



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

**Porovnání dlouhodobé péče u pacientů s roztroušenou
sklerózou**

**Comparison of long-term care in patients with multiple
sclerosis**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Ondřej Gajdoš, Ph.D.

Bc. Martina Holá

Kladno 2022

Zadání práce



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Holá** Jméno: **Martina** Osobní číslo: **503735**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Porovnání dlouhodobé péče u pacientů s roztroušenou sklerózou

Název diplomové práce anglicky:

Comparison of long-term care in patients with multiple sclerosis

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je ekonomicko-klinické hodnocení eskalační a indukční léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou. Analyzujte současný stav problematiky dlouhodobé péče u pacientů s roztroušenou sklerózou v ČR a ve světě. Zaměřte se na srovnání eskalační a indukční léčby. Vyhodnoťte jejich výhody a nevýhody. Na základě současného stavu problematiky stanovte vhodné metody pro ekonomicko-klinické hodnocení. Vyberte vhodné klinické přínosy, analyzujte náklady a pomocí vhodné nákladové analýzy porovnejte a zhodnoťte eskalační a indukční léčbu u pacientů s roztroušenou sklerózou.

Seznam doporučené literatury:

- [1] GOODMAN, Clifford S. , HTA 101: Introduction to the health technology assessment, Virginia USA, 2014
- [2] RUGGIERI, Serena, Simona PONTECORVO, Carla TORTORELLA a Claudio GASPERINI, Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives, Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders, ročník 3, číslo 1, 2018
- [3] PETERKA Marek, Eskalační versus indukční terapie roztroušené sklerózy, Neurologie pro praxi, ročník 18, číslo 4, 2017

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Ondřej Gajdoš

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **14.02.2022**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2023**

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.
vedoucí katedry

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA
děkan

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Porovnání dlouhodobé péče u pacientů s roztroušenou sklerózou“ vypracovala samostatně a použila 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 11.8.2022

.....

Bc. Martina Holá

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala mému vedoucímu diplomové práce, panu Ing. Ondřeji Gajdošovi, Ph.D. za odborné vedení a zejména za čas, který mi v průběhu psaní práce věnoval. Dále bych ráda poděkovala všem, kteří se v průběhu psaní této diplomové práce podíleli a poskytli odbornou konzultaci.

Abstrakt

Porovnání dlouhodobé péče u pacientů s roztroušenou sklerózou

Roztroušená skleróza je v současné době nevléčitelné onemocnění, které se v populaci vyskytuje běžně, a setkáme se s ním ve všech zemích světa. S příchodem nových poznatků v oblasti patogeneze a diagnostiky onemocnění se také objevují nové přístupy v dlouhodobé terapii u pacientů s RS. Dlouhodobá léčba je finančně nákladná a představuje výraznou nákladovou položku v českém zdravotním systému. I přesto by se nemělo zapomínat na to, že jde o chronické nepreventabilní onemocnění, které postihuje mladé lidi. Trvalá invalidita těchto lidí představuje pro společnost daleko větší zátěž než samotná včasná léčba RS. Hlavním cílem této práce bylo provedení ekonomicko-klinického porovnání dvou léčebných strategií. Hodnocenými přístupy byla eskalační léčebná strategie a indukční léčebná strategie. Cíle bylo dosaženo pomocí Cost-utility analysis (CUA). Analýza nákladů a užítku byla zobrazena pomocí Markovova modelu, který byl vytvořen v softwaru TreeAge Pro Health. Model zohledňoval přímé medicínské náklady na léčbu RS a byl kalkulován z perspektivy plátce. Simulace, která byla nastavena na 10 let, vyhodnotila, že efektivnější je eskalační léčebná strategie v porovnání s indukční léčebnou strategií. Eskalační léčebná strategie vykazovala menší náklady na léčbu a vyšší přínosy (QALY).

Klíčová slova

Roztroušená skleróza, analýza přínosu a užítku, léčba, eskalační, indukční

Abstract

Comparison of long-term care in patients with multiple sclerosis

Multiple sclerosis is currently an incurable disease that is common among the population and is found in all parts of the world. With the arrival of new knowledge in pathogenesis and diagnostics of the disease, new approaches in long-term therapy for patients with MS are emerging. Long-term treatment of MS is financially demanding and thus represents a significant cost item in the Czech health system. Despite that, it should not be forgotten that MS is a chronic, non-preventable disease that affects young people. The permanent disability of these people represents a much greater burden on society than the timely treatment of MS itself. The main goal of my thesis was to perform an economic-clinical comparison of two treatment strategies. The two evaluated approaches of treatment are escalation strategy and induction strategy. The goal was achieved using Cost-utility analysis (CUA). The cost-benefit analysis was visualized using a Markov model that was created in TreeAge Pro Health software. The model took into account the direct medical costs of MS treatment and was calculated from the payer's perspective. The simulation, which was set for 10 years, evaluated that the escalation treatment strategy was more effective in comparison to induction treatment strategy. The escalation treatment strategy showed lower treatment costs and higher benefits (QALY).

Keywords

Multiple Sclerosis, Cost-utility analysis, treatment, escalation, induction

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	11
1 Úvod.....	12
2 Přehled současného stavu	13
2.1 Roztroušená skleróza	13
2.2 Klinický obraz a průběh onemocnění.....	14
2.3 Stádia a průběh RS	16
2.4 Výskyt a prevalence onemocnění.....	17
2.5 Diagnostika onemocnění	19
2.5.1 Diagnostická kritéria	20
2.5.2 Magnetická rezonance.....	20
2.5.3 Vyšetření mozkomíšního moku	21
2.5.4 Kurtzkeho škála	21
2.6 Léčba onemocnění.....	22
2.6.1 Dlouhodobá léčba RS	22
2.6.2 Symptomatická léčba	24
2.6.3 Eskalační a indukční strategie při léčbě RS	25
2.6.4 Bezpečnost léčby	27
2.7 Ekonomická náročnost léčby RS.....	28
2.7.1 Nákladová efektivita u jednotlivé léčby roztroušené sklerózy	31
2.8 Kvalita života pacientů s RS.....	32
2.9 Souhrn současného stavu u dlouhodobé péče pacientů s roztroušenou sklerózou ..	33
3 Cíle práce	36
4 Metody	37
4.1 Sběr dat.....	38
4.2 Analýza nákladů a užitku (CUA)	38

4.2.1	Souhrnné informace k ekonomicko-klinickému hodnocení	39
4.2.2	Modelování – Markovovy modely.....	45
4.2.3	Vyhodnocení CUA.....	47
4.2.4	Nejistota výsledků.....	47
5	Výsledky	49
5.1	Popis srovnávaných intervencí	49
5.1.1	Eskalační léčebná strategie	50
5.1.2	Indukční léčebná strategie.....	50
5.2	Statistický vzorek pacientů.....	52
5.3	Analýza nákladů a užitku (CUA)	53
5.3.1	Struktura Markovova modelu	54
5.3.2	Výběr délky a časového horizontu cyklu.....	56
5.3.3	Pravděpodobnosti přechodů u jednotlivých stavů	56
5.3.4	Počáteční distribuce pacientů.....	58
5.3.5	Náklady vstupující do modelu	58
5.3.6	Přínosy (utility) vstupující do modelu	64
5.3.7	Diskontování	66
5.3.8	Výstupy z Markovova modelu.....	66
5.3.9	Nejistota výsledků CUA	71
6	Diskuse.....	75
7	Závěr	80
	Seznam literatury	81
	Seznam tabulek	93
	Seznam obrázků	94

Seznam symbolů a zkratek

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
AIFP	Asociace inovativního farmaceutického průmyslu
CEA	Cost-effectiveness analysis
CMA	Cost-minimization analysis
CNS	Centrální nervová soustava
CUA	Cost-utility analysis
ČFES	Česká farmakoekonomická společnost
ČNB	Česká národní banka
ČSÚ	Český statistický úřad
DMF	Dimethyl fumarát
EBV	Epstein-Barrové virus
EDSS	Expanded disability status scale
ELS	Eskalační léčebná strategie
EUR	Evropská měna (EURO)
FAMS	Functional Assessment of Multiple Sclerosis
GA	Glatiramer acetát
GBP	Britská libra
HDP	Hrubý domácí produkt
ICER	Incremental Cost-effectiveness ratio
ICUR	Incremental Cost-utility ratio
ILS	Indukční léčebná strategie
i.m.	Intramuskulárně
INF	Interferon
INFB	Interferon beta
MRI	Magnetická rezonance
MSQoL	Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument
NHS	National Health Service
PID	Proporcionálně-integračně-derivační
PML	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
QALY	Quality-Adjusted Life Years
RS	Roztroušená skleróza
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
VZP	Veřejná zdravotní pojišťovna

1 Úvod

Roztroušená skleróza (dále RS) se řadí mezi onemocnění centrální nervové soustavy (dále CNS), které v lidském těle způsobují autoimunitní mechanismy. V současné době se jedná o chronické a bohužel nevyléčitelné onemocnění. Diagnostika toho onemocnění je ve velmi mladém věku, kolem 20. – 40. roku života. Jedná se o progresivně invalidní onemocnění. Nelze říci, že se nemoc vyvíjí a chová u všech stejně, každý pacient má individuální průběh nemoci a jinak rychlou progresi. Roztroušená skleróza jedince ovlivňuje negativním směrem v mnoha oblastech. Ovlivňuje práceschopnost, později snižuje soběstačnost pacienta a do určité míry ovlivňuje kvalitu života, což má poté i socioekonomické dopady [1, 2].

Roztroušená skleróza je onemocnění, které je v populaci časté, a setkáme se s ním ve všech zemích světa. V České republice je prevalence této nemoci kolem 100–130 obyvatel na 100 000. Jak je zřejmé, jedná se o časté a bohužel závažné onemocnění. Je předpokládáno, že se incidence v průběhu dalších let bude lehce zvyšovat, jako je tomu u ostatních autoimunitních nemocí [1].

Cílem této diplomové práce je provést ekonomicko-klinické hodnocení dlouhodobé léčby pacientů s RS. V první části práce je zpracována literární rešerše, která poukazuje na současný stav a metody v oblasti léčby RS. Následující část práce je věnována hlavním a dílčím cílům diplomové práce. Následně jsou v kapitole podrobně popsány metody, které jsou poté aplikovány v praktické části této diplomové práce. Praktická část práce se věnuje sběru a vyhodnocení dat, které poukazují na finanční náročnost a míru užitku u jednotlivých léčebných strategií – léčba eskalační a léčba indukční. Výsledky ekonomicko-klinického hodnocení jsou ověřeny jednocestnou analýzou senzitivity. Na závěr práce je sepsána diskuse.

2 Přehled současného stavu

V této části diplomové práce jsou představeny základní teoretické pojmy týkající se onemocnění roztroušená skleróza. Tato kapitola se především zaměřuje na možnosti dlouhodobé péče u pacientů. Práce je vypracována jako literární rešerše tvořena mnoha zdroji. V kapitole je zahrnuta i ekonomická náročnost tohoto onemocnění v ČR, ale i jinde ve světě. Poslední část je věnována kvalitě života jedince s onemocněním RS.

2.1 Roztroušená skleróza

Roztroušená skleróza (dále RS) se řadí mezi onemocnění centrální nervové soustavy (dále CNS), které způsobují autoimunitní mechanismy. U RS dochází k poškození myelinu a také k poškození nervových vláken. Díky přerušení a ztrátě axonů v lidském těle se u pacientů objevuje trvalá invalidita. Roztroušená skleróza se ve vyspělých zemích řadí mezi nejčastější onemocnění, které u mladých lidí způsobuje progresivní neurologickou invaliditu [1].

V současné době se jedná o chronické a bohužel nevyлéčitelné onemocnění. Diagnostika toho onemocnění probíhá nejčastěji kolem 20.–40. roku života, kdy první příznaky onemocnění se projevují již ve velmi mladém věku. Jedná se o progresivně invalidní onemocnění, kdy průběh nemoci je u každého pacienta individuální, s jinak rychlou progresí. Roztroušená skleróza u pacientů omezuje průčeschnost, v pozdější fázi snižuje soběstačnost pacienta v běžném životě a také do jisté míry ovlivňuje kvalitu života jedince, a to později má i socioekonomické dopady [2].

Onemocnění se častěji vyskytuje u ženského pohlaví oproti mužskému v poměru 2:1. Konkrétní příčina vzniku onemocnění není doposud známá. Odborníci působící v oblasti medicíny tvrdí, že na manifestaci RS se podílí nejvíce genetický faktor [2, 3]. Pokud se v rodině vyskytuje jedinec s diagnostikovaným onemocněním RS, pozorujeme dále v rodině pacienta o něco vyšší prevalenci této nemoci, ale také i ostatních autoimunit. Zřejmě se u těchto jedinců dědí nastavení imunitního systému a schopnost na určité podněty aktivovat autoagresivní lymfocyty. Za prokázaný rizikový faktor, který má vliv na vznik nemoci je infekce virem Epstein – Barrové (EBV). Významným rizikovým faktorem je také stres, především chronický. Tento typ stresu má vliv na nastavení hypotalamo–hypofyzo–adrenální osy. Mezi další rizikové faktory patří například kouření, nedostatek vitamínu D a obezita, především v období puberty [1, 2, 4].

I přes výrazné pokroky v léčbě a diagnostice RS, zůstává toto onemocnění stále nevléčitelné. V současné době lze zánětlivé procesy onemocnění ovlivnit a zpomalit progresi pomocí terapeutických metod a zlepšit tak i kvalitu života jedince. Nejlépe lze zmírnit časnou fázi onemocnění. U Roztroušené sklerózy je nezbytně nutná včasná diagnostika a poté časné podání léčivých přípravků [5].

Onemocnění RS patří podle Mezinárodní klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (MKN – 10) do skupiny G35 – G37 – *Demyelinizující nemoci centrální nervové soustavy*. Roztroušená skleróza neboli jindy užívaný název Sclerosis Multiple najdeme pod klasifikačním číslem G35 [6].

2.2 Klinický obraz a průběh onemocnění

Roztroušená skleróza nejčastěji začíná jako prvotní neurologický příznak, jedná se o tzv. izolovaný syndrom. Prvotním a charakteristickým projevem nemoci je ataka, která je definována vznikem nových či zhoršení dosavadních příznaků nemoci. Za ataku lze považovat stav, který u jedince trvá déle než 24 hod. Naopak za ataku nelze označit symptomy, které jsou spojeny s hořčnatým stavem při prodělání infekce. Zpočátku tyto prvotní ataky samovolně odezní a v této fázi je nejdůležitější aktivace imunitního systému. Po prvním příznaku nejčastěji následuje fáze remise, po které pak následují další ataky. V tomto případě mluvíme o relaps remitentní RS. Tento typ roztroušené sklerózy je v dnešní době velmi častý. U této formy je důležité včasné podání medikamentů a pacienta začít léčit. Pokud pacient není léčen, tak nejčastěji během 15–20 let dochází ke zhoršení stavu a onemocnění přechází do druhé fáze, tzv. sekundárně progresivní fáze RS. V této druhé fázi již chybí u jedince klasické období atak a remise a onemocnění se pozvolna jen zhoršuje. U 10 až 15 % pacientů s RS ataky a remise zcela chybí a onemocnění se od samého začátku pouze progresivně zhoršuje. V tomto případě mluvíme o tzv. primárně progresivní RS [3, 7].

Jedním z nejčastějších počátečních příznaků je tzv. optická neuritida. Jedná se o zánět očního nervu, způsoben demyelinizací. Oční nerv není nervem periferním, ale vystupuje přímo z CNS. Pokud tento zánět s otokem probíhá přímo v místě průchodu nervu a optickým kanálkem, jsou vlákna očního nervu ničena. Tento zánět se projevuje nejčastěji jako bolest bulbu při pohybu, zamlženým viděním, výpadkem zorného pole (typické centrální skotomy) a změna barevného vidění (především u červené barvy). Rozvoj obtíží není náhlý, ale rozvíjí se postupně během několika hodin až dnů. Málodky u pacientů dojde k úplné ztrátě zraku. Pacient

v této fázi nemá ještě žádné neurologické příznaky. Je možné, že se optická neuritida může během průběhu RS několikrát opakovat [2, 8].

Často přehlížený a zanedbávaný příznak onemocnění jsou senzitivní poruchy neboli poruchy citlivosti. Jedná se o pocit snížené, zvýšené nebo jiné citlivosti (hypestézie, hyperestézie, parestézie) na různých částech těla. Nejčastěji se jedná o pocity mravenčení, brnění, změna vnímání tepla, ale také o bolestivé pocity jako je například bodání či pálení. Často tyto problémy rychle vymizí a pacient ani nenavštíví lékaře. Díky tomu tento typ příznaků většinou nevede k přímé diagnostice RS [2, 8].

Mezi další příznaky RS patří poruchy centrální hybnosti. Motorické poruchy jsou mnohem závažnější než poruchy senzitivní. Nejčastěji se jedná o porušení pyramidových drah a přítomnost iritačních jevů, tím u jedince vzniká spasticita. Spasticita je definována jako zvýšené svalové napětí v lidském těle. I po odeznění akutního stavu může porucha motorické hybnosti přetrvávat a často je doprovázena i bolestmi, křečemi či klonickými a pseudoklonickými záškuby. Nejčastěji se jedná o spastickou paraparézu dolních končetin, ale v průběhu nemoci se závažnost postižení může měnit (monoparéza, hemiparéza, paraparéza i kvadruparéza). Toto postižení převážně dolních končetin se projeví jako porucha chůze, neschopnost popoběhnout či poskočit na jedné noze. V pozdější fázi tyto parézy vedou k závažné a trvalé hybné invaliditě [1, 2, 8].

Vestibulocerebelární poruchy neboli mozečkové poruchy jsou dalším závažným příznakem RS. Jedná se o špatnou koordinaci pohybů a přítomnost třesu (intenční tremor). U pacientů se vyskytuje ataxie (neschopnost trefit cíl) a mozečkový třes, který není přítomný, pokud je jedinec v klidu, ale projeví se až poté, když jsou končetiny v pohybu. Tyto projevy pacienta omezují jak při pracovním výkonu, ale také při běžné sebeobsluze (oblékání, osobní hygiena, sebesycení apod.). Častým příznakem je mozečková dysartrie s typickou skandovanou řečí. Objevuje se i porucha rovnováhy a problém udržet vzpřímený trup při chůzi. Tento problém poté vede k častým pádům pacienta [1, 2].

Velmi nepříjemným příznakem jsou sfinkterové obtíže. Jedná se o urgenci, retenci, inkontinenci moči a později i stolice. Sfinkterové poruchy často souvisejí s problémy dolních končetin, ale někdy se mohou vyskytnout i samostatně. U mužů je také zaznamenána erektilní dysfunkce (až u 60–70 %) [1].

Tabulka 2.1: Četnost prvních příznaků RS, [9]

Symptomy	Procento případu	Symptomy	Procento případu
Snížení citlivosti	37	Lhermittův příznak	3
Optická neuritida	36	Bolest	3
Slabost	35	Demence	2
Parestezie	24	Ztráta zraku	2
Diplopie	15	Paréza lícního nervu	1
Ataxie	11	Impotence	1
Vertigo	6	Myokymie	1
Paroxysmální příznaky	4	Epilepsie	1
Mikční poruchy	4	Pády	1

U více než poloviny pacientů s RS je prokázán výskyt deprese. Nejčastěji se jedná o období, kdy je jedinci onemocnění diagnostikováno. Deprese je nutné včas odhalit a v průběhu choroby ji věnovat pozornost a rozhodně tento stav pacienta nepodcenit. U pacientů se mohou vyskytnout sebevražedné myšlenky a sebevražednost u jedinců s RS je až sedmkrát zvýšena. Špatný psychický stav má také vliv na zhoršení spolupráce pacienta s lékaři a ostatním zdravotnickým personálem. U 36 % pacientů se v průběhu nemoci vyskytují také úzkosti [2, 10].

Velmi časté jsou poruchy v oblasti kognice, v prvotních fázích bývají příznaky velmi nenápadné. Postiženými doménami jsou především rychlost zpracování informací, dlouhodobá epizodická paměť a pozornost. Až u 85 % pacientů je přítomna také patologická únava. Vzácnými příznaky může být epilepsie, afázie či paroxysmální příznaky [2, 8].

2.3 Stádia a průběh RS

Klinický izolovaný syndrom – Tato forma je charakterizována vznikem prvních klinických příznaků typických pro RS. V této chvíli je pozitivní nález na magnetické rezonanci a v mozkomíšním moku (likvoru). Včasné zahájení léčby vede k oddálení další ataky [11].

Forma relaps – remitentní (stádium atak a remisí) – Tato forma onemocnění je nejčastější, u 80-85 % pacientů začíná onemocnění vznikem ataky. Po období ataky nastává u jedince různě dlouhé období remise. Období remise je charakterizováno tím, že v této době nevzniká žádný nový klinický příznak. Zánětlivé nálezy na magnetické rezonanci jsou v tomto období choroby nejvyšší [2, 11].

Průběh chronicko-progresivní (sekundárně progresivní) – Sekundárně progresivní forma onemocnění bývá nejčastěji plynulým pokračováním z formy remitentní. Většina pacientů v průběhu deseti let, přejde do tohoto stádia onemocnění. Zánětlivé procesy v mozku již nejsou tolik progresivní a nastává fáze degenerace CNS. Narůstá také neurologický deficit, který v tuto chvíli je již nevratný. Fáze ataky není tak častá a výrazná, nebo úplně chybí. Při vyšetření pomocí Kurtzkeho škály se pacient pohybuje na úrovni 4–5 [2, 11].

Primárně progresivní průběh – Tento průběh onemocnění není tak častý, postihuje přibližně 10–15 % pacientů s RS. Tato fáze je charakteristická tím, že úplně chybí fáze ataky a invalidita se u pacienta vyvíjí pozvolna. Nejčastěji se u jedince projeví spastické paraparézy dolních končetin. Tento průběh choroby postihuje více muže a vyskytuje se častěji až v pozdějším věku [2, 11].

Průběh relabující – progredující – U relabující – progredující fáze nemoci nastává neúplně uzdravení pacienta z atak a je charakterizováno tím, že i mezi atakami je onemocnění progresivní. U tohoto typu je degenerativní i zánětlivá aktivita nejvyšší. Zhoršení zdravotního stavu je zde opravdu rychlé a invalidita nastává v průběhu několika málo let [2, 11].

Dále se můžeme setkat s rozdělením na maligní a benigní formu RS. Toto označení se v praxi moc neuvádí. Termín „benigní“ typ se již vůbec nepoužívá, jelikož tento typ jsme schopni až retrospektivně zhodnotit. Často aktivita choroby v průběhu let kolísá [2].

2.4 Výskyt a prevalence onemocnění

Roztroušená skleróza je onemocnění, které je v populaci časté a setkáme se s ním ve všech zemích světa. Výskyt RS závisí na etnickém původu a také na geografické oblasti. Onemocnění nejvíce postihuje indoevropskou rasu, především skandinávského původu. Díky tomuto zjištění jsou zde spekulace o „vikingských genech“. Další oblastí, kde se s RS setkáváme více je oblast mírného pásma. V Asii je častěji diagnostikována forma RS, která se nazývá neuromyelitis optica neboli Devicova choroba. V rovníkové oblasti se naopak s onemocněním skoro

nesetkáme. Vliv zeměpisné šířky na onemocnění se dává do souvislosti se slunečním zářením a vlivem vitamínu D na imunitní systém člověka [1].

National Multiple Sclerosis Society [12] uvádí, že v roce 2017 žilo ve Spojených státech amerických téměř 1 milion dospělých s onemocněním RS. Tyto data vycházejí ze tří článků, které se podílela na určení prevalence onemocnění v USA. První článek od L. Nelson [13] z Lékařské fakulty Stanfordské univerzity, poskytuje podklady pro hodnocení prevalence RS v USA. Druhý článek pod vedením W. J. Culpepper [14], kdy jeho cílem je vytvořit platný a funkční algoritmus pro identifikaci případů RS. Třetí článek, který se podílel na určení prevalence onemocnění v USA byl pod vedením T. M. Wallin [15], kdy cílem bylo vytvořit co nejpřesnější odhad prevalence RS použitím validového algoritmu.

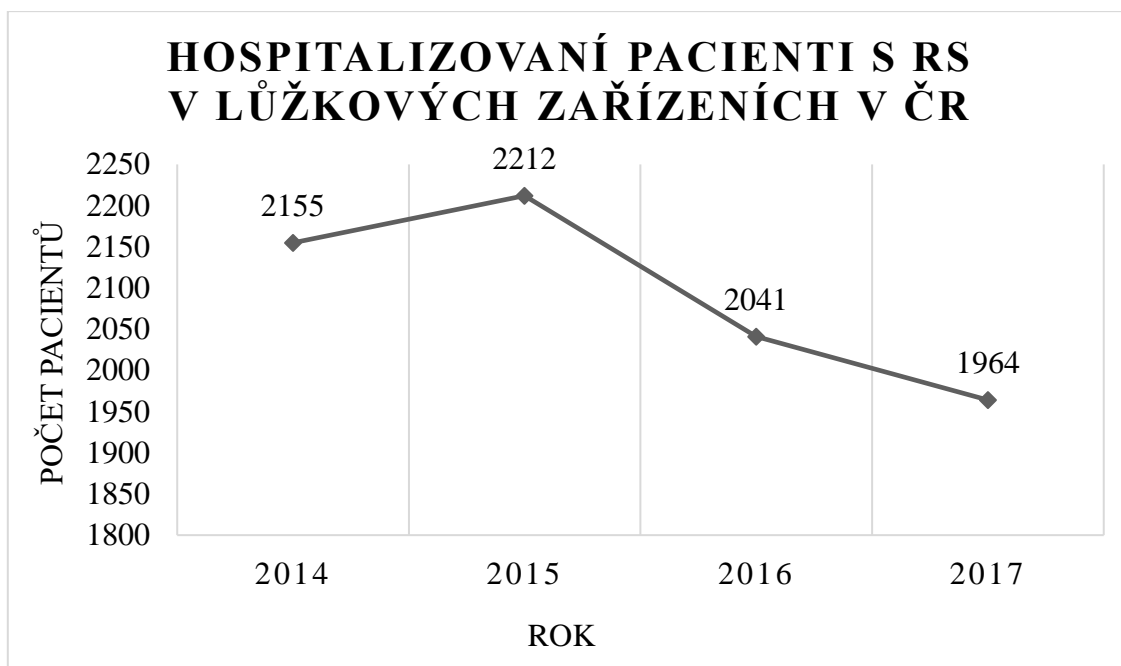
V dalších zemích světa, jako je například Skotsko či Kanada, je prevalence tohoto onemocnění kolem 220 obyvatel na 100 000. I u těchto států se předpokládá, že nedostatek slunečního záření a následně absence vitamínu D, má poměrně významný vliv na vznik onemocnění [3].

V České republice je prevalence této nemoci kolem 100–130 obyvatel na 100 000. Bohužel incidence u tohoto onemocnění není známá, ale můžeme předpokládat, že jako je tomu u jiných autoimunitních onemocnění, incidence bude mít lehce vzrůstající charakter [1].

Zpracovaná data od Asociace inovativního farmaceutického průmyslu [16] (AIFP) poukazují, že počet pacientů s RS v ČR neustále roste. V roce 2015 bylo evidováno ve společnosti 14 992 pacientů s RS, kdy do roku 2018 se tento počet zvýšil na 17 730. Díky novým a modernějším lékům a lepší léčebné strategii se daří úmrtnost a hospitalizaci pacientů s RS zpomalovat. Podle dostupných dat AIFP, tak úmrtnost pacientů již několik let stagnuje. V roce 2015 a 2018 byly zaznamenány stejná čísla. Klesá také počet pacientů, které je potřeba díky onemocnění hospitalizovat. V roce 2012 bylo nutné hospitalizovat 2 288 pacientů, v roce 2018 se jednalo o 1 821 pacientů. Roste také počet práceschopných pacientů. Od roku 2013–2018 se procento zvýšilo o necelých 20 %.

Podle poslední závěrečné zprávy (2021), kterou vydává každoročně Registr pacientů s roztroušenou sklerózou (ReMuS) je v registru 70,8 % žen. Průměrný věk pacientů byl 43,6 let a v době začátku onemocnění 31,8 let. Celých 99,6 % ze všech pacientů s RS je starších 18 let. Celkem 78,1 % pacientů do 65 let bylo práceschopných a 31,9 % bylo v invalidním důchodu stupně 1-3. Nejpočetnější skupinou z hlediska stupně postižení byli pacienti na škále EDSS 1,5 [17].

UZIS [18] ve svých statistikách také zaznamenává pokles pacientů s roztroušenou sklerózou, kteří byli hospitalizováni v lůžkových zařízeních České republiky. Od roku 2014–2017 došlo k poklesu počtu pacientů o necelých 200 lidí. Můžeme tedy předpokládat, že nové typy léčiv a pokroky v medicíně mají pozitivní vliv i na léčbu tohoto onemocnění a akutní hospitalizaci nemocných s RS.



Obrázek 2.1: Hospitalizovaní pacienti s RS v lůžkových zařízeních v ČR, [18]

Tabulka 2.2: Počet hospitalizovaných pacientů s diagnózou RS pro rok 2019, [19]

Absolutní počet pacientů	2 606
Na 100 000 obyvatel	24,4
Průměrná ošetrovací doba	8,9
Průměrný věk pacienta	71,6
Počet zemřelých (absolutní počet)	523

2.5 Diagnostika onemocnění

Diagnostika roztroušené sklerózy je proces, který se již několik let mění a neustále vyvíjí. Za posledních 100 let zaznamenáváme, že stanovení diagnózy prošlo velmi zásadním vývojem. Do šedesátých let 20. století bylo stanovení diagnózy čistě pomocí klinické metody. Od osmdesátých let 20. století byla dosavadní diagnostická metoda doplněna o tehdejší laboratorní vyšetření. Jednalo se o vyšetření mozkomíšního moku a evokovaného potenciálu. Velký posun v diagnostice onemocnění byl zaznamenán v roce 2001, kdy byla při diagnostice RS používána i magnetická rezonance (dále MRI). Dnes se choroba diagnostikuje pomocí několika kritérií,

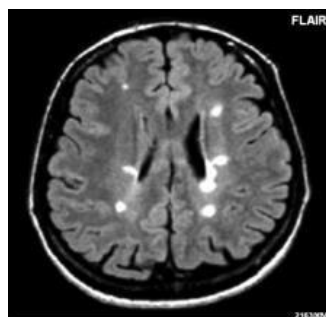
kteře vycházejí z klinického obrazu a pomocných vyšetřovacích metod v tomto pořadí: MRI, vyšetření mozkomíšního moku a zřakového evokovaného potenciálu [11, 20].

2.5.1 Diagnostická kritéria

Diagnostická kritéria se v průběhu několika let vyvíjela ruku v ruce s rozvojem vedlejších vyšetřovacích metod pro RS. Prvním definovaným kritériem byla v roce 1965 tzv. Schumacherova metoda. Tato metoda využívala pro diagnostiku pouze amnestická data a klinické vyšetření pacienta. V roce 1983 bylo představeno nové diagnostické kritérium, které se při diagnostice opíralo o vyšetření mozkomíšního moku a také o výsledky z magnetické rezonance. Tyto diagnostické metody byly pojmenovány jako Poserova kritéria. Další změna byla registrována v roce 2001, kdy bylo přijato nové kritérium pro diagnostiku RS, tzv. McDonaldova kritérium. Podle těchto kritérií je nutné prokázat diseminaci procesu v čase a prostoru. Je důležité při diagnostice zaznamenat i léze různého stáří v odlišných lokalizacích CNS. McDonaldova metoda je do dnes využívána při diagnostice a díky této metodě jsou lékaři schopni RS objevit hned po první atace z MRI skanu [5].

2.5.2 Magnetická rezonance

V průběhu posledních dvou dekad byly standartním vyšetřením pro diagnostiku RS klasické a konvenční magnetické sekvence. Tato metoda byla využívána v praxi od 90. let minulého století. Avšak velký posun v použití MRI byl v roce 2001. Magnetická rezonance umožňuje zobrazit i drobná zánětlivá ložiska. Jedná se tedy o radiologické vyšetření, které nezatěžuje pacienta rentgenovým zářením. Kontraindikací k tomuto vyšetření je, pokud člověk má ve svém těle nějaký kov, například kovová kloubní náhrada, kardiostimulátor či sluchový implantát. Magnetická rezonance vyšetřujícímu lékaři poskytne zobrazení zánětlivých ložisek, která se nejčastěji vyskytují kolem mozkových komor. Vždy je lepší kombinovat MRI s dalšími vyšetřujícími metodami [2, 21].



Obrázek 2.2: Snímek z MRI mozku, sagitální řez, [4]

2.5.3 Vyšetření mozkomíšního moku

Vyšetření mozkomíšního moku dříve, ale i v dnešní době je součástí diagnostiky RS. Dříve se jednalo o povinnou složku při diagnostice, ale dnes v některých státech (především USA) je tato metoda opomíjena. Na rozdíl v Evropě, hlavně ve Skandinávii a v německy mluvících státech, a i v České republice, patří MRI stále ke zlatému standartu při diagnostice RS [2].

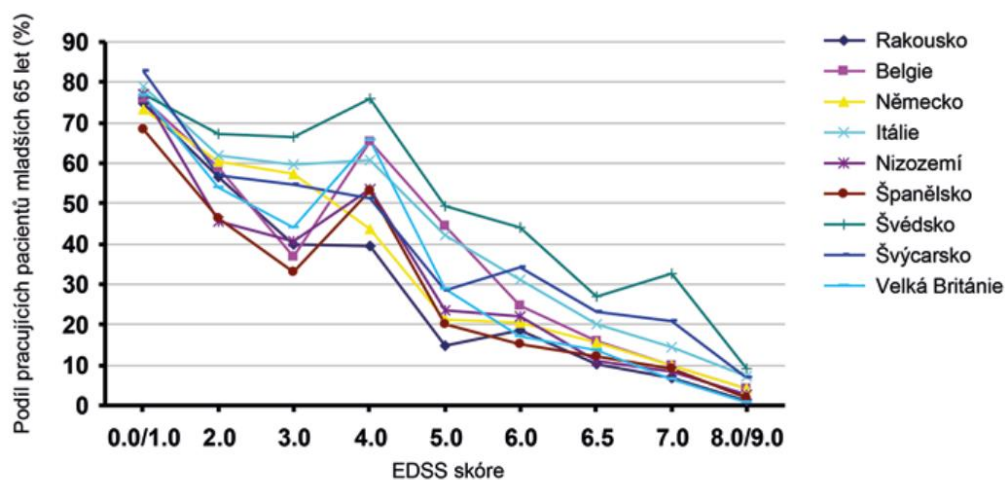
Mozkomíšní mok je odebírán při tzv. lumbální punkci. Před lumbální punkcí je důležité pacienta správně vyšetřit a vyloučit u pacienta otok, nádor či krvácení do mozku. Tento proces je možný provádět ambulantně při použití atraumatické jehly, která je ve tvaru tužky a ve středu má otvor pro odběr likvoru. Mozkomíšní mok je nejčastěji odebírán v množství 10 ml a díky němu je možné vyšetřit množství bílkoviny, albuminu, počet a kvalitu buněk, a především přítomnost oligoklonálních pásů [2].

2.5.4 Kurtzkeho škála

Kurtzkeho škála neboli Expanded disability status scale (EDSS) je jedna z možných vyšetřovacích metod u RS. Jedná se o škálu, která kvantifikuje nervové postižení u pacientů s RS. EDSS navrhl Dr. J. F. Kurtzke nejprve jako disability status scale (DSS) s 11stupňovou škálou, kterou testoval na 250 veteránech 2. světové války s RS. Později v roce 1983 rozšířil škálu o půlbody a vznikla dvacetibodová škála, která je oproti 11stupňové variantně, mnohem přesnější. Kurtzkeho škála je založena na neurologickém vyšetření (zrakových, kmenových, pyramidových, mozečkových, senzitivních a sfinkterových funkcí). Škála je poté doplněna o vyšetření chůze a zhodnocení soběstačnosti pacienta [22–25].

U zrakového systému se posuzuje ostrost vidění, přítomnost či nepřítomnost skotomu a intaktnost zrakového pole. U kmenového systému se posuzuje poruchu sluchu, polykání, funkce mimických svalů a bulbární funkce. Dále u pyramidového systému hodnotíme výbavnost reflexů, svalovou sílu a spasticitu končetin. Mozečkový systém vyhodnocuje převážně třes hlavy, ataxii trupu, končetin a chůze. U senzitivního systému se hodnotí povrchová a hluboká citlivost a také přítomnost parestézie. U sfinkterových funkcí se vyšetřuje, zda pacient trpí inkontinencí, zda je nutná katetrizace nebo sexuální dysfunkce. V druhé části vyšetřovací škály je hodnocena chůze, zda je pacient schopen samostatné lokomoce a celková kvalita pohybu [22].

Kurtzkeho škála je bodově ohodnocena, kdy rozpětí bodovací škály je 0 (normální nález) až 10 (smrt pacienta) [22, 26].



Obrázek 2.3: Podíl pracujících pacientů s RS vyjádřených pomocí škály EDSS, [9]

2.6 Léčba onemocnění

Roztroušená skleróza je neurologické onemocnění, které v dnešní době stále nelze vyléčit, avšak v posledních dvaceti letech významně vzrostla možnost, jak toto onemocnění dlouhodobě ovlivnit. S příchodem nových poznatků v oblasti patogeneze onemocnění se také objevují nové přístupy v dlouhodobé terapii u pacientů s RS. Nejčastěji se využívá dlouhodobá imunomodulační léčba, která je zahajována u pacientů co nejdříve, v brzké fázi onemocnění. Odborníci působící v oblasti medicíny tvrdí, že k největší a nejzávažnější ztrátě axonu dochází v prvních pěti letech, a proto je nutné léčbu zahájit co nejdříve a tím zabránit rychlé progresi choroby a postupující invalidizaci pacienta. Léčba RS by měl být co nejvíce komplexní proces, nelze pacientovi podávat pouze medikamenty, ale je nutné do léčebného procesu zařadit i symptomatickou terapii a rehabilitaci [3, 27, 28].

2.6.1 Dlouhodobá léčba RS

Dlouhodobá léčba u RS se snaží co nejvíce omezit zánětlivou aktivitu v lidském těle. Při správné dlouhodobé péči dochází k omezení počtu a intenzity relapsů a dochází celkově ke zpomalení progresu onemocnění. Jelikož jde o dlouhodobou péči je léčba RS velmi nákladná, i přesto by se nemělo zapomínat na to, že jde o chronické nepreventabilní onemocnění, které postihuje mladé lidi. Trvalá invalidita těchto lidí představuje pro společnost daleko větší zátěž, než samotná včasná léčba RS [3, 8].

Léčba akutní ataky – Prvotními medikamenty, které se nemocnému podávají při akutní atace, jsou kortikosteroidy, nejčastěji v množství 3–5 g. Nejpoužívanější kortikosteroid podávaný v medicínské praxi je metylprednisol. Při aplikaci metylprednisolu pacientovi je minimální pravděpodobnost, že se u nemocného objeví vedlejší účinky. Nejčastěji se aplikuje intravenózně nebo perorálně pomocí tablet v doporučeném množství. Doporučenou dávkou je aplikace 1g nebo 500 mg denně, podle závažnosti dané ataky [8, 29].

Léčba remitentního stadia nemoci – stadia atak a remisí – K léčbě tohoto stadia onemocnění se aplikují interferony- β nebo glatiramer acetát pro dlouhodobou imunomodulaci. Jedná se o biologickou léčbu, kterou se pacient aplikuje sám pomocí injekce. Podle studií z 90. let minulého století je účinnost u obou typů léčiv velice podobná. Obě léčby byly porovnávány s aplikací placeba pacientovi a ukázalo se, že biologická léčba snižovala počet atak o 30 %. Léčba má největší výsledky v prvních letech onemocnění a je vhodné léčbu aplikovat ihned po vzniku první ataky. Bohužel se po několika letech ukázalo, že tyto léky po několika letech ztrácejí svoji účinnost, či nejsou účinné vůbec. Nežádoucími vedlejšími účinky u této léčby mohou být tzv. chřipkové příznaky (zimnice, teplota, silná únava a slabost pacienta). Pokud se nedaří pacienta při léčbě dlouhodobě stabilizovat, měla by mu být nabídnuta léčba eskalační. Základním lékem pro tuto eskalační metodu je natalizumab. V klinických studiích bylo prokázáno, že natalizumab dokáže o 68 % snížit počet atak při RS a zároveň až o 90 % snížit aktivitu zánětu. V dnešní léčbě RS je tento lék nejúčinnější, avšak je spojen se závažným vedlejším účinkem. U některých pacientů se může rozvinout akutní zánět mozku způsobený infekčním onemocněním [30, 31].

Léčba ve stadiu chronické progresy – Pro stádium chronické progresy onemocnění neexistuje mezinárodní konsensus v přístupu léčby. Pokud u nemocného dále přetrvávají období atak, lze pokračovat v léčbě interferony- β . Pokud se náhle zdravotní stav pacienta zhorší, je vhodné využít léčbu pomocí cytostatik. V tomto období RS je nejdůležitější správný výběr a sestavení symptomatické léčby, díky které udržujeme dosavadní míru kvality života nemocného. Ve stadiu chronické progresy přichází několik novinek v rámci EU. Na území Evropské unie je registrován léčivý přípravek s názvem fampridin. Tento lék se v těle pacienta uvolňuje pomaleji a je schopen zlepšit vedení demyelinizovaným nervem. Nejčastěji je předepisován pacientům ke zlepšení kvality chůze, kteří byli vyhodnoceni podle Kurtzkeho škály na 4-7. Účinek byl prokázán přibližně u 50 % pacientů [32].

2.6.2 Symptomatická léčba

Symptomatická léčba se předepisuje a aplikuje v období, kdy se u pacienta s RS zhorší zdravotní stav v závislosti na zhoršení či vzniku nových klinických příznaků (symptomů). U tohoto postupu je důležité, aby každá nová ataka byla včas a pečlivě zaléčena. Vzniklou ataku je nutné u jedince zaléčit pomocí 3–5 g metylprednisonu. Léky se podávají pacientovi samozřejmě i přímo v průběhu ataky [33].

Pro jednotlivé symptomy a klinické příznaky existuje několik druhů terapie a každý symptom má svůj specifický postup léčby. V dnešní medicíně je nejlépe zpracován terapeutický postup pro ovlivnění spasticity, deprese, sfinkterových poruch, únavy a bolesti. Bohužel ne úplně všechny postupy využívané u symptomatické léčby jsou ověřeny jako evidence-based a jejich standardizace a vývoj je stále v procesu [33]. Jde především o ovlivnění ataxie, třesu, kognitivních poruch, zrakových symptomů, dysfagie a střevních problémů u pacientů s RS. Lékaři u těchto pacientů nejčastěji předepisují medikaci k ovlivnění bolesti (28 %), spasticity (27 %) a deprese (16 %) [33, 34].

Při terapii spasticity má největší roli rehabilitace, správně a dlouhodobě aplikovaná fyzioterapie. Pomocí aktivních a pasivních cviků končetin jsme schopni pozitivně ovlivnit spastické stavy u pacientů. Vhodné je také správné polohování nebo cviky na neurofyziologickém podkladě, například Vojtova metoda. Při léčbě spasticity je vhodné využití tepla, termoterapie. Každý pacient RS má odlišnou míru spasticity, proto je vhodné přistupovat ke každému individuálně a vždy dostatečně pacienta informovat. Z medikamentů, které se využívají při léčbě spasticity se nejčastěji využívá baclofen a tizanidin. Kombinací těchto dvou léčiv v malém množství jsme schopni dosáhnout požadovaného terapeutického výsledku a léčba probíhá s minimálními vedlejšími účinky. Méně často je v praxi používán benzodiazepin, tolperison a thiokolchikosid [3, 33].

Nejčastějším symptomem týkající se duševního zdraví pacienta je bezesporu deprese. Až u 75 % pacientů s RS je prokázána minimálně jedna depresivní epizoda. U medikamentózní léčby při depresích se využívají nejčastěji antidepresiva s minimálními sedativními, hypotenzivními a anticholinergními vedlejšími účinky. V této oblasti je poměrně malé množství výstupů z klinických studií, ale současná data udávají, že nejvhodnějším léčivým přípravkem je citalopram, escitalopram, fluoxetin, sertralin, paroxetin [35]. Důvodem využití těchto léků je minimální vznik vedlejších účinků a žádné či malé riziko předávkování pacienta. Vedle medikamentózní léčby je nutné u pacienta vést psychoterapii, která slouží k lepší aktivizaci pacienta [3, 35].

Fyzioterapie je nedílnou součástí léčebného postupu u Roztroušené sklerózy. Správná a včasná rehabilitace pozitivně ovlivňuje jednotlivé symptomy choroby. Jedná se o oblast fyzické zdatnosti, psychiku pacienta, kognitivní a další funkce. Pokud je u pacienta minimální motorický deficit, je nutné ho udržet pomocí rehabilitace co nejdéle v dobré fyzické kondici. Při rozvoji motorického deficitu, je využívána cílená rehabilitace se zaměřením na posílení jednotlivých postižených svalových skupin [3].

2.6.3 Eskalační a indukční strategie při léčbě RS

S příchodem nových a modernějších přístupů k léčbě RS, se také často diskutuje o tom, jakou zvolit nejlepší léčebnou strategii. V dnešní době, kdy je známo několik mnoho poznatků v léčbě relaps-remitentní RS, je zde otázka, jaká rovina léčby bude pro daného pacienta vhodná. Jednou z možností je léčba eskalační. To znamená, nasadit bezpečnější léky s nižší účinností. Druhou možností je tzv. léčba indukční. Zde je preferováno nasazení vysoce účinných léčiv od začátku onemocnění i s vědomím nepříznivého bezpečnostního profilu léku [36].

Eskalační strategie léčby

Eskalační strategie léčby je založena na podání pacientovi bezpečných léků, které mají menší léčebnou účinnost. Při tomto typu léčby se nejčastěji využívají interferony- β . Již více než 20 let se tyto léčiva používají a prokazují, že dokážou pozitivně modulovat průběh onemocnění. Jejich největší výhodou je bezpečnostní profil, kdy se při podání interferonů- β nevyskytují žádné či minimální nežádoucí riziko [2, 36].

Eskalační léčba v dnešní době je založena na postupné sekvenční léčbě. Eskalace léčby je rozdělena do dvou linií – léčba 1. linie a léčba 2. linie. [2, 36].

U první linie jsou využívány právě interferony- β nebo glatiramer acetát, méně často poté teriflunomid a dimethyl fumarát. K léčbě druhou linií se přistupuje, pokud léčiva první linie jsou neúčinná či nevedou ke stabilizaci pacienta. Pokud je první léčba neúčinná je důležité včas přejít na léčbu druhou. Díky této eskalaci je léčba více účinná a intenzivnější. Při terapii druhé linie se využívají medikamenty fingolimod, natalizumab a alemtuzumab. Tyto léky už jsou daleko více aktivní a je důležité pravidelně monitorovat zdravotní stav pacienta [2].

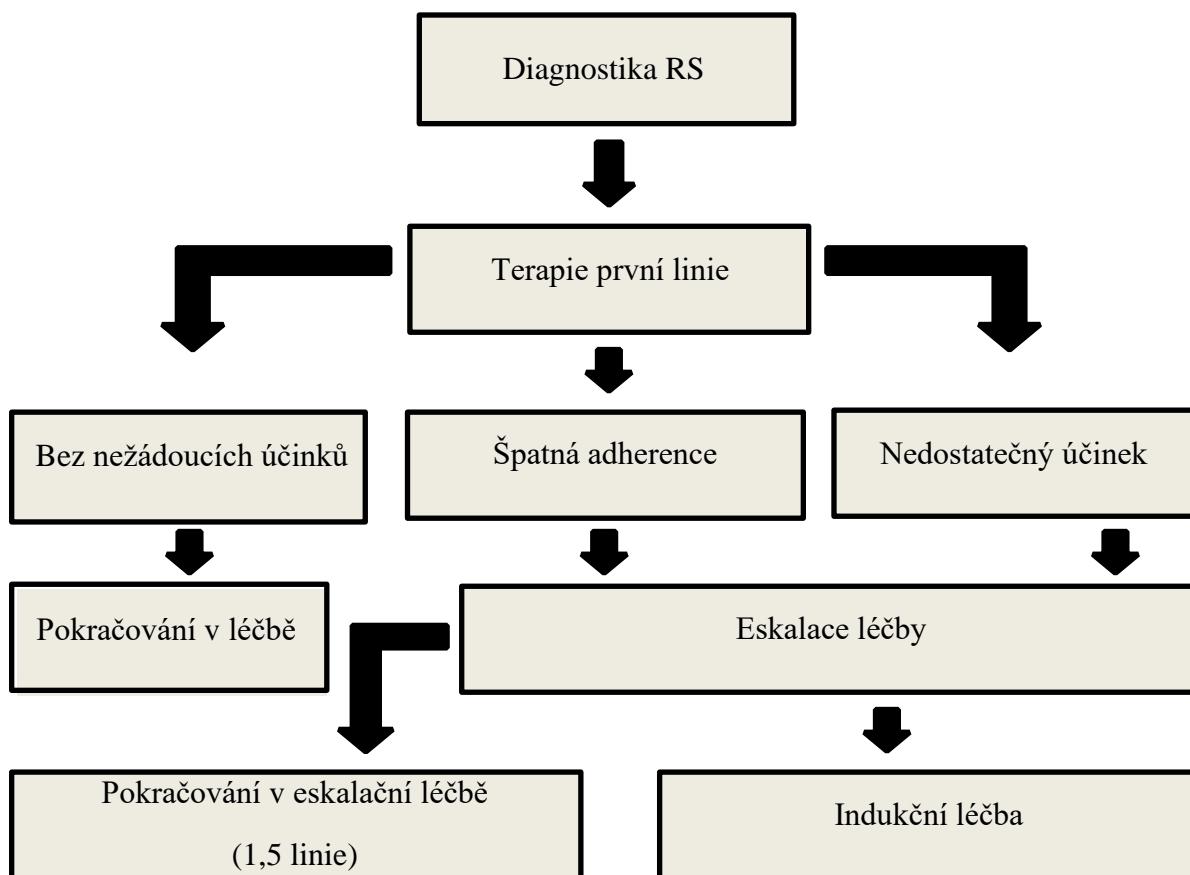
Indukční strategie léčby

Indukce, kterou lze také definovat jako léčbu založenou na použití vysoce účinných medikamentů s trvalým, dlouhodobým biologickým účinkem u doposud neléčených pacientů. Pod pojmem indukční terapie rozumíme použití vysoce účinných léčivých přípravků, které se v medicínské praxi používají u velmi aktivních forem RS. Tato strategie se aplikuje již v počátku onemocnění i s rizikem toho, že se mohou vyskytnout vedlejší nežádoucí účinky. Tedy, strategie, u které se předpokládá, že benefit z léčby potencionálně nebezpečným lékem, převýší riziko progresse onemocnění. Indukční terapie je založena na časném užívání imunopresivních léků, po kterém následuje dlouhodobá udržovací léčba, obvykle pomocí imunomodulačními látkami [36].

Léčebná indukční strategie má své prvotní historické kroky v onkologické a revmatologické praxi. V těchto oblastech se prokázalo, že lék s dlouhodobým účinkem má daleko lepší účinky v dlouhodobé léčbě progresivního onemocnění. Rozsah a dostupnost této léčby je ve srovnání s ostatními rovinami léčby RS poněkud omezený. V posledních letech byly použity léky jako je mitoxantron, cyklofosamid a terapie pomocí kmenových buněk. Tyto medikamenty byly vysoce účinné u pacientů s RS, ale v průběhu let se prokázalo, že užíváním těchto léčiv dochází k poškození myokardu s následným rozvojem kardiální systolické dysfunkce. Nový a nedávno schválený postup léčby, umožňuje využít medikamenty jako je například alemtuzumab a kladribin [37].

Při léčbě, kdy se lékař rozhodne pacientovi s RS předepsat vysoce účinné léky, může při vysazení léků později dojít k tzv. rebound fenoménu. Při tomto fenoménu dochází k reaktivizaci základního onemocnění, které se může projevit nově vzniklými asymptomatickými lézemi na MRI, ale také se může projevit těžkými klinickými ataky. Rebound fenomén byl pozorován u pacientů po ukončení léčby natalizumabem a fingolimodem. Lékař při vysazení léčby by měl vždy důkladně zvážit, zda je vysazení medikamentů opravdu nutné a jaká léčba u nemocného bude následovat [36, 37].

Výběr indukční strategie léčby u pacientů s RS podporuje několik faktů. Díky brzké a vysoce aktivní léčbě jsme schopni nemoc ovlivnit hned v počátku. Tyto medikamenty se dají využít také jako léky první linie v dlouhodobé léčbě. Je ale také důležité myslet na nepříznivý bezpečnostní charakter těchto medikamentů [36].



Obrázek 2.4: Zjednodušené schéma léčby RS, [36]

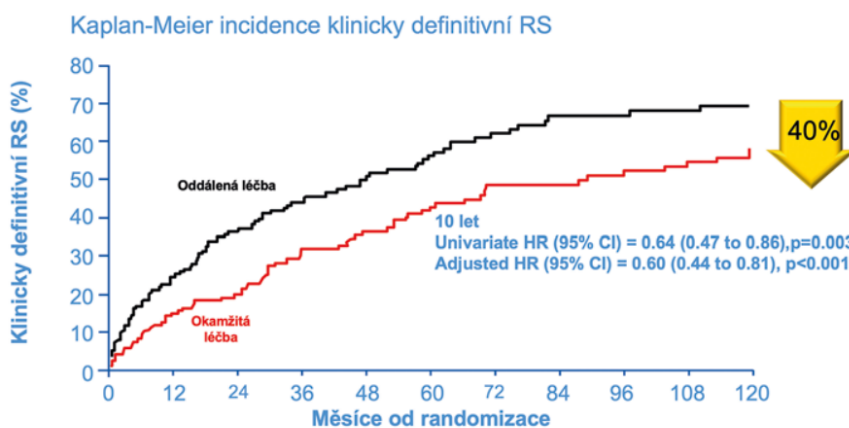
2.6.4 Bezpečnost léčby

Léčba RS, jak už bylo zmíněno, je dlouhodobý proces, kdy dlouhodobé užívání medikamentů při léčebném procesu může mít negativní dopad na pacienta, při projevu některých nežádoucích účinků. Před podáním a využitím léčiv v praxi je nutné vyčkat na bezpečnostní data z probíhajících extenzních klinických studií a z klinické praxe. Výběr vhodného léku je zcela zásadní pro zachování funkční nezávislosti jedince a zároveň pro udržení kvality života nemocného. Lékař při volbě postupu terapie by měl brát v úvahu nejen vlastní zkušenost, ale také se opírat o nové vědecké poznatky a vždy respektovat přání pacienta [38].

Interferony (IFN) – Tento typ léčiva je nejčastěji podáván pomocí intramuskulární injekce, kdy po aplikaci vznikají nejčastěji lokální reakce – erytém či lokální nekróza. Dalším nepříznivým vedlejším účinkem po podání interferonů je rozvoj či zhoršení psychického stavu pacienta. Walther a Hohlfeld ve své studii tvrdí, že je nutné pacienta po aplikaci IFN

monitorovat a průběžně zaznamenávat jeho klinický stav (krevní obraz, ledvinné funkce, jaterní testy). Klinické příznaky se u nemocného mohou objevit až v průběhu několika týdnů či let po zahájení léčby IFN [38, 39].

Na následujícím obrázku je vyobrazeno, jak je důležitá včasná léčba u RS a jak se díky tomu vyvíjí klinický obraz onemocnění. Na obrázku je zobrazena léčba pomocí interferonu beta [9].



Obrázek 2.5: Porovnání pacientů s potvrzenou RS při okamžité a oddálené léčbě, [9]

Natalizumab – Natalizumab je léčivý přípravek, který se používá u pacientů s vysoce aktivním průběhem RS. Tento typ medikamentu je podáván pomocí intravenózní infuze. Velmi závažnou komplikací, která může u tohoto typu léčiva nastat, je infekční onemocnění mozku způsobené John Cunninghamovým virem. Mezi projevy tohoto onemocnění patří porucha řeči, zraku, slabost, časté změny nálad či vznik epileptického záchvatu. V malé míře byly při léčbě tímto přípravkem pozorovány také neuroinfekce – meningitida nebo encefalitida [38].

Ocrelizumab – Tento lék je podáván pomocí intravenózní infuze. Nejčastějšími vedlejšími účinky jsou infuzní reakce, infekce horních cest dýchacích, infekce močových cest a bolesti hlavy. Jedno z možných rizik je zvýšení malignit v lidském těle, především karcinomu prsu [40].

2.7 Ekonomická náročnost léčby RS

Dlouhodobá péče a léčba pacientů s RS je velmi nákladná, ale i přesto by se nemělo zapomínat na to, že jde o chronické nepreventabilní onemocnění, které postihuje mladé lidi. Trvalá invalidita těchto lidí představuje pro společnost daleko větší zátěž, než samotná včasná léčba RS [3].

Studie [41] zabývající se ekonomickou náročností onemocnění RS v ČR přišla se zajímavými daty. Data byla shromažďována od 909 pacientů ze 7 různých RS center v ČR. Roční náklady na léčbu byly poté odhadnuty pomocí jednotkových nákladů z roku 2007. Ve studii byli pacienti rozděleni podle závažnosti a typu onemocnění – lehké (67 %), střední (27 %), těžké (10 %) postižení. Celkové průměrné roční náklady na léčbu jednoho pacienta s RS činily 12 272 EUR. Z toho 51 % byly přímé náklady na lékařskou péči, 4% přímé nelékařské náklady a 45% nepřímé náklady. Průměrné roční náklady u jednotlivých typů RS činily – u lehkého postižení se jedná o 9 905 EUR, se středním postižením 14 064 EUR a u těžkého postižení 22 880 EUR. Celkové náklady vynaložené na léčbu všech pacientů s RS v ČR se odhadují na 208,6 milionů EUR ročně. Náklady na léčbu RS v ČR neustále rostou.

V jiných zemích je ekonomická náročnost na onemocnění také vysoká. V Rakouské studii [42], která probíhala na 2 995 pacientech, ale zpracovány byly informace pouze od 1 019 nemocných (34 %). Průměrný věk všech pacientů byl 50 let a 70 % všech dotazovaných byly ženy. Pacienti s mírným postižením (EDSS 0-3) představovali z celkového počtu 41 %, 36 % pacientů se středním postižením (EDSS 4-6,5) a s těžkým postižením 22 % (EDSS >7). Celkové průměrné náklady na jednoho pacienta s RS v Rakousku činí 40 300 EUR. Náklady na samotné medikamenty činí 12-14 % z celkových nákladů. Ukázalo se, že náklady se liší u různých typů RS. Náklady u pacientů s lehkým postižením činí 16 000 EUR a náklady u pacientů s těžkým postižením činí 63 800 EUR.

U nizozemské studie [43] probíhala analýza nákladů u 1 549 jedinců. Do průzkumu se zapojili pacienti ze 3 různých RS center. Průměrný věk dotazovaných byl 47 let. Z celkového počtu pacientů, tak 48 % mělo lehký průběh nemoci, 40 % středně závažné onemocnění a 11 % závažný typ onemocnění. Náklady na hospitalizaci jednoho pacienta s RS činí 5 000 EUR ročně. Ambulantní péče u nemocných je finančně náročnější, náklady na jednoho pacienta se pohybují od 9 000–18 000 EUR. Celkové roční náklady na jednoho pacienta se liší podle závažnosti onemocnění. U lehké formy RS jsou náklady přibližně 9 300 EUR, u středně náročné formy činí náklady 50 000 EUR a 78 000 EUR u těžké formy.

V Belgii bylo do průzkumu [44] zahrnuto 799 respondentů ze 4 různých RS center. Průměrný věk dotazovaných byl 48 let. 46 % z celkového počtu pacientů mělo mírné postižení a 20 % těžké postižení. Celkové náklady na jednoho pacienta, který má mírný průběh onemocnění činí 300 EUR, u jednoho pacienta s těžkým průběhem onemocnění činí 15 000–16 000 EUR.

U španělské studie [45] se na sestavení ekonomické analýzy podílelo 1 848 pacientů s RS. Průměrný věk ze všech pacientů byl 45 let. Přibližně 36 % pacientů mělo mírný typ onemocnění, 44,8 % mělo středně závažné onemocnění a 17,7 % mělo těžké onemocnění. Náklady na hospitalizaci jednoho pacienta ročně s RS činí přibližně 1 300 EUR. Náklady na ambulantní péči se vyšplhaly až na 6 000 EUR ročně. Celkové náklady na péči o jednoho pacienta s mírným průběh RS činí 10 425 EUR, se středně těžkým postižením náklady činí 45 264 EUR a při těžkém průběhu RS náklady činí 65 693 EUR.

V italské studii [46] se dozvídáme, že náklady vynaložené na hospitalizaci jednoho pacienta se pohybují od 800 EUR do 3 200 EUR. Náklady u ambulantní péče činí 900 EUR až 1 500 EUR. Celkové náklady v Itálii na jednoho pacienta s RS činí 12 000 EUR při lehkém postižení a až 71 000 EUR při těžkém typu nemoci.

Ve Švýcarsku [47] byly data vyhodnoceny od 1 101 pacientů, kdy věkový průměr byl 53 let. Ze všech dotazovaných tvořilo 38 % pacientů s mírným průběhem RS, 36 % mělo střední postižení nemoci a téměř čtvrtina pacientů ze vzorku (23 %) mělo těžký průběh nemoci. Celkové náklady na jednoho pacienta ročně činí ve Švýcarsku 42 000 EUR. Náklady se neustále mění a zvyšují. Pokud pacient dosáhne úrovně EDSS 7, tak náklady na jeho péči prudce narostou, díky domácí péči, domácím službám a další sociální péči.

Ve Švédsku byla provedena populační studie [48] s použitím údajů od 14 077 jedinců s RS ve věku 20-64 let. Tato studie z roku 2010 poukázala na celkové roční náklady pro všechny pacienty s RS žijící na území Švédska. Tato částka byla vyčíslena na 3 950 milionů SEK (švédská koruna), z čehož 75 % tvořily nepřímé náklady na diagnózu.

Celkové náklady na zdravotní péči o pacienty s RS v USA se pohybovaly od 8 528 až po 54 244 USD na pacienta za rok. Přímé náklady tvořily 77 % z celkových nákladů. Nepřímé náklady tvořily 23 % celkových nákladů na péči o pacienta s RS. Většinu přímých nákladů tvořily léky na předpis. Po porovnání přímých nákladů na léčbu RS s jinými chronickými onemocněními se roztroušená skleróza umístila na druhém místě hned za městnavým srdečním selháním [49].

Článek od J. Dahham (2021) [50] se zabývá ekonomickou zátěží u diagnózy RS. Celkové roční náklady na pacienta se pohybovaly mezi 463 až 58 616 USD. Náklady na diagnózu se napříč státy různě lišily. Odlišnost nákladů byla způsobena díky rozdílné terapii a odlišnosti nákladových položek. Bylo potvrzeno, že náklady na léčbu rostou se závažností onemocnění. Celkové náklady u středně těžké RS byly 1-1,5krát vyšší než u onemocnění typu mírného.

2.7.1 Nákladová efektivita u jednotlivé léčby roztroušené sklerózy

Článek od J. Mauskopf [51] se soustředí na zhodnocení nákladové efektivity u léčby roztroušené sklerózy ve Spojených státech. V článku je porovnávána ekonomická náročnost léčby s účinkem, který léčba přináší. V klinické studii byl stanoven medikament na porovnání dimethylfumarát s opožděným uvolňováním a byl srovnáván s glatiramer acetátem a fingolimodem. Léčba probíhala u pacientů s relabující formou roztroušené sklerózy. Medikamenty vyskytující v této klinické studii byly zvoleny na základě četnosti využití těchto medikamentů při terapii v USA. Při této studii byl vyvinut Markovův model, který tyto medikamenty a dva typy léčby porovnal. Perspektiva byla stanovena z pohledu plátce a časový horizont byl nastaven na 20 let. Do modelu byla vybrána kohorta pacientů, kdy průměrný věk skupiny byl 38 let. Pacienti byli vybráni na základě formy RS a podle skóre Kurtzke Expanded Disability Status Scale, v rozmezí stupně 0–6. Účinnost a bezpečnost terapie byla odhadnutá pomocí dalších klinických studií. V modelu byly zahrnuty náklady na léčbu, QALY a přírůstkové poměry nákladové efektivity. Závěr této studie tvrdí, že dimethylfumarát s opožděným uvolňováním pravděpodobně zvýší QALY u pacientů s relabující formou RS a tento způsob terapie bude nákladově efektivnější ve srovnání s fingolimodem nebo glatiramer acetátem.

Klinická studie z roku 2019 [52], která probíhala na území Rakouska, se zaměřila na porovnání léčby roztroušené sklerózy pomocí léčiv alemtuzumab versus interferony beta. I v této klinické studii bylo provedeno Markovovo modelování. Časový horizont byl zde určen na 10 let s opakujícím se 3měsíčním cyklem, během kterého pacienti udrželi skóre EDSS či zaznamenali progresi onemocnění. Klinická vstupní data byla odvozena z dostupné literatury. Náklady byly odvozeny z veřejných ceníků v Rakousku a byly kalkulovány z pohledu plátce zdravotní péče. Výsledky byly takové, že léčba spojená s medikamentem alemtuzumab se náklady pohybují ve výši 132 663 EUR a je zaznamenáno 5,25 QALY. Náklady na léčbu pomocí interferonů beta dosahují 164 159 EUR a generují 4,85 QALY. Tyto výsledky z analýzy poukazují na fakt, že léčba alemtuzumabem u pacientů s RS je nákladově úspornější a u pacientů zlepšuje kvalitu života.

V Anglii vznikla klinická studie (2018) [53], která porovnávala nákladovou efektivitu tablet kladribinu, alemtuzumabu a natalizumabu při léčbě relabující-remitující roztroušené sklerózy. Například lék kladribin byl jako první schválen pro krátkodobou léčbu vysoce aktivní relabující formy RS. Pokyny Asociace britských neurologů v současné době doporučují dvě

infuzní terapie pomocí léčiv alemtuzumab a natalizumab. Tato analýza se zabývala hodnocením nákladové efektivity tablet kladribinu u vysoce aktivní formy onemocnění ve srovnání s alemtuzumabem a natalizumabem z pohledu National Health Service v Anglii. Byl vyvinut kohortový Markovův model s 11 zdravotními stavy. Tyto stavy vycházely ze skóre EDSS a úmrtí pacienta. Účinek léčby na EDSS byl modelován pomocí poměrů rizik pro 6měsíční potvrzenou progresi postižení z nepřímého srovnání léčby. Relapsy a nežádoucí příhody související s lékem byly modelovány pomocí ročních četností recidiv a pravděpodobností příhod, se souvisejícími náklady a QALY. Některé data byla odvozena z dostupné literatury, jiná převzata z National Health Service. Výsledky z analýzy poukazují na dominanci tablet kladribinu. Tyto tablety vykazovaly 93% pravděpodobnost, že budou nákladově efektivní při prahové hodnotě 30 000 GBP za každý získaný QALY. Závěrem tedy lze říct, že tablety kladribinu jsou z pohledu National Health Service v Anglii nákladově efektivní alternativou k léčivým přípravkům jako je alemtuzumab nebo natalizumab při léčbě roztroušené sklerózy [53].

Ve studii pocházející z Finska (2017) byla porovnávána léčba roztroušené sklerózy pomocí Teriflunomidu a interferonu beta. Primárním výstupem byl modelovaný přírůstkový poměr nákladové efektivity (ICER). Při analýze bylo využito Markovovo modelování s 15letým časovým horizontem. Během každého jednoletého modelovacího cyklu si pacienti buď udrželi skóre EDSS, nebo zaznamenali progres onemocnění. Modelování probíhalo z pohledu plátce zdravotní péče ve Finsku. Na základě modelovaných výsledků byl teriflunomid méně finančně nákladný a vykazoval vyšší QALY než interferony beta. Teriflunomid měl výslednou hodnotu ICER 24 081 [54].

2.8 Kvalita života pacientů s RS

„Světová zdravotnická organizace rozeznává šest základních aspektů kvality života: fyzickou stránku a úroveň samostatnosti (např. posouzení míry únavy, bolesti, mobility, závislosti na 30 lékařské pomoci, schopnosti pracovat atp.), psychické zdraví a duchovní oblast (sebepojetí a sebehodnocení, poměr negativního a pozitivního prožívání, funkce myšlení, paměti a schopnost koncentrace, ale také osobní víra a spiritualita), sociální vztahy (osobní vztahy, intimní soužití, zdroje širší sociální opory apod.) a životní prostředí (finanční zdroje, dostupnost zdravotnické a sociální péče, podmínky domácího prostředí i vnějšího fyzikálního prostředí – klimatické podmínky, míra znečištění, hluku apod.)“ [55].

Jak už bylo výše v textu zmíněno, tak roztroušená skleróza je chronické a nevléčitelné onemocnění, které pacienta limituje v běžném životě v několika oblastech. Je prokázáno, že každé dlouhodobé nevléčitelné onemocnění samo o sobě působí na jedince jako velmi stresující faktor, který snižuje úroveň kvality života. U jedinců s RS se úroveň kvality života snižuje díky několika faktorům – narůstající invalidita, inkontinence, snížení kognitivních funkcí, poruchami osobnosti a afektu [56].

Tabulka 2.3: *Výsledky měření kvality života u zdravé populace x pacientů s RS, [56]*

Měření kvality života		
Populace		Průměrná hodnota
Zdravá populace	Mladí lidé (26–49 let)	77,4
	Starší lidé (50–64 let)	82,1
Populace s roztroušenou sklerózou	Mladí lidé (26–49 let)	63,0
	Starší lidé (50–64 let)	54,9

Studie skutečně poukazují, že měřené hodnoty kvality života u pacientů s roztroušenou sklerózou jsou neustále nižší. Odhadování úrovně kvality života v onemocnění je stále více považováno jako nezbytné i při analýze účinnosti léčebných modalit a při sledování pacientů s chronickým onemocněním, jako je roztroušená skleróza. Současné imunomodulační intervence, které prokazatelně snižují frekvenci relapsů a oddalují progresi onemocnění, mohou mít také pozitivní vliv na měření kvality života. Aditivní farmakologické látky, které se zaměřují na kognitivní poruchy a běžné symptomy, jako je deprese, únava a bolest, spolu s úpravami životního stylu a rehabilitačními programy jsou důležité pro vhodnou léčbu, která má za cíl zlepšit kvalitu života pacienta s onemocněním [57].

2.9 Souhrn současného stavu u dlouhodobé péče pacientů s roztroušenou sklerózou

Roztroušená skleróza je onemocnění CNS, které způsobují autoimunitní mechanismy v lidském těle. Toto onemocnění je často diagnostikována lidem v mladém věku, kolem dvacátého roku života. Jedná se progresivní a chronické onemocnění, které v dnešní době nejsme bohužel schopni vyléčit. I přesto, že je roztroušená skleróza nevléčitelná, tak včasná

diagnostika, včasné zahájení léčby, kvalitní a intenzivní péče o pacienta je nedílnou součástí toho, abychom dosáhli u nemocného ke zpomalení progresu onemocnění a stabilizaci jeho zdravotního stavu. Roztroušená skleróza u pacientů v dlouhodobém horizontu omezuje průčeschnost, v pozdější fázi snižuje soběstačnost v běžném životě a také do jisté míry ovlivňuje i kvalitu života jedince, a to má později také socioekonomický dopad.

Z dostupných statistických údajů je zřejmé, že roztroušená skleróza je onemocnění, které je v populaci časté. Setkáme se s ním ve všech zemí světa. Každý rok nemocných s RS přibývá a je důležité tomuto onemocnění věnovat ještě větší pozornost.

V posledních dvaceti letech významně vzrostla možnost, jak toto onemocnění dlouhodobě ovlivnit. S příchodem nových poznatků v oblasti patogeneze onemocnění se také objevují nové přístupy v dlouhodobé terapii u pacientů s RS. Nejčastěji se využívá dlouhodobá imunomodulační léčba, která je zahajována u pacientů co nejdříve, v brzké fázi onemocnění. Léčba RS by měla být co nejvíce komplexní, nelze pacientovi podávat pouze medikamenty, ale je nutné do léčebného procesu zařadit i symptomatickou terapii a rehabilitaci.

S příchodem nových a modernějších přístupů k léčbě RS, se také často diskutuje o tom, jakou zvolit nejlepší léčebnou strategii. Jednou z možností je léčba eskalační. To znamená, nasadit u pacienta bezpečnější léky s nižší účinností. Druhou možností je tzv. léčba indukční. Zde je preferováno nasazení vysoce účinných léčiv od začátku onemocnění i s vědomím, že lék není pro pacienta příliš bezpečný. Vždy je důležité, aby lékař správně vyhodnotil léčebnou strategii a k dlouhodobé léčbě vždy přistupoval u každého pacienta individuálně.

Dlouhodobá péče a léčba pacientů s RS je velmi nákladná, ale i přesto by se nemělo zapomínat na to, že jde o chronické nepreventabilní onemocnění, které postihuje mladé lidi. Trvalá invalidita těchto lidí představuje pro společnost daleko větší zátěž než samotná včasná léčba RS.

Celkové roční náklady na pacienta se ve světě dokáží vyšplhat až na 58 616 USD, což jen poukazuje na vysokou finanční náročnost léčby RS. Tyto náklady s příchodem nové a modernější léčby neustále rostou.

Studie zabývající se ekonomickou náročností onemocnění RS v ČR přišla se zajímavými daty. Celkové průměrné roční náklady na léčbu jednoho pacienta s RS činily 12 272 EUR. Z toho 51 % byly přímé náklady na lékařskou péči, 4 % přímé nelékařské náklady a 45 % tvořily nepřímé náklady. Celkové náklady vynaložené na léčbu všech pacientů s RS v ČR se odhadují na 208,6 milionů EUR ročně. Náklady na léčbu RS v ČR také neustále rostou.

Ze souhrnu současného stavu vyplývá, že dlouhodobá léčba u pacientů s RS je velmi finančně náročná, ale zároveň toto onemocnění člověka negativně ovlivňuje v běžném životě neboli je snížena jeho úroveň kvality života. V praktické části bude vhodné se zaměřit na srovnávané intervence a porovnat je pomocí nákladové analýzy, která zohlední jak náklady na léčbu, tak i efekt v podobě kvality života.

3 Cíle práce

Hlavním cílem této diplomové práce je stanovení ekonomicko-klinického hodnocení dvou přístupů v léčbě roztroušené sklerózy. Po vypracování literární rešerše byla pro porovnání zvolena léčba eskalační a léčba indukční. K dosažení zvoleného cíle je nutné splnit několik dílčích cílů:

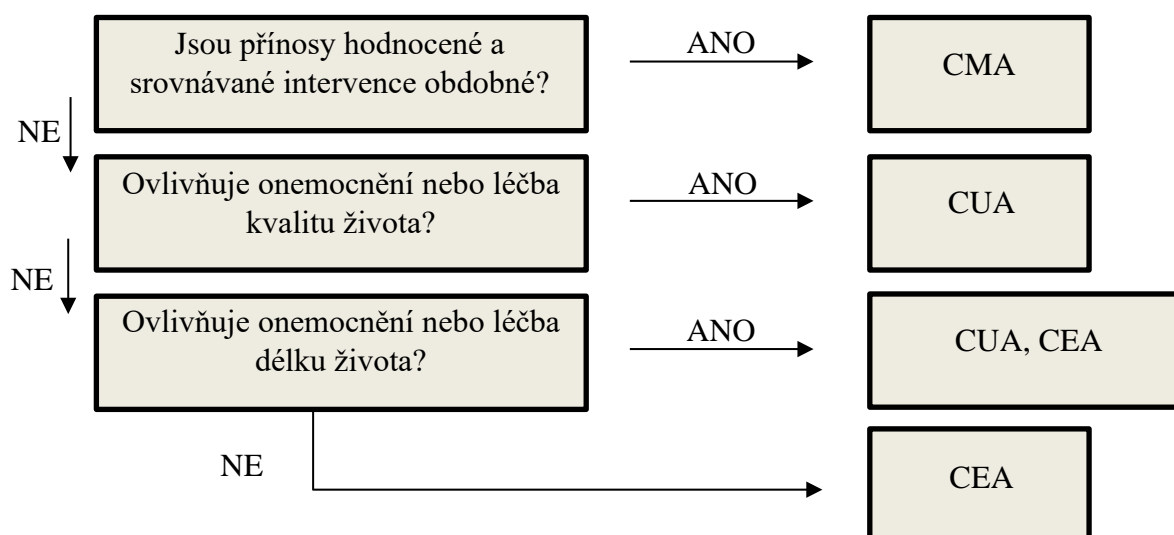
- analyzovat současný stav problematiky dlouhodobé péče u pacientů s RS v ČR a ve světě – seznámení s onemocněním, možnosti a typy léčby, finanční nákladovost onemocnění v ČR a ve světě;
- výběr dvou srovnávaných intervencí – v tomto případě se jedná o porovnání eskalační a indukční léčby;
- porovnání výhod a nevýhod eskalační a indukční terapie;
- analýza nákladů – zohlednit náklady u zvolené intervence v souvislosti se zvolenou perspektivou;
- analýza přínosů – zvolení vhodné jednotky efektu. V této práci je počítáno s umělými jednotkami, konkrétně je přínos vyjádřen pomocí QALY;
- pomocí nákladové analýzy CUA zhodnotit a porovnat eskalační a indukční léčbu, simulace dlouhodobého zdravotního stavu pomocí Markovových modelů a vyhodnocení výsledků prostřednictvím ukazatele ICUR;
- vytvoření jednocestná analýzy senzitivity;
- interpretace výsledků a diskuse výsledků.

4 Metody

Následující kapitoly se věnují popisu metod, které jsou aplikovány v praktické části této diplomové práce. Použité metody a následné vyhodnocení dat napomáhá k dosažení stanovených cílů práce. K výběru metod a k dalšímu postupu v praktické části přispěla především literární rešerše, která je součástí přehledu současného stavu v problematice dlouhodobé léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou. Dále při vypracování práce byly navázány spolupráce s RS centry a s odbornými lékaři, kteří se ve své praxi této diagnóze věnují. Metody práce byly vybrány a vypracovány právě pro porovnání dvou přístupů v léčbě roztroušené sklerózy, a tím je eskalační a indukční léčba.

RS je dlouhodobé a nevléčitelné onemocnění, které jedince ovlivňuje v jeho každodenním životě a tím je významně snížena i jeho kvalita života. Díky tomuto faktu je vhodné do hodnocení zahrnout i úroveň kvality života v dlouhodobém horizontu, a proto byla pro praktickou část zvolena analýza nákladů a užitku (Cost-utility analysis – CUA). Metoda CUA je velmi podobná analýze CEA (Cost-effectiveness analysis), ale při metodě CUA měříme efekt v umělých jednotkách. U této metody je efekt vyjádřen pomocí QALY, což je kombinace délky života a jeho kvality. Jeden QALY byl definován jako jeden rok života ve 100% kvalitě. Při rozhodování nám napomáhá koeficient ICUR, který vyjadřuje poměr inkrementálních nákladů oproti inkrementálním přínosům, které jsou v tomto případě v podobě QALY. Při vyhodnocení je také důležitá hranice ochoty platit, díky které jsme schopni říct, že intervence je efektivní či nikoliv.

Postup pro výběr vhodné metodiky farmakoekonomického hodnocení a výběr vhodného výsledného parametru přínosu je vyobrazen na obrázku níže.



Obrázek 4.6: Výběr vhodné metodiky, [58]

4.1 Sběr dat

Pro účely praktické části diplomové práce a pro následnou analýzu nákladů a užitku (CUA) bude většina dat převzata ze zahraničních studií zabývajících se dlouhodobou léčbou pacientů s RS pomocí léčby eskalační a léčby indukční. Data použita k praktické části diplomové práce jsou vyhledávána pomocí on-line databází – Medline (PubMed), EMBASE, Web of Science, Scopus a ClinicalTrials. Potřebná data k modelování a k následnému vyhodnocení analýzy CUA budou především převzata ze zahraničních studií a některá data sbírána z českých zdrojů. Pro potřeby hodnocení je předpokládán sběr nákladových položek – hospitalizace, užívané léky, diagnostická vyšetření a poté tyto procesy budou oceněny. Míra užitku bude vyobrazena v jednotkách QALY. Jak už bylo výše v tomto odstavci zmíněno, tak většina použitých dat bude převzata ze zahraničních studií a data získána v ČR budou sloužit pouze ke komplexnosti hodnocení.

4.2 Analýza nákladů a užitku (CUA)

Analýza nákladů a efektu (CUA) je velmi podobná analýze CEA, ale při CUA měříme efekt v umělých jednotkách. Těmito umělými jednotkami jsou QALY, které znázorňují délku a kvalitu života jedince. Analýza CUA je často doporučována k vyhodnocení ekonomicko-klinického hodnocení, právě tehdy, kdy je do značné míry ovlivněna délka a kvalita života pacienta vlivem onemocnění. Měření QALY je velmi náročné, jelikož se jedná o subjektivní vnímání kvality života a uspokojení potřeb jedince. Provedení CUA vyžaduje vysokou validitu dat o konečných účincích léčby [59–61].

Analýza nákladů a užitku byla v praktické části zvolena z důvodu, že onemocnění roztroušená skleróza poměrně zásadně ovlivňuje kvalitu života jedince. Sice se jedná o subjektivní vnímání fyzického a duševního stavu, ale přesto se s tímto onemocněním vážou další symptomy, které negativně ovlivňují každodenní život pacienta. Analýza nákladů a užitku dokáže zohlednit nejen náklady na danou léčbu, ale také zohledňuje kvalitu života pacienta. Díky tomuto jsme schopni komplexně porovnat oba přístupy léčby a určit, která léčba přináší vyšší benefity [56, 59–62].

4.2.1 Souhrnné informace k ekonomicko-klinickému hodnocení

Pro porovnání dlouhodobé léčby u pacientů s RS je nutné správně zvolit nákladovou analýzu. V této diplomové práci byla zvolena analýza CUA. V následující tabulce jsou souhrnné informace, které bylo potřeba si úvodem stanovit. Jedná se o zvolení perspektivy, cílové skupiny nebo časového horizontu.

Tabulka 4.4: Souhrnné informace k diplomové práci, [vlastní]

Sběr dat	část dat převzato ze zahraničních klinických studií, část dat převzato autorem práce u pacientů s RS v ČR
Nákladová analýza	Cost – utility analysis (CUA)
Perspektiva	plátce zdravotní péče – zdravotní pojišťovna
Cílová skupina	pacienti s RS, kteří se nacházejí ve 1. až 9. stádiu onemocnění, kterým je aplikována jedna z léčebných strategií
Srovnávané intervence	eskalační strategie (využití medikamentů se slabším účinkem) a indukční léčebná strategie (využití medikamentů se silným účinkem)
Časový horizont	dlouhodobý, 10 let
Náklady	přímé medicínské náklady na léčbu
Přínosy	QALY

Perspektiva

Perspektiva analýzy se týká problematiky nákladů a přínosů, konkrétně jak se na jednotlivé náklady nahlíží. Existuje mnoha pohledů, jak perspektivu lze vyhodnotit. Ke každé perspektivě se přistupuje odlišně a je zjevné, že se vyhodnocení bude lišit u jednotlivých pohledů [63].

I když je pro ekonomicko-klinické srovnání doporučována perspektiva celospolečenská, avšak v praxi se s ní tolik neseťkáme. Proto za účelem této diplomové práce byla zvolena perspektiva z pohledu plátce (zdravotních pojišťoven).

Cílová skupina

Cílová skupina pro farmakoekonomické hodnocení je definována jako populace pacientů, kteří jsou příjemci hodnocené intervence v podmínkách klinické praxe České republiky. Tato cílová skupina by měla být plně v souladu s požadovanými podmínkami úhrady hodnocené intervence a také charakteristika skupiny by měla být v souladu s dostupnou klinickou evidencí a doporučenými postupy. Popis cílové skupiny provádíme s využitím základních demografických údajů o pacientovi (věk, pohlaví atd.), dále charakteristik asociovaných s onemocněním (stádium onemocnění, závažnost či přítomnost komorbidit) nebo jiných rizikových faktorů a jiných specifických vlastností daných jedinců (špatná tolerance, předchozí terapie atd.). Všechny tyto údaje se musí brát v potaz, jelikož mohou mít významný vliv na účinnost a bezpečnost. Při výběru cílové skupiny musíme dbát na obecné i specifické charakteristiky, které vycházejí a shodují se s populací pacientů ve studii. Veškeré odlišnosti a výjimky musí být vždy vysvětleny a zdůvodněny, například v analýze senzitivity [58].

V rámci této diplomové práce je zvolena cílová skupina pacientů, kterým byla diagnostikována roztroušená skleróza. Demografické údaje, tedy věk a pohlaví pacienta není pro analýzu důležité. Jsou vybíráni pacienti, kteří spadají do 1.–9. stádia onemocnění rozdělené podle Kurtzkeho škály (EDSS). Stádium onemocnění je vybráno na základě toho, že v nižších stádiích pacienti nemají více zdravotních problémů a v počátku léčby je uvažováno směru léčebné strategie. Ve vyšším stádiu onemocnění se začínají projevovat přidružené symptomy, které do jisté míry jedince negativně ovlivňuje, a tak klesá i jeho úroveň kvality života. Cílová skupina je tedy pak rozdělena na jedince, kteří jsou léčeni pomocí léčiv v eskalaci a na pacienty užívající medikamenty při indukční strategii léčby.

Výběr a popis intervencí

Výběr srovnávané intervence (komparátoru) je při vytváření nákladových analýz velmi důležitý. Komparátor představuje jednu nebo více technologií či jejich sekvenci, které jsou v současné době v klinické praxi rutinně používány, a bude hodnocenou technologií nahrazován. V rámci hodnocení farmakoekonomického se často porovnávají nově vstupující technologie/intervence se stávající léčebnou praxí. Často se můžeme setkat s tím, že komparátorem je postup léčby, který bude v rámci léčebné praxe novou intervencí nahrazen. Při popisu hodnocené a srovnávané metody musíme zmínit a definovat veškeré informace, které jsou relevantní pro vlastní farmakoekonomické hodnocení. V tomto směru popisujeme především účinnost, bezpečnost, dávkování, pravidla nasazení, přerušeni či úplné vysazení léčby [58, 61, 63].

Doporučená hierarchie důkazů o účinnosti od ČFES: [58, 61]

- a) klinická praxe v ČR (registr, observační studie),
- b) klinická praxe v jiných státech EU (registr, observační studie),
- c) metaanalýzy či systematické literární rešerše,
- d) klinické studie (randomizované, kohortové atd.).

Cílem této práce je porovnání dlouhodobé léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou. Konkrétně bude porovnána eskalační léčebná terapie, která je v praxi běžněji využívána, s indukční léčebnou strategií. Při porovnání jednotlivých léčebných strategiích budou hodnoceny stejné oblasti u obou skupin a porovnání proběhne na stejné cílové skupině.

Tabulka 4.5: Příklad prezentace základních údajů o intervencích u RS, [64]

Intervence	Dimethyl fumarát	Fingolimod	Natalizumab
Dávkování	240 mg	0,5 mg	300 mg
Frekvence dávkování	2x denně	1x denně	1x měsíčně
Ukončení terapie	při progresy	při progresy	při progresy

Časový horizont

Časový horizont ve studii udává dobu, po kterou jsou sledovány a hodnoceny náklady a přínosy související s onemocněním a jeho léčbou. Délka sledování by měla být zvolena tak, aby korespondovala s délkou očekávaného trvání účinku. Časový horizont by měl být tedy dostatečně dlouhý, aby umožnil co nejpřesnější a nejspolehlivější závěry týkající se hodnocení rozdílnosti nákladů a přínosů porovnávaných přístupů k léčbě. Náklady i přínosy by měly být měřeny ve stejně dlouhém časovém horizontu, pro co nejpřesnější srovnání intervencí. Ve sledovaném období je důležité zaznamenat jak pozitivní, tak i negativní přínosy [58, 61].

RS je pacientům diagnostikována v mladém a produktivním věku. Nejedná se o smrtelné onemocnění, ale onemocnění, které nelze vyléčit a život pacienta výrazně ovlivní. Udává se, že průměrná délka života u lidí s RS je o 6-7 let nižší, než je tomu u „zdravé“ populace. Avšak díky postupující medicíně se délka života u pacientů zvyšuje. Podle dostupných zdrojů z ČSÚ (2020) [65] je průměrná délka dožití stanovena na 74,1 let u mužů a u žen 80,5 let. Dlouhodobě je zaznamenáno snížení míry dožití u české populace. V praktické části je vhodné zvolit časový horizont 10 let. Tento horizont se odvíjí od stádia onemocnění a průměrné délky života pacientů. Díky tomuto časovému rozmezí jsme schopni definovat část léčby u pacientů s RS a udělat si představu o následném vývoji terapie [66].

Náklady

Náklady můžeme obecně definovat jako finanční částka vyjádřena v českých korunách, která je vynaložena v souvislosti s onemocněním a jeho léčbou. Náklady můžeme rozdělit na přímé, nepřímé, hmotné a nehmotné. Vždy platí, že je nutný výběr nákladů podle zvolené perspektivy studie [61, 62].

V práci při zpracování CUA analýzy budou zohledněny náklady v souladu s perspektivou plátce a při zohlednění cílové skupiny. V souvislosti se zvolenou perspektivou budou v práci použity pouze přímé medicínské náklady, které souvisí s hodnocenou intervencí.

Přímé náklady můžeme definovat jako hodnoty všech prostředků vynaložených na zdravotní intervenci u sledované technologie. U přímých metod se setkáváme s rozdělením na náklady typu zdravotnického a nezdravotnického. Pokud zvolíme náklady z perspektivy plátce (zdravotních pojišťoven) je vhodné počítat náklady přímo z úhradové vyhlášky [67]. Například ceny zdravotnických prostředků a léčiv lze najít v jednotlivých cenících. V analýze budou zohledněny především přímé zdravotnické náklady, tedy náklady na léky založené na průměrné

délce podání, ale také náklady na aplikaci léčiva či náklady na léčbu nežádoucích účinků. Pokud by ostatní náklady byly u obou intervencí stejné, je možné tyto náklady z analýzy vynechat [61, 62].

U eskalační a indukční léčby můžeme předpokládat, že se náklady budou odlišovat, proto je nutné provést modelaci nákladů pro každou intervenci zvlášť. Výše nákladů bude z části hledána v zahraničních datech v rámci klinických studií. Dále je předpokládáno, že data pro ČR budou získána přes vyčíslení konkrétních zdravotních výkonů. Je jisté, že výše konkrétních nákladů bude stanovena na základě získaných informací, které následně budou dohledány například v číselníku zdravotní pojišťovny nebo vyhláškách.

Přínosy

Klinický přínos lze definovat jako vlastnosti hodnocené nebo srovnávané intervence, které jsou hodnoceny v klinických studiích. Zpravidla se jedná o klinické parametry účinnosti a bezpečnosti při konkrétní sledované intervenci. V této práci bude efekt sledován v umělých jednotkách, konkrétně bude sledována kvalita života jedince po diagnostice onemocnění RS a poté hodnoty vyjádřeny pomocí QALY [58].

Kvalita života

Kvalitu života lze často vyjádřit několika různými způsoby. Vždy by měla kvalita života zahrnovat tělesnou, duševní, společenskou i ekonomickou pohodu jedince. Kvalitu ovlivňuje mnoho aspektů, například věk, pohlaví, vzdělání, náboženství, ale především diagnóza sama. U pacientům, kterým je diagnostikováno chronické onemocnění, můžeme předpokládat, že míra kvality života bude výrazně snížena. Kvalitu života v dnešní době jsme schopni měřit pomocí specifických metod či pomocí generických dotazníků [56, 62, 68].

Mezi obecně nejvíce používané dotazníky k hodnocení kvality života patří EQ-5D a SF-36. U onemocnění roztroušená skleróza, ale můžeme najít řadu specifických dotazníků. Mezi nejvyužívanější dotazník patří MSQoL-54 (Multiple Sclerosis Quality of Life Instrument) nebo také FAMS (Functional Assessment of Multiple Sclerosis) [62, 68].

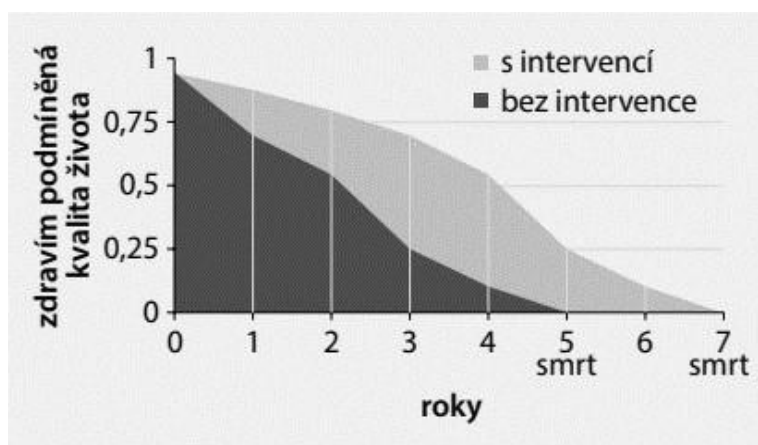
EQ-5D – jedná se o velmi jednoduchý nástroj, který je v praxi velmi využíván. Dotazník hodnotí pět oblastí života a pacient subjektivně hodnotí pomocí škály 1-3 (žádné, střední a extrémní potíže) u EQ-5D-3L a u EQ-5Q-5L pomocí škály 1-5 (žádné, mírné, střední, závažné, extrémní potíže). Výsledná hodnota se stanovuje pomocí scóre Time-Trade-Off, kdy tato

metoda není pro ČR dostupná. Pro vyhodnocení je tedy doporučováno využití britského skóre [62].

MSQoL-54 – nástroj MSQoL využívá pro svůj základ SF-36 dotazník a je k němu přidáno 18 specifických položek, aby dotazník řešil problémy týkající se konkrétně onemocnění. Jedná se například o oblast únavy či kognitivních funkcí. U tohoto testu dokážeme poté vyhodnotit dvě souhrnná skóre – fyzické zdraví a duševní zdraví [69].

Koncept QALY

Koncept QALY je maximálně zjednodušená aplikace vícekriteriální metriky, která kombinuje délku života a jeho kvalitu. Měření klinického výstupu pomocí parametr QALY se stalo již běžným nástrojem k hodnocení. Délka života se odhaduje pomocí epidemiologických studií. Jeden QALY byl definován jako jeden rok života v plné stoprocentní kvalitě. V časově dlouhodobém horizontu nám úroveň kvality života u pacientů klesá (poukázáno v grafu níže) [62, 70].



Obrázek 4.7: Definice QALY, [70]

Využití QALY v praktické části diplomové práce bylo zvoleno na základě vybrané analýzy CUA. U této metody je nutné měřit efekt v jednotkách QALY. Pomocí vyjádření kvality a délky života můžeme říct, zda je nově použitá intervence lepší a zda je vhodné do ní investovat. Potřebná data zobrazující úroveň QALY budou převzata ze zahraničních studií. Vybrány budou klinické studie se zaměřením na kvalitu života jedince s RS při zobrazení užitku v jednotlivých škálách EDSS. Ze zahraničních studií budou převzaty veškeré hodnoty QALY.

Diskontování

Pokud v nákladové analýze chceme uvažovat i o budoucích nákladech je nutné použít diskontování. Veškeré náklady a přínosy by měly být za horizontem jednoho roku diskontovány za pomoci diskontní míry. Jedná se o úpravu budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou tržní hodnotu. V ČR je obecně doporučována diskontní sazba ve výši 3 %. Důvodem, proč je nutné zahrnout do nákladové analýzy diskontování, je skutečnost, že populace preferuje současnost před budoucností (tzv. časová preference). V roce 2022 je Českou národní bankou (ČNB) stanovena diskontní sazba na 6 % [58, 61, 71].

Jelikož je praktická část práce založena na hodnocení dlouhodobé péče v delším horizontu, než je 1 rok, je nutné ve výpočtu zohlednit diskontní sazbu. V praktické části této diplomové práce bude počítáno s doporučenou diskontní sazbou 3 %. Při analýze scénářů je doporučeno počítat se dvěma scénáři – bez diskontní sazby (0 %) a s 5 % sazbou [61].

4.2.2 Modelování – Markovovy modely

Metody modelování se využívají při klinicko-ekonomickém hodnocení, pomocí kterých lze zjistit jednotlivé účinky intervencí. Nejčastěji nám model odpovídá na otázku „Co kdyby?“. Díky modelování jsme schopni nasimulovat zdravotní léčebné postupy u jednotlivých intervencí a rozhodnout o jejich dopadech. Díky projekci primárních dat můžeme modelem zohlednit stav pacienta, účinky léčby a její náklady. Mezi hlavní typy technik používaných v modelování je rozhodovací strom nebo Markovovy modely [63].

V práci chceme porovnat dané intervence se zohledněním dlouhodobého vývoje onemocnění. V praktické části diplomové práce bude při analýze CUA využito modelování, konkrétně prostřednictvím Markovových modelů. Tento model je vhodný aplikovat u chronického onemocnění, které se neustále vyvíjí v čase. RS je onemocněním celoživotním, proto je logickým krokem zvolit tuto metodu modelace.

Markovovy modely

Markovovy modely se velmi často využívají k prezentaci náhodných intervencí, které se vyvíjí dlouhodobě v čase, a proto je doporučeno využít Markovovy modely pro modelaci chronického onemocnění [64].

Pro Markovovy kohortové metody je důležité respektovat několik kroků, díky kterým sestavíme vhodný a funkční model. V první řadě je nutné si stanovit zdravotní stav, který

nejlépe charakterizuje onemocnění. Je nutné, aby se jednotlivé stavy vylučovaly a aby u každé intervence byly odlišné náklady a přínosy. Druhým krokem při modelaci modelu je nutné si stanovit směry přechodu mezi zvolenými porovnávanými intervencemi. Dalším krokem je stanovení si délky cyklu a celkového počtu cyklů neboli časový horizont sledování. Časový horizont by měl být adekvátně dlouhý, aby byla možnost dokázat jednotlivé změny a měl by korespondovat s profilem onemocnění.

Nejčastěji je preferován celoživotní pohled na dané onemocnění v rámci klinicko-ekonomického hodnocení. U každé intervence a stavu onemocnění je nutné stanovit pravděpodobnost změny zdravotního stavu. Podkladem nám mohou být samotné metaanalýzy a nepřímá srovnání. Následným postupem je stanovení výše nákladů a přínosu pro každou hodnocenou intervenci. Náklady jsou často vyjadřovány v peněžních jednotkách a přínos nejčastěji pomocí QALY. Posledním krokem ke stanovení Markovova modelu je výběr a rozdělení pacientů v jednotlivých stavech. Je nutné si určit počáteční proporce pacientů v konkrétních stádiích onemocnění [61].

Zjednodušený postup při tvorbě Markovova modelu:

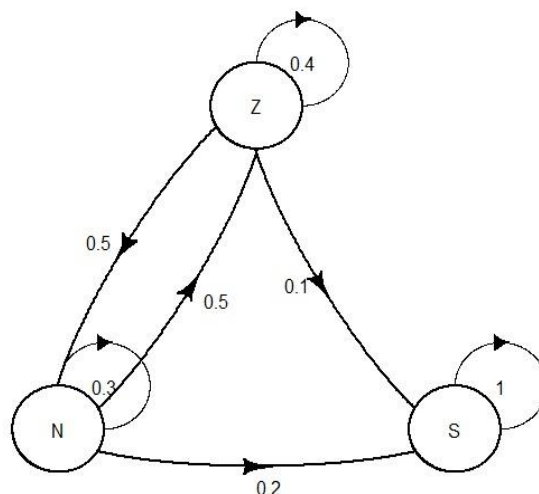
- Výběr zdravotních stavů
- Určení směru přechodu mezi zdravotními stavy
- Výběr délky cyklu a časového horizontu
- Určení pravděpodobnosti přechodu
- Identifikace nákladů a přínosů
- Výběr počátečních počtů pacientů

Z = zdravý

N = nemocný

S = smrt

* Čísla zvolena v modelu odpovídají pravděpodobnosti přechodu mezi zdravotními stavy



Obrázek 4.8: Příklad základního schéma Markovova modelu, [vlastní]

U vytvoření Markovova modelu pro účely této diplomové práce bude vycházeno z výše uvedených parametrů. Výběr zdravotních stavů je v této práci RS a pacienti ve stádiu onemocnění 1. až 6. podle škály EDSS. Onemocnění je definováno jako nevyлéčitelné s neustálou progresí, avšak na základě literární rešerše bude v modelu počítáno i se zlepšením stavu či setrvání pacienta v jednom stavu.

V praktické části bude zohledněn dlouhodobý pohled na onemocnění. Časový horizont deset let a délka cyklu stanoven na 1 rok. Pravděpodobností hodnoty budou vycházet z literární rešerše a klinických studií, které se tímto onemocněním zabývají. Získání nákladů a přínosů bylo v práci již také popsáno. Počáteční stav pacientů nelze prozatím přesně určit.

4.2.3 Vyhodnocení CUA

Výsledky u analýzy CUA jsou prezentovány ve formě ICUR. Jedná se o stejný ukazatel jako je ICER, který je využíván u metody CEA. ICUR se liší ve vyjádření přínosů pomocí jednotky QALY. Výsledkem je tedy poměr inkrementálních nákladů a inkrementálních přínosů. Vycházíme ze vzorce níže. Při prezentaci získaných výsledků je důležité zohlednit také hranici ochoty platit. V České republice je často hranice ochoty platit vyjádřena ve výši trojnásobku hrubého domácího produktu (HDP) na jednoho obyvatele. Vyhodnocením ICUR a zohledněním hranice ochoty platit jsme schopni správně interpretovat, zda je intervence efektivní či nikoliv [61].

$$ICER = \frac{\Delta Costs}{\Delta Effectiveness} = \frac{\Delta C}{\Delta E'}$$

4.2.4 Nejistota výsledků

Každá analýza zabývající se farmakoekonomickým hodnocením by měla zahrnovat i hodnocení nejistoty daného matematického modelu. Cílem je ověřit, zda je model přesný a data důvěryhodná. Jelikož matematické metody používané v modelech, jsou pouhou imitací reálného světa a nikdy neodráží přesně reálný svět, tak je samozřejmé, že vstupující data do modelu jsou nejisté. Vstupní data a celkový model by měl být, proto řádně validován a měly by být ověřeny výstupní výsledky [61].

Díky analýze spolehlivosti lze přezkoumat dopad nepřesnosti na výsledky farmakoekonomického hodnocení. Existují více analýz, ale v této práci bude využita jednocestná analýza senzitivity [61].

Jednocestná analýza senzitivity

Jedná se o nejjednodušší senzitivní analýzu. Principem této analýzy je vytvoření tabulky se všemi testovanými parametry s uvedením hodnot vstupující do našeho základního scénáře a hodnot minima a maxima vstupující do samotné analýzy senzitivity, včetně zdroje rozmezí (intervaly spolehlivosti). Ideálně se jedná o 95% konfidenční interval. Tento interval se při analýze senzitivity mění, avšak ostatní parametry zůstávají stejné. Výsledky analýzy senzitivity jsou prezentovány nejčastěji ve formě tornádového grafu, avšak v některých případech se můžeme setkat i s prezentací výsledků pomocí tabulky [58, 61].

Při analýze senzitivity v této práci budou zohledněny všechny vstupující úrovně nákladů a úrovně přínosů (utility) zvolených porovnávaných intervencí.

5 Výsledky

V této kapitole jsou sepsány a následně prezentovány výsledky jednotlivých analýz a modelů, které vedly k vytvoření závěru této diplomové práce. Dále jsou v této kapitole vysvětleny a zobrazeny veškeré postupy. Jednotlivé výstupy analýzy jsou stručně popsány a v závěru diskutovány v kapitole diskuse.

5.1 Popis srovnávaných intervencí

V následujících kapitolách jsou více přiblíženy srovnávané intervence. Jsou zde detailněji popsány léčebné strategie u onemocnění roztroušená skleróza. Druh terapie u RS a formy medikamentů byly zvoleny tak, aby došlo k co nejlepšímu propojení teoretické a praktické části diplomové práce. Následně jsou zde popsány jednotlivé kroky, které vedly k vyhodnocení a sepsání závěru této práce.

Praktická část této diplomové práce vychází z klinické studie, která byla zveřejněna v únoru roku 2019 [72]. Tato studie zobrazuje eskalační a indukční léčebnou strategii u prozatím neléčených pacientů s roztroušenou sklerózou po dobu osmnácti let. Kohortová studie probíhalo od roku 1998 až po rok 2016, kdy následný rok byla klinická studie vyhodnocena. Cílem této práce je využít těchto zjištěných dat a aplikovat je do CUA analýzy a pomocí Markovova modelu vyhodnotit data z pohledu českého zdravotního systému. Doplnující data a informace byly získány z doporučených diagnostických a léčebných postupů pro Českou republiku u onemocnění RS [73, 74], z výstupů z registrů [17] i z dalších klinických studií [75].

V dnešní době jsou uznávány pouze dvě hlavní léčebné strategie při léčbě roztroušené sklerózy. Jedná se o eskalační léčebnou strategii a indukční včasnou léčebnou strategii. U eskalačního typu léčby jsou na začátku onemocnění pacienti nasazeni méně účinné, ale bezpečnější imunomodulační medikamenty a postupně se poté může léčivý účinek zvyšovat, postupně eskalovat. Důvodem eskalující léčebné strategie je, že pacienti v časnější fázi nemoci mohou lépe reagovat na bezpečnější imunomodulační léčbu, která má svůj léčebný účinek o něco nižší než léčiva využívaná při indukční terapii. Mezi medikamenty běžně využívané při eskalační terapii patří interferony beta (IFNB), glatiramer acetát (GA), teriflunomid (TFN) nebo dimethyl fumarát (DMF). Princip indukční léčebné strategie spočívá v „resetování“ lidského imunitního systému za cílem získat kontrolu nad progresivním onemocněním hned v počátku. Při indukční terapii jsou pacientům hned v počátku léčby nasazeny vysoce účinné medikamenty, které mají nižší bezpečnostní profil. Díky tomu je nutné zvolit správnou léčbu a

pacienta průběžně monitorovat, aby se minimalizovalo například riziko vzniku maligních novotvarů a oportunních infekcí. Běžně při indukční léčebné strategii je využíván alemtuzumab nebo natalizumab. Díky zvýšenému riziku vedlejších účinků při léčbě, je tato forma léčby vyhrazena pouze pro pacienty s největším rizikem postižení a s vysoce progresivním profilem nemoci [75, 76].

Na základě výše zmíněných skutečností a poznatků z klinických studií (2019 a 2020) [72, 75] byla pro porovnání v praktické části této diplomové práce vybrána eskalační léčebná strategie (interferon beta) a indukční léčebná strategie (natalizumab).

5.1.1 Eskalační léčebná strategie

Eskalační strategie léčby je založena na podání pacientovi bezpečných léků, které mají menší léčebnou účinnost. Při tomto typu léčby se nejčastěji využívají interferony- β . Již více než 20 let se tyto léčiva používají a prokazují, že dokážou pozitivně modulovat průběh onemocnění. Jejich největší výhodou je bezpečnostní profil, kdy se při podání interferonů- β nevyskytují žádné či minimální nežádoucí riziko [2, 36].

Interferon beta patří do skupiny cytokin s celkovým vlivem na autoimunitní děje u RS. Interferony beta lze rozdělit do několika skupin. První skupinou jsou IFN-1a (Avonex®), jenž se podává v dávce 30 μ g pomocí injekce do svaloviny (i.m.) jednou týdně. Další skupinou jsou IFN β -1b (Extavia®, Betaferon®) u nichž dávkování je 0,25 mg (1 ml) obden subkutánně. V roce 2014 byl schválený pegIFN β -1a (Plegridy®) s dávkováním 125 μ g pomocí injekce 1 \times za 14 dní [38, 77].

U tohoto typu medikamentu léčivý účinek se objeví do 3 měsíců po zahájení léčby. Velkou výhodou u těchto léčiv je jejich bezpečnostní profil, který je pro pacienty velmi příznivý. Důležité je pacienta po dobu léčby monitorovat, především pomocí krevních testů. Může se stát, že dojde k poklesu v bílé krevní řadě. Dále je vhodné sledovat funkci štítné žlázy. Nejčastější nepříznivý vedlejší účinek je tzv. flu-like syndrom, kdy po aplikaci léčiva se u jedince rozvíjí řada chřipkových příznaků, nejčastěji se jedná o subfebrilie, zimnici, cefalea nebo artralgie. Tento syndrom lze vyléčit pomocí nesteroidních antirevmatik s pozvolnou titrací dávky, aby si organismus na léčbu zvykl [77, 78].

5.1.2 Indukční léčebná strategie

Princip indukční léčebné strategie spočívá v „resetování“ lidského imunitního systému s cílem získat kontrolu nad progresivním onemocněním hned v počátku. Při indukční terapii jsou

pacientům hned v počátku léčby nasazeny vysoce účinné medikamenty, které mají nižší bezpečnostní profil. Díky zvýšenému riziku vedlejších účinků při léčbě, je tato forma léčby vyhrazena pouze pro pacienty s největším rizikem postižení a s vysoce progresivním profilem nemoci. Je nutné dbát na správnou aplikaci léčiva pod odborným dohledem lékaře ve specializovaných centrech.

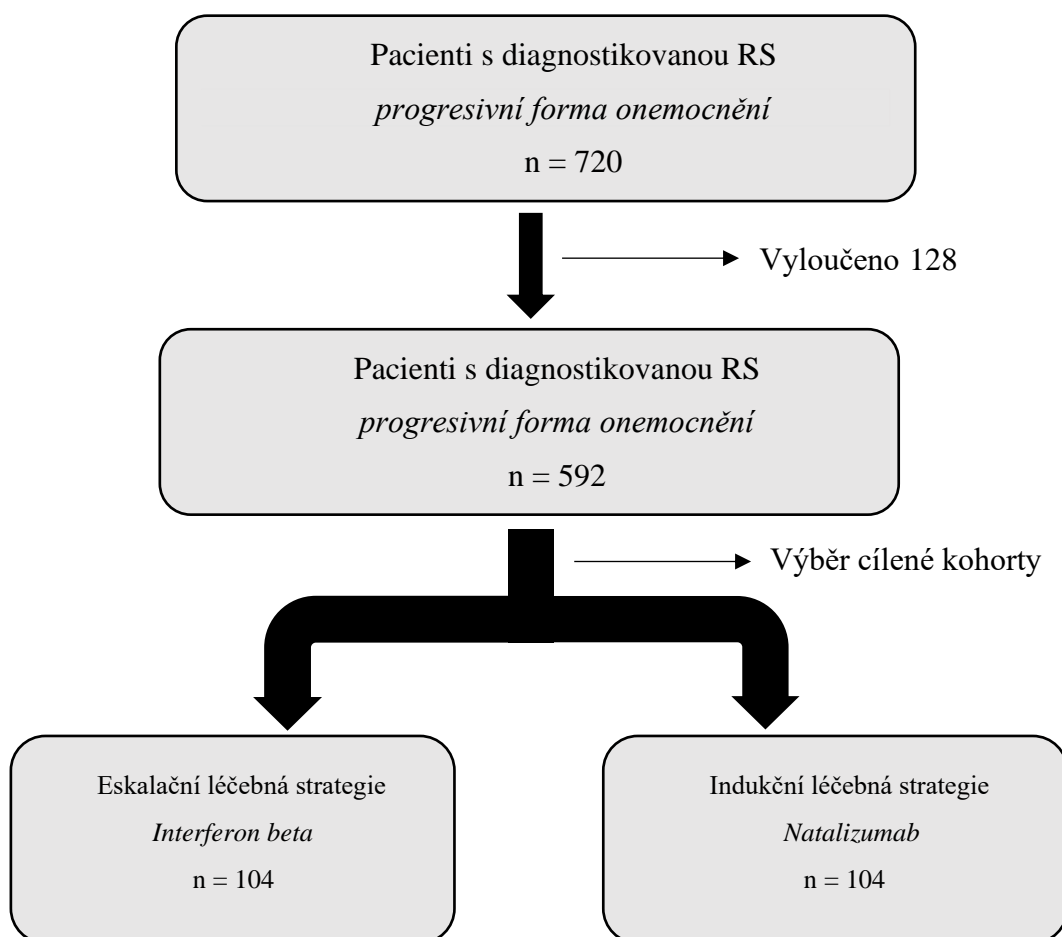
Natalizumab je jedním z používaných léčiv při indukční léčebné strategii. Jedná se o monoklonální protilátku, která je v ČR schválena od roku 2007. V dnešní době se jedná o jeden z nejúčinnějších léků využívaných v terapii vysoce progresivní roztroušené sklerózy. Natalizumab je velmi dobře tolerovaný preparát, avšak jeho aplikace nemusí být vždy bez jakýchkoliv vedlejších účinků. Tento přípravek je podáván pomocí intravenózní infuze. Musí být vždy podáván v specializovaných centrech pro demyelinizační onemocnění a musí být podávána lékařem či jiným odborným zdravotnickým pracovníkem. Je nutné mít vždy možnost resuscitace, pokud by vznikla u pacienta výrazná alergická reakce. Obecně je však prokázáno, že infuze je pacienty dobře snášena. Vzácně je možné se setkat s nežádoucí infuzní reakcí, která se vyskytuje u 3–5 % pacientů, závažnější reakce je monitorována u 0,8 %. Nejčastěji tyto alergické reakce vznikají v době druhé infuze, ale můžeme se s nimi setkat i později. Většina pacientů po podání antihistaminik či kortikosteroidů je v naprostém pořádku. Pokud by měl pacient s léčivým přípravkem natalizumabem problém po dobu delší než 6 týdnů je vhodné typ léčiva konzultovat se specialistou a léčivou strategii upravit [73, 79].

Nejčastěji je natalizumab dávkován v 300 mg intravenózně každé 4 týdny od druhého roku léčby lze prodloužit interval na 5–6 týdnů [73].

K výrazným nežádoucím účinkům natalizumabu řadíme již zmíněné alergické reakce, také je zde vyšší riziko výskytu běžných infekcí (nejčastěji dýchací a močové cesty). Vzácnou, ale zároveň velmi závažnou komplikací je oportunní virová infekce – progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Tato infekce může mít následky v podobě neurologického rezidua i úmrtí pacienta. Riziko vzniku se pohybuje od 0,1 do 10 na 1 000 pacientů, kteří jsou léčeni natalizumabem. Infekci způsobuje polyoma JC virus, se kterým se běžně v populaci setkáváme. Séroprevalence se pohybuje mezi 50–60 %. Tato infekce způsobena virem závažně ovlivňuje pacienta s RS. U 49 % pacientů s PML se vyskytují kognitivní/behaviorální poruchy, u 37 % se vyskytují motorické příznaky (např. hemiparéza), nebo u 3 % pacientů se vyskytují senzitivní poruchy (např. parestázie) [73, 79].

5.2 Statistický vzorek pacientů

Praktická část této diplomové práce, je založena vychází z kohortové studie z roku 2019 [72]. V této klinické studii bylo použito 592 pacientů s RS, kteří podstoupili vysoce účinnou léčbu. Data byla získána od ledna 1998 až do prosince 2016. Z celkového počtu 720 pacientů, kterým byla předepsána zvolená léčba, bylo následně využito pouze 592, to znamená 82 %. Prvních 39 účastníků bylo ze studie vyřazeno, protože byli dříve léčeni na jiném pracovišti. Dalších 25 pacientů se účastnilo jiné klinické studie a 45 jedinců bylo vyřazeno na základě nedostatečných klinických údajů. Všichni pacienti podstupovali vyšetření jednou ročně a postižení bylo hodnoceno pomocí EDSS. Z 592 pacientů bylo 104 (17,6 %) zahrnuto do indukční léčebné strategie, zatímco 488 pacientů (82,4 %) bylo léčeno pomocí eskalační strategie.



Obrázek 5.9: Kohorta sledovaných pacientů, [vlastní]

Tabulka 5.6: Charakteristika zkoumaného vzorku

	Eskalační strategie léčby	Indukční strategie léčby
Počet pacientů	104	104
Počet žen (%)	71	76
Věk pacienta při prvním příznaku	30,2	29,8
Věk pacienta při zahájení léčby	38,5	34,0
Medián EDSS při zahájení léčby	3,5	4,2
Medián EDSS po 5 letech léčby	2,65	3,28
Délka sledování léčby	6,9	5,8

5.3 Analýza nákladů a užitku (CUA)

V rámci klinicko-ekonomického zhodnocení vybraných přístupů u léčby RS byla vybrána Cost utility analysis (CUA). Souhrn klíčových informací, které byly definovány a následně využity při analýze, jsou sepsány v tabulce níže (Tab. 5.7).

Tabulka 5.7: Přehled CUA

Typ analýzy	Cost utility analysis (CUA) / Markovovy modely
Cíl a předmět hodnocení	Srovnání vybraných přístupů v léčbě RS
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	10 let
Cílová populace	Pacienti s aktivně progredující RS
Hodnocená intervence	Eskalační léčebná strategie (Interferon beta)
Komparátor	Indukční léčebná strategie (Natalizumab)
Náklady	Přímé medicínské
Přínosy	Utility odvozené ze škály EDSS
Délka časového cyklu	1 rok
Diskontace	3% (zahrnutý náklady i přínosy)
Analýza senzitivity	Jednocestná analýza senzitivity

5.3.1 Struktura Markovova modelu

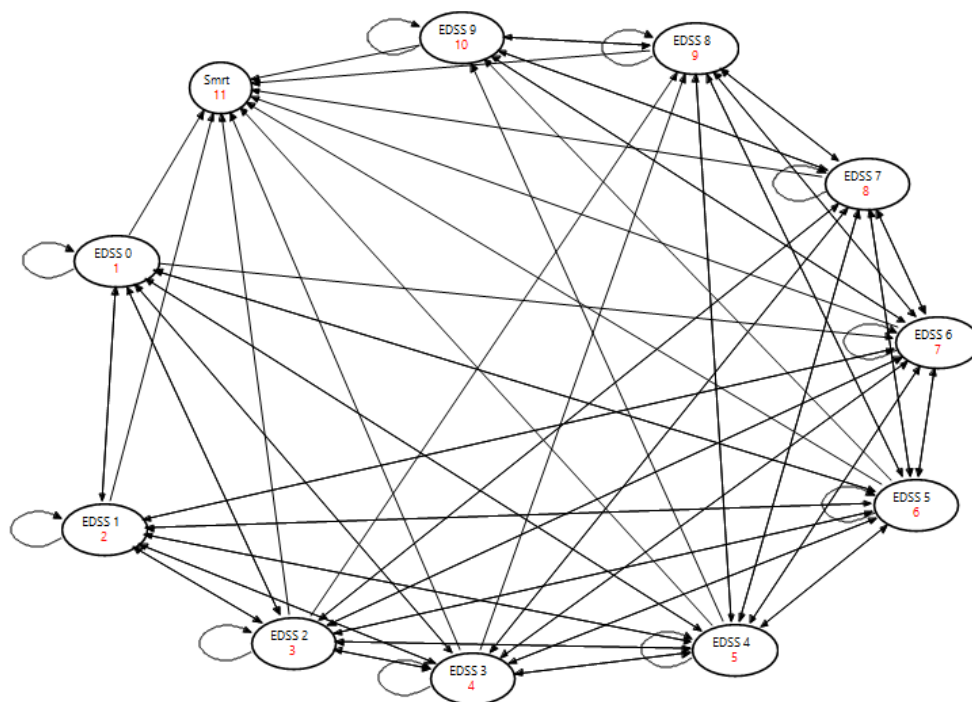
Aby bylo možné vyhodnotit výsledky CUA bylo nutné sestavit Markovův model pomocí softwaru TreeAge Pro Healthcare (licence byla poskytnuta vedoucím práce). Strukturu modelu lze vyobrazit pomocí rozhodovacího stromu, ve kterém je znázorněn postup a rozdělení jednotlivých stavů a postup léčby. V počátku je model rozdělen na dvě subkohorty, které znázorňují jednotlivé léčebné strategie. Pro obě léčby je struktura modelu totožná. Stupně použité v modelu vycházejí ze stupňů škály EDSS 1–9 a následně je do modelu také zahrnutá smrt pacienta. Všechny stupně jsou níže vypsány.

Tabulka 5.8: Stavů použity v modelu

S1	odpovídá EDSS 1
S2	odpovídá EDSS 2
S3	odpovídá EDSS 3
S4	odpovídá EDSS 4
S5	odpovídá EDSS 5
S6	odpovídá EDSS 6
S7	odpovídá EDSS 7
S8	odpovídá EDSS 8
S9	odpovídá EDSS 9
Death	smrt jedince

V modelu je znázorněn postup pacienta, pomocí jednotlivých stavů. Je tedy možnost po uplynutí stanoveného cyklu modelu, že pacient setrvá na úrovni EDSS, nebo se jeho zdravotní stavlepší či zhorší, nebo dojde k úmrtí pacienta. Úmrtí pacienta je tzv. stav terminální, kdy v tomto místě nejsou na pacienta počítány žádné náklady a ani přínosy.

V následujícím obrázku je zobrazena struktura Markovova modelu. Pro lepší přehlednost je model znázorněn pouze ve zjednodušené formě, v tzv. stavovém diagramu. V tomto modelu jsou viditelné jednotlivé přechody mezi stavy EDSS, které jsou znázorněny pomocí šipek. Tento model vyobrazuje všechny škály EDSS (0-10), avšak dále bylo počítáno pouze se škálami EDSS 1-10 (smrt pacienta), byl vyloučen stav EDSS 0 (zdravý jedinec).



Obrázek 5.10: Stavový diagram Markovova modelu

5.3.2 Výběr délky a časového horizontu cyklu

Při modelaci Markovova modelu je velmi důležité si stanovit délku cyklu, na základě, kterých se data budou opakovat či měnit. Pro tento model byl zvolen roční cyklus, což vyplývá z literární rešerše a klinických studií. Simulace proběhne v časovém horizontu 10 let. Model tedy proběhl 10x.

5.3.3 Pravděpodobnosti přechodů u jednotlivých stavů

Dalším důležitým krokem k vytvoření funkčního modelu je nezbytné si stanovit pravděpodobnosti přechodů mezi jednotlivými stavy. Tyto pravděpodobnostní data jsou velmi důležitá a určují nám, jak se model bude vyvíjet a jak kohorta pacientů bude postupovat. Konkrétní data, která jsou využita v tomto modelu, jsou převzata z klinických studií, které se modelací CUA také zabývají [80, 81]. Pravděpodobnostní hodnoty byly v této diplomové práci lehce upraveny, jelikož autoři původních studií nejspíše hodnoty pravděpodobnosti zaokrouhlili a data nešla přímo vložit do softwaru TreeAge Pro Healthcare. Pravděpodobnosti přechodu jsou vypsány pro každou léčebnou strategii zvlášť (Tab.5.9 a Tab.5.10) a pro každou léčbu se data mírně liší. Pravděpodobnosti pro každou léčbu jsou zobrazeny v tabulkách níže.

Tabulka 5.9: Pravděpodobnosti přechodů u jednotlivých stavů

Pravděpodobnosti přechodu u eskalační léčebné strategie										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Smrt
1	0,695	0,203	0,073	0,022	0,004	0,001	0,002	0	0	0
2	0,058	0,693	0,157	0,061	0,016	0,005	0,006	0,004	0	0
3	0,018	0,123	0,590	0,170	0,050	0,020	0,023	0,005	0,001	0
4	0,006	0,050	0,150	0,500	0,080	0,060	0,120	0,030	0,004	0
5	0,001	0,018	0,070	0,120	0,400	0,190	0,170	0,020	0,010	0,001
6	0	0,005	0,030	0,070	0,090	0,500	0,200	0,084	0,020	0,001
7	0	0,001	0,004	0,030	0,030	0,100	0,700	0,100	0,03	0,005
8	0	0	0,001	0,001	0,006	0,002	0,130	0,500	0,160	0,200
9	0	0	0	0	0,001	0,003	0,045	0,080	0,283	0,588
Smrt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

Tabulka 5.10: Pravděpodobnosti přechodů u jednotlivých stavů

Pravděpodobnosti přechodu u indukční léčebné strategie										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Smrt
1	0,6954	0,2029	0,0725	0,0217	0,0042	0,0014	0,0018	0,0001	0	0
2	0,0583	0,6950	0,1578	0,0609	0,0164	0,0046	0,0064	0,0005	0,0001	0
3	0,0159	0,1213	0,6079	0,1680	0,0446	0,0185	0,0216	0,0017	0,0005	0
4	0,0060	0,0496	0,1201	0,5442	0,0911	0,0585	0,1165	0,0104	0,0036	0
5	0,0017	0,0221	0,0666	0,1152	0,4894	0,1039	0,1681	0,0257	0,0067	0,0006
6	0,0005	0,0053	0,0294	0,0587	0,0874	0,4870	0,2731	0,0388	0,1883	0,0010
7	0,0001	0,0013	0,0044	0,0024	0,0073	0,0039	0,1168	0,6927	0,1606	0,0042
8	0	0,0002	0,0005	0,0024	0,0073	0,0039	0,1169	0,6927	0,1606	0,0559
9	0	0	0	0,0003	0,0006	0,0005	0,0188	0,0557	0,9034	0,0207
Smrt	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1

5.3.4 Počáteční distribuce pacientů

Tento model zohledňuje a vyobrazuje léčbu pacientů s roztroušenou sklerózou od samého začátku, od momentu, kdy jsou pacientům nasazeny medikamenty. U obou léčebných strategií je nutno začít ihned po diagnostikování onemocnění. Proto všichni pacienti v kohortě začínají v prvním stavu, EDSS 1.

5.3.5 Náklady vstupující do modelu

Nákladové položky, které vstupují do Markovova modelu, byly převzaty z Vyhlášky ČR [67] nebo z jednotlivých seznamů zdravotních výkonů [82]. Náklady byly sestaveny tak, aby odpovídaly co možná nejlépe praxi a vyjádřily samotnou léčbu roztroušené sklerózy. Náklady na konkrétní léčiva byly nalezeny v databázi léků (SÚKL) [83]. V kapitole níže, jsou veškeré nákladové položky více přiblíženy a konkrétně vyčísleny.

Pro potřeby Markovova modelu v této diplomové práci, bylo využito pouze přímých medicínských nákladů. U obou léčebných strategií byly vybrány nejčastěji kalkulované náklady na léčbu. Náklady se v jednotlivých stavech se neliší, jelikož do nákladů byly zahrnuty pouze

vyšetření a léčiva, která jsou používány opakovaně a jsou nedílnou součástí léčby. Jediný rozdíl v nákladech nastává ve stavu „smrt pacienta“, kdy náklady jsou nulové. Dále je také rozlišen první rok po zahájení léčby od ostatních, jelikož u zvolených medikamentů je v prvním roce podávána vyšší dávka než v následujících letech. Největší rozdílnou položkou jsou náklady na samotný lék a jeho aplikaci.

Náklady na léčivý přípravek

Tato nákladová položka je hlavní a vyjadřuje náklady spojené s konkrétním typem léčiva. Pro eskalační léčebnou strategii byl zvolen Avonex, který je pacientovi aplikován intramuskulárně a je proplácen zdravotní pojišťovnou. Tento typ léčiva je pacientovi podáván jednou týdně. V balení jsou čtyři předpřipravené injekční stříkačky, takže jedno balení Avonexu pacientovi vystačí na měsíc. Maximální částka, kterou zdravotní pojišťovna proplácí je 12 551,96 Kč [84]. U druhé léčebné strategie (ILS) byl zvolen lék Tysabri, který se běžně využívá pro léčbu aktivní formy RS. Tento lék je pacientovi podáván intravenózně a je také proplácen zdravotní pojišťovnou. Medikament je pacientovi podáván jednou týdně. V balení nalezneme jednu injekční stříkačku s připraveným léčivým roztokem, tedy pacientovi jedno balení postačí na měsíc. Maximální částka, kterou zdravotní pojišťovna proplácí je 29 960,40 Kč. Již na základě těchto částek, lze předpokládat, že indukční strategie léčby bude z pohledu zdravotních pojišťoven dražší [84, 85].

Náklady na vyšetření pomocí magnetické rezonance

Jedná se o jednu z významných položek, které nelze opomenout. Již při samotné diagnostice onemocnění je pacient vyšetřen pomocí magnetické rezonance. Po zahájení léčby je nutné pacienta dále monitorovat. V prvním roce po zahájení léčby je doporučeno Českou neurologickou společností [73] vyšetření MRI dvakrát ročně, v dalších letech pouze 1x ročně. Četnost vyšetření je pro oba léčebné směry totožná. Výkon MRI najdeme v seznamu zdravotních výkonů jako, **výkon č. 89713** – MRI zobrazení hlavy, končetin, kloubu, jednoho úseku páteře (C, TH, nebo L) [73, 82].

Náklady na aplikaci kortikosteroidů

Při aplikaci medikamentů, je běžné aplikovat lokálně také kortikosteroidy. Díky tomu se zamezí alergické reakci v místě vpichu. V tomto případě se jedná o využití medikamentu Solu-Medrol, který je aplikován intravenózně. Maximální úhrada od zdravotní pojišťovny činí 13,37 Kč. V prvním roce po zahájení léčby je doporučováno intravenózní podání, později se může přejít na podání orální. Kortikoidy v podobě tablet je nejčastěji využíván Prednison, kdy

maximální úhrada tohoto léku je 28,38 Kč/balení (40 tablet). Nutno v prvním roce léčby ještě započítat náklady spojené s výkonem č. 09220 – kanylace periferní žíly včetně infúze [82, 86–88].

Vyšetření likvoru

Vyšetření mozkomíšního moku slouží k monitoraci pacienta a ke zjištění, zda je léčba účinná. Doporučeno je provádět vyšetření jednou ročně. Jedná se o výkon č. 82021 – základní kultivační vyšetření likvoru [82].

Krevní testy (Vyšetření krevního obrazu)

Jedná se o další doporučené vyšetření, které je nutné pravidelně opakovat, aby se prokázala účinnost léčby a vyloučil se vznik nežádoucích účinků. V prvním roce je doporučeno provádět vyšetření jednou za tři měsíce, následné roky poté 2x do roka. Jedná se o výkon č. 96163 – vyšetření krevního obrazu [89].

Vyšetření neurologem

Důležitou součástí léčby je také konzultace se specialistou. Jedná se o pravidelné kontrolní vyšetření neurologem, krátké zhodnocení anamnézy a konzultace dosavadní léčby. Jedná se o výkon č. 29023 – kontrolní vyšetření neurologem [82].

Náklady na hospitalizaci

Náklady na hospitalizaci můžeme nejlépe vyjádřit pomocí kalkulace lůžkoden. S hospitalizací pacienta se setkáváme často u vysoce progredujícího onemocnění, nebo pokud se objeví vedlejší účinky léčby, u kterých je potřeba péče odborníků. V české studii je odhadovaná průměrná cena za hospitalizaci pacienta bez léků na 1 324,86 Kč [73, 90].

Bodové ohodnocení nákladů na vyšetření

Následně byly zvolené zdravotní výkony obodovány pomocí číselníku VZP (2022) [91] a bodově ohodnoceny pomocí Vyhlášky č. 428/2020 Sb. [67].

Tabulka 5.11: Bodové ohodnocení nákladů na vyšetření

Kód	Zdravotní výkon	Bodová hodnota	Ohodnocení bodu
89713	Vyšetření MRI	5362	1,31 Kč
09219	Intravenózní injekce u dospělého	69	1,10 Kč
09220	Kanylace periferní žíly včetně infúze	164	1,10 Kč
82021	Vyšetření likvoru	319	0,85 Kč
96163	Vyšetření krevního obrazu	27	0,85 Kč
29023	Vyšetření neurologem	210	1,05 Kč

Jednotkové náklady

Vyčíslení jednotkových nákladů bylo uskutečněno pomocí číselníků a úhradových vyhlášek, které již byly zmíněny výše. Náklady na konkrétní medikamenty jsou převzaty z webových stránek SÚKL. Jelikož se jedná o porovnání dvou léčiv, byly zvoleny zdravotní výkony, které jsou pro onemocnění typické a často se během léčby opakují a zároveň je možné tyto výkony využít pro obě léčebné strategie. Jednotkové náklady vypsány v tabulce níže.

Tabulka 5.12: Jednotkové náklady na léčbu

Nákladová položka	Jednotkové náklady (Kč)	
	Eskalační léčebná strategie	Indukční léčebná strategie
Léčivý prostředek (balení)	12 551,96	29 960,40
Vyšetření MRI	7 024,22	7 024,22
Podání kortikosteroidů	193,77	193,77
Vyšetření likvoru	271,15	271,15
Vyšetření krevního obrazu	22,95	22,95
Vyšetření neurologem	220,50	220,50
Náklady na hospitalizaci (lůžkoden)	1 324,86	1 324,86

Celkové roční náklady

V následujících tabulkách jsou vyčísleny roční náklady na jednoho pacienta s RS. Tyto náklady byly zohledněny z perspektivy plátce a byly vybrány pouze přímé medicínské náklady. Zároveň zde nejsou zohledněny veškeré náklady na léčbu, jelikož četnost vynechaných zdravotnických výkonů je minimální nebo se tyto náklady odvíjejí od stavu pacienta a jeho klinického obrazu. Byly tedy vybrány a zohledněny v nákladech na pouze výkonu a vyšetření, které se provádí běžně a opakovaně.

Tabulka 5.13: Celkové roční náklady na jednoho pacienta v prvním roce léčby

	ELS		ILS	
	Roční četnost	Roční náklady (Kč)	Roční četnost	Roční náklady (Kč)
Medikamenty	12	12 551,96	12	29 960,40
Léčba kortikosteroidy	12	193,77	12	193,77
Vyšetření MRI	2	7 024,22	2	7 024,22
Vyšetření neurologem	9	220,50	12	220,50
Krevní obraz	4	22,95	4	22,95
Vyšetření likvoru	1	271,15	1	271,15
Hospitalizace	0,08	1 324,86	2	1 324,86
Celkové roční náklady		169 450,64 Kč		381 557,15 Kč

Tabulka 5.14: Celkové roční náklady na jednoho pacienta v následujících letech

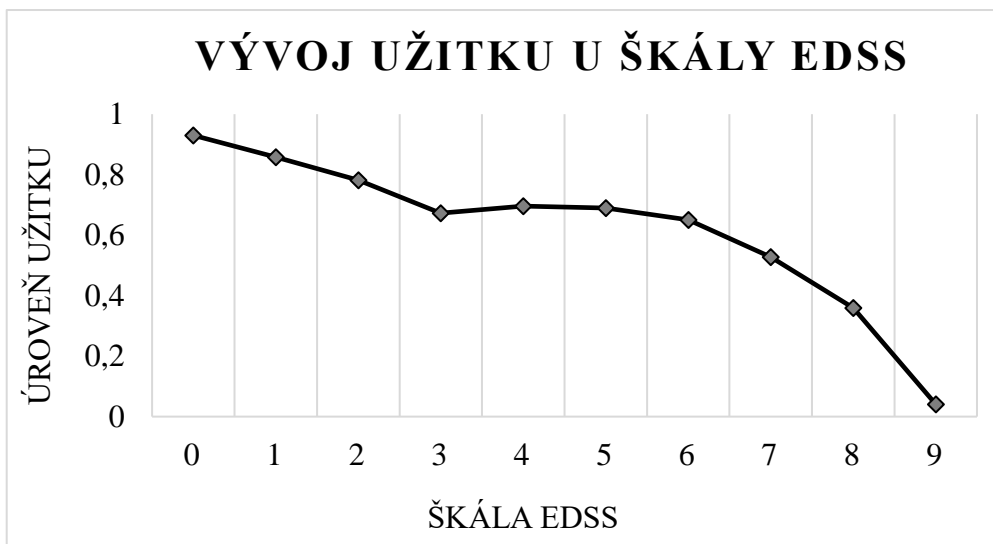
	ELS		ILS	
	Roční četnost	Roční náklady (Kč)	Roční četnost	Roční náklady (Kč)
Medikamenty	12	12 551,96	12	29 960,40
Léčba kortikosteroidy	1	28,38	1	28,38
Vyšetření MRI	1	7 024,22	1	7 024,22
Vyšetření neurologem	9	220,50	12	220,50
Krevní obraz	2	22,95	2	22,95
Vyšetření likvoru	1	271,15	1	271,15
Hospitalizace	0,08	1 324,86	2	1 324,86
Celkové roční náklady		160 083,66 Kč		372 189,27 Kč

5.3.6 Přínosy (utility) vstupující do modelu

V praktické části byla zvolena analýza CUA, proto je velmi důležité si definovat pro jednotlivé stavy EDSS i užitky. Míra užitku u stavů byla převzata z klinických studií, které se porovnáním medikamentů již zabývaly [80, 81]. Jednotlivé užitky jsou pro každou léčebnou strategii znázorněny v tabulce níže. Užitek je v tomto případě vypsán pouze pro námi požadované stavy, které byly použity pro modelaci Markovova modelu.

Tabulka 5.15: Utility vstupující do modelu (ELS), [81]

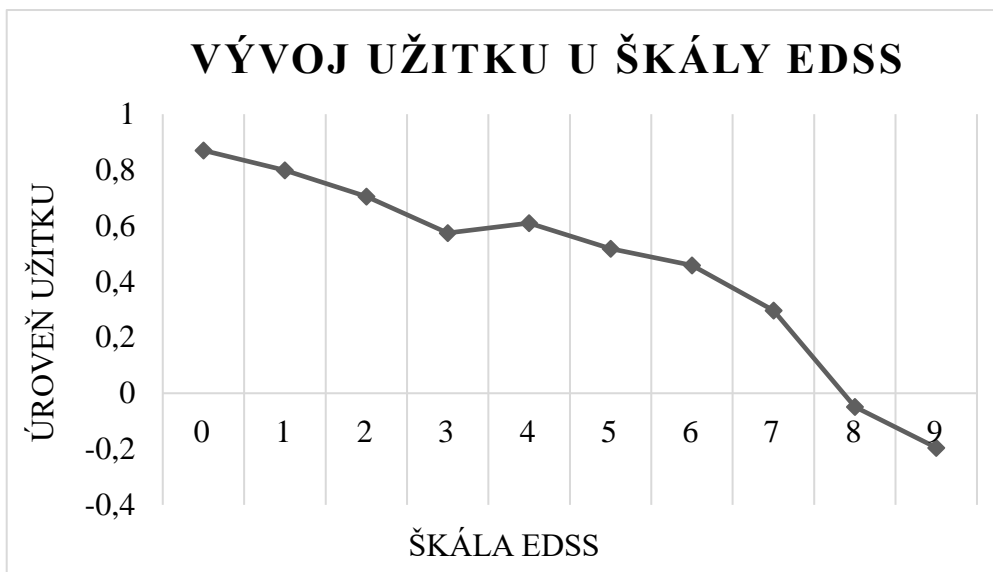
Utility u eskalační strategie	
EDSS 0	0,930
EDSS 1	0,858
EDSS 2	0,782
EDSS 3	0,673
EDSS 4	0,696
EDSS 5	0,690
EDSS 6	0,651
EDSS 7	0,528
EDSS 8	0,359
EDSS 9	0,041



Obrázek 5.11: Vztah stupně EDSS a utility, [81]

Tabulka 5.16: Utility vstupující do modelu (ILS), [80]

Utility u indukční strategie	
EDSS 0	0,870
EDSS 1	0,799
EDSS 2	0,705
EDSS 3	0,574
EDSS 4	0,610
EDSS 5	0,518
EDSS 6	0,458
EDSS 7	0,297
EDSS 8	-0,049
EDSS 9	-0,195



Obrázek 5.12: Vztah stupně EDSS a utility, [80]

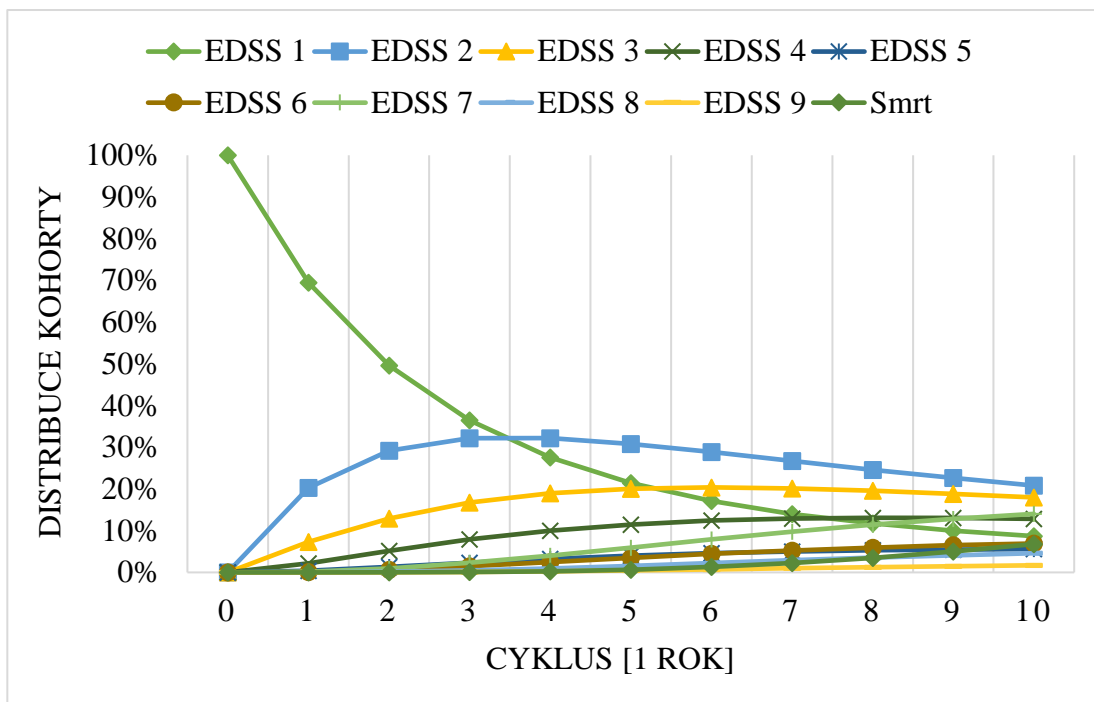
5.3.7 Diskontování

Jelikož se jedná o dlouhodobý pohled na léčbu roztroušené sklerózy, tedy provádíme dlouhodobou analýzu, je nutné do práce zahrnout také diskontování. V práci jsou diskontovány náklady, ale také užitek. Díky tomuto opatření jsme schopni lépe přiblížit úroveň nákladů, ale i míru užitku na současnou hodnotu. V modelu je míra diskontování určena na 3 %, podle doporučení ČFES [61].

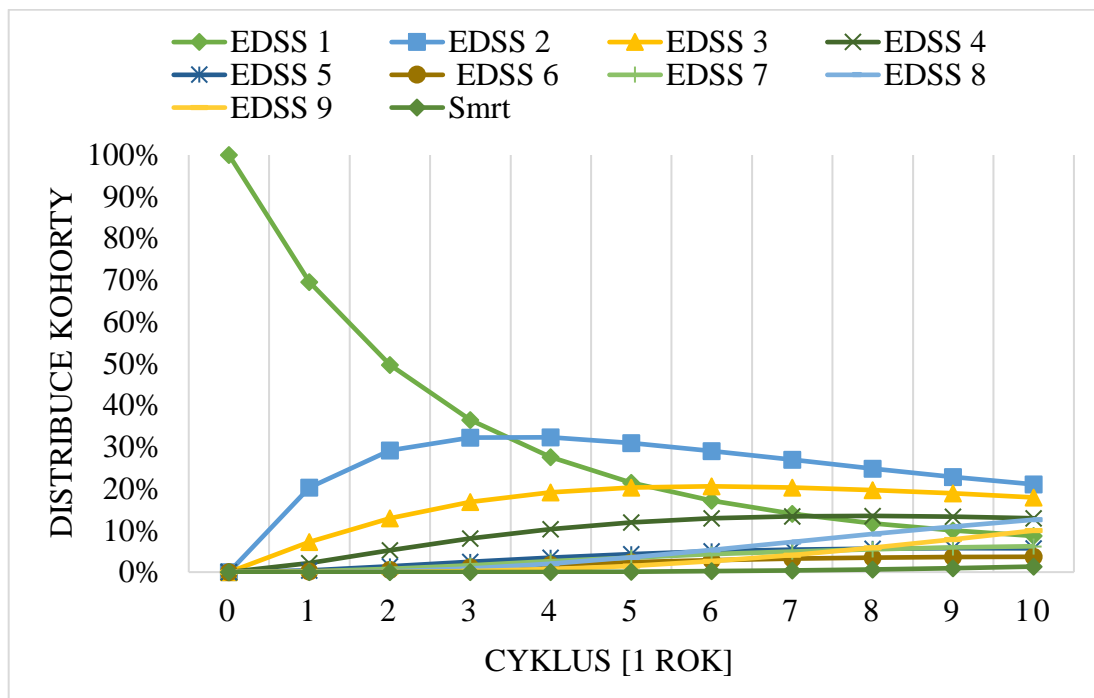
5.3.8 Výstupy z Markovova modelu

Po vytvoření a spuštění simulace bylo dosaženo následujících výsledků, které jsou zobrazeny níže v této podkapitole. Některé výsledky jsou znázorněny graficky, jiné jsou uloženy v tabulkách. Všechna výsledná data jsou stručně okomentována.

V níže uložených grafech (Obr.5.13 a Obr.5.14) je zobrazen vývoj distribuce pacientů v jednotlivých zdravotních stavech (EDSS 1 – EDSS 9 a smrt pacienta). Pro každou léčebnou strategii je zvolen samostatný graf. V těchto grafech lze pozorovat rozdělení pacientů v jednotlivých zdravotních stavech napříč jednotlivými časovými cykly. U obou grafů je možné pozorovat, že všichni pacienti na začátku modelu vycházejí ze stavu EDSS 1. Z tohoto důvodu jsou oba grafy velmi podobné. Největší pravděpodobnost přechodu z jednoho stavu do druhého mají pacienti počátečních fází onemocnění.

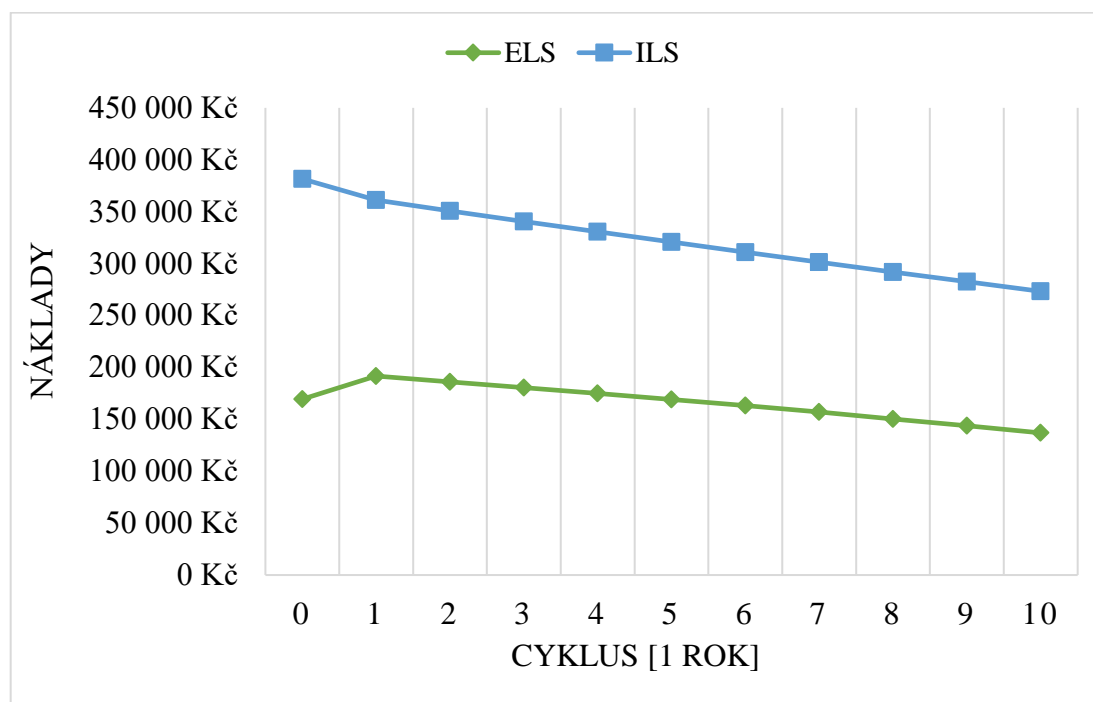


Obrázek 5.13: Distribuce kohorty u eskalační léčebné strategie



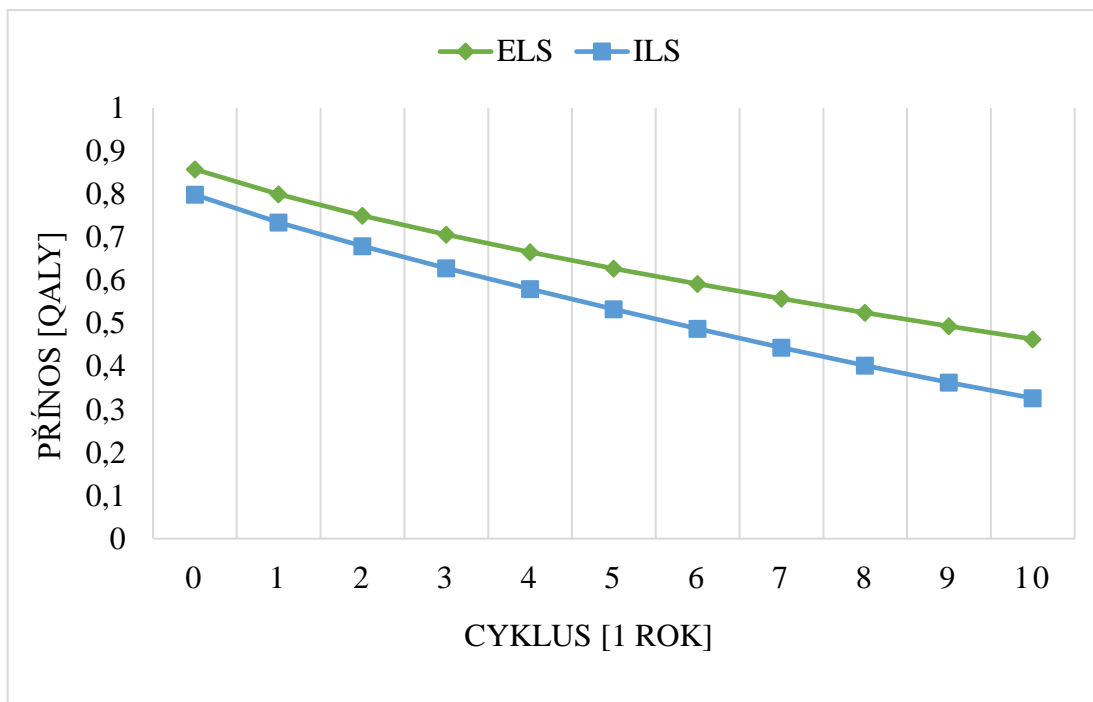
Obrázek 5.14: Distribuce kohorty u indukční léčebné strategie

V následujícím grafu (Obr.5.15) je znázorněn vývoj nákladů u jednotlivých léčebných strategií v průběhu let. Z grafu je čitelné, že indukční léčebná strategie (ILS) je oproti eskalační léčebné strategii (ELS) výrazně dražší a náklady se liší v každém jednotlivém cyklu. U obou léčebných intervencí mají spojnice trendu klesající charakter. Konkrétní úroveň nákladů je zobrazena v grafu.



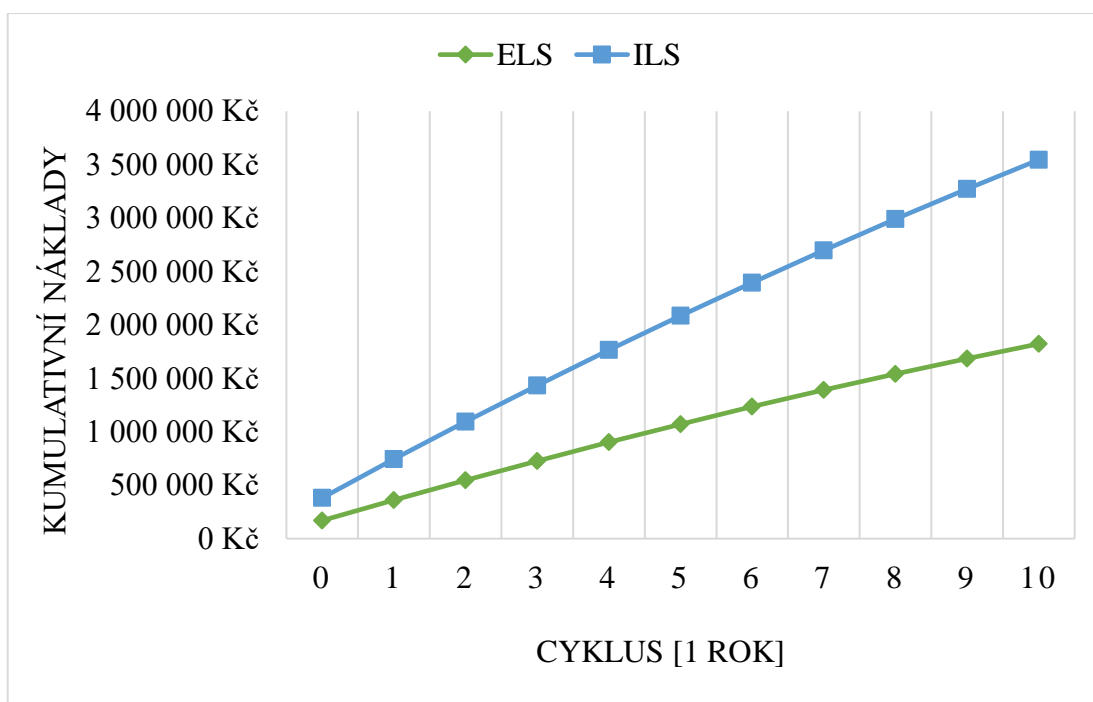
Obrázek 5.15: Náklady v jednotlivých cyklech simulace

Následující graf (Obr.5.16.) zobrazuje úroveň přínosu pro obě zvolené léčebné intervence. Úroveň QALY je zde statisticky nevýznamně vyšší u eskalační léčebné strategie. Eskalační léčebná strategie na počátku měla úroveň QALY 0,858 a indukční léčebná strategie vykazovala úroveň QALY 0,799. Už v počátku je možné pozorovat rozdíl v přínosu jednotlivých léčebných intervencí. Po deseti letech je úroveň QALY u eskalační léčebné strategie 0,464 a u indukční léčebné strategie zaznamenáváme úroveň 0,326. Je zde dobře vyobrazen charakter onemocnění, kdy s přibývajícím rokem se kvalita života jedince s RS snižuje, a to z důvodu přechodů do pozdějších fází onemocnění.



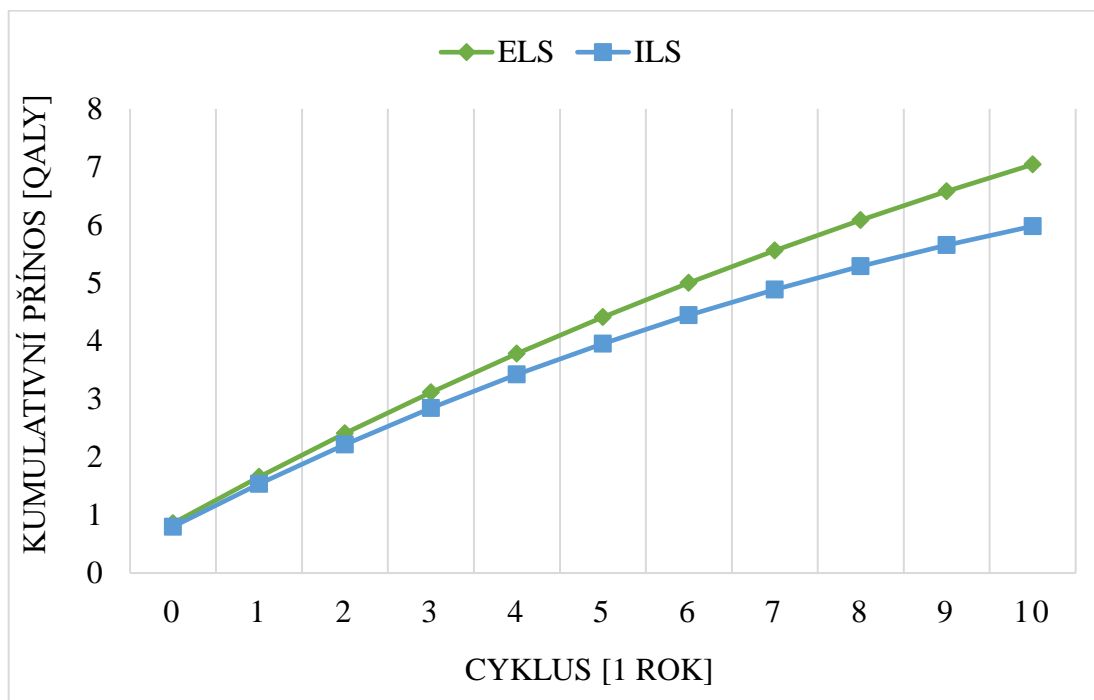
Obrázek 5.16: Přínosy (QALY) v jednotlivých cyklech simulace

Pro správné vyhodnocení CUA je nutné stanovit hodnoty kumulativních nákladů, které do této analýzy vstupují. V následujícím grafu jsou zobrazeny právě kumulativní náklady pro obě léčebné strategie. Obě přímky mají rostoucí charakter. Jak je z grafického znázornění viditelné, tak kumulativní náklady jsou výrazně vyšší u indukční léčebné strategie. Také nabývají vyšších hodnot rychleji než eskalační léčebná strategie.



Obrázek 5.17: Kumulativní náklady

Dalším důležitým výstupem ze simulace je výše kumulativního přínosu. V grafu níže (Obr.5.18) je viditelné, že kumulativní přínos se mezi eskalační a indukční léčebnou strategií příliš neliší. I přesto lze říci, že vyšší kumulativní přínos má eskalační léčebná strategie. Indukční léčebná strategie roste oproti eskalační léčebné strategii pomaleji. Toto zpomalení je způsobeno především mírou zhoršení kvality života jedinců s RS.

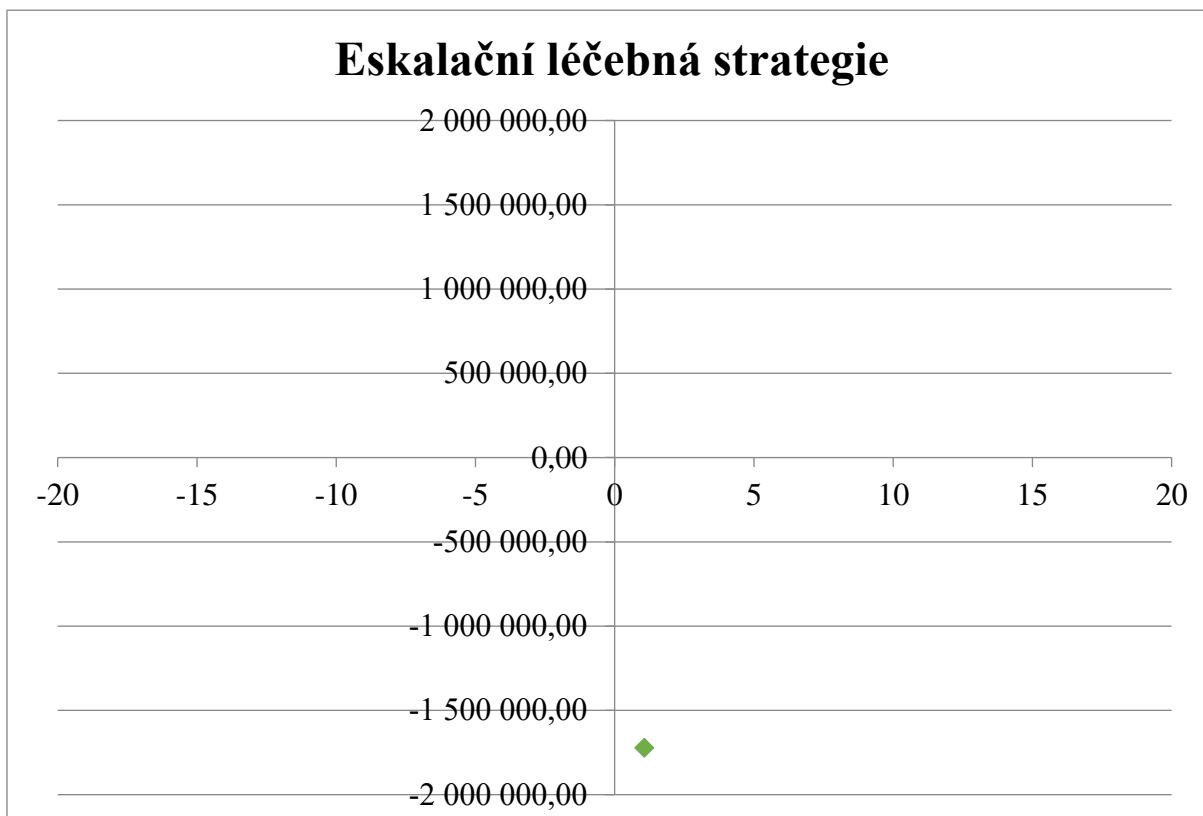


Obrázek 5.18: Kumulativní přínos (QALY)

Po vyhodnocení dílčích ukazatelů (kumulativní náklady, kumulativní přínosy), lze vyjádřit nákladovou efektivitu a vyhodnotit srovnávané intervence. Z výsledků je zřejmé, že eskalační léčebná strategie je nákladově levnější a vykazuje vyšší úroveň přínosu (QALY). Z tohoto zjištění je možné usoudit, že z perspektivy plátce, je indukční léčebná strategie neefektivní v porovnání s léčebnou strategií eskalační. Bylo vyhodnoceno, že 1 QALY v eskalační léčebné strategii je o 1 620 627,76 Kč levnější než u indukční léčebné strategie. V následující tabulce (Tab.5.17) jsou uvedeny souhrnná data, která byla získána pomocí Markovova modelu. Výsledná hodnota ICUR ELS byla následně zakreslena do plochy nákladové efektivity. ICER byl zobrazen ve čtvrtém kvadrantu (Obr.5.19).

Tabulka 5.17: Souhrnná data z Markovova modelu

	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	ICER/ICUR (Kč)
Eskalační léčebná strategie	1 823 122,96	7,04	
Indukční léčebná strategie	3 545 534,76	5,98	-1 620 627,76



Obrázek 5.19: Zobrazení výsledné hodnoty ICUR

5.3.9 Nejistota výsledků CUA

Pro vyjádření nejistoty výsledků byla vypracována jednocestná analýza senzitivity. Do této analýzy vstupovaly veškerá data a parametry, které vstupovaly do samotného Markovova modelu. Byla aplikována hodnota nejistoty +/- 30 %. Následně byl vyhodnocen soubor, ve kterém byla u každého parametru vyčíslena míra, kterou lze ovlivnit výsledek ICUR. Největší vliv na výslednou hodnotu ICUR mají vstupní utility u eskalační a indukční léčebné strategie, a nejmenší vliv na výsledek mají náklady spojené s vyšetření krevního obrazu u obou léčebných strategií. V následující tabulce (Tab.5.18) je zobrazeno prvních pět parametrů, které výrazně mohou ovlivnit výslednou hodnotu ICUR. Ostatní hodnoty v jednocestné analýze

senzitivity mají tak malou hodnotu, že výsledek ICUR ovlivní minimálně, a proto není důležité je v tabulce zmiňovat.

Tabulka 5.18: Nejvýznamnější parametry u jednocestné analýzy senzitivity

Parametr	Spodní úroveň	Původní úroveň	Vrchní úroveň	Risk (%)
Utility ELS 1	0,6006	0,858	1,1154	57,3
Utility ILS 1	0,5593	0,799	1,0387	30,5
Utility ELS 2	0,5474	0,782	1,0166	4,1
Utility ILS 2	0,4935	0,705	0,9165	3,0
Náklady na léčiva pro ILS	25167	35952	46738	2,5

V diplomové práci byly následně vytvořeny odlišné scénáře, které počítají s různou diskontací mírou. Podle doporučení ČFES je pro ekonomicko-klinické hodnocení vhodné vyjádřit výsledek s 0% a poté s 5% mírou. Původní výsledky byly uváděny s 3% diskontací mírou. I po úpravě diskontací míry se výsledky nelišily od původních výsledků CUA. Eskalační léčebná strategie je stále efektivnější než indukční léčebná strategie. Podrobné výsledky jsou uvedeny v Tab.5.19 a Tab.5.20 níže.

Tabulka 5.19: Výsledek CUA s 0% diskontací sazbou

Bez diskontací sazby (0 %)			
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	ICER/ICUR (Kč)
Eskalační léčebná strategie	2 104 626,86	8,05	
Indukční léčebná strategie	4 089 462,30	6,78	-1 564 788,69

Tabulka 5.20: Výsledek CUA s 5% diskontací sazbou

S diskontací sazbou (5 %)			
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	ICER/ICUR (Kč)
Eskalační léčebná strategie	1 668 060,80	6,48	
Indukční léčebná strategie	3 246 264,92	5,53	-1 658 752,36

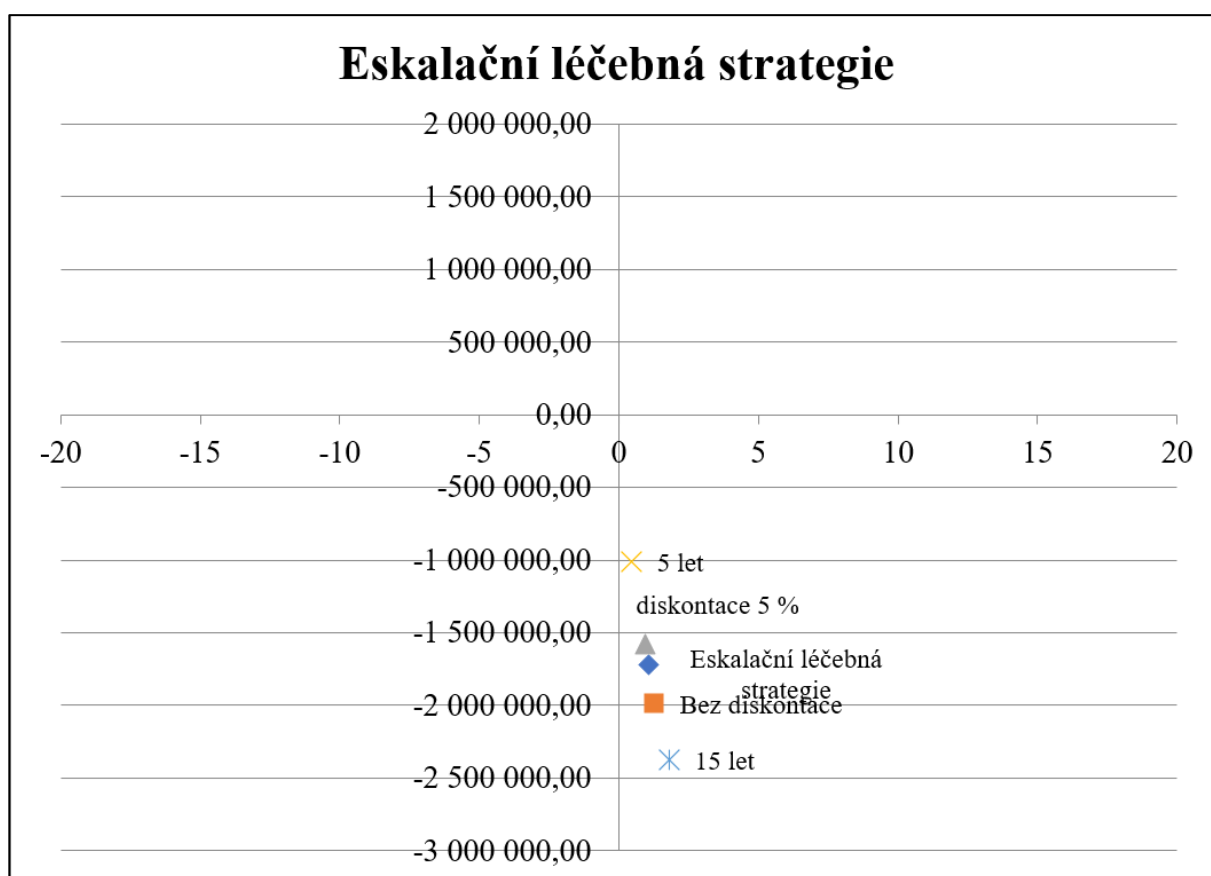
Na závěr bylo pracováno také s časovým horizontem studie. V původní analýze je časový horizont stanoven na 10 let s 1 opakovacím cyklem. V následujících scénářích bylo modelováno s kratším časovým horizontem (5 let) a s delším časovým horizontem (15 let). V obou případech se výsledné zjištění nezměnilo. V obou pohledech je eskalační léčebná strategie efektivnější než indukční. Výsledné hodnoty pro různé časové horizonty jsou uvedeny v Tab.5.21 a Tab.5.22 níže.

Tabulka 5.21: Výsledné hodnoty CUA při kratším časovém horizontu

Kratší časový horizont modelu (5 let)			
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	ICER/ICUR (Kč)
Eskalační léčebná strategie	1 071 895,23	4,40	
Indukční léčebná strategie	2 085 473,66	3,95	-2 234 357,20

Tabulka 5.22: Výsledné hodnoty CUA při delším časovém horizontu

Delší časový horizont modelu (15 let)			
	Celkové náklady (Kč)	Celkové přínosy (QALY)	ICER/ICUR (Kč)
Eskalační léčebná strategie	2 405 887,28	8,95	
Indukční léčebná strategie	4 776 901,56	7,15	-1 316 085,07



Obrázek 5.20: Zobrazení všech výsledných hodnot ICUR

6 Diskuse

Hlavním cílem této diplomové práce bylo ekonomicko-klinické porovnání dlouhodobé léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou. Aby tento cíl mohl být naplněn, bylo nutné na úvod provést detailní literární rešerši. Díky tomuto průzkumu byly identifikovány léčebné strategie a jednotlivé medikamenty, které se běžně využívají v klinické praxi při léčbě roztroušené sklerózy. Zastoupení léčiv, které se v zahraniční a české praxi využívají je široké. Medikamenty se od sebe liší četností podání, účinností i bezpečnostním charakterem. Při terapii RS se rozhoduje, zda pacient bude léčen eskalační léčebnou strategií nebo indukční léčebnou strategií, a jaký druh léčiva bude zvolen. Rozhodnutí, jaká bude zvolena léčba a jaké budou užity léky, záleží, samozřejmě po konzultaci s pacientem, na verdiktu ošetřujícího lékaře [1–3, 9, 36].

Roztroušená skleróza se řadí mezi demyelinizační onemocnění centrální nervové soustavy, které nejčastěji způsobuje progresivní neurologickou invaliditu, již v mladém věku pacienta [1]. Podle poslední závěrečné zprávy z Registru pacientů s roztroušenou sklerózou (2021) [17] je v registru 70,8 % žen. Průměrný věk pacientů je 43,6 let a v době začátku onemocnění 31,8 let. Celých 99,6 % ze všech pacientů s RS je starších 18 let. I přes výrazné pokroky v diagnostice a léčbě onemocnění je RS v současnosti řazena mezi chronickou a prozatím stále nevléčitelnou chorobu [1, 2]. U každého pacienta se nemoc projevuje jinak, s odlišnými symptomy a odlišnou rychlostí progresu. Pacient s RS se v průměru posune na stupeň invalidity EDSS 3 za 6-9 let. Na úroveň EDSS 6 dosahuje většina pacientů po 16-17 letech. Doba přežití u pacientů s RS je zkrácena o 8–12 let, a 50 % pacientů umírá na základě komplikací základního onemocnění [9]. Roztroušená skleróza pacienta negativně ovlivňuje v každodenním životě a snižuje úroveň kvality života [3]. Následně má onemocnění i negativní socioekonomické dopady [2].

Roztroušená skleróza je onemocnění, které je v populaci časté a setkáme se s ním ve všech zemích světa [1]. National Multiple Sclerosis Society [12] uvádí, že v roce 2017 žilo ve Spojených státech amerických téměř 10 pacientů s RS na 100 000 obyvatel. V dalších zemích světa, jako je například Skotsko či Kanada, je prevalence tohoto onemocnění kolem 220 obyvatel na 100 000 [3]. V České republice je prevalence kolem 100–130 obyvatel na 100 000 [1], tedy kolem 17–20 tisíc nemocných [21]. Podle dostupných dat od AIFP [16] je zřejmé, že počet pacientů s RS v ČR neustále roste. V roce 2015 bylo evidováno ve společnosti 14 992 pacientů s RS, kdy do roku 2018 se tento počet zvýšil na 17 730. Díky těmto datům je viditelný vzrůstající trend onemocnění v české populaci. Mezi roky 2015-2018 se počet nemocných v ČR

zvýšil o 2 738 [16]. Díky novým a modernějším lékům a lepší léčebné strategii se daří úmrtnost a hospitalizaci pacientů s RS neustále zpomalovat [92].

S příchodem nových poznatků v oblasti patogeneze onemocnění se také objevují nové přístupy v dlouhodobé terapii. Léčba RS by měl být co nejvíce komplexní proces, nelze pacientovi podávat pouze medikamenty, ale je nutné do léčebného procesu zařadit i symptomatickou terapii a rehabilitaci. Také s příchodem nových a modernějších přístupů k léčbě RS, se často diskutuje o tom, jakou zvolit nejlepší léčebnou strategii. Jednou z možností je eskalační léčebná strategie. To znamená, nasadit bezpečnější léky s nižší účinností a léčbu v čase eskalovat. Druhou možností je tzv. indukční léčebná strategie. Zde je preferováno nasazení vysoce účinných léčiv od začátku onemocnění i s vědomím nepříznivého bezpečnostního profilu léku [3, 27, 28, 36, 37].

Studii, které vyobrazují ekonomickou náročnost diagnózy, je mnoho a probíhají v zemích napříč světem [41–50]. V české studii od Bláhové [41] byly zobrazeny velmi zajímavá data, která poukazují na ekonomickou náročnost onemocnění. Celkové průměrné roční náklady na léčbu jednoho pacienta s RS činily 12 272 EUR. Z toho 51 % byly přímé náklady na lékařskou péči, 4 % přímé nelékařské náklady a 45 % nepřímé náklady. Průměrné roční náklady u jednotlivých typů RS činily: u lehkého postižení 9 905 EUR, se středním postižením 14 064 EUR a u těžkého postižení 22 880 EUR. Celkové náklady vynaložené na léčbu všech pacientů s RS v ČR se odhadují na 208,6 milionů EUR ročně. Náklady na léčbu RS v ČR neustále rostou [93, 94]. V roce 2019 byly zveřejněny data od VZP [93], kde jsou vyčísleny náklady na samotnou léčbu pacientů s RS v ČR. V roce 2018 zaplatila VZP více než 2,1 miliardy korun za péči o své klienty s RS. Ve stejném roce byla diagnóza lékaři vykázána u 16 166 jedinců. To je tedy v průměru na jednoho pacienta 13 000 Kč [93]. Více jak polovina z celkové částky byla použita na moderní biologickou léčbu (1,74 miliardy korun). Jelikož je moderní léčba výrazně dražší, rostou náklady na léčbu výrazně rychleji, než jak přibývají pacienti. V další české studii [94] byly vyčísleny průměrné roční náklady na onemocnění ve výši 2 441 324 416 Kč. Jedná se o částku, kterou je zatížen český systém veřejného zdravotního pojištění. V Rakousku [42] byly vyčísleny náklady u pacientů s lehkým postižením na 16 000 EUR a u pacientů s těžkým postižením náklady činily 63 800 EUR. Částky v Rakousku se liší od těch českých o několik tisíc. U nizozemské studii [43] se ukázalo, že ambulantní péče u nemocných je finančně náročnější, náklady na jednoho pacienta se pohybují od 9 000–18 000 EUR. Celkové roční náklady na jednoho pacienta se liší podle závažnosti onemocnění. U lehké formy RS jsou náklady přibližně 9 300 EUR, u středně náročné formy činí náklady 50 000 EUR a 78 000

EUR u těžké formy. V Belgii [44] finanční náročnost na léčbu je vyčíslena na 300 EUR u lehké formy onemocnění až po 16 000 EUR u formy těžké. Ve Španělsku [45] celkové náklady na péči o jednoho pacienta s mírným průběh RS činí 10 425 EUR, se středně těžkým postižením náklady činí 45 264 EUR a při těžkém průběhu RS náklady činí 65 693 EUR. Celkové náklady na jednoho pacienta ročně činí ve Švýcarsku [47] 42 000 EUR. Náklady se neustále mění a zvyšují. Článek od J. Dahham (2021) [50] se zabývá ekonomickou zátěží u diagnózy. Celkové roční náklady na pacienta se pohybovaly mezi 463 až 58 616 USD. Náklady na diagnózu se napříč státy různě lišily.

Z přehledu o finanční náročnosti léčby v jednotlivých státech země, můžeme pozorovat, že se částky pro každou zemi trochu odlišují. Například v Rakousku, Švýcarsku a USA je léčba výrazně dražší než v ČR. České hodnoty lze porovnat s Nizozemím a Belgií. Lze předpokládat, že rozdílnost v náročnosti léčby je spojena s celkovou finanční úrovní státu a financování zdravotnictví.

Jak je výše uvedeno, tak náklady na diagnózu se různě liší. Dlouhodobá péče a léčba u pacientů s roztroušenou sklerózou je vysoce nákladná a představuje výraznou finanční zátěž pro zdravotnictví. Avšak je potřeba myslet na to, že trvalá invalidita těchto lidí představuje pro společnost daleko větší zátěž než samotná včasná léčba onemocnění [3].

Analýza nákladů a užítku (CUA)

Analýza nákladů a užítku (CUA) byla realizována pomocí Markovova modelu v softwaru TreeAge Pro Healthcare. Modelace Markovova modelu byla zvolena na základě častého využití v klinických studiích, ve kterých došlo k vyhodnocení CUA u léčby RS [51–54, 80, 81]. Analýza byla vytvořena z perspektivy plátce. ČFES [61] doporučuje zvolit délku časového horizontu celoživotní u těchto dlouhodobých nebo nevyléčitelných diagnóz. Avšak v rámci této diplomové práce, byl časový horizont zvolen kratší (10 let), ale stále dostatečně dlouhý, aby zohledňoval pohled na dlouhodobější léčbu u pacienta s RS. Bohužel v rámci diplomové práce by se celoživotní pohled na onemocnění nedal stihnout. Cyklus opakování je ve studiích nejčastěji nastaven na 1 rok, a v této práci je tomu stejně. Zdravotní stavy, které byly využity pro vytvoření Markovova modelu, vycházejí z používané EDSS škály. Stupně EDSS byly v práci zvoleny na základě četnosti použití v zahraničních studiích [51–54, 80, 81]. Díky škále byly vyjádřeny jednotlivé zdravotní stavy pacientů s roztroušenou sklerózou. K jednotlivým stavům EDSS byly přiřazeny hodnoty užítku, které v této práci byly vyjádřeny pomocí QALY. Vyjádření přínosu pomocí QALY nalezneme také v zahraničních studiích [80, 81]. Dále bylo

nutné si stanovit pravděpodobnostní přechody mezi zdravotními stavy. V práci byla tyto data převzata ze zahraničních studií [80, 81]. Pravděpodobnostní hodnoty byly v této diplomové práci lehce upraveny, jelikož autoři původních studií nejspíše hodnoty pravděpodobnosti zaokrouhlili a nešli tedy přímo vložit do softwaru TreeAge Pro Healthcare. Pro vytvoření Markovova modelu bylo dále nutné vyčíslit náklady pro jednotlivé léčebné strategie. Tyto data nelze převzít ze zahraničí, jelikož nákladové položky jsou v rámci států nepřenositelné, díky odlišnému nastavení úhrad. Náklady na léčbu byly stanoveny pomocí doporučených postupů [73], číselníků [82, 91] a Vyhlášky č. 428/2020 Sb. [67]. Veškeré náklady jsou zohledněny z perspektivy plátce a byly zohledněny pouze přímé medicínské náklady. Tyto náklady byly zohledněny, jelikož nejlépe poukazují na finanční náročnost jednotlivých typů léčby. Model zobrazuje dlouhodobý pohled na léčbu, a proto bylo nutné v práci zohlednit diskontování [58, 61, 62]. Jedná se o úpravu budoucích nákladů a přínosů na jejich současnou tržní hodnotu. V ČR je obecně doporučována diskontní sazba ve výši 3 % [61], i když ČNB má v dnešní době diskontní sazbu nastavenou na 6 % [71] a to především kvůli vlivu inflace.

Výstupy z modelu jsou zobrazeny pomocí grafů a tabulek v předchozí kapitole. Na Obr. 5.13 a Obr.5.14 byla vyobrazena distribuce kohorty v jednotlivých cyklech modelu. V tomto grafu si lze všimnout, že celá kohorta začínala ve zdravotním stavu EDSS 1. V dalších grafech je poukázáno na celkové a kumulativní náklady, které jsou v obou případech vyšší u indukční léčebné strategie. Celkové náklady u indukční léčebné strategie jsou přibližně dvakrát vyšší než celkové náklady u eskalační léčebné strategie. Dále jsou ve výsledcích zobrazeny celkové a kumulativní přínosy (QALY), které vykazují vyšší hodnoty pro eskalační léčebnou strategii. Pomocí vstupujících kumulativních nákladů a přínosů do modelu, jsme byli schopni vyhodnotit celkové výsledky CUA. Díky vyhodnocení těchto dat (Tab.5.17) jsme schopni říci, že eskalační léčebná strategie je efektivnější než indukční léčebná strategie. Eskalační léčebná intervence je nákladově efektivnější a přináší vyšší účinek (QALY). Bylo vyhodnoceno, že 1 QALY v eskalační léčebné strategii je o 1 620 627,76 Kč levnější než u indukční léčebné strategie.

V diplomové práci byla zahrnuta jednocestná analýza senzitivity. Pomocí této analýzy byly upraveny veškeré vstupující parametry do modelu. Pracovalo se s úpravou dat +/- 30 %. Následně byl vyhodnocen soubor, ve kterém byla u každého paramentu vyčíslena míra, kterou lze ovlivnit výsledek ICUR. Největší vliv na výslednou hodnotu ICUR mají vstupní utility u eskalační a indukční léčebné strategie, poté náklady na medikamenty. Nejmenší vliv na výsledek mají náklady spojené s vyšetření krevního obrazu u obou léčebných strategií.

V práci byla také zohledněna odlišná diskontáční sazba. V původní analýze CUA se počítalo s 3% diskontáční sazbou, jak je doporučováno ČFES [61]. Poté byla analýza upravena na 0% a na 5% diskontáční míru. Při obou scénářích vycházela efektivněji léčebná strategie eskalační. ICUR pro oba modelované scénáře vycházel přes -1 500 000 Kč (Obr.5.20) pro indukční léčebnou strategii. Simulován byl také časový horizont modelu. V původní CUA bylo kalkulováno v 10letém časovém horizontu. Následně se data upravily i pro kratší časový horizont (5 let) a delší časový horizont (15 let). Opět v obou scénářích modelu byl výsledek stejný, efektivnější eskalační léčebná strategie.

Na závěr diskuse je nutné zmínit, že i přesto, že výsledky této práce poukazují na vyšší efektivnost eskalační léčebné strategie, je u některých pacientů s RS nutné využít indukční léčebnou strategii, i přesto, že je nákladově náročnější. Na léčbu tohoto onemocnění bylo v práci nahlíženo pouze z jednoho pohledu, tak mohou být výsledky neúplné. Rozhodnutí, jaká bude zvolena léčba a jaké budou užity léky, záleží, samozřejmě po konzultaci s pacientem, na verdiktu ošetřujícího lékaře.

7 Závěr

Hlavním cílem této diplomové práce bylo provést ekonomicko-klinické porovnání dlouhodobé léčby u pacientů s roztroušenou sklerózou. V prvních kapitolách byla provedena detailní literární rešerše, která následně napomohla k definici srovnávaných intervencí. Pro porovnání byla vybrána eskalační a indukční léčebná strategie, při využití konkrétních medikamentů, které jsou běžně v praxi využívány. Z dostupné literatury je prokázáno, že eskalační léčebná strategie je v klinické praxi využívána častěji. Tyto medikamenty mají pro pacienta daleko příznivější bezpečnostní charakter než léčiva využívána v indukční léčebné strategii.

Pro naplnění a následné vyhodnocení stanovených cílů byla využita metoda CUA simulována pomocí Markovova modelu. Některá data (pravděpodobnostní přechody, utility, EDSS škála apod.) vystupující do modelu byla převzata ze zahraničních studií a nákladové položky byly vyčísleny pro ČR z perspektivy plátce (zdravotních pojišťoven).

Výsledky práce ukazují, že při porovnání eskalační a indukční léčebné strategie je výrazně efektivnější léčba eskalační. Eskalační léčebná intervence je nákladově efektivnější a přináší vyšší účinek (QALY). Bylo vyhodnoceno, že 1 QALY v eskalační léčebné strategii je o 1 620 627,76 Kč levnější než u indukční léčebné strategie. V práci byla využita i jednocestná analýze senzitivity, díky které byly zobrazeny data, která by nejvíce ovlivnila výslednou hodnotu ICUR. Nejvíce citlivý je model na vstupující utility u obou intervencí a dále také ceny medikamentů. Nejméně výsledek ovlivní například vyšetření krevního obrazu.

Praktická část vedla k výše popsaným výsledkům, které byly zatíženy řadou nejistot, například menším souborem pacientů, zohledněním pouze některých léčiv. Do budoucna by bylo určitě vhodné prozkoumat danou problematiku z celospolečenské perspektivy a zahrnutou celoživotní časový horizont. Taková to studie by poskytla zcela nové poznatky a mohla by přinést zcela nové poznatky pro klinickou praxi v České republice.

Seznam literatury

- [1] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza: průvodce ošetřujícího lékaře*. Praha: Maxdorf, 2005. ISBN 978-80-7345-069-4.
- [2] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza v praxi*. 2015. ISBN 978-80-7492-189-6.
- [3] MELUZÍNOVÁ, MUDr. Eva. Současné možnosti léčby roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2010, 11(5), 307–311.
- [4] PIŤHA, MUDr. Jiří. Roztroušená skleróza – mýty a realita. *Medicína pro praxi*. 2014, 11(1), 26–28.
- [5] SLÁDKOVÁ, MUDr. Vladimíra. Diagnostika roztroušené sklerózy, typické klinické příznaky. *Medicína pro praxi*. 2015, 12(5), 236–242.
- [6] ČR, ÚZIS. MKN-10 klasifikace. *mkn10.cz* [online]. 2022 [vid. 2022-06-18]. Dostupné z: <https://mkn10.uzis.cz/>
- [7] KULIŠŤÁK, Petr. *Klinická neuropsychologie v praxi* [online]. 2017 [vid. 2022-06-18]. ISBN 978-80-246-3085-4. Dostupné z: <https://apps.uqo.ca/LoginSigparb/LoginPourRessources.aspx?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&AN=1556214>
- [8] HAVRDOVÁ, Eva. *Roztroušená skleróza* [online]. [vid. 2022-06-18]. Dostupné z: <https://www.csnn.eu/casopisy/ceska-slovenska-neurologie/2008-2/roztrousena-skleroza-37798>
- [9] PETERKA, Marek a Pavel POTUŽNÍK. Early diagnosis and treatment of multiple sclerosis. *Neurologie pro praxi* [online]. 2021, 22(2), 128–131. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2021.003
- [10] SLÁDKOVÁ, Vladimír, MUCHOVÁ, TICHÁČKOVÁ, MAREŠ, URBÁNEK a KAŇOVSKÝ. Výskyt depresí u nemocných s roztroušenou sklerózou mozkomíšní. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2006, 69/102(4), 280–285.

- [11] BHUVANESWARI, PRABHAKAR a ARUN. A review on advancements in multiple sclerosis and its treatment. *Journal of Advanced Scientific Research*. 2020, 11(2), 10–16.
- [12] NATIONAL MULTIPLE SCLEROSIS SOCIETY. *Landmark Study Estimates Nearly 1 Million in the U.S. Have Multiple Sclerosis* [online]. [vid. 2022-06-18]. Dostupné z: <https://www.nationalmssociety.org/About-the-Society/News/Landmark-Study-Estimates-Nearly%20A01-Million-in-the-U>
- [13] NELSON, Lorene M., Mitchell T. WALLIN, Ruth Ann MARRIE, W.J. CULPEPPER, Annette LANGER-GOULD, Jon CAMPBELL, Stephen BUKA, Helen TREMLETT, Gary CUTTER, Wendy KAYE, Laurie WAGNER, Nicholas G. LAROCCA, a FOR THE UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS PREVALENCE WORKGROUP. A new way to estimate neurologic disease prevalence in the United States: Illustrated with MS. *Neurology* [online]. 2019, 92(10), 469–480. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000007044
- [14] CULPEPPER, William J., Ruth Ann MARRIE, Annette LANGER-GOULD, Mitchell T. WALLIN, Jonathan D. CAMPBELL, Lorene M. NELSON, Wendy E. KAYE, Laurie WAGNER, Helen TREMLETT, Lie H. CHEN, Stella LEUNG, Charity EVANS, Shenzhen YAO, Nicholas G. LAROCCA, a ON BEHALF OF THE UNITED STATES MULTIPLE SCLEROSIS PREVALENCE WORKGROUP (MSPWG). Validation of an algorithm for identifying MS cases in administrative health claims datasets. *Neurology* [online]. 2019, 92(10), e1016–e1028. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000007043
- [15] WALLIN, Mitchell T., William J. CULPEPPER, Jonathan D. CAMPBELL, Lorene M. NELSON, Annette LANGER-GOULD, Ruth Ann MARRIE, Gary R. CUTTER, Wendy E. KAYE, Laurie WAGNER, Helen TREMLETT, Stephen L. BUKA, Piyameth DILOKTHORNSAKUL, Barbara TOPOL, Lie H. CHEN a Nicholas G. LAROCCA. The prevalence of MS in the United States: A population-based estimate using health claims data. *Neurology* [online]. 2019, 92(10), e1029–e1040. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.0000000000007035
- [16] *Světový den roztroušené sklerózy: Inovace pro život* [online]. [vid. 2022-06-18]. Dostupné

- z: <https://www.aifp.cz/file/2103/Svetovy%20den%20roztrousene%20sklerozyInovace%20pro%20zivot.pdf>
- [17] *Závěrečná zpráva_Pravidelný výstup z registrů 2021* [online]. [vid. 2022-08-06]. Dostupné z: https://nfimpuls.cz/images/docs/remus_zaverecne-zpravy/zaverecna_zprava_2021_12_souhrnna_web.pdf
- [18] Hospitalizovaní pacienti v lůžkových zařízeních ČR podle skupin diagnóz ISHMT, věku a pohlaví - Regionální zpravodajství NZIS - Česká republika. *Reporting UZIS* [online]. 2016 [vid. 2022-06-18]. Dostupné z: <https://reporting.uzis.cz/cr/index.php?pg=statisticke-vystupy--hospitalizace--hospitalizace-zakladni-udaje--hospitalizovani-pacienti-v-luzkovych-zarizenich-cr-podle-skupin-diagnoz-ishmt-veku-a-pohlavi®ion=cr&year=2014>
- [19] Hospitalizovaní v nemocnicích ČR 2019. 2019, 84.
- [20] FISCHER, J S, R A RUDICK, G R CUTTER, S C REINGOLD, a NATIONAL MS SOCIETY CLINICAL OUTCOMES ASSESSMENT TASK FORCE. The Multiple Sclerosis Functional Composite measure (MSFC): an integrated approach to MS clinical outcome assessment. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 1999, 5(4), 244–250. ISSN 1352-4585, 1477-0970. Dostupné z: doi:10.1177/135245859900500409
- [21] HORÁKOVÁ, MUDr Dana. Roztroušená skleróza – naše současné možnosti při diagnostice, stanovení prognózy nemoci a sledování efektivity léčby. *Neurologie pro praxi*. 2011, 13(4), 265–269.
- [22] DUFEK, MUDr Michal. Roztroušená skleróza – EDSS (expanded disability status scale), tzv. Kurtzkeho škála. *Neurologie pro praxi*. 2011, 12, 6–9.
- [23] KURTZKE, J. F. A New Scale for Evaluating Disability in Multiple Sclerosis. *Neurology* [online]. 1955, 5(8), 580–580. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.5.8.580
- [24] KURTZKE, J. F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* [online]. 1983, 33(11), 1444–1444. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.33.11.1444

- [25] KLÍMOVÁ, Eva. Sclerosis Multiplex a Imunomodulační léčba. *Klinika neurologie FN sP J. A. Reimana v Prešove*. 2014.
- [26] VINDIŠOVÁ, Jana. Psychosociálny model distresu u jednotlivcov so sclerosis multiplex. *Československá psychologie*. 2012, (3).
- [27] KARUSSIS, D., L. D. BIERMANN, S. BOHLEGA, A. BOIKO, M. CHOFFLON, F. FAZEKAS, M. FREEDMAN, S. GEBEILY, R. GOUIDER, E. HAVRDOVA, G. JAKAB, R. KARABUDAK, A. MILLER, a INTERNATIONAL WORKING GROUP FOR TREATMENT OPTIMIZATION IN MS. A recommended treatment algorithm in relapsing multiple sclerosis: report of an international consensus meeting. *European Journal of Neurology* [online]. 2006, 13(1), 61–71. ISSN 1351-5101. Dostupné z: doi:10.1111/j.1468-1331.2006.01147.x
- [28] GALLO, P., B. VAN WIJMEERSCH, a PARADIGMS GROUP. Overview of the management of relapsing-remitting multiple sclerosis and practical recommendations. *European Journal of Neurology* [online]. 2015, 22 Suppl 2, 14–21. ISSN 1468-1331. Dostupné z: doi:10.1111/ene.12799
- [29] SELLEBJERG, F., D. BARNES, G. FILIPPINI, R. MIDGARD, X. MONTALBAN, P. RIECKMANN, K. SELMAJ, L. H. VISSER, P. S. SØRENSEN, a EFNS TASK FORCE ON TREATMENT OF MULTIPLE SCLEROSIS RELAPSES. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *European Journal of Neurology* [online]. 2005, 12(12), 939–946. ISSN 1351-5101. Dostupné z: doi:10.1111/j.1468-1331.2005.01352.x
- [30] MULTIPLE SCLEROSIS THERAPY CONSENSUS GROUP (MSTCG), H. WIENDL, K. V. TOYKA, P. RIECKMANN, R. GOLD, H.-P. HARTUNG a R. HOHLFELD. Basic and escalating immunomodulatory treatments in multiple sclerosis: current therapeutic recommendations. *Journal of Neurology* [online]. 2008, 255(10), 1449–1463. ISSN 0340-5354. Dostupné z: doi:10.1007/s00415-008-0061-1
- [31] POLMAN, Chris H., Paul W. O’CONNOR, Eva HAVRDOVA, Michael HUTCHINSON, Ludwig KAPPOS, David H. MILLER, J. Theodore PHILLIPS, Fred D. LUBLIN, Gavin GIOVANNONI, Andrzej WAJGT, Martin TOAL, Frances LYNN, Michael A. PANZARA a Alfred W. SANDROCK. A Randomized, Placebo-Controlled

- Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [online]. 2006, 354(9), 899–910. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa044397
- [32] HENZE, T., P. RIECKMANN a K.V. TOYKA. Symptomatic Treatment of Multiple Sclerosis. *European Neurology* [online]. 2006, 56(2), 78–105. ISSN 0014-3022, 1421-9913. Dostupné z: doi:10.1159/000095699
- [33] VÁCHOVÁ, Marta, Jana DUŠÁNKOVÁ a Libor ZÁMEČNÍK. Symptomatická léčba roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2008, 9(4), 226–231.
- [34] CRAYTON, Heidi J. a Howard S. ROSSMAN. Managing the symptoms of multiple sclerosis: A multimodal approach. *Clinical Therapeutics* [online]. 2006, 28(4), 445–460. ISSN 01492918. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinthera.2006.04.005
- [35] FEINSTEIN, A. *The clinical neuropsychiatry of multiple sclerosis* [online]. Cambridge; New York: Cambridge University Press, 2007 [vid. 2022-07-07]. ISBN 9780511286711. Dostupné z: <https://doi.org/10.1017/CBO9780511543760>
- [36] PETERKA, Marek. Eskalační versus indukční terapie roztroušené sklerózy. *Neurologie pro praxi*. 2017, 18(4), 256–260.
- [37] RUGGIERI, Serena, Simona PONTECORVO, Carla TORTORELLA a Claudio GASPERINI. Induction treatment strategy in multiple sclerosis: a review of past experiences and future perspectives. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders* [online]. 2018, 3(1), 5. ISSN 2056-6115. Dostupné z: doi:10.1186/s40893-018-0037-7
- [38] VALIŠ, Martin a Zbyšek PAVELEK. Multiple sclerosis: treatment safety. *Neurologie pro praxi* [online]. 2018, 19(5), 338–342. ISSN 12131814, 18035280. Dostupné z: doi:10.36290/neu.2018.148
- [39] WALTHER, E. U. a R. HOHLFELD. Multiple sclerosis: Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* [online]. 1999, 53(8), 1622–1622. ISSN 0028-3878, 1526-632X. Dostupné z: doi:10.1212/WNL.53.8.1622
- [40] HAUSER, Stephen L., Amit BAR-OR, Giancarlo COMI, Gavin GIOVANNONI, Hans-Peter HARTUNG, Bernhard HEMMER, Fred LUBLIN, Xavier MONTALBAN, Kottil

- W. RAMMOHAN, Krzysztof SELMAJ, Anthony TRABOULSEE, Jerry S. WOLINSKY, Douglas L. ARNOLD, Gaelle KLINGELSCMITT, Donna MASTERMAN, Paulo FONTOURA, Shibeshih BELACHEW, Peter CHIN, Nicole MAIRON, Hideki GARREN a Ludwig KAPPOS. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine* [online]. 2017, 376(3), 221–234. ISSN 0028-4793, 1533-4406. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoal601277
- [41] BLAHOVA DUSANKOVA, J, T KALINCIK, T DOLEZAL, G KOBELT a E HAVRDOVA. Cost of multiple sclerosis in the Czech Republic: The COMS study. *Multiple Sclerosis Journal* [online]. 2012, 18(5), 662–668. ISSN 1352-4585, 1477-0970. Dostupné z: doi:10.1177/1352458511424422
- [42] KOBELT, Gisela, Jenny BERG, Peter LINDGREN, Carlotta PLESNILLA, Ulf BAUMHACKL, Thomas BERGER, Harald KOLLEGER a Karl VASS. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2006, 7(S02), 14–23. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-006-0382-x
- [43] KOBELT, Gisela, J. BERG a P. LINDGREN. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2006, 7(S02), 55–64. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-006-0378-6
- [44] KOBELT, Gisela. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2006, 7(S02), 24–33. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-006-0377-7
- [45] KOBELT, Gisela, J. BERG, P. LINDGREN, G. IZQUIERDO, O. SÁNCHEZ-SOLIÑO, J. PÉREZ-MIRANDA, M. A. CASADO, a ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2006, 7(S02), 65–74. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-006-0381-y
- [46] KOBELT, Gisela, Jenny BERG, Peter LINDGREN, M. BATTAGLIA, C. LUCIONI a A. UCCELLI. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *The European*

- Journal of Health Economics* [online]. 2006, 7(S02), 45–54. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-006-0385-7
- [47] KOBELT, Gisela, Jenny BERG, Peter LINDGREN, Andrea GERFIN a J. LUTZ. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *The European Journal of Health Economics* [online]. 2006, 7(S02), 86–95. ISSN 1618-7598, 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-006-0383-9
- [48] GYLLENSTEN, Hanna, Michael WIBERG, Kristina ALEXANDERSON, Anders NORLUND, Emilie FRIBERG, Jan HILLERT, Olivia ERNSTSSON a Petter TINGHÖG. Costs of illness of multiple sclerosis in Sweden: a population-based register study of people of working age. *The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care* [online]. 2018, 19(3), 435–446. ISSN 1618-7601. Dostupné z: doi:10.1007/s10198-017-0894-6
- [49] ADELMAN, Gabriel, Stanley G. RANE a Kathleen F. VILLA. The cost burden of multiple sclerosis in the United States: a systematic review of the literature. *Journal of Medical Economics* [online]. 2013, 16(5), 639–647. ISSN 1941-837X. Dostupné z: doi:10.3111/13696998.2013.778268
- [50] DAHHAM, Jalal, Rana RIZK, Ingrid KREMER, Silvia M. A. A. EVERS a Mickaël HILIGSMANN. Economic Burden of Multiple Sclerosis in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review. *PharmacoEconomics* [online]. 2021, 39(7), 789–807. ISSN 1179-2027. Dostupné z: doi:10.1007/s40273-021-01032-7
- [51] MAUSKOPF, Josephine, Monica FAY, Ravi IYER, Sujata SARDA a Terrie LIVINGSTON. Cost-effectiveness of delayed-release dimethyl fumarate for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis in the United States. *Journal of Medical Economics* [online]. 2016, 19(4), 432–442. ISSN 1369-6998, 1941-837X. Dostupné z: doi:10.3111/13696998.2015.1135805
- [52] WALTER, Evelyn, Thomas BERGER, Barbara BAJER-KORNEK a Florian DEISENHAMMER. Cost-utility analysis of alemtuzumab in comparison with interferon beta, fingolimod, and natalizumab treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis in Austria. *Journal of Medical Economics* [online]. 2019, 22(3), 226–237. ISSN 1369-6998, 1941-837X. Dostupné z: doi:10.1080/13696998.2018.1556668

- [53] HETTLE, Robert, Gerard HARTY a Schiffon L. WONG. Cost-effectiveness of cladribine tablets, alemtuzumab, and natalizumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis with high disease activity in England. *Journal of Medical Economics* [online]. 2018, 21(7), 676–686. ISSN 1369-6998, 1941-837X. Dostupné z: doi:10.1080/13696998.2018.1461630
- [54] SOINI, Erkki, Jaana JOUTSENO a Marja-Liisa SUMELAHTI. Cost-utility of First-line Disease-modifying Treatments for Relapsing–Remitting Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics* [online]. 2017, 39(3), 537-557.e10. ISSN 01492918. Dostupné z: doi:10.1016/j.clinthera.2017.01.028
- [55] SLEZÁČKOVÁ, Alena. *Průvodce pozitivní psychologií: nové přístupy, aktuální poznatky, praktické aplikace*. 1. Praha: Grada, 2012. ISBN 978-80-247-3507-8.
- [56] MEZEROVÁ, Veronika, Eva MELUZÍNOVÁ a Lubomír POUŠEK. Kvalita života pacientů s roztroušenou sklerózou mozkomíšni. *Neurologie pro praxi*. 2014, 15(2), 97–100.
- [57] KARGIOTIS, Odysseas, Anna PASCHALI, Lambros MESSINIS a Panagiotis PAPATHANASOPOULOS. Quality of life in multiple sclerosis: Effects of current treatment options. *International Review of Psychiatry* [online]. 2010, 22(1), 67–82. ISSN 0954-0261, 1369-1627. Dostupné z: doi:10.3109/09540261003589521
- [58] SUKL. *Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity*. B.m.: Státní ústav pro kontrolu léčiv. 1. duben 2020
- [59] KNEPPO, Peter. *Hodnocení zdravotnických přístrojů: vybrané kapitoly pro praxi*. V Praze: České vysoké učení technické, Fakulta biomedicínského inženýrství, 2013. ISBN 978-80-01-05430-7.
- [60] FRANKLIN, Matthew. Cost Utility Analysis. In: Denise RAZZOUK, ed. *Mental Health Economics* [online]. Cham: Springer International Publishing, 2017 [vid. 2022-07-07], s. 89–119. ISBN 978-3-319-55265-1. Dostupné z: doi:10.1007/978-3-319-55266-8_6
- [61] KLIMEŠ, Jiří, Tomas MLCOCH, Bálint PÁSZTOR, Karolína BALOGHOVÁ, Šárka VESELÁ, Lenka BULEJOVÁ, Jan TUŽIL, Eva ORNSTOVÁ, Kateřina CHADIMOVÁ, Barbora DECKER, Jana BARTAKOVA a Tomas DOLEZAL. *Doporučené postupy pro*

- zdravotně- ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) Pracovní skupina pro tvorbu doporučených postupů ČFES květen 2020 [online]. 2020. Dostupné z: doi:10.13140/RG.2.2.20561.97123*
- [62] ROGALEWICZ, Vladimír a Ivana JURÍČKOVÁ. *Hodnocení zdravotnických technologií*. B.m.: České vysoké učení technické, Fakulta biomedicínského inženýrství. 2014
- [63] GOODMAN, Clifford. HTA 101 - INTRODUCTION TO HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. nedatováno, 218.
- [64] *Léky s vyšší účinností | eReS tým ČR - organizace na podporu pacientů s roztroušenou sklerózou [online]. [vid. 2022-07-07]. Dostupné z: <https://www.erestymcr.cz/zivot-s-rs/default/leky-s-vyssi-ucinnosti>*
- [65] ČSÚ. ČSU - Obyvatelstvo - roční časové řady. *Obyvatelstvo - roční časové řady [online]. [vid. 2022-08-09]. Dostupné z: https://www.czso.cz/csu/czso/obyvatelstvo_hu*
- [66] *Fakta a mýty o RS | eReS tým ČR - organizace na podporu pacientů s roztroušenou sklerózou [online]. [vid. 2022-07-07]. Dostupné z: <https://www.erestymcr.cz/zivot-s-rs/default/fakta-a-myty-o-rs>*
- [67] *Vyhláška 428/2020 - Vyhláška o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2021 [online]. 30. říjen 2020. Dostupné z: <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2020-428>*
- [68] PIŤHA, Jiří. Kvalita života pacientů s roztroušenou sklerózou ve světle klinických studií. *Remedia*. 2016, 26(4), 366–371.
- [69] *Roztroušená skleróza Kvalita života-54 (MSQOL-54) | Národní společnost pro roztroušenou sklerózu [online]. [vid. 2022-07-07]. Dostupné z: [https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-\(MSQOL-54\)](https://www.nationalmssociety.org/For-Professionals/Researchers/Resources-for-MS-Researchers/Research-Tools/Clinical-Study-Measures/Multiple-Sclerosis-Quality-of-Life-54-(MSQOL-54))*

- [70] ROGALEWICZ, Vladimír a Miroslav BARTÁK. Controversies around QALYs. *Vnitřní lékařství* [online]. 2017, 63(4), 242–248. ISSN 0042773X, 18017592. Dostupné z: doi:10.36290/vnl.2017.051
- [71] *Jak se vyvíjela diskontní sazba ČNB? - Česká národní banka* [online]. [vid. 2022-08-09]. Dostupné z: <https://www.cnb.cz/cs/casto-kladene-dotazy/Jak-se-vyvijela-diskontni-sazba-CNB/>
- [72] HARDING, Katharine, Owain WILLIAMS, Mark WILLIS, James HRASTELJ, Anthony RIMMER, Fady JOSEPH, Valentina TOMASSINI, Mark WARDLE, Trevor PICKERSGILL, Neil ROBERTSON a Emma TALLANTYRE. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients with Multiple Sclerosis. *JAMA Neurology*. 2019, 76(5), 536–541.
- [73] ČESKÁ NEUROLOGICKÁ SPOLEČNOST, Doporučený. *Klinický doporučený postup pro diagnostiku a léčbu roztroušené sklerózy a neuromyelitis optica a onemocnění jejího širšího spektra*. 2020
- [74] PÍŤHA, Jiří. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře*. 2017
- [75] PROSPERINI, Luca, Chiara Rosa MANCINELLI, Claudio Marcello SOLARO, Viviana NOCITI, Shalom HAGGIAG, Cinzia CORDIOLI, Laura DE GIGLIO, Nicola DE ROSSI, Simonetta GALGANI, Sarah RASIA, Serena RUGGIERI, Carla TORTORELLA, Ruggero CAPRA, Massimiliano MIRABELLA a Claudio GASPERINI. Induction Versus Escalation in Multiple Sclerosis: A 10-Year Real World Study. *Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* [online]. 2020, 17(3), 994–1004. ISSN 1878-7479. Dostupné z: doi:10.1007/s13311-020-00847-0
- [76] MEDITORIAL. *Indukční vs. eskalační léčba: jakou strategii zvolit v terapii roztroušené sklerózy?* [online]. 2020 [vid. 2022-08-06]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/rs/detail/indukcni-vs-eskalacni-lecba-jakou-strategii-zvolit-v-terapii-roztrousene-sklerozy-122863>
- [77] KRASULOVÁ, Eva a Eva HAVRDOVÁ. Léčba relaps-remitentní roztroušené sklerózy mozkomíšní. *Neurologie pro praxi*. 2008, 9(4), 218–222.

- [78] HAVRDOVÁ, Eva, Klára ZÁPOTECKÁ a Veronika BRATRYCHOVÁ. *Roztroušená skleróza*. Praha: Mladá fronta, 2013. ISBN 978-80-204-3154-7.
- [79] KRASULOVÁ, Eva. Natalizumab v léčbě roztroušené sklerózy. *Remedia*. 2011, 5.
- [80] TAHERI, Saeed, Mohammad Ali SAHRAIAN a Nazila YOUSEFI. Cost-effectiveness of alemtuzumab and natalizumab for relapsing-remitting multiple sclerosis treatment in Iran: decision analysis based on an indirect comparison. *Journal of Medical Economics* [online]. 2019, 22(1), 71–84. ISSN 1369-6998, 1941-837X. Dostupné z: doi:10.1080/13696998.2018.1543189
- [81] HUYGENS, Simone a Matthijs VERSTEEGH. Modeling the Cost-Utility of Treatment Sequences for Multiple Sclerosis. *Value in Health* [online]. 2021, 24(11), 1612–1619. ISSN 10983015. Dostupné z: doi:10.1016/j.jval.2021.05.020
- [82] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ. *Výkony - Zdravotní výkony* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon>
- [83] SÚKL. *Státní ústav pro kontrolu léčiv - databáze léčiv* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- [84] SÚKL. *AVONEX, 30MCG/0,5ML INJ SOL 4X0,5ML+4J, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0026252&tab=prices>
- [85] SÚKL. *TYSABRI, 300MG INF CNC SOL 1X15ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0027184&tab=prices>
- [86] *SOLU-MEDROL, 40MG/ML INJ PSO LQF 40MG+1ML, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0009709&tab=info>
- [87] *PREDNISON AVMC, 2,5MG TBL NOB 40, Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0247208&tab=prices>

- [88] HAVRDOVÁ, Eva. *Léčba roztroušené sklerózy - Aktivní život* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.aktivnizivot.cz/lecba-roztrousene-sklerozy/>
- [89] *Vyšetření krevního obrazu - Zdravotní výkony* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz/Vykon/Detail/96163>
- [90] MARESOVA, Petra, Martin VALIS, Michal NOVOTNY, Zbyšek PAVELEK a Kamil KUČA. The direct costs of multiple sclerosis—study in the Czech Republic. *Neurological Sciences* [online]. 2018, 39(12), 2115–2121. ISSN 1590-1874, 1590-3478. Dostupné z: doi:10.1007/s10072-018-3551-7
- [91] VZP ČR. *Zdravotní výkony - VZP ČR* [online]. [vid. 2022-08-08]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/poskytovatele/ciselniky/zdravotni-vykony>
- [92] KRASULOVÁ, Eva. Hodnocení účinnosti léčby roztroušené sklerózy ve 21. století. *Neurologie pro praxi*. 2019, 20(4), 282–286.
- [93] VZP ČR. *Péče o pacienta s roztroušenou sklerózou* [online]. [vid. 2022-08-09]. Dostupné z: <https://www.vzp.cz/o-nas/aktuality/pece-o-pacienta-s-roztrousenou-sklerozou-stala-loni-vzp-v-prumeru-131-tisic-pribyva-biologicke-lecby>
- [94] *Zdravotní a sociální náklady na G35 a M45* [online]. [vid. 2022-08-09]. Dostupné z: <https://www.psp.cz/sqw/text/orig2.sqw?idd=119375>

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Četnost prvních příznaků RS	16
Tabulka 2.2: Počet hospitalizovaných pacientů s diagnózou RS pro rok 2019	19
Tabulka 2.3: Výsledky měření kvality života u zdravé populace x pacientů s RS	33
Tabulka 4.4: Souhrnné informace k diplomové práci	39
Tabulka 4.5: Příklad prezentace základních údajů o intervencích u RS	41
Tabulka 5.6: Charakteristika zkoumaného vzorku	52
Tabulka 5.7: Přehled CUA	54
Tabulka 5.8: Stavby použity v modelu	55
Tabulka 5.9: Pravděpodobnosti přechodů u jednotlivých stavů	57
Tabulka 5.10: Pravděpodobnosti přechodů u jednotlivých stavů	58
Tabulka 5.11: Bodové ohodnocení nákladů na vyšetření	61
Tabulka 5.12: Jednotkové náklady na léčbu	62
Tabulka 5.13: Celkové roční náklady na jednoho pacienta v prvním roce léčby	63
Tabulka 5.14: Celkové roční náklady na jednoho pacienta v následujících letech	63
Tabulka 5.15: Utility vstupující do modelu (ELS)	64
Tabulka 5.16: Utility vstupující do modelu (ILS)	65
Tabulka 5.17: Souhrnná data z Markovova modelu	71
Tabulka 5.18: Nejvýznamnější parametry u jednocestné analýzy senzitivity	72
Tabulka 5.19: Výsledek CUA s 0% diskontací sazby	72
Tabulka 5.20: Výsledek CUA s 5% diskontací sazby	73
Tabulka 5.21: Výsledné hodnoty CUA při kratším časovém horizontu	73
Tabulka 5.22: Výsledné hodnoty CUA při delším časovém horizontu	74

Seznam obrázků

Obrázek 2.1: Hospitalizovaní pacienti s RS v lůžkových zařízeních v ČR.....	19
Obrázek 2.2: Snímek z MRI mozku, sagitální řez	20
Obrázek 2.3: Podíl pracujících pacientů s RS vyjádřených pomocí škály EDSS.....	22
Obrázek 2.4: Zjednodušené schéma léčby RS.....	27
Obrázek 2.5: Porovnání pacientů s potvrzenou RS při okamžité a oddálené léčbě.....	28
Obrázek 4.6: Výběr vhodné metodiky	38
Obrázek 4.7: Definice QALY	44
Obrázek 4.8: Příklad základního schéma Markovova modelu	46
Obrázek 5.9: Kohorta sledovaných pacientů	52
Obrázek 5.10: Stavový diagram Markovova modelu	56
Obrázek 5.11: Vztah stupně EDSS a utility.....	65
Obrázek 5.12: Vztah stupně EDSS a utility.....	66
Obrázek 5.13: Distribuce kohorty u eskalační léčebné strategie	67
Obrázek 5.14: Distribuce kohorty u indukční léčebné strategie	67
Obrázek 5.15: Náklady v jednotlivých cyklech simulace.....	68
Obrázek 5.16: Přínosy (QALY) v jednotlivých cyklech simulace	69
Obrázek 5.17: Kumulativní náklady	69
Obrázek 5.18: Kumulativní přínos (QALY).....	70
Obrázek 5.19: Zobrazení výsledné hodnoty ICUR.....	71
Obrázek 5.20: Zobrazení všech výsledných hodnot ICUR.....	74