytovat jednotný rámec pro řešení širokého spektra rozhodovacích problémů a zajišťují, že všechna hodnocení budou dělána na základě jednotné sady metod, předpokladů a zdrojových dat [7,17,22].

Model může být také využit pro hodnocení sekvence intervencí a interakcí mezi nimi napříč různými částmi diagnosticko-terapeutického procesu. Takový model také umožní jednodušší zakomponování nových důkazů do hodnocení [17].

Metodologický rámec modelování celého onemocnění je robustní a efektivní metoda pro modelování vícenásobných změn v nastavení systému za použití jednotného a validovaného matematického aparátu [16]. Autoři [16] vyzdvihli flexibilitu a vhodnost metodologického rámce „modelování celého onemocnění“ při hodnocení takových změn

v nastavení systému péče, které budou mít dlouhodobý vliv. Jakmile je model vytvořen, hodnocení dalších intervencí si vyžádá mnohonásobně méně času než tvorba nového „kusého“ modelu. Ačkoliv má tento přístup k modelování své nezpochybnitelné výhody, počáteční tvorba modelu vyžaduje nemalé investice času a lidských zdrojů [19]. „Model celého onemocnění“ tak má největší přínos v případech, kdy:

- je požadováno porovnání více intervencí najednou;
- technologie jsou rychle inovovány;
- velké množství intervencí nebylo hodnoceno;
- je předpoklad vlivu předchozích i následných výstupů ostatních intervencí na výsledné rozhodnutí.

Pro ischemickou chorobu dolních končetin jako jedno z velice častých kardiovaskulárních onemocnění se tvorba komplexního modelu, který bude zachycovat vývoj celého onemocnění namísto kusého hodnocení v jedné jeho části, jeví jako vhodné. ICHDK je způsobena převážně aterosklerotickým postižením cévy; jedná se o onemocnění, které zasahuje významnou část populace a má i velké dopady na zdraví konkrétních pacientů i na celé zdravotnické systémy. Při diagnostice a léčbě pacientů s ICHDK se navíc používá široké spektrum diagnostických a terapeutických metod.

Vytvořený model je popsán v metodologické části práce. Model byl vytvářen dle nejnovějších doporučených postupů vydávaných uznávanými odbornými společnostmi ESC/ESVC a AHAACC a na podkladě odborné literatury. Před vytvořením modelu byla provedena analýza současného stavu využití modelů v hodnocení diagnostických a terapeutických intervencí u ICHDK.

Nákladové analýzy diagnostických modalit se v některých případech zaměřují na bezprostřední a krátkodobé výsledky a poskytují informace o nákladech na správnou diagnózu. Je však důležité uvést, že stejně tak jsou důležité i dlouhodobé dopady. Také u diagnostických technologií je vhodné analyzovat jejich vliv na celý léčebný proces, morbiditu, mortalitu, jiné klinické výstupy a (dlouhodobé) náklady [7,17,22].

Na základě studia literatury lze říci, že modely byly nejčastěji specificky zaměřené na řešení konkrétních výzkumných otázek. Pokud byl model využit pro větší spektrum výzkumných otázek, byl nejčastěji upravován již publikovaný model pro potřeby řešení konkrétní výzkumné otázky. Upravování modelu pro řešení více výzkumných otázek využívala hlavně Visserová a kol. [47,49,50]. U použitého modelu ze studie de Vriese [48] však byla Visserová spoluautorkou. Studie de Vriese a kol. [48] byla zaměřena na hodnocení terapie cvičením a hodnocení endovaskulární terapie u pacientů s IC. Visserové a kol. tento model ve svých studiích upravili a použili pro hodnocení převážně diagnostických modalit. Vedle toho hodnotili i kombinace diagnostických a terapeutických metod.

Většina ostatních autorů používali vlastní modely. Při hodnocení efektivity screeningu pomocí ABI a při hodnocení diagnostických metod autoři nejčastěji použili techniku rozhodovacích stromů, Markovových modelů, nebo jejich kombinaci. Pro hodnocení nákladové efektivity terapie používali autoři nejvíce Markovovy modely. Dvě studie [54,62] použily pro tvorbu modelu odlišný přístup, a to modelování pomocí DES.

Tento postup byl využit i pro tvorbu modelu v rámci této dizertační práce. Protože cílem tvorby modelu bylo co nejlépe zachytit vývoj onemocnění ICHDK a provádět simulace za účelem získání dat pro rozhodnutí širokého spektra výzkumných otázek, byla namísto jinými autory používaných Markovových modelů nebo rozhodovacích stromů vybrána výrazně jemnější modelovací technika DES. Tím se vytvořený model liší oproti většině jiných publikovaných modelů.

Výhodou použití techniky modelování DES je lepší simulace výskytu uvažovaných událostí. Čas výskytu události není simulován s určitou pravděpodobností pro daný cyklus (jako u Markovových modelů), ale je simulován čas do výskytu simulované události, který je určen na základě předpokládaného rozdělení pravděpodobnosti.

Z těchto důvodů jsou modely DES náročnější na tvorbu, ale díky simulaci jednotlivých pacientů s jedinečnými charakteristikami tak můžeme lépe zachytit vývoj onemocnění a postup (každého) pacienta modelovou strukturou.

Model byl vytvořen v programovém prostředí jazyka R, které díky svým funkcím umožňuje vytvářet komplexní modely, které mohou být přizpůsobeny konkrétním potřebám, a nejsme omezeni možnými funkcemi tvorby a zpracování výsledků simulací jako u jiných komerčních programů (přímo specificky zaměřené na modelování nákladové efektivity). Výhodou použití programu R je, že se jedná o open source program; kdokoli si tedy může program stáhnout a vytvořený skript upravit dle svých potřeb. Skript vytvořeného modelu není z důvodu svého rozsahu přílohou této práce; jedná se o více jak 1 800 řádků kódu a na tento skript jsou navázány další skripty pro zpracování a prezentaci výsledků simulací. Autor dizertační práce na vyžádání vytvořený skript zpřístupní a jak bude dále uvedeno v diskuzi, jako možné rozšíření práce se uvažuje o propojení vytvořeného skriptu s excelovským souborem, který by usnadnil změnu nastavení modelu (bez nutnosti pokročilé znalosti programovacího jazyka R). Tento excelovský soubor spolu se skriptem bude veřejně dostupný na webových stránkách fakulty i výzkumné skupiny CzechHTA.

Předložený model zachycuje onemocnění ICHDK od asymptomatického stavu až po projevy IC, CLI, amputace a úmrtí pacienta. V asymptomatickém stavu je simulován možný záchyt pacientů pomocí ABI, u symptomatických projevů je pro IC simulována možnost terapie cvičením, a při přetrvávajících potížích a výskytu CLI diagnostika pomocí zobrazovacích metod a intervenční terapie. Cílem tvorby tohoto co nejkompaktnějšího modelu bylo naplnění cíle dizertační práce, aby vytvořený model byl využitelný pro řešení širokého spektra rozhodovacích problémů. Vytvořený model byl

využit pro řešení tří různých výzkumných otázek zaměřených na hodnocení nákladové efektivity zdravotnických technologií.

Nejprve bylo provedeno hodnocení screeningového vyšetření pomocí ABI u asymptomatických pacientů. Ukázalo se, že strategie se screeningovým vyšetřením je nákladnější oproti strategii bez screeningového vyšetření (při 3% diskontní míře jsou náklady 174 010 CZK vs. 70 177 CZK), ale zároveň efektivnější strategií (při 3% diskontní míře 14,73 QALY vs. 14,47 QALY). Závěry z tohoto základního scénáře můžeme považovat za robustní, protože provedené probabilistické analýzy citlivosti potvrdily závěry základního scénáře. Dále bylo zjištěno, že screeningové vyšetření má pozitivní vliv na přežití pacientů, což se projevilo právě větší efektivitou strategie se screeningem. Výsledky simulací naznačují, že screeningové vyšetření by mělo být rutinní součástí vyšetření praktických lékařů, jak doporučují odborné společnosti ESC/ESCV a AHA/ACC.

V další části bylo provedeno hodnocení diagnostických modalit pro diagnostiku symptomatických pacientů před intervenčním zákrokem. V hodnocení byla uvažována diagnostika pomocí duplexní ultrasonografie, angiografie pomocí CTA, angiografického vyšetření pomocí MRA a klasického angiografického vyšetření. V základním scénáři byly všechny modalitativy porovnány s nejlevnější variantou, tj. vyšetřením pomocí DUS (jehož náklady jsou 265 571 CZK), nákladově efektivní. Tím rozumíme, že byly pod hranicí WTP doporučovanou SÚKL. Nejdražší, ale zároveň nejefektivnější diagnostickou modalitou bylo angiografické vyšetření. Nejnižší hodnotu ICER mělo vyšetření pomocí CT (62 675 CZK za QALY), hodnoty ICER pro MRA a DSA byly srovnatelné (860 031 CZK za QALY a 855 563 CZK za QALY). Při porovnání CTA (průměrné celoživotní náklady 266 210 CZK) s dražšími modalitami MRA (275 568 CZK) a DSA (282 365 CZK) bylo zjištěno, že DSA není v porovnání s CTA nákladově efektivní (ICER = 2 006 755 CZK za QALY), a MRA mělo podobné výsledky jako při srovnání s DUS (849 077 CZK za QALY). Dle výsledků základního scénáře tak můžeme říci, že vyšetření pomocí CTA se zdá být nejlepší variantou, jelikož je spojeno s dobrou efektivitou za přijatelné náklady a jeho hodnota ICER je na nízké úrovni.

Robustnost výsledků byla i v tomto případě hodnocena pomocí probabilistické analýzy citlivosti. V tomto případě nejsou závěry z probabilistické analýzy tak jednoznačné jako v případě screeningového vyšetření. Výsledné hodnoty při simulaci 1000 iterací se nacházely ve většině případů ve všech kvadrantech nákladové efektivity. V porovnání s DUS dosahovaly diagnostické modalitativy CTA a DSA lepších výsledků než MRA, kdy jsme u obou modalit mohli přibližně 60-65 % iterací považovat za nákladově efektivní (nacházely se buď v pravém horním, nebo pravém dolním kvadrantu nákladové efektivity). Avšak zde musíme zdůraznit, že u CTA bylo dosaženo této úrovně již při WTP 1 000 000 CZK za QALY, naproti tomu u DSA až okolo hranice 1 500 000 CZK za QALY.

Velkou nejistotu spojenou s naším rozhodnutím jsme mohli pozorovat i při hodnocení vlivu použitého pseudonáhodného čísla. I zde byla velká variabilita výsledků. Variabilita v probabilistické analýze citlivosti byla dle našich závěrů způsobena zejména nasimulováním hodnoty senzitivity pro dané diagnostické modalit. Proto byla spočtena také deterministická dvoucestná analýza citlivosti, která nám ukázala, jaké kombinace senzitivity diagnostických modalit CTA, MRA a DSA spadají v porovnání s DUS do kterého kvadrantu nákladové efektivity.

V neposlední řadě je důležité zmínit, že v případě, že by diagnostické vyšetření pomocí DSA bylo prováděno spolu s následným endovaskulárním zákrokem, stává se nákladově efektivní strategií. Již při 25% spojení diagnostického vyšetření rovnou s provedením endovaskulárního zákroku se hodnota DSA ve srovnání s CTA dostává pod uvažovanou hranici WTP.

Poslední výzkumnou otázkou, která byla pomocí vytvořeného modelu řešena, bylo porovnání endovaskulární terapie pomocí PPTA nebo PTA/S a operace bypassu. Při ekonomickém porovnání je intervence PTA nejméně nákladnou intervencí, ale poskytuje nejmenší efekty. Naproti tomu operace bypassu je sice nejdražší, ale nejvíce efektivnější intervencí. Přínosy, jak ekonomické, tak na straně outcomů, se nejvíce projeví u delších lézí, kde dle odborné literatury je preferovaná operace bypassu. Na druhou stranu je potřeba říci, že ne všichni pacienti jsou vhodní pro operaci bypassu, a u takových případů přináší endovaskulární techniky dobré výsledky.

Dle kumulativních odhadů efektů je vidět, že se přínosy bypassu nejvíce projeví až s delším časovým horizontem, a to díky lepší primární, případně sekundární průchodnosti. U pacientů s krátkou očekávanou délkou života se tedy nemusí výhody operačního řešení pomocí bypassu projevit. V těchto případech přináší endovaskulární léčba srovnatelné výsledky s nižšími náklady i s nižším zatížením intervence na pacienta. To uvádí i Bradbury a kol. [54], který doporučuje u pacientů, kteří se pravděpodobně nedožijí více jak 2 let od provedení intervence, použít endovaskulární techniky.

D'Othée a kol. [102] právě uvádí, že v případě překrytí indikací endovaskulárních technik a operace bypassu je vhodné volit endovaskulární techniky (přestože jak sám autor uvádí, v efektivitě se endovaskulární techniky nevyrovnají operaci bypassu).

Výsledky simulací tedy potvrzují závěry uváděné v odborné literatuře. Protože jak PTA/S, tak i operace bypassu mají hodnoty ICER pod uvažovanou hranicí WTP, jsou vhodnými alternativami k PTA. Přístup k rozhodnutí o vhodném postupu léčby by tak měl být založen na klinických zkušenostech lékaře, charakteristice postižení dolní končetiny, přání pacienta a v neposlední řadě i na možných ekonomických dopadech. Ekonomické dopady nejen intervenčních terapií by měli být dány do souvislostí s doporučenými postupy, aby lékaři mohli pro pacienty volit vhodnou léčbu nejen z klinického hlediska, ale i z hlediska patientských přínosů (v kvalitě života, resp. QALY) a také výše zmíněných nákladů.

5.1 Srovnání s publikovanými modely hodnotící screeningové vyšetření

Diagnóza ICHDK je u asymptomatických pacientů často stanovena na základě měření ABI. Hirsch a kol. [103] uvádějí, že lékaři, kteří k záchytu pacientů s ICHDK využívají anamnestické údaje o IC, pravděpodobně nezachytí 85-90 % pacientů s ICHDK. Johnston a kol. [104] zmiňuje, že nízké hodnoty ABI jsou běžně spojeny s vyšším rizikem infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a jiných kardiovaskulárních příhod a méně s funkčním hodnocením pacienta.

Stejně jiné modely zaměřené na hodnocení screeningu ICHDK pomocí ABI [44,45,105] byly primárně zaměřeny na hodnocení vlivu jiných kardiovaskulárních příhod. Z těchto důvodů byl zde vytvořený model ICHDK použitý na hodnocení screeningu pomocí ABI se zaměřením na končetinové symptomy onemocnění. V porovnání s jinými modely zachycuje tento vytvořený model onemocnění ICHDK od asymptomatického stavu po stav intermitentních klaudikací, kritické končetinové ischemie amputace končetiny či smrti pacienta. V literatuře nebyla nalezena ani žádná jiná studie používající DES pro hodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření.

Vyšší stupně postižení ICHDK jsou spojeny s větším funkčním postižením pacienta, zejména pokud se jedná o činnosti fyzické aktivity [36]. McDermot a kol. [36] zjistili, že pacienti s nízkými hodnotami ABI mají signifikantně větší snížení fyzické aktivity (zejména chůze). Pacienti s hodnotou ABI 0,5 měli 13krát větší pravděpodobnost, že po dvou letech nebudou moci chodit déle než 6 minut. Pokles fyzické aktivity není pozorovatelný jenom u pacientů s nízkými hodnotami ABI, ale i asymptomatictí pacienti mají v porovnání se zdravou populací signifikantně nižší pohyblivost [36,106].

V literatuře byly nalezeny tři modely hodnotící nákladovou efektivitu screeningového vyšetření. Bližší popis jednotlivých modelů je uveden v teoretické části dizertační práce. Výsledné hodnoty QALY získané ze simulací v této dizertační práci jsou srovnatelné s výsledky Vaidya a kol. [26], kdy jsou nižší hodnoty dány pravděpodobně simulací věkové kohorty 55 let ve studii Vaidya a kol. [105]. Výsledky hodnocení nákladové efektivity se liší od výsledků získaných v této práci. Vaidya a kol. [105] totiž určil strategii screeningu jako levnější a efektivnější intervenci.

Naproti tomu Itoga a kol. [45] a Lindholt a Sogaard [30] dospěli ke stejným závěrům jako tato dizertační práce. Strategie screeningu je nákladnější, ale přináší více efektu. V obou studiích, stejně jak v této práci, jsou výsledné hodnoty ICER pod uvažovanými hodnotami WTP.

5.2 Srovnání s publikovanými modely hodnotící diagnostické modalit

Oproti studiím hodnotící screeningové vyšetření bylo nalezeno více studií zaměřujících se na hodnocení nákladové efektivity diagnostických modalit. Yin a kol. [46] porovnával MRA s DSA, kde diagnostika pomocí MRA bylo nákladnější strategií což je v rozporu se závěry této práce. Tento fakt je, ale způsoben zejména datem provedení studie (1995), dalším důvodem by mohl být kratší časový horizont hodnocení (2 roky).

Jak již bylo zmíněno, tak autorka Visserová publikovala několik studií [47,49,50] zaměřených na hodnocení diagnostických modalit.

Podobně jako tato studie hodnotila nákladovou efektivitu v celoživotním horizontu pro modalitu MRA, DSA a DUS [47]. Oproti nastavení této práce analyzovala náklady z celospolečenské perspektivy. Srovnatelně se závěry této práce určila modalitu DSA jako nejvíce efektivní a DUS jako nejméně efektivní. Oproti závěrům této práce MRA byla v této studii méně nákladnější než DUS, což může být způsobeno i odlišnou uvažovanou perspektivou hodnocení a odlišným financováním zdravotnictví.

Druhá studie [50] autorky Visserové je jí hůře porovnatelná s výsledky této práce, protože zde autorka stejné hodnocené diagnostické modalit kombinovala s možným způsobem léčby². Ovšem můžeme zmínit, že strategie s DSA (v kombinaci s PTA, PTA/S nebo cvičením) je spojena s největším efektem.

Collins a kol. [51] ve své studii srovnávající MRA, DUS a v dlouhodobém horizontu i CTA zjistil, že v krátkodobém horizontu je nejlevnější strategií MRA, avšak v dlouhodobém (jedná se, ale rok) pak DUS. Závěry z dlouhodobého hodnocení jsou tak ve shodě s touto prací, kde DUS byla určeno jako nejméně nákladná diagnostická modalita. Podobné závěry, co se týká nákladů publikoval ve své studii srovnávající DUS a DSA (a jejich kombinace). Stejně tak jako tato práce určil DSA jako nákladnější, ale i nejefektivnější strategii.

5.3 Srovnání s publikovanými modely hodnotící terapeutické intervence

Nejvíce studií (celkem 13) bylo zaměřeno na hodnocení intervenční terapie. Nolan a kol. [53] v své práci rozlišovali léze na končetině dle klasifikace TASC II, ale pro léze TASC B byla nejvýhodnější strategie PTA/S a pro léze TASC C operace bypassu. To se odlišuje od závěrů této práce, kdy byla operace bypassu nejvíce efektivní jak pro pacienty s IC,

² To bylo provedeno i v první studii, ale zde jsou výsledky prezentovány hlavně pro různé kombinace diagnostických modalit a terapeutických intervencí.

tak CLI. Ale je nutné upozornit, že se klasifikace postižení v této práci řídila klasifikací dle Fontaina.

Rozdílné výsledky oproti této práci publikovala autorka Simpson a kol. [54] ve své studii použila stejně jako tato práce DES. Na rozdíl od této práce se zaměřovala pouze na hodnocení intervencí. Odlišně od závěrů této práce určila PTA s léky na povrchu jako nejlepší strategii, která byla u populace pacientů s IC i CLI určena jako dominantní strategie. Rozdílné výsledky mohou být způsobeny, že tato dizertační práce nerozlišovala různé možnosti provedení PTA a PTA/S. Hodnocení různých druhů endovaskulárních zdravotnických prostředků je možné budoucí rozšíření této práce. Podobně jako Simpson a kol. [54] i Katsanos a kol. [57] porovnával různé možnosti provedení endovaskulárních technik. Jak již bylo uvedeno, protože tato práce v hodnocení intervencí nerozlišovala typ endovaskulárního zařízení, tak jsou výsledky těžko porovnatelné.

Hunink a kol. [61], která porovnávala PTA s operací bypassu u pacientů s IC zjistila, že PTA jako prvotní intervence je efektivnější než operace bypassu jako prvotní intervence. Tyto závěry se odlišují od závěrů této práce. U pacientů s CLI byla operace byla určena jako intervence s nejvyššími přínosy, což je ve shodě se závěry této práce. Důležité při interpretaci těchto výsledků je, že ve studii Hunink a kol. [61] byly hodnoceny i kombinace intervencí, což nebylo cílem hodnocení v této práci.

Kearns a Thomas [62] taktéž využívající DES, hodnotili různé provedení endovaskulárních intervencí. PTA bylo stejně jako v této práci určena jako intervence s nejnižšími náklady a nejmenšími přínosy (mimo hodnocení použití specifického stentu - BioMimics 3D stentu).

Ostatní autoři [48,56,59] hodnotili jiné léčebné postupy nebo kombinace léčebných postupů jako je léčba cvičením. Přestože vytvořený model umožňuje hodnocení i léčby cvičením, tak ve stanovených výzkumných otázkách této práce nebyla tato intervence hodnocena zvlášť.

5.4 Limitace a perspektivy práce

Je důležité zmínit, že uvedené výsledky jsou platné pro femoro-popliteální segment. V jiných segmentech dolní končetiny se výsledné závěry mohou lišit. Avšak úprava modelu pro řešení výzkumných otázek i pro jiné oblasti dolní končetiny není složitá. Jedná se zejména o úpravu hodnot simulující efektivitu diagnostických modalit a terapií. V případě diagnostických modalit by se jednalo o úpravu senzitivity jednotlivých srovnávaných modalit a v případě intervencí by se jednalo zejména o úpravu hodnot technického úspěchu, mortality, morbidit a průchodnosti.

Rozšířením modelu může být simulace výskytu jiných kardiovaskulárních událostí. Vyšší mortalita pacientů s ICHDK je v modelu zachycena, kdy pacienti s tímto onemocněním mají simulované nižší hodnoty přežití (v závislosti na stupni postižení), ale model

nesimuluje výskyt události jako je infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, kdy pacient přežije a je léčen. Toto může způsobovat mírné zkreslení, ale jedná se zejména u simulace nákladové efektivity screeningového vyšetření. Kde by výsledky pro screeningové vyšetření pomocí ABI mohli být ještě více příznivé, protože je předpoklad, že pacienti s podchyceným onemocněním ICHDK budou mít menší četnost výskytu těchto událostí, protože jsou léčeni.

U porovnání diagnostických a terapeutických intervencí zkreslení nebude mít vliv. Ani jiní autoři [50,50,51,54,61,62] v rámci tvorby modelů pro hodnocení nákladové efektivity výskyt kardiovaskulárních událostí nesimulovali. Je to z důvodu že v těchto modelech jsou většinou simulováni symptomatictí pacienti, u kterých se předpokládá, že jsou léčeni pro snížení rizikových faktorů a zobrazovací diagnostické metody mají vliv na rozhodnutí o typu léčby a nemají vliv na výskyt těchto událostí. Stejně tak intervenční léčba má vliv především na končetinové symptomy, a ne na výskyt kardiovaskulárních událostí. Přestože některé intervence jsou spojeny s vyšší mortalitou či morbiditou. Tento vliv je ale v modelu simulován. Pro zpřesnění simulace morbidity a mortality spojené s intervenční terapií by bylo vhodné simulovat konkrétní možné nežádoucí události spojené s těmito výkony. V modelu konkrétní typ není simulován a morbidita má zejména vliv na určení velikosti nákladů.

Limitací může být taktéž využití randomizovaných kontrolovaných studií pro nastavení parametrů modelu. Může se stát, že efektivita uvažovaných diagnostických i terapeutických modalit může být v reálné praxi nižší. Tato limitace je částečně řešena díky možnostem DES, kdy jsou pro každého pacienta simulovány individuální výsledky z diagnostických a terapeutických modalit, a taktéž provedením analýzy citlivosti, nám dává informace o robustnosti našich výsledků a z nich plynoucích závěrů.

Model je možné využít i pro potřeby early-stage HTA, kdy podobně jako autoři Visserová a kol. [49] a Muradin a Hunik [55] pomocí simulace zjišťovali jako minimální hodnoty senzitivity a nákladů v případě nového diagnostického přístroje musí přístroj dosahovat a u nového zařízení pro endovaskulární terapii jaké účinnosti ve smyslu dosažení průchodnosti a nákladů musí toto zařízení dosahovat. Protože se pro toto hodnocení použije jednotná metodologická báze, která je, jak bylo prokázáno využitelná pro hodnocení již používaných diagnostických a intervenčních postupů, tak je předpoklad, že získáme relevantní informace pro možné zavedení nové technologie do praxe již před dokončením fáze vývoje.

Řešení výzkumných otázek, pomocí kterého bylo prokázáno, že jeden vytvořený model lze aplikovat na různé spektrum rozhodovacích problémů bylo prováděno pomocí kohortní simulace. Vždy byly simulováni pacienti jedné věkové kohorty s individuálními charakteristikami. To bylo primárně z důvodů lepší porovnatelnosti výsledků simulací s výsledky simulací jiných autorů. Kdy většina autorů využila právě kohortní simulaci. To bylo dáno i častým využitím Markovových modelů. Přestože při řešení výzkumných

otázek byl využitý stejný přístup, tak model umožňuje simulovat i kohortu pacientů, kde každému pacientovi je simulován různý věk. To bylo docíleno použitím modelovací techniky DES.

Limitací použití přístupu DES a tvorby modelu zachycující onemocnění v co nejširším záběru je, že provedení simulací může být náročnější na výpočetní techniku. Délka simulace zejména velkých populací může zabrat i několik minut a při simulaci velké populace v probabilistické analýze citlivosti s velkým počtem iterací se můžeme dostat až k hodinám času simulace. Tuto limitaci je možné částečně odstranit paralelní simulací na více zařízení nebo využitím paralelních simulací na jednom počítači.

Dlouhý výpočetní čas je způsoben i simulací dlouhodobého horizontu a taktéž většího množství patientských charakteristik. To je, ale vykompenzováno možností simulace variability efektů diagnostických a terapeutických modalit. Na základě výsledků simulace, tak lze hodnotit náklady, efekty a jiné výstupy i pro různé subpopulace pacientů a není nutnost opětovné simulace pro různé charakteristiky pacientů.

Budoucí výzkum v oblasti této dizertační práce by mohl být zaměřen na vytvoření uživatelského rozhraní pro změnu nastavení modelu. Vytvořený model v programovém prostředí R je možno jednoduše upravit i za pomoci úpravy vytvořených skriptů, ale to vyžaduje od uživatele znalosti programovacího jazyka R. A taktéž bližší seznámení se s přesnou logikou příkazů a scriptů. Rozšíření propojení např. s excelovským souborem, který by umožňoval měnit vstupní parametry (hodnoty simulovaných rozdělení pravděpodobnosti) by poté umožnil pouhé spuštění scriptů v programu R (který je volně dostupný) a generaci výstupů. Jinou možností je vytvoření grafického rozhraní přímo v programovém prostředí R, kde za pomoci rozšiřujícího balíčku „shiny“ je možné dělat i uživatelské aplikace. Tento balíček je určen primárně pro tvorbu aplikací na jednodušší analýzu dat, ale je možné jej využít i pro tyto potřeby. Zde je limitací velká časová náročnost tvorby. V tom případě by byla náročnější i následná údržba této aplikace.

Pro další využití modelu i v budoucnosti je vhodné model v pravidelných intervalech aktualizovat. S publikováním nových studií, inovací postupů a používaných zdravotnických přístrojů se mohou měnit i doporučení odborných společností a je vhodné, aby model co nejvěrněji zachycoval nejnovější poznání.

6 Závěr

Cíl dizertační práce byl naplněn vytvořením modelu zachycujícím onemocnění ICHDK od asymptomatického stádia až po stádia projevů končetinových symptomů, amputace končetiny a smrti pacienta. Pro zachycení velké variability možných dopadů tohoto onemocnění na pacienty a dopadů použitých diagnostických a terapeutických intervencí byla zvolena modelovací technika discrete event simulací. Struktura a logika vytvořeného modelu je podrobně popsána v kapitole metody.

Pro otestování, zda je vytvořený model komplexní pro řešení širokého spektra rozhodovacích problémů byly stanoven tři výzkumné otázky zaměřené na hodnocení nákladové efektivity (i) screeningového vyšetření u asymptomatických pacientů, (ii) nákladové efektivity různých diagnostických modalit u pacientů se symptomy IC a CLI a indikované k intervenční terapii a (iii) nákladové efektivity endovaskulárních intervencí PTA a PTA/S a operace bypassu u symptomatických pacientů.

Při porovnání screeningového vyšetření asymptomatických pacientů pomocí měření ABI byl screening určen jako nákladově efektivní strategie v porovnání strategie bez screeningového vyšetření. Kde screeningové vyšetření bylo nákladnější a efektivnější strategií a výsledná hodnota ICER 389 738 Kč za QALY je pod uvažovanou hranicí WTP 1,2 milionů Kč za QALY.

Při porovnání diagnostických modalit bylo vyšetření pomocí DUS určena jako modalita s nejnižšími náklady a modalita DSA s nejvyššími náklady. Avšak DUS generoval nejméně efektů a DSA nejvíce efektů. Z pohledu nákladové efektivity se jako nejlepší strategie jeví vyšetření pomocí CTA, která má nejlepší výsledky analýzy nákladové efektivity. Výsledky hodnocení nákladové efektivity diagnostických modalit jsou spojeny s velkou mírou nejistoty, která byla analyzovaná pomocí probabilistické analýzy citlivosti. Výsledné hodnoty nákladové efektivity závisí zejména na uvažované hodnotě senzitivity diagnostických modalit.

Při srovnání intervenční terapie byl model využit pro porovnání PTA, PTA/S a operace bypassu u pacientů s projevy IC a CLI. Endovaskulární technika PTA je spojena s nejnižšími náklady, ale také s nejmenšími přínosy, naproti tomu operace bypassu je nejvíce nákladnou intervencí, ale přináší nejvíce efektů. Tyto závěry jsou platné jako pro kohortu pacientů s IC a CLI, tak pro hodnocení pacientů jen s IC nebo CLI. I zde jsou výsledky spojeny s nejistotou ohledně našich závěrů, zejména při porovnání PTA a PTA/S. Kde v probabilistické analýze citlivosti bylo zjištěno, že v některých případech je PTA dominantní intervencí nad PTA/S což se odlišovalo od závěrů základního scénáře.

Modelovací technika DES se jeví jako vhodná pro tvorbu modelů onemocnění. Díky simulaci jednotlivých pacientů s individuálními charakteristikami je tento přístup vhodný i pro simulaci různých scénářů. Protože model simuluje vývoj onemocnění

od asymptomatického stavu až po smrt pacienta je možné provádět hodnocení v dlouhodobém horizontu a zachytit tak všechny možné dopady hodnocených technologií. Je tak vytvořena jednotná metodologická báze, která umožní řešení různých rozhodovacích problémů. Vytvořený model byl otestován, že je komplexní pro řešení širokého spektra výzkumných otázek a je možné ho využít i pro další hodnocení, například porovnání endovaskulární terapie a terapie cvičením u pacientů s IC či při úpravě vstupních dat i pro porovnání různých možností provedení endovaskulárních technik PTA a PTA/S.

Seznam použité literatury

1. Aboyans, V.; Ricco, J.-B.; Bartelink, M.-L.E.L.; Björck, M.; Brodmann, M.; Cohnert, T.; Collet, J.-P.; Czerny, M.; De Carlo, M.; Debus, S.; et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in Collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *European Heart Journal* **2018**, *39*, 763–816, doi:10.1093/eurheartj/ehx095.
2. Gerhard-Herman, M.D.; Gornik, H.L.; Barrett, C.; Barshes, N.R.; Corriere, M.A.; Drachman, D.E.; Fleisher, L.A.; Fowkes, F.G.R.; Hamburg, N.M.; Kinlay, S.; et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the Management of Patients With Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2017**, *135*, doi:10.1161/CIR.0000000000000470.
3. Fowkes, F.G.R.; Aboyans, V.; Fowkes, F.J.I.; McDermott, M.M.; Sampson, U.K.A.; Criqui, M.H. Peripheral Artery Disease: Epidemiology and Global Perspectives. *Nat Rev Cardiol* **2017**, *14*, 156–170, doi:10.1038/nrcardio.2016.179.
4. Cooper, K.; Davies, R.; Roderick, P.; Chase, D.; Raftery, J. The Development of a Simulation Model of the Treatment of Coronary Heart Disease. *Health Care Management Science* **2002**, *5*, 259–267, doi:10.1023/A:1020378022303.
5. Unal, B.; Capewell, S.; Critchley, J.A. Coronary Heart Disease Policy Models: A Systematic Review. *BMC Public Health* **2006**, *6*, 213, doi:10.1186/1471-2458-6-213.
6. Tarricone, R.; Boscolo, P.R.; Armeni, P. What Type of Clinical Evidence Is Needed to Assess Medical Devices? *Eur Respir Rev* **2016**, *25*, 259–265, doi:10.1183/16000617.0016-2016.
7. Tappenden, P.; Chilcott, J.; Brennan, A.; Squires, H.; Stevenson, M. Whole Disease Modeling to Inform Resource Allocation Decisions in Cancer: A Methodological Framework. *Value in Health* **2012**, *15*, 1127–1136, doi:10.1016/j.jval.2012.07.008.
8. Ciani, O.; Wilcher, B.; van Giessen, A.; Taylor, R.S. Linking the Regulatory and Reimbursement Processes for Medical Devices: The Need for Integrated Assessments: The Need for Integrated Assessments. *Health Econ.* **2017**, *26*, 13–29, doi:10.1002/hec.3479.
9. Elbarbary, M. Health Technology Assessment (HTA) in Cardiac Field. *Journal of the Saudi Heart Association* **2010**, *22*, 77–84, doi:10.1016/j.jsha.2010.02.012.
10. Otawová, R.; Kamensky, V.; Hasenohrlova, P.; Rogalewicz, V. Cost-Effectiveness Studies on Medical Devices: Application in Cardiology. In Proceedings of the Lecture Notes in Computer Science; Vol. vol 9043.
11. Tarricone, R.; Callea, G.; Ogorevc, M.; Prevolnik Rupel, V. Improving the Methods for the Economic Evaluation of Medical Devices: MEDICAL DEVICES DISTINCTIVE FEATURES. *Health Econ.* **2017**, *26*, 70–92, doi:10.1002/hec.3471.
12. Kirsch, F. Economic Evaluations of Multicomponent Disease Management Programs with Markov Models: A Systematic Review. *Value in Health* **2016**, *19*, 1039–1054, doi:10.1016/j.jval.2016.07.004.
13. Shinkins, B.; Yang, Y.; Abel, L.; Fanshawe, T.R. Evidence Synthesis to Inform Model-Based Cost-Effectiveness Evaluations of Diagnostic Tests: A Methodological Review of Health Technology Assessments. *BMC Med Res Methodol* **2017**, *17*, 56, doi:10.1186/s12874-017-0331-7.

14. van Gestel, A.; Severens, J.L.; Webers, C.A.B.; Beckers, H.J.M.; Jansonius, N.M.; Schouten, J.S.A.G. Modeling Complex Treatment Strategies: Construction and Validation of a Discrete Event Simulation Model for Glaucoma. *Value in Health* **2010**, *13*, 358–367, doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00678.x.
15. Barhak, J.; Isaman, D.J.M.; Ye, W.; Lee, D. Chronic Disease Modeling and Simulation Software. *Journal of Biomedical Informatics* **2010**, *43*, 791–799, doi:10.1016/j.jbi.2010.06.003.
16. Tosh, J.; Kearns, B.; Brennan, A.; Parry, G.; Ricketts, T.; Saxon, D.; Kilgarriff-Foster, A.; Thake, A.; Chambers, E.; Hutten, R. Innovation in Health Economic Modelling of Service Improvements for Longer-Term Depression: Demonstration in a Local Health Community. *BMC Health Serv Res* **2013**, *13*, 150, doi:10.1186/1472-6963-13-150.
17. Lord, J.; Willis, S.; Eatock, J.; Tappenden, P.; Trapero-Bertran, M.; Miners, A.; Crossan, C.; Westby, M.; Anagnostou, A.; Taylor, S.; et al. Economic Modelling of Diagnostic and Treatment Pathways in National Institute for Health and Care Excellence Clinical Guidelines: The Modelling Algorithm Pathways in Guidelines (MAPGuide) Project. *Health Technology Assessment* **2013**, *17*, doi:10.3310/hta17580.
18. Weinstein, M.C.; Coxson, P.G.; Williams, L.W.; Pass, T.M.; Stason, W.B.; Goldman, L. Forecasting Coronary Heart Disease Incidence, Mortality, and Cost: The Coronary Heart Disease Policy Model. *Am J Public Health* **1987**, *77*, 1417–1426, doi:10.2105/AJPH.77.11.1417.
19. Weinstein, M.C. Methodologic Issues in Policy Modeling for Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* **1989**, *14*, 38A-43A, doi:10.1016/0735-1097(89)90160-5.
20. Schlessinger, L.; Eddy, D.M. Archimedes: A New Model for Simulating Health Care Systems—the Mathematical Formulation. *Journal of Biomedical Informatics* **2002**, *35*, 37–50, doi:10.1016/S1532-0464(02)00006-0.
21. Novielli, N.; Cooper, N.J.; Abrams, K.R.; Sutton, A.J. How Is Evidence on Test Performance Synthesized for Economic Decision Models of Diagnostic Tests? A Systematic Appraisal of Health Technology Assessments in the UK Since 1997. *Value in Health* **2010**, *13*, 952–957, doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00762.x.
22. Tappenden, P.; Chilcott, J.; Brennan, A.; Squires, H.; Glynn-Jones, R.; Tappenden, J. Using Whole Disease Modeling to Inform Resource Allocation Decisions: Economic Evaluation of a Clinical Guideline for Colorectal Cancer Using a Single Model. *Value in Health* **2013**, *16*, 542–553, doi:10.1016/j.jval.2013.02.012.
23. Criqui, M.H.; Aboyans, V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res* **2015**, *116*, 1509–1526, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
24. Norgren, L.; Hiatt, W.R.; Dormandy, J.A.; Nehler, M.R.; Harris, K.A.; Fowkes, F.G.R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* **2007**, *45*, S5–S67, doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
25. Criqui, M.H.; Matsushita, K.; Aboyans, V.; Hess, C.N.; Hicks, C.W.; Kwan, T.W.; McDermott, M.M.; Misra, S.; Ujueta, F.; on behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council Lower Extremity Peripheral Artery Disease: Contemporary Epidemiology, Management Gaps, and Future Directions: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2021**, *144*, doi:10.1161/CIR.0000000000001005.

26. Hardman, R.; Jazaeri, O.; Yi, J.; Smith, M.; Gupta, R. Overview of Classification Systems in Peripheral Artery Disease. *Semin Intervent Radiol* **2014**, *31*, 378–388, doi:10.1055/s-0034-1393976.
27. Fontaine, R.; Kim, M.; Kieny, R. Surgical Treatment of Peripheral Circulation Disorders. *Helv Chir Acta* **1954**, *21*.
28. Rutherford, R.B.; Baker, J.D.; Ernst, C.; Johnston, K.W.; Porter, J.M.; Ahn, S.; Jones, D.N. Recommended Standards for Reports Dealing with Lower Extremity Ischemia: Revised Version. *Journal of Vascular Surgery* **1997**, *26*, 517–538, doi:10.1016/S0741-5214(97)70045-4.
29. Thukkani, A.K.; Kinlay, S. Endovascular Intervention for Peripheral Artery Disease. *Circ Res* **2015**, *116*, 1599–1613, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303503.
30. Kannel, W.B.; Skinner, J.J.; Schwartz, M.J.; Shurtleff, D. Intermittent Claudication: Incidence in the Framingham Study. *Circulation* **1970**, *41*, 875–883, doi:10.1161/01.CIR.41.5.875.
31. Reunanen, A.; Takkunen, H.; Aromaa, A. Prevalence of Intermittent Claudication and Its Effect on Mortality. *Acta Medica Scandinavica* **2009**, *211*, 249–256, doi:10.1111/j.0954-6820.1982.tb01939.x.
32. Smith, G.D.; Shipley, M.J.; Rose, G. Intermittent Claudication, Heart Disease Risk Factors, and Mortality. The Whitehall Study. *Circulation* **1990**, *82*, 1925–1931, doi:10.1161/01.CIR.82.6.1925.
33. Aboyans, V.; Criqui, M.H.; Abraham, P.; Allison, M.A.; Creager, M.A.; Diehm, C.; Fowkes, F.G.R.; Hiatt, W.R.; Jönsson, B.; Lacroix, P.; et al. Measurement and Interpretation of the Ankle-Brachial Index: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* **2012**, *126*, 2890–2909, doi:10.1161/CIR.0b013e318276fbc.
34. McDermott, M.M.; Applegate, W.B.; Bonds, D.E.; Buford, T.W.; Church, T.; Espeland, M.A.; Gill, T.M.; Guralnik, J.M.; Haskell, W.; Lovato, L.C.; et al. Ankle Brachial Index Values, Leg Symptoms, and Functional Performance Among Community-Dwelling Older Men and Women in the Lifestyle Interventions and Independence for Elders Study. *JAHA* **2013**, *2*, e000257, doi:10.1161/JAHA.113.000257.
35. McDermott, M.M.; Mehta, S.; Liu, K.; Guralnik, J.M.; Martin, G.J.; Criqui, M.H.; Greenland, P. Leg Symptoms, the Ankle-Brachial Index, and Walking Ability in Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Gen Intern Med* **1999**, *14*, 173–181, doi:10.1046/j.1525-1497.1999.00309.x.
36. McDermott, M.M.; Liu, K.; Greenland, P.; Guralnik, J.M.; Criqui, M.H.; Chan, C.; Pearce, W.H.; Schneider, J.R.; Ferrucci, L.; Celic, L.; et al. Functional Decline in Peripheral Arterial Disease: Associations With the Ankle Brachial Index and Leg Symptoms. *JAMA* **2004**, *292*, 453, doi:10.1001/jama.292.4.453.
37. Pollak, A.W.; Norton, P.T.; Kramer, C.M. Multimodality Imaging of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease: Current Role and Future Directions. *Circ: Cardiovascular Imaging* **2012**, *5*, 797–807, doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.970814.
38. Di Minno, G.; Spadarella, G.; Cafaro, G.; Petitto, M.; Lupoli, R.; Di Minno, A.; de Gaetano, G.; Tremoli, E. Systematic Reviews and Meta-Analyses for More Profitable Strategies in Peripheral Artery Disease. *Annals of Medicine* **2014**, *46*, 475–489, doi:10.3109/07853890.2014.932618.
39. Corneli', 'Mariana; Perea', 'Gabriel O. Non-Invasive Imaging Techniques in Lower Extremity Artery Disease Available online: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-16/Non-invasive-imaging-techniques-in-lower-extremity-artery-disease>, <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of->

Cardiology-Practice/Volume-16/Non-invasive-imaging-techniques-in-lower-extremity-artery-disease (accessed on 20 June 2022).

40. Lane, R.; Harwood, A.; Watson, L.; Leng, G.C. Exercise for Intermittent Claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, 2017, doi:10.1002/14651858.CD000990.pub4.
41. Fokkenrood, H.J.; Bendermacher, B.L.; Lauret, G.J.; Willigendael, E.M.; Prins, M.H.; Teijink, J.A. Supervised Exercise Therapy versus Non-Supervised Exercise Therapy for Intermittent Claudication. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2013**, doi:10.1002/14651858.CD005263.pub3.
42. Stoner, M.C.; Calligaro, K.D.; Chaer, R.A.; Dietzek, A.M.; Farber, A.; Guzman, R.J.; Hamdan, A.D.; Landry, G.J.; Yamaguchi, D.J. Reporting Standards of the Society for Vascular Surgery for Endovascular Treatment of Chronic Lower Extremity Peripheral Artery Disease. *Journal of Vascular Surgery* **2016**, *64*, e1–e21, doi:10.1016/j.jvs.2016.03.420.
43. Bulvas, M. Doporučení pro diagnostiku a léčbu ischemické choroby dolních končetin. *Cor Vasa* **2009**, *51*, 145–163, doi:10.33678/cor.2009.036.
44. Lindholt, J.S.; Sogaard, R. Population Screening and Intervention for Vascular Disease in Danish Men (VIVA): A Randomised Controlled Trial. *The Lancet* **2017**, *390*, 2256–2265, doi:10.1016/S0140-6736(17)32250-X.
45. Itoga, N.K.; Minami, H.R.; Chelvakumar, M.; Pearson, K.; Mell, M.M.; Bendavid, E.; Owens, D.K. Cost-Effectiveness Analysis of Asymptomatic Peripheral Artery Disease Screening with the ABI Test. *Vasc Med* **2018**, *23*, 97–106, doi:10.1177/1358863X17745371.
46. Yin, D.; Baum, R.A.; Carpenter, J.P.; Langlotz, C.P.; Pentecost, M.J. Cost-Effectiveness of MR Angiography in Cases of Limb-Threatening Peripheral Vascular Disease. *Radiology* **1995**, *194*, 757–764, doi:10.1148/radiology.194.3.7862975.
47. Visser, K.; Kuntz, K.M.; Donaldson, M.C.; Scott Gazelle, G.; Hunink, M.G.M. Pretreatment Imaging Workup for Patients with Intermittent Claudication: A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **2003**, *14*, doi:10.1097/01.RVI.0000052291.26939.82.
48. de Vries, S.O.; Visser, K.; de Vries, J.A.; Wong, J.B.; Donaldson, M.C.; Hunink, M.G.M. Intermittent Claudication: Cost-Effectiveness of Revascularization versus Exercise Therapy. *Radiology* **2002**, *222*, 25–36, doi:10.1148/radiol.2221001743.
49. Visser, K.; Kock, M.C.J.M.; Kuntz, K.M.; Donaldson, M.C.; Gazelle, G.S.; Myriam Hunink, M.G. Cost-Effectiveness Targets for Multi-Detector Row CT Angiography in the Work-up of Patients with Intermittent Claudication. *Radiology* **2003**, *227*, 647–656, doi:10.1148/radiol.2273020441.
50. Visser, K.; de Vries, S.O.; Kitslaar, P.J.E.H.M.; van Engelshoven, J.M.A.; Hunink, M.G.M. Cost-Effectiveness of Diagnostic Imaging Work-up and Treatment for Patients with Intermittent Claudication in The Netherlands. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **2003**, *25*, 213–223, doi:10.1053/ejvs.2002.1838.
51. Collins, R.; Cranny, G.; Burch, J.; Aguiar-Ibáñez, R.; Craig, D.; Wright, K.; Berry, E.; Gough, M.; Kleijnen, J.; Westwood, M. A Systematic Review of Duplex Ultrasound, Magnetic Resonance Angiography and Computed Tomography Angiography for the Diagnosis and Assessment of Symptomatic, Lower Limb Peripheral Arterial Disease. *Health Technol Assess* **2007**, *11*, doi:10.3310/hta11200.
52. Coffi, S.B.; Ubbink, D.Th.; Dijkgraaf, M.G.W.; Reekers, J.A.; Legemate, D.A. Cost-Effectiveness of Identifying Aortoiliac and Femoropopliteal Arterial Disease

- with Angiography or Duplex Scanning. *European Journal of Radiology* **2008**, *66*, 142–148, doi:10.1016/j.ejrad.2007.06.001.
53. Nolan, B.; Finlayson, S.; Tosteson, A.; Powell, R.; Cronenwett, J. The Treatment of Disabling Intermittent Claudication in Patients with Superficial Femoral Artery Occlusive Disease—Decision Analysis. *Journal of Vascular Surgery* **2007**, *45*, 1179–1184, doi:10.1016/j.jvs.2007.02.044.
 54. Simpson, E.L.; Kearns, B.; Stevenson, M.D.; Cantrell, A.J.; Littlewood, C.; Michaels, J.A. Enhancements to Angioplasty for Peripheral Arterial Occlusive Disease: Systematic Review, Cost-Effectiveness Assessment and Expected Value of Information Analysis. *Health Technology Assessment* **2014**, *18*, doi:10.3310/hta18100.
 55. Muradin, G.S.R.; Myriam Hunink, M.G. Cost and Patency Rate Targets for the Development of Endovascular Devices to Treat Femoropopliteal Arterial Disease. *Radiology* **2001**, *218*, 464–469, doi:10.1148/radiology.218.2.r01ja09464.
 56. van den Houten, M.M.L.; Lauret, G.J.; Fakhry, F.; Fokkenrood, H.J.P.; van Asselt, A.D.I.; Hunink, M.G.M.; Teijink, J.A.W. Cost-Effectiveness of Supervised Exercise Therapy Compared with Endovascular Revascularization for Intermittent Claudication. *British Journal of Surgery* **2016**, *103*, 1616–1625, doi:10.1002/bjs.10247.
 57. Katsanos, K.; Geisler, B.P.; Garner, A.M.; Zayed, H.; Cleveland, T.; Pietzsch, J.B. Economic Analysis of Endovascular Drug-Eluting Treatments for Femoropopliteal Artery Disease in the UK. *BMJ Open* **2016**, *6*, e011245, doi:10.1136/bmjopen-2016-011245.
 58. Diehm, N.; Schneider, H. Cost-Effectiveness Analysis of Paclitaxel-Coated Balloons for Endovascular Therapy of Femoropopliteal Arterial Obstructions. *Journal of Endovascular Therapy* **2013**, *20*, 819–825, doi:10.1583/13-4416R.1.
 59. Ezeofor, V.; Segun, B.; Bray, N.; Bryning, L.; Hashmi, F.; Hoel, H.; Parker, D.; Edwards, R.T. Economic Model to Examine the Cost-Effectiveness of FlowOx Home Therapy Compared to Standard Care in Patients with Peripheral Artery Disease. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0244851, doi:10.1371/journal.pone.0244851.
 60. Holler, D.; Claes, C.; von der Schulenburg, J.-M. Cost-Utility Analysis of Treating Severe Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Int J Angiol* **2011**, *15*, 25–33, doi:10.1007/s00547-006-2073-y.
 61. Hunink, M.G.; Wong, J.B.; Donaldson, M.C.; Meyerovitz, M.F.; de Vries, J.; Harrington, D.P. Revascularization for Femoropopliteal Disease. A Decision and Cost-Effectiveness Analysis. *JAMA* **1995**, *274*, 165–171.
 62. Kearns, B.C.; Thomas, S.M. Cost-Effectiveness of Superficial Femoral Artery Endovascular Interventions in the UK and Germany: A Modelling Study. *BMJ Open* **2017**, *7*, e013460, doi:10.1136/bmjopen-2016-013460.
 63. Pietzsch, J.B.; Geisler, B.P.; Garner, A.M.; Zeller, T.; Jaff, M.R. Economic Analysis of Endovascular Interventions for Femoropopliteal Arterial Disease: A Systematic Review and Budget Impact Model for the United States and Germany: Economics of PAD Endovascular Interventions. *Cathet. Cardiovasc. Intervent.* **2014**, *84*, 546–554, doi:10.1002/ccd.25536.
 64. Goodman, Clifford S. HTA 101 Available online: <https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10101.html> (accessed on 30 November 2021).
 65. Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv Available online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (accessed on 29 May 2022).

66. ČSÚ - Věková Struktura Available online: <https://www.czso.cz/staticke/animgraf/cz/index.html?lang=cz> (accessed on 18 June 2022).
67. Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně Všeobecné Preventivní Prohlídky Dospělých.
68. Čechům se během pandemie zhoršil zdravotní stav, odkládali návštěvu lékaře. *Ministerstvo zdravotnictví*.
69. Golledge, J.; Drovandi, A. Evidence-Based Recommendations for Medical Management of Peripheral Artery Disease. *JAT* **2021**, *28*, 573–583, doi:10.5551/jat.62778.
70. Bevan, G.H.; White Solaru, K.T. Evidence-Based Medical Management of Peripheral Artery Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* **2020**, *40*, 541–553, doi:10.1161/ATVBAHA.119.312142.
71. Úmrtnostní tabulky za ČR, regiony soudržnosti a kraje - 2019–2020 Available online: <https://www.czso.cz/csu/czso/umrtnostni-tabulky-za-cr-regiony-soudrznosti-a-kraje-i09aftm7w4> (accessed on 14 February 2022).
72. Sartipy, F.; Sigvant, B.; Lundin, F.; Wahlberg, E. Ten Year Mortality in Different Peripheral Arterial Disease Stages: A Population Based Observational Study on Outcome. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **2018**, *55*, 529–536, doi:10.1016/j.ejvs.2018.01.019.
73. McDermott, M.M.; Tian, L.; Criqui, M.H.; Ferrucci, L.; Greenland, P.; Guralnik, J.M.; Kibbe, M.R.; Li, L.; Sufit, R.; Zhao, L.; et al. Perceived Versus Objective Change in Walking Ability in Peripheral Artery Disease: Results from 3 Randomized Clinical Trials of Exercise Therapy. *JAHA* **2021**, *10*, doi:10.1161/JAHA.120.017609.
74. Moussa Pacha, H.; Mallipeddi, V.P.; Afzal, N.; Moon, S.; Kaggal, V.C.; Kalra, M.; Oderich, G.S.; Wennberg, P.W.; Rooke, T.W.; Scott, C.G.; et al. Association of Ankle-Brachial Indices With Limb Revascularization or Amputation in Patients With Peripheral Artery Disease. *JAMA Netw Open* **2018**, *1*, e185547, doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5547.
75. Criqui, M.H.; Langer, R.D.; Fronek, A.; Feigelson, H.S.; Klauber, M.R.; McCann, T.J.; Browner, D. Mortality over a Period of 10 Years in Patients with Peripheral Arterial Disease. *N Engl J Med* **1992**, *326*, 381–386, doi:10.1056/NEJM199202063260605.
76. Norgren, L.; Hiatt, W.R.; Dormandy, J.A.; Nehler, M.R.; Harris, K.A.; Fowkes, F.G.R. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II). *Journal of Vascular Surgery* **2007**, *45*, S5–S67, doi:10.1016/j.jvs.2006.12.037.
77. Aulivola, B. Major Lower Extremity Amputation: Outcome of a Modern Series. *Arch Surg* **2004**, *139*, 395, doi:10.1001/archsurg.139.4.395.
78. Abry, L.; Weiss, S.; Makaloski, V.; Haynes, A.G.; Schmidli, J.; Wyss, T.R. Peripheral Artery Disease Leading to Major Amputation: Trends in Revascularization and Mortality Over 18 Years. *Annals of Vascular Surgery* **2022**, *78*, 295–301, doi:10.1016/j.avsg.2021.04.037.
79. Bertges, D.J.; White, R.; Cheng, Y.-C.; Sun, T.; Ramkumar, N.; Goodney, P.P.; Wilgus, R.W.; Lottes, A.E.; Smale, J.A.; Drozda, J.; et al. Registry Assessment of Peripheral Interventional Devices Objective Performance Goals for Superficial Femoral and Popliteal Artery Peripheral Vascular Interventions. *Journal of Vascular Surgery* **2021**, *73*, 1702–1714.e11, doi:10.1016/j.jvs.2020.09.030.

80. Schulte, K.-L.; Hardung, D.; Tiefenbacher, C.; Weiss, T.; Hoffmann, U.; Amendt, K.; Tepe, G.; Heuser, L.; Treszl, A.; Lau, H.-J.; et al. Real-World Outcomes of Endovascular Treatment in a Non-Selected Population with Peripheral Artery Disease – Prospective Study with 2-Year Follow-Up. *Vasa* **2019**, *48*, 433–441, doi:10.1024/0301-1526/a000798.
81. Saxon, R.R.; Dake, M.D.; Volgelzang, R.L.; Katzen, B.T.; Becker, G.J. Randomized, Multicenter Study Comparing Expanded Polytetrafluoroethylene–Covered Endoprosthesis Placement with Percutaneous Transluminal Angioplasty in the Treatment of Superficial Femoral Artery Occlusive Disease. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **2008**, *19*, 823–832, doi:10.1016/j.jvir.2008.02.008.
82. van der Zaag, E.S.; Legemate, D.A.; Prins, M.H.; Reekers, J.A.; Jacobs, M.J. Angioplasty or Bypass for Superficial Femoral Artery Disease? A Randomised Controlled Trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **2004**, *28*, 132–137, doi:10.1016/j.ejvs.2004.04.003.
83. Liang, P.; Li, C.; O'Donnell, T.F.X.; Lo, R.C.; Soden, P.A.; Swerdlow, N.J.; Schermerhorn, M.L. In-Hospital versus Postdischarge Major Adverse Events within 30 Days Following Lower Extremity Revascularization. *Journal of Vascular Surgery* **2019**, *69*, 482–489, doi:10.1016/j.jvs.2018.06.207.
84. Darling, J.D.; McCallum, J.C.; Soden, P.A.; Korepta, L.; Guzman, R.J.; Wyers, M.C.; Hamdan, A.D.; Schermerhorn, M.L. Results for Primary Bypass versus Primary Angioplasty/Stent for Lower Extremity Chronic Limb-Threatening Ischemia. *Journal of Vascular Surgery* **2017**, *66*, 466–475, doi:10.1016/j.jvs.2017.01.024.
85. Antoniou, G.A.; Georgiadis, G.S.; Antoniou, S.A.; Makar, R.R.; Smout, J.D.; Torella, F. Bypass Surgery for Chronic Lower Limb Ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2017**, doi:10.1002/14651858.CD002000.pub3.
86. Nishibe, T.; Yamamoto, K.; Seike, Y.; Ogino, H.; Nishibe, M.; Koizumi, J.; Dardik, A. Endovascular Therapy for Femoropopliteal Artery Disease and Association of Risk Factors With Primary Patency: The Implication of Critical Limb Ischemia and TASC II C/D Disease. *Vasc Endovascular Surg* **2015**, *49*, 236–241, doi:10.1177/1538574415614406.
87. Ambler, G.K.; Twine, C.P. Graft Type for Femoro-Popliteal Bypass Surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2018**, 2018, doi:10.1002/14651858.CD001487.pub3.
88. Vossen, R.J.; Vahl, A.C.; Leijdekkers, V.J.; Montauban van Swijndregt, A.D.; Balm, R. Long-Term Clinical Outcomes of Percutaneous Transluminal Angioplasty with Optional Stenting in Patients with Superficial Femoral Artery Disease: A Retrospective, Observational Analysis. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* **2018**, *56*, 690–698, doi:10.1016/j.ejvs.2018.06.063.
89. Sculpher, M.; Michaels, J.; Mckenna, M.; Minor, J. A Cost-Utility Analysis of Laser-Assisted Angioplasty for Peripheral Arterial Occlusions. *Int J Technol Assess Health Care* **1996**, *12*, 104–125, doi:10.1017/S0266462300009430.
90. Bernert, S.; Fernández, A.; Haro, J.M.; König, H.-H.; Alonso, J.; Vilagut, G.; Sevilla-Dedieu, C.; de Graaf, R.; Matschinger, H.; Heider, D.; et al. Comparison of Different Valuation Methods for Population Health Status Measured by the EQ-5D in Three European Countries. *Value in Health* **2009**, *12*, 750–758, doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00509.x.
91. Janssen, M.F.; Szende, A.; Cabases, J.; Ramos-Goñi, J.M.; Vilagut, G.; König, H.H. Population Norms for the EQ-5D-3L: A Cross-Country Analysis of Population Surveys for 20 Countries. *Eur J Health Econ* **2019**, *20*, 205–216, doi:10.1007/s10198-018-0955-5.

92. de Vries, M.; Ouwendijk, R.; Kessels, A.G.; de Haan, M.W.; Flobbe, K.; Hunink, M.G.M.; van Engelshoven, J.M.A.; Nelemans, P.J. Comparison of Generic and Disease-Specific Questionnaires for the Assessment of Quality of Life in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Journal of Vascular Surgery* **2005**, *41*, 261–268, doi:10.1016/j.jvs.2004.11.022.
93. Mazari, F.A.K.; Carradice, D.; Rahman, M.N.A.A.; Khan, J.A.; Mockford, K.; Mehta, T.; McCollum, P.T.; Chetter, I.C. An Analysis of Relationship between Quality of Life Indices and Clinical Improvement Following Intervention in Patients with Intermittent Claudication Due to Femoropopliteal Disease. *Journal of Vascular Surgery* **2010**, *52*, 77–84, doi:10.1016/j.jvs.2010.01.085.
94. Stryja, J.; Turoň, J. Wound Healing – Cost-Eff Ectiveness Data from the Providers and Payers Viewpoint. *Cesk Slov Neurol N* **2017**, *80/113*, doi:10.14735/amcsnn2017S18.
95. Klasnová, N. Ekonomická Náročnost Protetické a Terapeutické Péče Dolní Končetiny Po Transfemurální Amputaci. Diplomová práce, ČVUT, Fakulta biomedicínského inženýrství v Kladně: Kladno, 2019.
96. Půlpán, R. Úvodní Slovo. *Ortopedická protetika, Odborný časopis Federace ortopedických protetiků technických oborů* **2018**.
97. Ústav zdravotnických informací a statistiky Zdravotnická Ročenka České Republiky 2018 2018.
98. Wilkins E; Wilson L; Wickramasinghe K; Bhatnagar P; Leal J, Luengo-Fernandez R; Burns R, Rayner M; Townsend N *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*; European Heart Network: Brusel, 2017;
99. Vlachopoulos, C.; Georgakopoulos, C.; Koutagiar, I.; Tousoulis, D. Diagnostic Modalities in Peripheral Artery Disease. *Current Opinion in Pharmacology* **2018**, *39*, 68–76, doi:10.1016/j.coph.2018.02.010.
100. Gada, H.; Desai, M.Y.; Marwick, T.H. Cost-Effectiveness of Computed Tomographic Angiography Before Reoperative Coronary Artery Bypass Grafting: A Decision-Analytic Model. *Circ: Cardiovascular Quality and Outcomes* **2012**, *5*, 705–710, doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.112.966465.
101. Bertoldi, E.G.; Stella, S.F.; Rohde, L.E.P.; Polanczyk, C.A. Cost-Effectiveness of Anatomical and Functional Test Strategies for Stable Chest Pain: Public Health Perspective from a Middle-Income Country. *BMJ Open* **2017**, *7*, e012652, doi:10.1136/bmjopen-2016-012652.
102. Janne d’Othée, B.; Morris, M.F.; Powell, R.J.; Bettmann, M.A. Cost Determinants of Percutaneous and Surgical Interventions for Treatment of Intermittent Claudication from the Perspective of the Hospital. *Cardiovasc Intervent Radiol* **2008**, *31*, 56–65, doi:10.1007/s00270-007-9221-4.
103. Hirsch, A.T. Peripheral Arterial Disease Detection, Awareness, and Treatment in Primary Care. *JAMA* **2001**, *286*, 1317, doi:10.1001/jama.286.11.1317.
104. Johnston, A.L.; Vemulapalli, S.; Gosch, K.L.; Aronow, H.D.; Abbott, J.D.; Patel, M.R.; Smolderen, K.G.; Shishebor, M.; Spertus, J.A.; Jones, W.S. Ankle-Brachial Index in Patients with Intermittent Claudication Is a Poor Indicator of Patient-Centered and Clinician-Based Evaluations of Functional Status. *Journal of Vascular Surgery* **2019**, *69*, 906–912, doi:10.1016/j.jvs.2018.07.039.
105. Vaidya, A.; Joore, M.A.; ten Cate-Hoek, A.J.; ten Cate, H.; Severens, J.L. Screen or Not to Screen for Peripheral Arterial Disease: Guidance from a Decision Model. *BMC Public Health* **2014**, *14*, 89, doi:10.1186/1471-2458-14-89.
106. McDermott, M.M.; Guralnik, J.M.; Tian, L.; Liu, K.; Ferrucci, L.; Liao, Y.; Sharma, L.; Criqui, M.H. Associations of Borderline and Low Normal Ankle-Brachial Index

Values With Functional Decline at 5-Year Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology* **2009**, 53, 1056–1062, doi:10.1016/j.jacc.2008.09.063.

Příloha A: Požadavky na formátování práce

Name	Maintainer	Link
simmer: Discrete-Event Simulation for R	Iñaki Ucar	https://CRAN.R-project.org/package=simmer
Rfast: A Collection of Efficient and Extremely Fast R Functions	Manos Papadakis	https://CRAN.R-project.org/package=Rfast
Runuran: R Interface to the 'UNU.RAN' Random Variate Generators	Josef Leydold	https://CRAN.R-project.org/package=Runuran
extraDistr: Additional Univariate and Multivariate Distributions	Tymoteusz Wolodzko	https://CRAN.R-project.org/package=extraDistr
EnvStats: Package for Environmental Statistics, Including US EPA Guidance	Alexander Kowarik	https://CRAN.R-project.org/package=EnvStats
Rcpp: Seamless R and C++ Integration	Dirk Eddelbuettel	https://CRAN.R-project.org/package=Rcpp
dplyr: A Grammar of Data Manipulation	Hadley Wickham	https://CRAN.R-project.org/package=dplyr
purrr: Functional Programming Tools	Lionel Henry	https://CRAN.R-project.org/package=purrr
stringr: Simple, Consistent Wrappers for Common String Operations	Hadley Wickham	https://CRAN.R-project.org/package=stringr
svMisc: 'SciViews' - Miscellaneous Functions	Philippe Grosjean	https://CRAN.R-project.org/package=svMisc
ggpubr: 'ggplot2' Based Publication Ready Plots	Alboukadel Kassambara	https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr
survival: Survival Analysis	Terry M Therneau	https://CRAN.R-project.org/package=survival
survminer: Drawing Survival Curves using 'ggplot2'	Alboukadel Kassambara	https://CRAN.R-project.org/package=survminer

Příloha B: Kontrastní látky

Modalita	Název LP	Účinná látka	Úhrada za ml [Kč]	Dávkování dle SPC	Náklady
MRI	DOTAREM	KYSELINA GADOTEROVÁ (ACIDUM GADOTERICUM)	61,99	Doporučené dávkování je 0,2 ml na kilogram tělesné hmotnosti (tj. 0,1 mmol meglumin gadoterátu na kilogram těl. hmotnosti) Doporučená dávka ProHance pro zobrazení muskuloskeletárního systému, extrakraniálních a	867,86
MRI	PROHANCE	GADOTERIDOL (GADOTERIDOLUM)	61,99	extraspinalních tkání je 0,1 mmol/kg (0,2 ml/kg) tělesné hmotnosti. K poskytnutí diagnosticky adekvátního kontrastu je doporučena dávka pro intravenózní injekci 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti, tj. 0,2 ml/kg tělesné hmotnosti. Doporučená dávka pro dosažení kontrastu dostatečného pro diagnostiku je 0,1 mmol/kg tělesné hmotnosti (tj. 0,2 ml/kg tělesné hmotnosti) v intravenózní injekci.	867,86
MRI	CLARISCAN	GADOTERÁT- MEGLUMIN (GADOTERAS MEGLUMINUM)	61,99	Dávky jsou pouze doporučené běžné dávky pro průměrného dospělého člověka, jehož tělesná hmotnost je 70 kg. 20 - 30 ml Ultravistu 300 mg I/ml.	867,86
MRI	CYCLOLUX	KYSELINA GADOTEROVÁ (ACIDUM GADOTERICUM)	61,99	1–15 ml/inj podle místa aplikace, někdy lze použít i velké objemy až do 30 ml.	867,6
DSA	ULTRAVIST	JOPROMID (IOPROMIDUM)	6,71	10-50 ml	167,8075
DSA	OMNIPAQUE	JOHEXOL (IOHEXOLUM)	7,22	Dospělí: 5-10 ml při selektivní injekci až do 250 m	108,2775
DSA	OPTIRAY	JOVERSOL (IOVERSOLUM)	7,12	10–40 ml/inj.	213,6
DSA	IOMERON	JOMEPROL (IOMEPROLUM)	7,12	Pro optimalizaci účinku intravenózně podaného bolusu (80 – 150 ml Ultravistu 300) ve vyšetřované oblasti (vrchol, čas a trvání zesílení) se velmi doporučuje využití automatického tlakového injektoru a sledovat zvyšování intenzity v oblasti zájmu (bolus tracking).	71,245
DSA	VISIPAQUE	JODIXANOL (IODIXANOLUM)	7,95	100–200 ml pro 300 mg I/ml nebo 100–150 ml pro 350 mg I/ml.	198,845
CTA	ULTRAVIST	JOPROMID (IOPROMIDUM)	6,71	25-150 ml	771,9145
CTA	OMNIPAQUE	JOHEXOL (IOHEXOLUM)	7,22	Dospělí: 100-200 ml	1082,775
CTA	OPTIRAY	JOVERSOL (IOVERSOLUM)	7,12	75–150 ml	626,6
CTA	IOMERON	JOMEPROL (IOMEPROLUM)	7,12		1068,675
CTA	VISIPAQUE	JODIXANOL (IODIXANOLUM)	7,95		894,8025

