

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE



TEZE K DISERTAČNÍ PRÁCI

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

Ing. Vojtěch Kamenský

DIAGNOSTICKÉ PŘÍSTROJE V KARDIOLOGII

Doktorský studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Biomedicínská a klinická technika

Teze disertace k získání akademického titulu "doktor", ve zkratce "Ph.D."

Kladno, červen 2022

Disertační práce byla vypracována v prezenční formě doktorského studia na katedře biomedicínské techniky Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze.

Uchazeč:

Ing. Vojtěch Kamenský
Katedra biomedicínské techniky
Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

Školitel:

doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.
Katedra biomedicínské techniky
Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze
nám. Sítná 3105, 272 01 Kladno

Školitel-specialista:

Oponenti:
.....
.....

Teze byly rozeslány dne:

Obhajoba disertace se koná dne v hod. před komisí pro obhajobu disertační práce ve studijním oboru Biomedicínská a klinická technika v místnosti č. Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze.

S disertací je možno se seznámit na děkanátu Fakulty biomedicínského inženýrství ČVUT v Praze, na oddělení pro vědu, výzkum a zahraniční styky, nám. Sítná 3105 272 01 Kladno 2.

prof. Ing. Karel Roubík, Ph.D.
předseda komise pro obhajobu disertační práce ve
studijním oboru
Biomedicínská a klinická technika
Fakulta biomedicínského inženýrství ČVUT, nám. Sítná
3105 272 01 Kladno 2

1	SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY	5
1.1	Hodnocení zdravotnických technologií	5
1.1.1	Modelování při hodnocení zdravotnických technologií	6
1.2	Ischemická choroba dolních končetin	6
1.2.1	Přístupy v modelování nákladové efektivity u ischemické choroby dolních končetin	7
1.2.2	Nákladová efektivita screeningového vyšetření pomocí ABI	7
1.2.3	Nákladová efektivita diagnostických metod	8
1.2.4	Nákladová efektivita intervenční terapie	8
2	CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE	9
3	METODY ZPRACOVÁNÍ	10
3.1	Asymptomatický stav	11
3.2	Stav intermitentní klaudikace	12
3.3	Stav kritické končetinové ischémie	14
3.4	Stav amputace končetiny	14
3.5	Simulované diagnostické zobrazovací metody	15
3.6	Simulovaná intervenční léčba	15
3.7	Simulované hodnoty utilit	16
3.8	Simulované náklady	17
3.8.1	Náklady na diagnostická vyšetření	17
3.8.2	Náklady na léčbu ambulantními lékaři	17
3.8.3	Náklady na intervenční léčbu a amputaci končetiny	18
3.8.4	Náklady na léčbu cvičením	19
3.8.5	Další uvažované náklady	19
3.8.6	Analýza citlivosti	20
4	VÝSLEDKY	21
4.1	Zhodnocení nákladové efektivity screeningového vyšetření	21
4.1.1	Výsledky analýzy citlivosti hodnocení screeningového vyšetření	22
4.1.2	Shrnutí výsledků hodnocení screeningového programu	23
4.2	Zhodnocení nákladové efektivity zobrazovacích diagnostických modalit	23
4.2.1	Výsledky analýzy citlivosti hodnocení diagnostických modalit	24
4.3	Zhodnocení nákladové efektivity terapeutických přístupů	26
4.3.1	Výsledky analýzy citlivosti hodnocení intervenční terapie	27
5	ZÁVĚR	30
	SEZNAM V TEZÍCH POUŽITÉ LITERATURY	32
	SEZNAM PRACÍ DISERTANTA VZTAHUJÍCÍCH SE K DISERTACI	37
	RESUMÉ	40

1 Současný stav problematiky

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].

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].

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 [10]. 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].

1.1.1 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 [7,14].

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 [14] tři potenciální rizika:

Důležité úseky diagnosticko-terapeutického procesu s potenciálně velkými dopady na výstupy léčby a spotřebu zdrojů nemusí být zahrnuty.

Metody a předpoklady použité v hodnoceních 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 [15,16].

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 [7,14]. 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) [7,17].

Dle autora Tappendena a kol. [7,17] 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 [7,14,15,17].

1.2 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 [18]. 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 % [19]. 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 % [20]. Cirquui a kol. [20] 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.

1.2.1 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 efektivity, jak z pohledu klinické praxe, tak z pohledu patientských výstupů a efektivity vynakládaných prostředků. Rovněž je nutné přezkoumávat efektivity 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.

1.2.2 Nákladová efektivity screeningového vyšetření pomocí ABI

Všechny analyzované 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. [21] 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.

1.2.3 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.

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.

1.2.4 Nákladová efektivita intervenční terapie

Podobně jako u studií hodnotících diagnostické modality 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. [22] (v kombinaci s Markovovým modelem), Diehm a Schneider [23] a pravděpodobně Katsanos a kol. [24], ale zde není přesná modelovací technika uvedena. Od těchto modelů se nejvíce odlišovaly modely použité Simpson a kol. [25] a Kearns a Thomas [26] (využili vytvořený model od Simpson a kol. [25]), kde použili techniku discrete event simulací (DES).

2 Cíle disertační práce

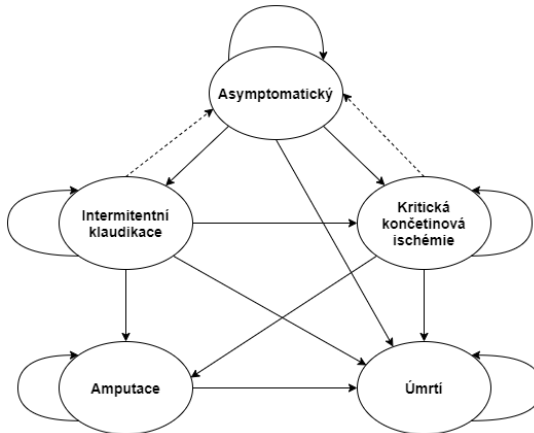
Hlavním cílem disertační práce bylo vytvoření komplexního modelu ischemické choroby dolních končetin pro řešení širokého spektra výzkumných otázek týkajících se rozhodnutí o nákladové efektivitě používaných diagnostických a terapeutických modalit u tohoto onemocnění.

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 zpracování

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. [25]. Popis logiky modelu, vstupních dat pro přechod mezi jednotlivými stavy či výskyt události v jednotlivých stavech je popsán dále v kapitole. Následující tabulka (**Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**) popisuje charakteristiku jednotlivých stavů.

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.

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.

V modelu byly uvažovány následující diagnostické intervence: měření indexu kotník paže (Ankle Brachial Index; ABI), duplexní ultrasonografické vyšetření (Duplex Ultrasound Scanning; DUS), digitální subtraKční 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).

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 léčivou na povrchu balonku 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.

3.1 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 **Chyba! Nenalezen zdroj odkazů.**).

Na základě informací z ministerstva zdravotnictví [28] 10 % pacientů nenavštěvuje

pravidelné prohlídky a 25 % pacientů chodí na pravidelné prohlídky nepravidelně. V modelu byly tedy uvažovány tři skupiny pacientů:

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

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. 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 [29,30].

Na základě nedostatku dalších informací a dle postupu Simpson a kol. [25], 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 a přechod do CLI s parametrem 0,004.

Čas úmrtí byl simulován na podkladě úmrtnostních dat z Českého statistického úřadu (ČSÚ) [31]. Sartipy a kol. [32] 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 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 a byla jim případně indikována intervenční léčba. V modelu bylo předpokládáno, že všichni pacienti s IC byli zachyceni.

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. [33] simulován efekt terapie. Efekt terapie dle studie Lane a kol. [34] 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. [33]., kdy byla tentokrát využita data o změně stavu pacientů nepodstupující terapii cvičením (viz. Tabulka 3-1).

Tabulka 3-1: 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 %

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.

V modelu byl simulovaný přechod z IC do CLI, na základě informací ze studie Ezeofor a kol. [35] jako exponenciální rozdělení bylo v modelu použito exponenciální rozdělení s parametrem 0,066. Čas výskytu možné amputace pacientů s IC byl simulován na podkladě dat Moussa a kol. [36] (viz. Tabulka 3-2).

Tabulka 3-2: Výskyt amputací dle stádia onemocnění

Stav	Rozdělení pravděpodobnosti	Parametry	Analýza citlivosti	Zdroj
IC	Weibullovo rozdělení	Shape= 4.40.10-1 scale = 2.01.10-1	Variace parametru scale pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí ±	[36]
CLI	Weibullovo rozdělení	shape = 0.4612 scale = 73.4424	rozdělení v rozmezí ± 20%	[36]

Přežití pacientů s IC stejně jako u asymptomatického stavu bylo simulováno na základě úmrtnostních tabulek Českého statistického úřadu (ČSÚ) pro rok 2021 [31]. Pro pacienty s IC byla simulována vyšší úmrtnost pomocí RR o velikosti 3,1 (v porovnání se zdravými pacienty) ze studie Criqui a kol. [37].

3.3 Stav kritické končetinové ischémie

Ve stavu kritické končetinové ischémie 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 a byla jim případně indikovaná intervenční léčba.

V případech 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).

Čas přechodu do stavu amputace byl stejně jako u pacientů s IC simulován na podkladě dat Moussa a kol. [36]. Parametry rozdělení pravděpodobnosti jsou uvedeny v Tabulka 3-2. 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 [38].

3.4 Stav amputace končetiny

V modelu byly simulovány pouze velké amputace. Amputaci končetiny mohl podstoupit pacient jak s IC, tak s CLI. V souladu s postupem Simpson a kol. [25] bylo uvažováno, že 31,7 % amputací je nad kolenním kloubem. 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. [39], která zkoumala podobně jako Bertges a kol. [40] velké (tzv. major) amputace. Mortalita po amputaci byla simulována na základě dat ze studie Abry a kol. [39] (viz. Tabulka 3-3).

Tabulka 3-3: 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 $\pm 20\%$	[39]
Událost	-			
Amputace (AKA) – 30denní mortalita		27,7 %	beta (91,01; 932)	[39]
Amputace (BKA) – 30denní mortalita		8,9 %.	beta(72,02; 188)	[39]

3.5 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 (senzitivita viz Tabulka 3-4). V případě potvrzené diagnostiky onemocnění je pacient indikován k intervenci.

Tabulka 3-4: Diagnostické vlastnosti uvažovaných technologií

Diagnostické vyšetření	Senzitivita*	Analýza citlivosti	Zdroj
DSA	97 %	beta(2,03; 0,06)	[41]
CTA	96 %	beta(3,04; 0,13)	[1]
MR	96 %	beta(3,04; 0,13)	[1]
DUS	86 %	beta(12,13; 1,81)	[1]

3.6 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). V modelu nebyla simulována různá data pro různé typy PTA (s léčivý na povrchu) či PTA/S (kovové, s léčivý na povrchu atd.).

V modelu bylo uvažováno, že všichni pacienti jsou vhodní pro první intervenci.

Na podkladě metodiky studie Simpson a kol. [25] bylo v modelu simulováno, že část pacientů, 5% pro IC a 1,55 % pro CLI, není vhodná pro reoperaci (Simpson a kol. [25] vychází z předpokladu modelu de Vries [42]). Následující tabulky shrnují základní parametry úspěšnosti intervencí - Tabulka 3-5,

Tabulka 3-6 a Tabulka 3-7.

Tabulka 3-5: Technický a procedurální úspěch intervencí

Intervence	Technický úspěch*	Analýza citlivosti	Zdroj
PTA	84 %	beta(15,16; 2,89)	[43]
PTA/S	96 %	beta(10,38; 1,69)	[44]
Bypass	100 %	Fixní parametr	[45]

Tabulka 3-6: 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)	[46]
Bypass	0,7 %	beta(99,29; 14085)	[46]
PTA (CLI)	2,8 %	beta(97,17; 3373)	[47]
PTA/S (CLI)	2,8 %	beta(97,17; 3373)	[47]
Bypass (CLI)	3,3 %	beta(96,67; 2833)	[47]

Tabulka 3-7: Parametry modelu – 30denní morbidita

Intervence	Nastavení modelu	Analýza citlivosti	Zdroj
PTA	3,8 %	beta(96,16; 2434)	[48]
PTA/S	2,5 %	beta(97,48; 3802)	[20]
Bypass	9,5 %	beta(90,41; 861)	[48]
PTA (CLI)	35,8 %	beta(63,84; 114,49)	[48]
PTA/S (CLI)	35,8 %	beta(63,84; 114,49)	[48]
Bypass (CLI)	46,3 %	beta(53,24; 61,75)	[48]

Primární a sekundární průchodnost pro endovaskulární intervence byla simulována 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. [49] 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. Primární průchodnost pro bypass byla odvozena z dat pro PTA.

3.7 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. [25], Sculpher a kol. [50] a de Vries a kol. [42]. Přehled použitých hodnot je uveden v následující tabulce (Tabulka 3-8).

Tabulka 3-8: Hodnoty utilit uvažovaných v modelu

Stav	Utilita	Analýza citlivosti	Zdroj
Asymtomatický – věk 55-64 let	0,92	beta(7,08; 0,62)	[29]
Asymtomatický – věk 65-74 let	0,89	beta(10,11; 1,25)	[29]
Asymtomatický – 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]

3.8 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 %.

3.8.1 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 (uvažované hodnoty viz. Tabulka 3-9).

Tabulka 3-9: 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	

3.8.2 Náklady na léčbu ambulantními lékaři

Tabulka 3-10 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.

Tabulka 3-10: Seznam výkonů a náklady na vyšetření ambulantními lékaři

Kód	Název výkonu	Body	Náklady [Kč]	Analýza citlivosti
01021	Komplexní vyšetření praktickým lékařem	830	963	Variace hodnoty body pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí ± 20%
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
54021	Komplexní vyšetření cévním chirurgem	440	462
54022	Cílené vyšetření cévním chirurgem	296	311
54023	Kontrolní vyšetření cévním chirurgem	148	155

3.8.3 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). Následující tabulka (Tabulka 3-11) uvádí uvažované náklady na jednotlivé intervence a amputaci končetiny.

Tabulka 3-11: 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)

3.8.4 Náklady na léčbu cvičením

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

Tabulka 3-12: 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×	
21021	Komplexní vyšetření rehabilitačním lékařem	830	872	Variace hodnoty body pomocí rovnoměrného rozdělení v rozmezí ± 20 %
21022	Cílené vyšetření rehabilitačním lékařem	419	440	

3.8.5 Další uvažované náklady

Jako další náklady uvažované v modelu byly náklady na péči o pacienty po amputaci a náklady na farmakologickou léčbu. Přehled uvažovaných dalších nákladů je v následující tabulce (Tabulka 3-13).

Tabulka 3-13: Roční náklady na léčbu o pacienty s ICHDK

Náklady	Částka [Kč]	Rok	Přeypočtené 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)

3.8.6 Analýza citlivosti

Pro zhodnocení robustnosti výsledků byla použita probablistická 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).

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

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 [51] 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 [51]. Následující tabulka (Tabulka 4-1) prezentuje výsledky základního nastavení modelu pro hodnocení screeningového vyšetření.

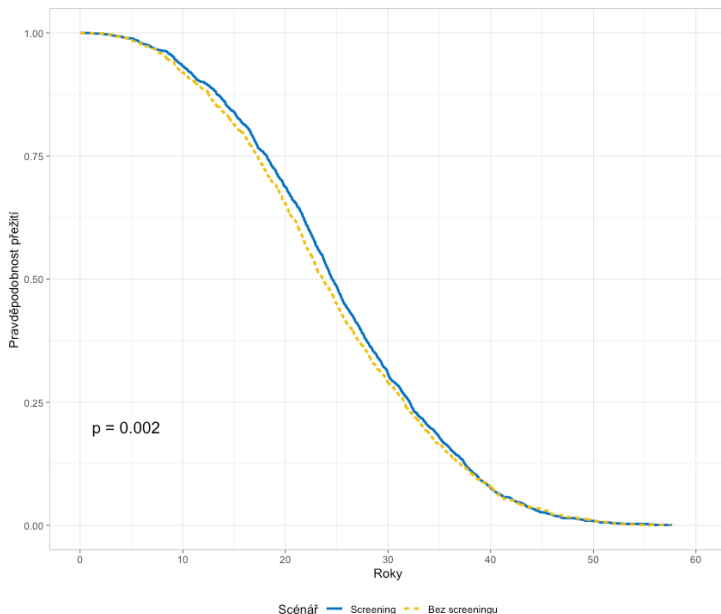
Tabulka 4-1: *Výsledky základního scénáře hodnocení nákladové efektivity screeningu*

Scénář	Celkové náklady [Kč]	Rozdíl nákladů [Kč]	Celkové QALY	Rozdíl v QALY	ICER [Kč za QALY]
Výsledky s diskontní mírou 3 %					
Bez screeningu	70 177	-	14,47	-	-
Screening	174 010	103 834	14,73	0,26	389 738
Výsledky s diskontní mírou 0 %					
Bez screeningu	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 QALY, 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 [52]. Screening je tak nákladově efektivnější strategií.

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 4-1).

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 4-1).



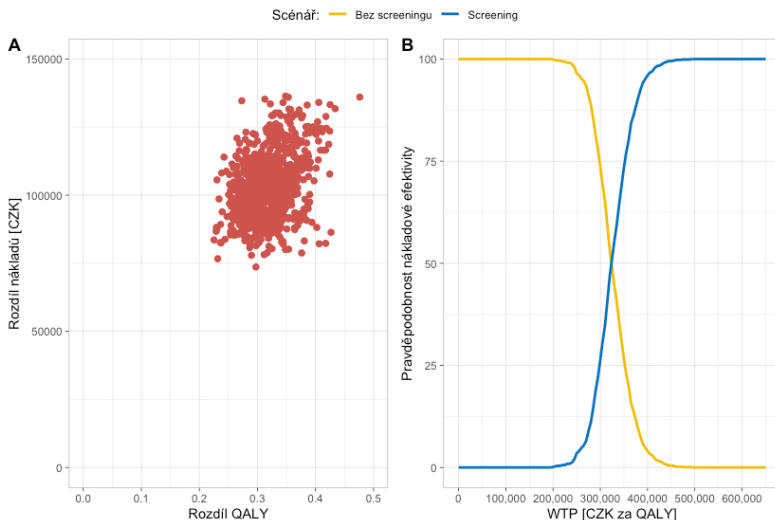
Obrázek 4-1: Kaplan-Meierova analýza přežití (úmrtí z jakýchkoliv příčin)

4.1.1 Výsledky analýzy citlivosti hodnocení screeningového vyšetření

Hodnocení nejistoty spojené s odhadem nákladové efektivity je prezentováno na následujícím obrázku (Obrázek 4-2). 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.

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 screeningů 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.



Obrazek 4-2: Probabilistická analýza citlivosti s parametry definovanými rozdělením pravděpodobnosti

4.1.2 Shrnutí výsledků hodnocení screeningového programu

Analýza nákladové efektivity byla provedena 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 [52]. Tudíž 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

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) [51]. 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 [19] 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).

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 modalitty 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 modalitty. 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

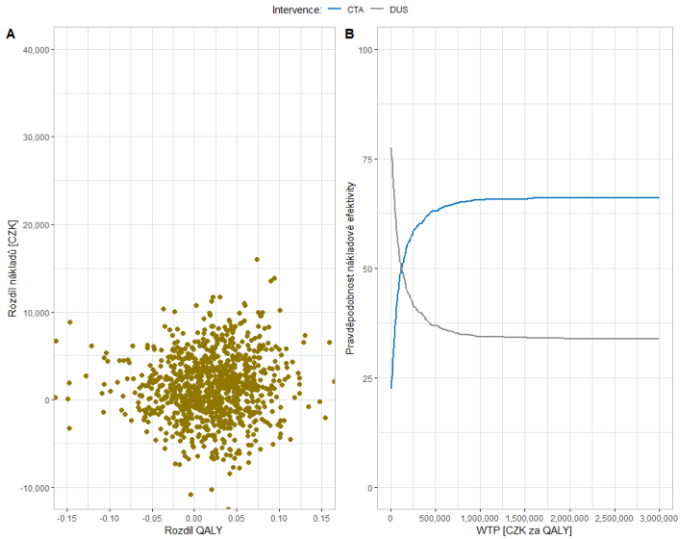
Nejdražší diagnostickou modalitou bylo vyšetření pomocí DSA, které je zároveň spojeno s nejvyšším přínosem ve formě QALY. Diagnostické modalitty CTA a MRA byly srovnatelné z hlediska přínosů, ale vyšetření pomocí CTA je levnější diagnostickou modalitou.

Pokud porovnáme dále jednotlivé diagnostické modalitty 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).

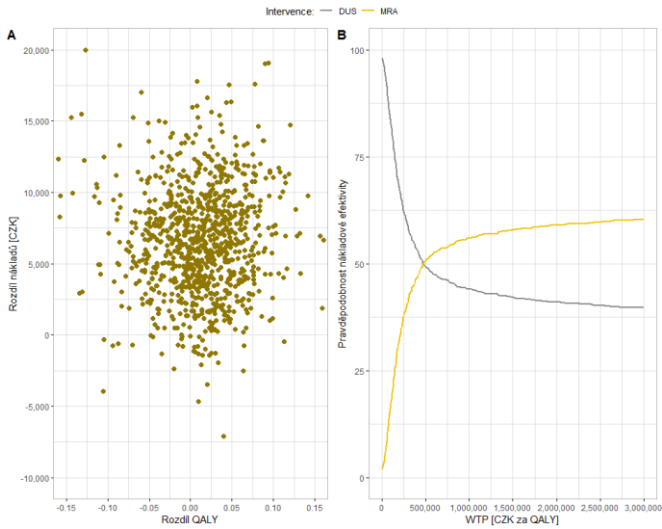
4.2.1 Výsledky analýzy citlivosti hodnocení diagnostických modalit

První obrázek (Obrázek 4-3) 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.

Při simulaci analýzy citlivosti při porovnání MRA a DUS jsou výsledky zobrazeny na následujícím obrázku (Obrázek 4-4). V tomto případě se ukazuje, že velká část výsledků se nachází v pravém horním kvadrantu, kdy je MRA nákladnější, ale taktéž efektivnější diagnostickou modalitou a taktéž 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.

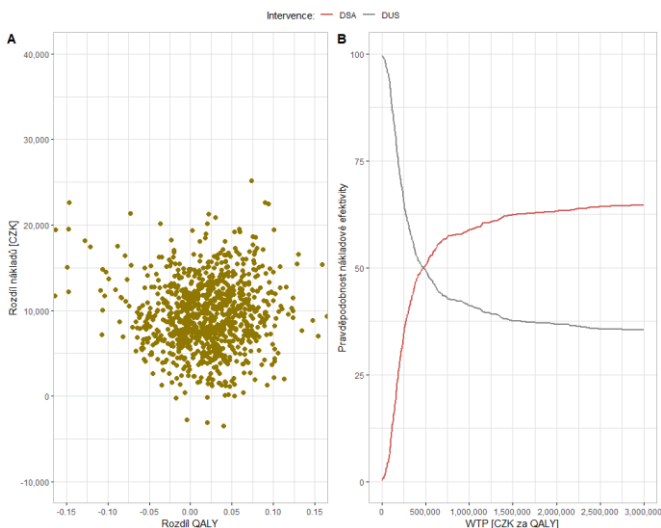


Obrázek 4-3: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání CTA a DUS



Obrázek 4-4: 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 4-5). 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.



Obrázek 4-5: Výsledky probabilistické analýzy citlivosti pro porovnání DSA a DUS

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. 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.

4.3 Zhodnocení nákladové efektivity terapeutických přístupů

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) [51]. Dále byl model nastaven tak, aby pacienti se stádiem onemocnění IIa a IIb neprocházeli terapií cvičením a byli rovnou indikováni k diagnostice a následně intervenční terapii.

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 4-3), 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 4-3: 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 [52] a můžeme tedy říct, že v základním scénáři při 3 % diskontanci 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.

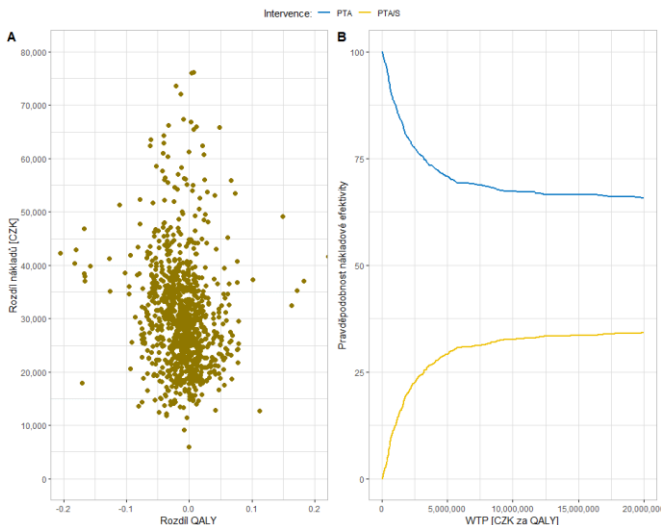
Výsledné hodnoty pro tuto subpopulaci jsou srovnatelné jako s výsledky, kde nebylo rozlišeno, zda se jedná o pacienty s IC nebo CLI na počátku simulace. Opět jsou PTA/S a operace bypassu nákladnější intervence, které poskytují více QALY. Hodnoty ICER jsou i v tomto případě stále pod uvažovanou hranicí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

4.3.1 Výsledky analýzy citlivosti hodnocení intervenční terapie

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 4-6). 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.

Dále byla provedena probabilistická analýza citlivosti i pro srovnání operace bypassu a PTA. Zde jak můžeme vidět v části A na obrázku (Obrázek 4-7) 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 00 Kč za QALY a od hodnoty 1 200 000 Kč za

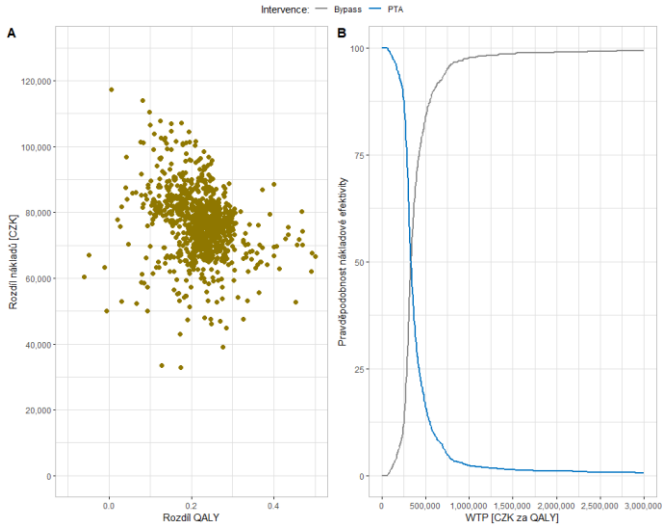
QALY je již většina výsledků nákladově efektivních. Křivka se na hodnotu 100 % ani při zvyšování hodnoty WTP nedostane, to je způsobeno, že část malá část výsledných iterací se nachází v levém horním kvadrantu v části A a operace bypassu v těchto případech byla dražší a méně efektivní.



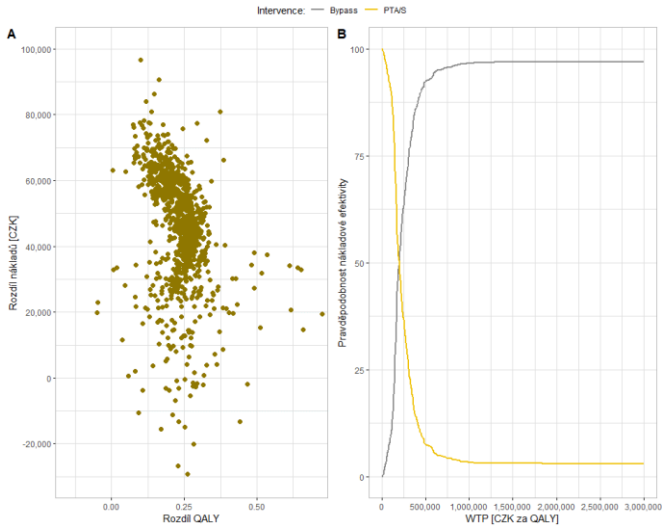
Obrázek 4-6: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA a PTA/S

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 4-8). 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 4-7: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA a operace bypassu



Obrázek 4-8: Probabilistická analýza citlivosti pro porovnání PTA/S a operace bypassu

5 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 stanoveny 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 v tezích 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. 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.
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. 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.
13. van Gestel, A.; Severens, J.L.; Webers, C.A.B.; Beckers, H.J.M.; Jansonijs, 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. Tappenden, P.; Chilcott, J.; Brennan, A.; Squires, H.; Glynne-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.
 18. Criqui, M.H.; Aboyans, V. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circ Res* **2015**, *116*, 1509–1526, doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.303849.
 19. 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.
 20. 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.
 21. 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.
 22. 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.
23. 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.
 24. 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.
 25. 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.
 26. 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.
 27. Fontaine, R.; Kim, M.; Kieny, R. Surgical Treatment of Peripheral Circulation Disorders. *Helv Chir Acta* **1954**, *21*.
 28. Čechům se během pandemie zhoršil zdravotní stav, odkládali návštěvu lékaře. *Ministerstvo zdravotnictví*.
 29. Golledge, J.; Drovandi, A. Evidence-Based Recommendations for Medical Management of Peripheral Artery Disease. *JAT* **2021**, *28*, 573–583, doi:10.5551/jat.62778.
 30. 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.
 31. 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).
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Ezeofor, V. ‘Segun; 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.

36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. ČSÚ - Věková Struktura Available online: <https://www.czso.cz/staticke/animgraf/cz/index.html?lang=cz> (accessed on 18 June 2022).
52. Státní Ústav pro Kontrolu Léčiv Available online: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> (accessed on 29 May 2022).

Seznam prací disertanta vztahujících se k disertaci

Publikace k tématu disertační práce:

Recenzovaný odborný časopis s impakt faktorem:

1. **Kamenský, V.**; Rogalewicz, V.; Gajdoš, O.; Donin, G. Discrete event simulation model for cost-effectiveness evaluation of screening for asymptomatic patients with lower extremity arterial disease International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022, 19(*(submitted for publication)*), ISSN 1661-7827.

Recenzovaný odborný časopis:

2. GAJDOŠ, Ondřej, Martin ROŽÁNEK, **Vojtěch KAMENSKÝ** a Ivana KUBÁTOVÁ. HEALTH FAILURE MODE AND EFFECTS ANALYSIS APPLIED TO HOME MECHANICAL VENTILATION. *Lékař a technika - Clinician and Technology*. 2020, 50(3), 85-94. ISSN 2336-5552. Dostupné z: doi:10.14311/CTJ.2020.3.02
3. Gajdoš, O.; Rožánek, M.; Donin, G.; **Kamenský, V.** Cost–Utility Analysis of Home Mechanical Ventilation in Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis Healthcare. 2021, 9(2), ISSN 2227-9032.

Konferenční příspěvek – fulltext:

4. Otavová, R.; **Kamenský, V.**; Hasenöhrlová, P.; Rogalewicz, V. **Cost-Effectiveness Studies on Medical Devices: Application in Cardiology** In: IWBBIO 2015. Cham: Springer International Publishing AG, 2015. pp. 163-174. Lecture Notes in Computer Science. ISSN 0302-9743. ISBN 978-3-319-16482-3.

Ostatní publikace:

Recenzovaný odborný časopis s impakt faktorem:

1. LOSENICKÁ, Johana, Ondřej GAJDOŠ a **Vojtěch KAMENSKÝ**. Cost-utility analysis of an implant treatment in dentistry. *BMC Oral Health*. 2021, **21**(1). ISSN 1472-6831. Dostupné z: doi:10.1186/s12903-021-01790-y
2. GAJDOŠ, Ondřej, **Vojtěch KAMENSKÝ**, Kristýna DOSKOČILOVÁ, Martina CAITHAMLOVÁ a Ivana KUBÁTOVÁ. Cost-utility analysis of cardiovascular outpatient rehabilitation care and spa treatment care for patients with heart disease. *Cost Effectiveness and Resource Allocation*. 2020, **18**(1). ISSN 1478-7547. Dostupné z: doi:10.1186/s12962-020-00236-6

Konferenční příspěvek – fulltext:

3. **KAMENSKÝ, Vojtěch**, Ondřej GAJDOŠ, Anna ERFÁNYUKOVÁ, Petra HOSPODKOVÁ a Gleb DONIN. HB-HTA: Evaluation and Prioritization of Medical Equipments - Pilot Study. JARM, Tomaz, Aleksandra CVETKOSKA, Samo MAHNIČ-KALAMIZA a Damijan MIKLAVCIC, ed. *8th European*

Medical and Biological Engineering Conference. Cham: Springer International Publishing, 2021, 2021-11-30, s. 596-606. IFMBE Proceedings. ISBN 978-3-030-64609-7. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-030-64610-3_67

4. ERFANYUKOVA, Anna, Ondřej GAJDOS, **Vojtěch KAMENSKÝ** a Miroslav SELCAN. Use of Various Health Technology Assessment Methods for Economic, Clinical and Safety Assessment. In: *2019 E-Health and Bioengineering Conference (EHB)*. IEEE, 2019, 2019, s. 1-4. ISBN 978-1-7281-2603-6. Dostupné z: doi:10.1109/EHB47216.2019.8969899
5. **KAMENSKÝ, Vojtěch**, Gleb DONIN, Veronika BURIANOVÁ, Ondřej GAJDOŠ, Vladimír ROGALEWICZ, Ivana KUBÁTOVÁ, Silvie JEŘÁBKOVÁ a Peter KNEPPO. Cost-Effectiveness Analysis of Intrabeam System Introduction to the Czech Healthcare System Environment. LHOTSKA, Lenka, Lucie SUKUPOVA, Igor LACKOVIĆ a Geoffrey S. IBBOTT, ed. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. Singapore: Springer Singapore, 2019, 2019-05-30, s. 107-112. IFMBE Proceedings. ISBN 978-981-10-9037-0. Dostupné z: doi:10.1007/978-981-10-9038-7_19

Konferenční příspěvek – abstrakt:

6. **Kamenský, V.;** Ivlev, I. **Economics And Clinical Evaluation Of Endovascular And Surgical Treatment Of Patients With Disability Of Superficial Femoral Artery** Value in Health. 2014, 17(7), A482-A483. ISSN 1098-3015.
7. GAJDOŠ, Ondřej, **Vojtěch KAMENSKÝ**, Jaroslav DOUBEK, Andrea VODOCHODSKÁ, Anna ERFANYUKOVÁ, Martin ROŽÁNEK a Gleb DONIN. Application of Modeling Techniques in the Process of Health Technology Assessment In: *8th European Medical and Biological Engineering Conference*. Ljubljana: Fakuleta za elektrotehniko, 2020, s. 59. ISBN 978-961-243-411-3.
8. KAMENSKY, V., M. SEBEK, R. SVOBODOVA, O. GAJDOS a V. ROGALEWICZ. Economic and Clinical Evaluation of Electrostimulation in Medical Rehabilitation. *Value in Health*. 2016, 19(3). ISSN 10983015. Dostupné z: doi:10.1016/j.jval.2016.03.201
9. Kamenský, V.; Rogalewicz, V.; Fořtová, B.; Šimáčková, J.; Kneppo, P. HTA Studies for Medical Devices Incorporating Their Moral Ageing Value in Health. 2015, 18(7), A732. ISSN 1098-3015.
10. **Kamenský, V.;** Svoboda, V.; Šimáčková, J.; Rogalewicz, V. Indirect Costs Calculation Method In Medium-Sized Regional Hospital Value in Health. 2016, 19(3), A78. ISSN 1098-3015.
11. Rogalewicz, V.; Matušková, K.; Zavadil, M.; Václavíková, A.; **Kamenský, V.** **POCT Cost Effectiveness Case Study on the Way to a HB-HTA Unit** Value in Health. 2017, 20(9), A600. ISSN 1098-3015.

- 12. Kamenský, V.; Boháčová, J.; Bulková, V. The Use of The Propensity Score In The Cost-Effectiveness Analysis of The Atrial Fibrillation Treatment**Value in Health. 2017, 20(9), ISSN 1098-3015.
- 13. Kamenský, V.; Žáková, S.; Bulková, V. Use of Disease Risk Score In The Evaluation of Effectiveness For Purposes of HTA**Value in Health. 2017, 20(9), ISSN 1098-3015.
- 14. Kamenský, V.; Stach, J. Cost-effectiveness of introducing men vaccination against human papillomavirus in the czech republic**Value in Health. 2018, 21(Supplement 3), ISSN 1098-3015.
- 15. Kamenský, V.; Faloutová, R. Technological-economic comparison of endodontics technique with focus on nikel-titan systems**Value in Health. 2018, 21(Supplement 3), ISSN 1098-3015.

Resumé

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 ischemie, 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 outcome, 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).