ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Analýza přínosů zavedení systému terapeutického monitorování léčiv v klinické praxi

Analysis of the benefits of introducing a system of therapeutic drug monitoring in clinical practice

Diplomová práce

Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

Vedoucí práce: **Ing. Gleb Donin, Ph.D.**

Bc. Romana Vrbová

Kladno 2022

ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení:	**Vrbová**	Jméno:	**Romana**	Osobní číslo:	**503728**
Fakulta:	**Fakulta biomedicínského inženýrství**				
Garantující katedra:	**Katedra biomedicínské techniky**				
Studijní program:	**Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**				

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Analýza přínosů zavedení systému terapeutického monitorování léčiv v klinické praxi.

Název diplomové práce anglicky:

Analysis of the benefits of introducing a system of therapeutic drug monitoring in clinical practice.

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je provést klinicko-ekonomickou analýzu zavedení systému terapeutického monitorování léčiv pro vybranou diagnózu v České republice do klinické praxe. Zanalyzujte dosavadní studie zaměřené na vyhodnocení ekonomických, klinických, organizačních a jiných dopadů využití systémů terapeutického monitorování léčiv u poskytovatelů zdravotní péče. Vyberte vhodnou klinickou oblast a vhodný léčivý přípravek pro následnou analýzu. Proveďte primární sběr dat, případně sestavte vhodný model pro odhad nákladové stránky a klinických přínosů zavedení TDM. Zpracujte závěr ohledně klinicko-ekonomické efektivity zavedení systému terapeutického monitorování léčiv do klinické praxe v české nemocnice.

Seznam doporučené literatury:

[1] Goodman CS, HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment, 2014, https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf
[2] TOUW, D. J., C. NEEF, A. H. THOMSON a A. A. VINKS. , Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring, Therapeutic Drug Monitoring, ročník 27, číslo 1, 2005, doi:10.1097/00007691-200502000-00004
[3] KIM, Kibum, Gwendolyn A. MCMILLIN, Philip S. BERNARD, Srinivas TANTRAVAHI, Brandon S. WALKER, Robert L. SCHMIDT a Chung Hoow KOK, Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia, PLOS ONE, ročník 14, číslo 2, 2019, doi:10.1371/journal.pone.0226552

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Gleb Donin, Ph.D.

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 „Analýza přínosů zavedení systému terapeutického monitorování léčiv v klinické praxi“ 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 12.5.2022 …..……..……...

Bc. Romana Vrbová

PODĚKOVÁNÍ

Ráda bych zde poděkovala vedoucímu diplomové práce Ing. Glebu Doninovi, Ph.D. za odborné vedení a trpělivost při řešení dané problematiky.

ABSTRAKT

Analýza přínosů zavedení systému terapeutického monitorování léčiv v klinické praxi:

Individualizace dávkování hladin léčiv je jedním ze základních způsobů zlepšování péče o pacienty. Měla by vést ke zlepšení zdravotního stavu pacienta a snížení či zabránění vzniku nežádoucích následků terapeutické intervence. Jejím hlavním nástrojem je terapeutické monitorování léčiv (TDM), tedy multidisciplinární proces, zahrnující měření koncentrací léčiva v krevním séru a její následné zhodnocení farmakologem v souvislosti s klinickým stavem pacienta. Hlavním cílem této diplomové práce je zhodnocení nákladové efektivity zavedení TDM do klinické praxe v České republice. Zvolenou klinickou oblastí pro klinicko-ekonomickou analýzu je léčba infekčních nemocní, konkrétně infekce léčená vankomycinem. Jako komparátor je zvolena léčba vankomycinem bez terapeutického monitorování. Hodnocení je provedeno z perspektivy poskytovatele péče. Základem analýzy je sběr dat o nákladech a přínosech těchto dvou posuzovaných intervencí. Dále sestaven rozhodovací strom, vypočtena nákladová efektivita a provedena citlivostní analýza. Celkové náklady na léčbu infekce s TDM jsou vyčísleny na 12 078,29 Kč za současného přínosu 0,0358 QALY. Při léčbě bez monitoringu činí náklady na jednoho pacienta 9 395,17 Kč, s přínosem 0,0342 QALY. Z nákladového hlediska je intervence s využitím TDM dražší, přináší však o 0,0342 QALY více. Výsledkem nákladové efektivity je z hodnot inkrementálních nákladů a efektů vypočten koeficient ICER 1 746 214,02 Kč. Dle *Incremental cost-effectiveness plane*, který zobrazuje pozice výsledných hodnot ICER, spadá výsledek do pravého horního kvadrantu a značí, že intervence TDM je sice nákladnější, ovšem efektivnější. U takového výsledku je nutné posoudit náklady na kvalitní rok života pacienta a rozhodnout tak o nákladové efektivitě. V tomto případě musí dojít k posouzení, zda sledovanou metodu léčby, tedy využití TDM, zařadit do klinické praxe či nikoliv.

Klíčová slova

Terapeutický monitoring hladin léčiv, vankomycin, analýza nákladové efektivity, rozhodovací strom.

ABSTRACT

Analysis of the benefits of introducing a system of therapeutic drug monitoring in clinical practice:

Individualization of drug levels is one of the basic ways to improve patient care. It should lead to an improvement in the patient's health and a reduction or prevention of the adverse consequences of the therapeutic intervention. It´s main tool is therapeutic drug monitoring (TDM), a multidisciplinary process involving the measurement of drug concentrations in the blood serum and its subsequent evaluation by a pharmacologist in connection with the patient's clinical condition. The main goal of this thesis is to evaluate the cost-effectiveness of the introduction of TDM in clinical practice in the Czech Republic. The chosen clinical area for clinical and economic analysis is the treatment of infectious patients, specifically the infection treated with vancomycin. Vancomycin treatment without therapeutic monitoring is chosen as a comparator. The assessment is made from the perspective of the care provider. The analysis is based on the collection of data on the costs and benefits of the two interventions assessed. Furthermore, a decision tree was compiled, cost-effectiveness was calculated, and sensitivity analysis was performed. The total cost of treating a TDM infection is estimated at CZK 12,078.29 with a current benefit of 0.0358 QALY. In treatment without monitoring, the cost per patient is CZK 9,395.17, with a benefit of 0.0342 QALY. From a cost point of view, intervention using TDM is more expensive, but it brings 0.0342 QALY´s more. As a result of cost efficiency, the ICER coefficient of CZK 1,746,214.02 is calculated from the values of incremental costs and effects. According to the Incremental Cost Efficiency Plan, which shows the position of the ICER outcome values, the result falls in the upper right quadrant and indicates that TDM intervention is more expensive but more effective. With such a result, it is necessary to assess the cost of a patient's quality of life and thus decide on cost-effectiveness. In this case, it must be assessed whether the monitored method of treatment, is the use of TDM, should be included in clinical practice or not.

Keywords

Therapeutic drug monitoring, vancomycin, cost-effectiveness analysis, decision tree.

OBSAH

Seznam symbolů a zkratek 8
Seznam tabulek 9
1 Úvod 10
2 Přehled současného stavu 11
2.1 Terapeutické monitorování léčiv (TDM) 11
2.1.1 Indikace TDM 12
2.1.2 Laboratorní měření koncentrace léčiva 13
2.2 Vankomycin 14
2.3 Současný stav využití TDM 17
2.3.1 Zahraniční studie 20
2.3.2 Využití v České republice 22
2.3.3 Shrnutí současného stavu problematiky 24
3 Cíle práce 25
4 Metody 26
4.1 Sběr dat 26
4.1.1 Náklady 26
4.1.2 Přínosy 28
4.2 Modelování 30
4.3 Farmakoekonomické analýzy 31
4.3.1 Analýza nákladové efektivity 33
5 Výsledky 37
5.1 Vyčíslení nákladů 37
5.1.1 Náklady na léčbu s TDM 37
5.1.2 Náklady na léčbu bez TDM 41
5.2 Kvalita života 41
5.3 Rozhodovací strom 45
5.4 Analýza nákladové efektivity 47
5.5 Citlivostní analýza 47
6 Diskuse 50
7 Závěr 54
Seznam použité literatury 55

Seznam symbolů a zkratek

Zkratka	Význam
TDM	Terapeutický monitoring léčiv (*Therapeutic drug monitoring)*
QALY	Kvalita života spojená se získanými roky života navíc (*Qality Adjusted Life Year*)
PK	Farmakokinetika (*Pharmacokinetics*)
PD	Farmakodynamika (*Pharmacodynamics*)
MTD	Maximální tolerovaná dávka
Scr	Sérový kreatinin
GFR	Glomerulární filtrace
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR
ICER	Poměr inkrementálních nákladů a přínosů (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*)
MRSA	Methicilin-rezistentní Staphylococcus aureus
DRG	Skupiny klinicky příbuzných diagnóz (*Diagnosis Related Groups*)
CEA	Analýza nákladové efektivity (*Cost-Effectiveness Analysis*)
WHO	Světová zdravotnická organizace (*World Health organization*)

Seznam tabulek

Tabulka 2.1: Rozdělení akutní nefrotoxicity dle kritérií RIFLE 16
Tabulka 2.2: Přehled využití TDM 18
Tabulka 4.1: Typy ekonomických analýz 31
Tabulka 5.1: Cena a velikost dávky po úpravě dávkování vankomycinu 38
Tabulka 5.2: Náklady na personál 39
Tabulka 5.3: Náklady na pacienta léčeného vankomycinem s TDM 40
Tabulka 5.4: Náklady na pacienta léčeného vankomycinem bez TDM 41
Tabulka 5.5: Kvalita života 42
Tabulka 5.6: Výsledné QALY 43
Tabulka 5.7: Inkrementální náklady a přínosy 47
Tabulka 5.8: Citlivostní analýza 49

1 Úvod

Terapeutické monitorování hladin léčiv (TDM) je základem personalizované medicíny a patří mezi základní způsoby zlepšování péče o pacienty. Hlavním úkolem monitoringu je udržení takové koncentrace léčiva v krvi, aby bylo dosaženo maximální účinnosti s co nejnižším rizikem toxicity. Dávkování léčiv se obvykle určuje dle hmotnosti, případně dle povrchu těla. Vstřebávání podaného léčiva, jeho metabolismus a eliminace je do jisté míry individuální. Tyto procesy ovlivňuje věk, celkový zdravotní stav, genetická výbava i další léčiva a případně i jiné látky, které dotyčný jedinec požil a užívá. Ke zjištění aktuální koncentrace léčiva v krvi slouží právě TDM, vyžadující kombinovaný přístup zahrnující farmaceutické, farmakokinetické a farmakodynamické techniky a analýzy. Interpretace výsledků měření koncentrace léčiva zahrnuje faktory, které je třeba vzít v úvahu, jako je doba odběru biologického vzorku ve vztahu k dávce a době podání, historie dávkování, reakce pacienta nebo požadované klinické cíle. Kromě individualizace léčby může monitorování hladiny léčiv pomoci identifikovat problémy s dodržováním dávkování léků u pacientů.

TDM má své základy v 70. letech 20. století. Během minulých 30 let prošlo převratným vývojem a jeho využití značně vzrostlo s rozvojem vysoce validních analytických metod. Individualizace léčby pacienta a zlepšení jeho kvality života se stává základem filozofie zdravotní péče.

Bylo publikováno mnoho článků popisujících principy TDM, ale pouze omezený počet studií, zaobírajících se nákladovou efektivitou, a nadále se vedou diskuse, zda monitoring hladin léčiv přispívá k péči o pacienty nákladově efektivně. Optimálně efektivní monitoring by měl zlepšovat dopad nejen na péči o pacienta, ale také na ekonomickou stránku systému.

2 Přehled současného stavu

Následující kapitoly se zabývají teoretickým pozadím terapeutického monitorování hladin léčiv. Jsou v nich shrnuty základní informace o procesu, jeho využití a laboratorním měření koncentrace léčiva v biologickém vzorku.

2.1 Terapeutické monitorování léčiv (TDM)

TDM je multidisciplinární proces, zaměřený na zlepšení péče o pacienty individuálním nastavením dávky léčiv. Zahrnuje měření koncentrací léčiva v krevním séru, které se hodnotí ve vztahu ke klinickému stavu pacienta. To má vést k potřebné úpravě dávkování tak, aby koncentrace léčiva v organismu pacienta byla udržována v cílovém rozmezí, na čemž se podílejí jednak farmakolog a jednak software určený pro TDM. Koncentraci léčiva ovšem většinou nelze rutinně měřit v místě cílového účinku, stanovuje se proto koncentrace v séru, která koreluje s účinkem lépe než pouhá předepsaná dávka.

Úprava dávkování může být založena na *a priori* farmakogenetických, demografických a klinických údajích a / nebo na *a posteriori* měření koncentrací léčiv v biologickém materiálu (farmakokinetika) a / nebo biomarkerů (farmakodynamika).

- ***a priori* TDM:**
    - určení režimu počáteční dávky na základě klinických parametrů a zavedených populačních farmakokineticko – farmakodynamických (PK / PD) vztahů. Tyto vztahy identifikují subpopulace pacientů s různým dávkováním pomocí demografických údajů, klinických nálezů a případně farmakogenetických charakteristik.
- ***a posteriori* TDM:**
    - zahrnuje preanalytickou, analytickou a postanalytickou fázi
    - nejčastěji je založeno na naměřené koncentraci léčiva v biologickém vzorku, odebraném ve vhodném čase (monitorování PK), nebo stanovení biomarkerů ukazatelů účinku (monitorování PD), např. enzymatická aktivita, genová exprese atd.
    - vyžaduje interpretaci výsledků s přihlédnutím k preanalytickým podmínkám, klinickým údajům pacienta a současnému dávkovacímu režimu, což zahrnuje modelování PK-PD
    - může potenciálně těžit z populačních PK-PD přístupů případně kombinovaných s individuálními technikami předpovědi farmakokinetiky nebo farmakogenetickými daty [1]

Farmakokinetika (PK) popisuje chování léčiva v těle pacienta, včetně absorpce, distribuce, metabolismu a vylučování, zatímco farmakodynamika (PD) popisuje biochemický nebo farmakologický účinek léčiva v místě působení v těle pacienta.

U většiny léků jsou specifické indexy PK-PD spojeny s jejich účinností, což odráží jejich aktivitu závislou na čase nebo koncentraci.

Typický PK profil léčiva a variabilitu mezi pacienty lze charakterizovat populačními PK modely, které popisují typické chování léčiva (rychlost absorpce, distribuční objem a clearance, a údaje o pacientovi: výška, hmotnost, věk, genetické polymorfismy) a náhodné variability (rozdíly mezi jednotlivci a rozdíly v dávkování u konkrétního pacienta). Populační PK modely mohou být vytvořeny pomocí různých softwarů, např. NONMEM, Pmetrics, ADAPT, MWPharm, Monolix, Phoenix nebo NPEM2 [2].

2.1.1 Indikace TDM

U většiny léků není monitoring hladin léčiv nutný. Využívá se především u léčiv s úzkým terapeutickým indexem, který vyžaduje výjimečně přesné dávkování, pro maximalizaci požadovaných účinků a minimalizaci těch nežádoucích. Aby byl monitoring efektivní, musí být splněno několik kritérií:

- úzký terapeutický index léčiva (rozdíl mezi minimální účinnou koncentrací a toxickou koncentrací ve vztahu k PK variabilitě)
- definice vztahu mezi koncentrací v krvi a klinickým / toxickým účinkem
- existence vážných nežádoucích účinků při předávkování
- interpretace výsledků TDM musí mít vliv na klinické výsledky [3]

Klinické obory, ve kterých se TDM uplatňuje:

- **infekční nemoci** – některá léčiva pro léčbu infekčních onemocnění mají významnou farmakokinetickou variabilitu a klinickou toxicitu.
  - *aminoglykosidová antibiotika (gentamicin, tobramycin, amikacin), vankomycin, voriconazol*
- **onkologie** – u léčby maligních onemocnění jsou pacienti sledováni z důvodu významné toxicity léčiv, je však třeba vzít v úvahu parametr maximální tolerované dávky (MTD). Pokud pacienti dostávají MTD a nevykazují příznaky toxicity, léčba pokračuje bez úpravy dávky. Mnoho cytostatistických léků má však významnou farmakokinetickou variabilitu, tudíž je-li pacientovi podávána MTD a nejsou pozorovány žádné toxické účinky, není jisté, zda pacient dostává správnou dávku.
  - *metotrexát, busulfan, 5-fluorouracil, imatinib*

- **neurologie** – antiepileptika působí na centrální nervový systém, v neadekvátně vyšší dávce mohou působit toxicky. V některých případech léky způsobují záchvaty, které ztěžují rozlišení subterapeutických účinků od toxických. Monitorování hladin antiepileptik je užitečné k pokud možno rychlému určení, zda jsou koncentrace léčiva na začátku léčby správné.
    - *fenytoin, karbamazepin, primidon, fenobarbital, lamotrigin, gabapentin*
- **transplantace orgánů** – léčba imunosupresivy vyžaduje nalezení rovnováhy mezi koncentrací léčiva, která je již dostatečná pro zabránění rejekce štěpu a současně natolik nízká, aby se zabránilo toxickým účinkům. TDM tak umožňuje maximalizaci imunosuprese a zabraňuje akutní rejekci při minimalizaci nežádoucích účinků léčiva.
    - *cyklosporin, sirolimus, kyselina mykofenová*
- **kardiologie** – antiarytmické látky při optimalizaci dávky korigují arytmii, při příliš vysoké koncentraci v krvi ji ale mohou také způsobit.
    - *prokainamid, lidokain, digoxin*
- **psychiatrie** – při léčbě psychiatrických poruch neexistuje robustní vztah mezi koncentrací léčiva v krvi a klinickou odpovědí na terapii. Klinický koncový bod odpovědi je poněkud subjektivní. U některých léků je však možné nepříznivé účinky léků objektivně měřit a korelovat s koncentrací léků v krvi.
    - *litium, tricyklická antidepresiva (amitriptylin, imipramin, desipramin, clomipramin)* [3]

2.1.2 Laboratorní měření koncentrace léčiva

Měření koncentrace léčiva se provádí ve vzorku krevního séra, který by měl být odebrán, jakmile koncentrace léčiva dosáhne ustáleného stavu. Tato koncentrace se mění v průběhu dávkovacího intervalu, musí tedy být známa doba odběru biologického vzorku vzhledem k době podání dávky léčiva [4].

Požadované informace k interpretaci naměřené koncentrace léčiva**:**

- Čas odběru biologického vzorku
- Čas podání léčiva
- Dávkovací schéma (velikost dávky, léková forma)
- Demografické údaje o pacientovi (pohlaví, věk, další onemocnění, aj.)
- Další podávaná medikace
- Indikace pro monitorování
- PK a terapeutický rozsah léčiva [4]

Měření koncentrace léčiva v biologickém materiálu, zejména v kontextu s monitorováním terapeutických hladin léčiv, vyžaduje dostupnost robustních a dobře validovaných laboratorních metod. Mezi několika dostupnými analytickými metodami je v současné době základem testů pro stanovení hladiny léčiva hmotnostní spektrometrie, spojená přednostně s kapalinovou chromatografií, nebo s chromatografií plynovou. Tyto metody obvykle zajišťují požadovanou citlivost pro měření koncentrací léčiva ve vzorcích. Jsou to metody rychlé a mají možnost automatické detekce, identifikace a kvantitativního vyhodnocení [5].

- **Plynová chromatografie** (GC) umožňuje separaci velkého počtu těkavých a termostabilních látek. Jednou z nejdůležitějších charakteristik GC je vysoká separační účinnost, obvykle vyšší než kapalinová chromatografie, zejména při použití kapilárních kolon. Tato vysoká účinnost umožňuje separaci několika látek přítomných v biologických vzorcích, včetně léčiv a možných endogenních interferentů, což je velmi důležitá vlastnost při analýze složitých vzorků, jako jsou biologické matrice.
- **Kapalinová chromatografie** (LC) má široké spektrum použití, umožňuje analýzu polárních i nepolárních látek, termolabilních a vysokomolekulárních sloučenin bez kroku derivatizace. Sloučeniny, jako jsou metabolity fáze II, antibiotika, aminokyseliny a peptidy, lze snadno měřit s vysokou citlivostí [5].
- **Elektromigrační metody** – mezi přednosti těchto metod patří vysoká separační účinnost, a až 10x nižší spotřeba vzorku i chemikálií než u chromatografických metod. Elektromigrační metody využívají pohyb ionizovaných částic v elektrickém poli a lze je použít pro separaci nízkomolekulárních i vysokomolekulárních látek. Mezi tyto metody patří kapilární elektroforéza a její ostatní módy [6].

2.2 Vankomycin

Vankomycin je glykopeptidové antibiotikum, používané pro léčbu infekcí způsobených grampozitivními bakteriemi. Původně bylo izolované z půdní bakterie *Amycolaptosis orientalis*, dříve známé jako *Streptomyces orientalis*, a bylo schváleno americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) pro pacienty v roce 1958. Z důvodu omezené absorpce z gastrointestinálního traktu se podává při léčbě enterokolitidy perorálně, pro systémový účinek pak intravenózně. Vankomycin není v těle metabolizován a jeho průnik do tkání je variabilní. Z těla je vylučován v nezměněné podobě hlavně ledvinami. Z tohoto důvodu je potřebné pacienty s poruchou funkce důsledně monitorovat [7].

V 80. letech 20. století byla čistota vankomycinu na úrovni 90–95 % a akutní poškození ledvin bylo relativně vzácné. Docházelo k němu u cca 5 % pacientů. Až do roku 2008 byly doporučovány minimální koncentrace vankomycinu mezi 5 a 15 μg / ml. V dalších letech byla pro maximalizaci účinnosti doporučována vyšší

expozice a minimální koncentrace byla doporučována na hodnotách 15 až 20 µg / ml. U pacientů s vyšší expozicí se ovšem míra poškození ledvin blížila 30 %. Z klinických údajů také vyšlo najevo, že riziko nefrotoxicity zesiluje řada faktorů, mezi které patří celková doba léčby, zvýšení minimálních koncentrací vankomycinu (např. nad 15 µg / ml), typ infuze, závažnost celkového zdravotního stavu pacienta nebo obezita [8].

Mezi klinické stavy, k jejichž léčbě je vankomycin doporučován, patří např.:

- infekce způsobené bakterií *Clostridium difficile*,
- endokarditida způsobená původci *difteriodních, enterokokových, stafylokokových* a *streptokokových* druhů,
- stafylokokové infekce,
- komunitní bakteriální pneumonie,
- novorozenecká profylaxe streptokoka skupiny B,
- bakteriální meningitida,
- nativní vertebrální osteomyelitida,
- zánět pobřišnice,
- infekce v místě chirurgického zákroku [9]

Baktericidní aktivita vankomycinu je považována za časově závislou, ale nezávislou na jeho koncentraci. Zvýšení koncentrace tedy není spojeno se zlepšením baktericidního účinku. Sledování hladin v krvi je důrazně doporučováno u pacientů, kteří mají následující klinické rizikové faktory:

- závažná nebo invazivní infekce,
- jiné závažné onemocnění,
- zhoršená nebo nestabilní funkce ledvin,
- morbidní obezita (index tělesné hmotnosti vyšší nebo roven 40 kg / m),
- pokročilý věk,
- nedostatečná odpověď na terapii po třech až pěti dnech,
- současné užívání nefrotoxických látek (tj. aminoglykosidy, piperacilin-tazobaktam, amfotericin B, cyklosporin, kličková diuretika, nesteroidní protizánětlivé léky, kontrastní barvivo, aj.) [9, 10].

Dávkování závisí na typu a závažnosti infekce, celkovém klinickém stavu pacienta, funkci ledvin a tělesné hmotnosti. Při doporučeném dávkování je u pacientů s méně závažnými infekcemi vankomycin minimálně nefrotoxický. U pacientů s více rizikovými faktory třeba postupovat dle následujících doporučení:

- Dávkování dle hmotnosti 15–20 mg / kg v kombinaci s TDM.

- U závažné infekce podání úvodní dávky 25–30 mg / kg (tato jednorázová dávka nezvyšuje riziko nefrotoxicity). Dále udržování koncentrace 15-20 mg / l.
- U nezávažné infekce minimální koncentrace 10–15 mg / l.
- Upřednostnění přerušované infuze oproti kontinuální.
- Nenavyšování dávky nad maximální doporučené dávkování.
- Vysazení vankomycinu při příznacích akutního poškození ledvin. Existují účinné alternativy bez nefrotoxického účinku (např. daptomycin nebo linezolid).
- Upravené dávkování pomocí TDM před čtvrtou dávkou vankomycinu. V tuto dobu je již koncentrace v ustáleném stavu [10].

Akutní nefrotoxicitu lze pomocí kritérií RIFLE (Risk-Injury-Failure-Loss-End-stage renal disease) rozdělit do 5ti skupin, které jsou uvedeny v tabulce 2.1. Pacienti jsou děleni na základě údajů o hodnotách sérového kreatininu (Scr), rychlosti glomerulární filtrace (GFR) a vylučování moči [11].

Tabulka 2.1: Rozdělení akutní nefrotoxicity dle kritérií RIFLE [11]

STÁDIUM	KRITÉRIA SÉROVÉHO KREATININU (Scr)	KRITÉRIA VYLUČOVÁNÍ MOČI
R (Risk = riziko renálního selhání)	Zvýšení Scr ≥ 50% během 7 dnů, nebo pokles GFR o 25 %	< 0,5 ccs/kg/h po dobu 6 hodin
I (Injury = poškození ledvin)	Zvýšení Scr > 100 %, nebo snížení GFR o 50 %	< 0,5 ccs/kg/h po dobu 12 hodin
F (Failure = selhání ledvin)	Zvýšení Scr > 200 %, nebo snížení GFR o 75 %, nebo substituční terapie ledvin	< 0,3 ccs/kg/h po dobu 24 hodin, nebo anurie po dobu 12 hodin
L (Loss = ztráta funkce ledvin)	Úplná ztráta funkce ledvin na více než 4 týdny	
E (End-stage renal disease = konečné stádium)	Konečné stádium onemocnění ledvin	

2.3 Současný stav využití TDM

Následující podkapitoly popisují využití monitoring hladin léčiv v klinické praxi, jeho přínosy, případně ekonomickou analýzu. V tabulce 2.2 jsou pro přehled uvedeny studie, které se zaměřují zejména na sledování přínosů (klinických efektů) léčby za současného využití monitoringu hladiny léčiv a porovnávají je s léčbou pacienta se standardním dávkováním, bez využití TDM. U některých studií jsou dále porovnány náklady těchto dvou způsobů léčby. Ze zahraničí je v přehledu uvedeno 10 prací, které se věnují vždy konkrétnímu léčivu a vlivu jeho monitoringu na léčbu pacienta. Sledují dosažení požadovaných koncentrací, míru vzniku nežádoucích účinků, nebo např. délku léčby. Některé studie se zaměřují na přírůstkové náklady při využití procesu TDM, který náklady v některých případech zvyšuje, v některých snižuje, nebo jsou srovnatelné. Ani po provedení několika studií není jednoznačně jasné, zda je terapeutický monitoring ve výsledku nákladově efektivní. V přehledu z České republiky jsou uvedeny 3 práce, ve kterých se řeší klinické efekty monitoringu a 1 práce, která se zabývá softwarem vhodným pro TDM.

Přehled studií je rozdělen dle klinických oblastí využití monitorování hladin léčiv.

Tabulka 2.2: Přehled využití TDM

Autor	Název	Země, rok	Klinická oblast	Výsledek
ZHANG, Y. et al.	Therapeutic Drug monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis [11]	Čína, 2020	Infekční nemoci	TDM vede ke zvýšení dosažení cílové minimální koncentrace a snížení výskytu nefrotoxicity. TDM je nákladově efektivní postup.
GUIDI, L. et al.	Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study [12]	Itálie, 2018	Infekční nemoci	Klinická odpověď bez větších rozdílů, TDM o 15 % nižší náklady oproti kontrolní skupině bez TDM
Ahmed A.H.E. et al.	Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin in Patients with Bronchopneumonia: Cost Considerations and Patient Outcomes [13]	Malajsie, 2012	Infekční nemoci	Žádné významné klinické rozdíly, náklady vyšší u skupiny s TDM
Zhi-Kang Ye et al.	Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis [14]	Čína, 2013	Infekční nemoci	Významně vyšší klinická účinnost a nižší míra nefrotoxicity při TDM
Kibum KIM et al.	Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia [15]	USA, 2019	Onkologie	Z dlouhodobého hlediska TDM snižuje náklady a zvyšuje QALY
RANE, C. T. et al.	A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy [16]	India, 2001	Epilepsie	TDM vede ke zlepšení kontroly epileptických záchvatů
Ding, Y. et al.	Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy [17]	Čína, 2019	Epilepsie	Monitoring pomáhá korigovat hladiny léčiv během těhotenství

Posfay – Barbe Klara, M. et al.	Immunosuppressant therapeutic drug monitoring and trough level stabilisation after paediatric liver or kidney transplantation [18]	Švýcarsko, 2019	Transplantace	Z důvodu úzkého terapeutického indexu imunosupresiv slouží TDM ke správnému přijetí transplantátu
Brinker S. et al.	Therapeutic Drug Monitoring Facilitates Blood Pressure Control in Resistant Hypertension [19]	Texas, 2014	Kardiologie	TDM je vhodný k odhalení nedodržování předepsané léčby a snižuje tak přírůstkové náklady
Moschny, N. et al.	Therapeutic Drug Monitoring of Second- and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics [20]	Německo, 2021	Psychiatrie	Bylo prokázáno, že terapeutický monitoring slouží k optimalizaci dávkování
Porubän, T. et al.	Comparison of DOS and Windows version of the MwPharm - a pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of digoxin [21]	Česká republika, 2020	Klinická farmakologie	Software MwPharm lze využívat ve verzi určené pro Windows se srovnatelnými výsledky s verzí pro DOS
Kacirová, I. et al.	A Case Report of Clonazepam Dependence [22]	Česká republika, 2016	Psychiatrie	TDM účinně pomohlo postupnému vysazování léčiv u pacienta s těžkou závislostí
Kacířová I., Grundmann, M.	Terapeutické monitorování vankomycinu v rutinní klinické praxi [23]	Česká republika, 2014	Infekční nemoci	Monitoring terapeutických hladin léčiv je zásadní pro optimální úpravu dávkování
Suchánková, H. a kol.	Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi [24]	Česká republika, 2016	Infekční nemoci	Pravidelný monitoring hladin vankomycinu vede k optimalizaci terapeutické strategie

2.3.1 Zahraniční studie

V této podkapitole jsou rozepsány práce uvedené v tabulce 2.2, které byly provedeny v zahraničí.

INFEKČNÍ NEMOCI

První studií, uvedenou v klinické oblastí infekčních nemocí je prospektivní studie, kde **Zhang, Y. et al.** [11] řeší nefrotoxicitu způsobenou vankomycinem. Dle zjištění je TDM nákladově efektivní, zkracuje délku hospitalizace, zvyšuje pravděpodobnost dosažení cílové koncentrace vankomycinu a především snižuje výskyt nefrotoxicity spojené s vankomycinem. K posouzení nákladové efektivity TDM byl vyvinut model rozhodovacího stromu, jehož struktura a pravděpodobnosti přechodů mezi klinickými stavy jsou využity v praktické části této diplomové práci.

Ve druhé studii zaměřili **Guidi, L. et al.** [12] své sledování na léčbu zánětlivého onemocnění střev. Cílem bylo porovnání empiricky řízené intenzifikace dávky a individualizovaná léčba založena na monitorování hladiny léčiv. Byla provedena analýza minimalizace nákladů pomocí metody kalkulace podle dílčích aktivit k porovnání dvou přístupů léčby po 12týdenní interval studie. Identifikovány byly čtyři hlavní faktory diferenciálních nákladů: náklady na návštěvu odborného lékaře odhadované dle italského tarifu národní zdravotní služby, náklady na laboratorní měření, náklady na terapii a náklady na materiály a zdroje (včetně lidských zdrojů) pro správu léčby. Výsledkem je nákladově efektivnější léčba založena na procesu TDM v porovnání s empirickým zvyšováním dávky léčiva u kontrolní skupiny.

Třetí studie poukazuje na vyšší celkové náklady na léčbu za současného využití TDM oproti kontrolní skupině bez monitoringu. **Ahmed Abdelrahim H. E. et al.** [13] v retrospektivní studii zdokumentovali dopad TDM na náklady a klinické výsledky pacientů, přijatých do nemocnice s diagnostikovanou bronchopneumonií léčenou gentamicinem. Klinické výsledky byly hodnoceny dle doby trvání horečky, výskytu nefrotoxicity a dle délky pobytu v nemocnici. Náklady na laboratorní a klinická vyšetření byly vypočítány z poplatků za každý provedený test vynásobeného počtem testů provedených u pacienta. Náklady na poskytování služby gentamicinu TDM byly vypočítány sečtením fixních nákladů a provozních nákladů. Přestože náklady na pobyt v nemocnici během léčby gentamicinem a celkové náklady na hospitalizaci ve skupině TDM byly významně vyšší než u kontrolní skupiny, nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v klinických výsledcích.

Jako čtvrtá je zde uvedena metaanalýza, kde **Zhi-Kang Ye et al.** [14] vyhodnotili dostupné důkazy o nezbytnosti TDM u pacientů užívajících vankomycin k léčbě grampozitivních infekcí. Výsledkem je, že monitoring je spojen s významně vyšší mírou klinické účinnosti a nižší mírou nefrotoxicity u pacientů léčených vankomycinem. Oproti

léčbě bez monitoringu nebyl zjištěn žádný významný rozdíl v délce léčby nebo délce hospitalizace.

ONKOLOGIE

Kibum KIM et al. [15] se ve své studii zaměřili na nákladnou léčbu chronické myeloidní leukémie (CML), při které pacienti vykazují velké rozdíly v minimálních koncentracích v reakci na standardní dávkování imatinib mesylátu. Ve studii byl vyvinut model pro predikci přesné koncentrace na základě předepsané dávky a jejího dodržování. Do odhadu nákladů byly zahrnuty náklady na imatinib mesylát, chemoterapii, testování, transplantaci hematopoetických kmenových buněk a další vzniklé náklady během léčby CML. Kvalita života spojená se získanými roky života navíc (QALY, Qality Adjusted Life Year) byla vypočtena vynásobením času s odpovídajícím skóre kvality života, získaném z publikovaných studií. Z výsledků vyplývá, že TDM snížilo celkové náklady v rámci 5 – 10let, ale zvýšilo náklady v léčbě delší než 10 let. QALY je v prvních 5letech u pacientů využívajících monitoring nižší, nad 10 let však QALY převyšuje u skupiny pacientů bez monitoringu.

EPILEPSIE

Rane, C. T. et al. [16] provedli retrospektivní farmakoekonomickou analýzu dopadu TDM u dospělých pacientů s generalizovanou tonicko-klonickou epilepsií. Pacienti byli dotazováni pomocí předem navrženého dotazníku, který obsahoval otázky o věku na počátku epilepsie, povaze antiepileptické medikace v minulosti a současnosti, počet dosud provedených TDM, letech účasti na klinice epilepsie, nežádoucí účinky v době hodnocení, rodinný stav apod. Porovnání skupin ukázalo, že pacienti podstupující TDM měli významně účinnější kontrolu záchvatů a méně nežádoucích účinků.

Ve druhé retrospektivní studii z oblasti antiepileptické terapie **Ding, Y. et al.** [17] vyhodnotili farmakokinetické změny lamotriginu od období před těhotenstvím do porodu. Zjištěním bylo, že kinetika léčiva se během těhotenství významně mění a monitoring jeho hladiny přispívá ke kontrole epileptických záchvatů. Těhotenství u žen s epilepsií by mělo být plánované a TDM by mělo být zahájeno co nejdříve, nejlépe již před otěhotněním.

TRANSPLANTACE

V oblasti transplantací, konkrétně jater a ledvin, je uvedena retrospektivní studie, která poukazuje na to, jak je TDM velmi důležitým nástrojem pro úpravu dávek imunosupresiv. **Posfay – Barbe Klara, M. et al.** [18] vyhodnotili faktory spojené se stabilizací hladiny léčiva v krvi po transplantaci jater a ledvin, která předchází

špatnému dávkování imunosupresiv. TDM je zde nezbytné z důvodu jejich úzkého cílového rozmezí, variability z hlediska farmakokinetiky a rizikům lékových interakcí. Poddávkování může vést k rejekci štěpu nebo smrti pacienta, předávkování mimo jiné k vysoké toxicitě.

KARDIOLOGIE

Brinker S. et al. [19] poukazují na důležitost monitoringu hladin léčiv pro detekci nedodržování medikace u pacientů s hypertenzí. Bylo zjištěno, že více než polovina (54 %) pacientů, u nichž byl aplikován TDM, nedodržuje léčbu. Konkrétně 32 % pacientů mělo nedetekovatelné hladiny užívaných léčiv a 22 % pacientů mělo alespoň 1 nedetekovatelné léčivo. Monitoring vedl k trvalému snížení krevního tlaku bez navýšení medikace. Přírůstkové náklady spojené s TDM v testované skupině byly mnohem nižší než náklady na terapii pomoci zařízení, kterým je např. renální denervace sympatiku.

PSYCHIATRIE

Moschny, N. et al. [20] řešili vliv kouření a zánětu na farmakokinetické vlastnosti léčiva. Cílem bylo šířit povědomí o TDM jako nástroji k optimalizaci bezpečnosti léčiv a poskytování léčby přizpůsobené pacientům. K nutnosti monitoringu hladin léčiv přispívá úzké terapeutické okno některých psychotropních léků, jejich relativně dlouhý poločas rozpadu nebo vysoký výskyt polyfarmacie (současný příjem více léčiv). Vzhledem k vysoké interindividuální variabilitě koncentrací antipsychotik je vysoce doporučeno měření intraindividuálních hladin léků před, během a po léčbě zánětu, nebo při změnách v návycích v kouření, spolu s pečlivým sledováním možných nežádoucích účinků.

2.3.2 Využití v České republice

Česká klinická farmakologie je napojena po stránce vědecké i odborné na Evropskou společnost klinické farmakologie EACPT. V oblasti TDM je napojena na světovou společnost pro terapeutické monitorování hladin léků a klinickou toxikologii IATDMCT.

O rozvoj klinické farmakologie jako lékařské a vědecké disciplíny v České republice dbá Česká společnost klinické farmakologie. Jsou ustaveny pracovní sekce pro terapeutické monitorování léčiv a výzkum spotřeby léčiv (DURG-CZ).

Mezi její hlavní rozvojové programy patří:

- vybudování pracovišť klinické farmakologie nejméně na úrovni krajů
- zajištění systému TDM (příslušné laboratorní, personální a softwarové vybavení)

• standardizace laboratorních analýz léků na základě správné laboratorní praxe
• standardizace klinicko-farmakologických analýz na základě správné klinické praxe
• akreditace klinicko-farmakologických pracovišť
• standardizace postupů pro analýzy, preskripce a spotřeby léků po stránce kvalitativní a kvantitativní s ohledem na farmakoterapeutický výsledek i farmakoekonomiku [25]

V prvním z dalších odstavců je popsáno porovnání dvou verzí softwaru pro úpravu dávkování. V několika dalších odstavcích jsou uvedeny výsledky využití TDM pro úpravu dávkování, a to v oblasti psychiatrie a infekčních nemocí.

Porubän, T. et al. [21] porovnali DOS a Windows verze MwPharm – farmakokinetického softwaru pro PK / PD monitoring digoxinu. Byly opakovaně vyšetřeny sérové koncentrace digoxinu a srovnány rozdíly mezi změřenými a vypočtenými hodnotami predikovanými oběma modely, včetně predikční chyby. Ve výsledku byly všechny hodnoty predikovány programem Windows verze mírně nižší, ale nesignifikantní. Byla pozorovaná úzká korelace mezi predikovanými a změřenými koncentracemi a mezi naměřenými sérovými koncentracemi digoxinu predikovanými oběma modely.

PSYCHIATRIE

Případová zpráva **Kacirové, I. et al.** [22] o závislosti na klonazepamu sleduje pacienta s 20letou historií psychiatrické péče, který byl dobrovolně přijat na Psychiatrickou kliniku Fakultní nemocnice k detoxikaci. Téměř každodenní TDM zde sloužilo k minimalizaci fyzických známek a příznaků postupného snižování jeho dávek. Při vstupu uváděl denní příjem 60 mg klonazepamu a 10 mg alprazolamu. Postupné vysazování klonazepamu s téměř každodenním sledováním jeho sérových hladin a zvýšení dávky gabapentinu byly použity k minimalizaci fyzických známek a příznaků vysazení klonazepamu. Klinické důsledky léčby byly pouze kontrolovatelné napětí, občasné bolesti hlavy a zřídka nespavost.

INFEKČNÍ NEMOCI

Kacířová, I. a Grundmann M. [23] na Ústavu klinické farmakologie LF Ostravské univerzity v Ostravě prezentují na příkladech z rutinní praxe využití TDM pro úpravu dávkování. Doporučováno je udržování koncentrace vankomycinu mezi 10-20 mg / l, u závažných infekcí mezi 15–20 mg / l.

Suchánková, H. a kol. [24] ve své studii zjistili, že terapeutické monitorování ve Fakultní Nemocnici Olomouc je využito pouze přibližně u každého šestého měření koncentrací, i když úprava dávky je doporučena u přibližně dvou třetin případů léčby vankomycinem.

2.3.3 Shrnutí současného stavu problematiky

V zahraničí jsou přínosy TDM mnohem více prozkoumány, a to hlavně z pohledu klinického. Nákladová stránka procesu není řešena tak často, ale lze shrnout, že náklady zvyšují položky jako je odběr biologického vzorku, měření koncentrace léčiva a konzultace s farmakologem za účelem úpravy dávkování. Zároveň by terapeutický monitoring měl vést k poklesu nákladů, a to z toho důvodu, že nevznikají náklady na léčbu nežádoucích účinků, které logicky léčbu nekomplikují. Konečná výše nákladů se bude lišit např. dle typu diagnózy, druhu nežádoucích účinků nebo compliance pacienta. Z pohledu klinických přínosů je TDM spojováno víceméně se zlepšením, ať již se zkrácením hospitalizace, nižší mírou nežádoucích účinků, nebo lepší kontrolou klinického stavu.

V České republice se více než nákladová efektivita TDM řeší jeho využití v klinické praxi. Zda při jeho aplikaci dojde ke zlepšení stavu pacienta, či nikoliv. Ačkoliv studií v českých podmínkách není mnoho, výsledkem je, že terapeutický monitoring slouží k úpravě dávkování, která je u vybraných léčiv přínosem.

3 Cíle práce

Hlavním cílem diplomové práce je provést klinicko-ekonomickou analýzu zavedení systému terapeutického monitorování léčiv do klinické praxe v České republice. Pro jeho splnění je nejdříve potřeba splnit dílčí kroky:

- **Zanalyzovat již provedené studie, zaměřené na vyhodnocení dopadů využití systémů TDM u poskytovatelů zdravotní péče**

  Většina studií, zaměřujících se na terapeutický monitoring léčiv, je ze zahraničí. Z publikovaných relevantních studií byla čerpána klinická data pro klinicko-ekonomickou analýzu.

- **Vybrat vhodnou klinickou oblast a léčivý přípravek pro následnou analýzu**

  Je potřeba se pro analýzu nákladové efektivity zaměřit na jeden konkrétní léčivý přípravek, který má při svém využití specifické náklady a přínosy. Z klinické oblasti byla vybrána léčba infekčních nemocní, z léčiv bylo zvoleno antibiotikum vankomycin, které při užívání vyšších dávek může způsobovat nefrotoxicitu.

- **Provést primární sběr dat a sestavit vhodný model**

  Klinická data byla čerpána z již provedených klinických studií, nákladová data bylo zapotřebí specifikovat pro Českou republiku. Zvolena byla perspektiva poskytovatele zdravotní péče a nákladová data byla kalkulována z údajů Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR a zveřejněného ceníku společnosti SYNLAB. Pomocí analytického modelu, konkrétně rozhodovacího stromu, byly zhodnoceny náklady a QALY na pacienta pro každou z intervencí, tedy léčbu *s* a *bez* TDM.

- **Klinicko-ekonomická analýza zavedení TDM do klinické praxe v České republice**

  Byla provedena analýza nákladové efektivity, do které vstupují data získaná modelováním. Dalším krokem je výpočet koeficientu ICER a provedení citlivostní analýzy. Cílem je provést jednodušší variantu, a co jednocestnou analýzu citlivosti.

Zásadním výstupem práce je určit, zda je terapeutický monitoring léčiv v porovnání s léčbou bez monitoringu nákladově efektivní.

4 Metody

V této kapitole jsou v teoretické rovině popsány metody, které jsou dále použity pro zpracování výsledků diplomové práce. Pro zhodnocení, zda je terapeutický monitoring hladin léčiv pro léčbu přínosem nebo ne, byla zvolena metoda analýzy nákladové efektivity. Praktická část této diplomové práce zčásti vychází z provedené literární rešerše a je navržena na základě metodiky již uskutečněných studií nákladové efektivity. Po provedení sběru dat, tedy výpočtu nákladů na sledovanou intervenci a její komparátor a získání hodnot kvality života z již provedených zahraničních studií, je sestaven rozhodovací strom, vypočtena nákladová efektivita a provedena citlivostní analýza.

Zvolenou oblastí pro hodnocení využití TDM je léčba infekčních nemocí. Konkrétně léčba infekce, způsobené bakterií methicilin-rezistentní Staphylococcus aureus (MRSA), která je následně léčena vankomycinem. Nefrotoxicita spojená s vankomycinem, jejíž incidence je 5–35 %, koreluje s vysokými koncentracemi vankomycinu v séru a je hlavním známým vedlejším účinkem léčby. Důsledkem nefrotoxicity by mohlo být zvýšení mortality, delší hospitalizace a vyšší náklady na léčbu pro navozené komplikace. Většina případů nefrotoxicity je po vysazení vankomycinu reverzibilní, avšak může dojít i k trvalému poškození ledvin [26].

Komparátorem je léčba infekce, kterou způsobuje MRSA, vankomycinem bez monitoringu hladin léčiva. Skupina se skládá z pacientů, kterým byl podáván standardní dávkovací režim s předpokladem, že bez monitorování hladin nebudou prováděny žádné změny dávkování.

4.1 Sběr dat

Základem praktické části diplomové práce je samotný sběr dat o nákladech a přínosech dvou posuzovaných intervencí – léčba vankomycinem za současného terapeutického monitoringu a léčba vankomycinem bez monitorování hladin léčiva. Náklady a přínosy jsou měřeny ve stejném časovém horizontu, a to po dobu trvání sledované intervence.

4.1.1 Náklady

Náklady ve farmakoekonomické analýze vyjadřují celkovou spotřebu zdrojů spojených se sledovanými technologickými postupy, jejich výše se odvíjí od zvolené perspektivy a časového horizontu. K jakýmkoliv ekonomickým úvahám jsou spolehlivá data o nákladech nezbytná. Prvním krokem v jakékoli analýze nákladů je jejich identifikace [27].

Pro účely ekonomického hodnocení zdravotnických technologií dělíme náklady následovně:

- **Přímé zdravotnické náklady** – vyjadřují spotřebu zdrojů ve zdravotnictví spojenou s poskytováním zdravotní péče. Lze u nich jednoznačně určit, k jakému produktu, službě, či např. zaměstnanci konkrétně náleží. Příkladem jsou náklady na personální obsazení, spotřební materiál, konzultace, aj.
- **Přímé nezdravotnické náklady** navazují na poskytování zdravotní péče a souvisí s dostupností služeb zdravotní péče pro konkrétního pacienta. Příkladem mohou být náklady související se ztrátou produktivity pacienta, náklady na cestu do a z nemocnice, nebo sociální služba.
- **Nepřímé náklady** zahrnující ztrátu produktivity pacienta z důvodu morbidity či mortality.
- **Náklady nevyčíslitelné**, které zahrnují bolest a strádání v důsledku onemocnění [27, 28].

V diplomové práci byla inspirací pro výběr konkrétních nákladů, zahrnutých do porovnání jednotlivých intervencí, prospektivní studie Y. Zhanga a T. Wanga, et al. [11]. Pro léčbu s TDM byly oproti komparátoru navíc započítány náklady na laboratorní vyšetření hladin vankomycinu a náklady na platové ohodnocení personálu – farmakologa a zdravotní sestry.

Diskontace nákladů

Při použití časového horizontu delšího než jeden rok, je vhodné budoucí náklady upravit pomocí diskontní sazby. Tato sazba vyjadřuje ohodnocení budoucích nákladů jejich současnou hodnotou. Hodnota sazby se obvykle pohybuje kolem 3–6 % za rok. V této diplomové práci předpokládáme sledování léčby vankomycinem v rozsahu dnů až týdnů. Diskontace nákladů tedy nebude třeba [28].

CZ-DRG systém

Jedná se o systém financování zdravotní péče na základě diagnóz a zařazuje pacienty s podobnými klinickými vlastnostmi a ekonomickými náklady do klasifikačních skupin. Zdravotnické zařízení dostává platbu dle druhu onemocnění, není závislé na množství položek vyčíslených výkonů. Nemotivuje tak k nadprodukci zdravotní péče a k prodlužování hospitalizace. Rizika, vznikající při tvorbě a použití tohoto systému, zahrnují vysoké administrativní náklady, existující vysoce nákladové případy v rámci jedné diagnostické skupiny, složitost systému, nedostatečnou kvalitu vstupních dat, a mnoho dalších. Systém CZ-DRG je v četných úpravách využíván v mnoha zemích světa. A to hlavně jako nástroj pro analýzu, porovnávání nebo tvoru rozpočtu. Pacienti jsou zařazeni do diagnostických skupin na základě atributů hospitalizačních případů, ty představují klinické a demografické znaky pacienta. Hospitalizačním případem se rozumí pobyt pacienta v jednom zdravotnickém zařízení, v časové řadě, která nebyla

přerušena na více než jeden kalendářní den. Překlady mezi odděleními jednoho zařízení jsou považovány za jednu hospitalizaci.

Mezi atributy hospitalizačních případů, na jejichž základě se pacienti zařazují, patří:

- Délka hospitalizace – statistickou metodou jsou stanoveny horní a dolní mezní body délky hospitalizace. Úhrada za hospitalizaci, jejíž délka spadá do rozpětí těchto bodů v odpovídající CZ-DRG skupině, je vždy stejná. Pokud je hospitalizace delší nebo kratší, úhrada je většinou vypočtena dohodnutým způsobem.
- Hlavní diagnóza – stav primárně odpovědný za potřebu hospitalizace pacienta. Pokud je takových stavů více, je třeba vybrat ten více zodpovědný za čerpání zdrojů.
- Vedlejší diagnózy – nákladově specifikují změny stavu pacienta. Jsou kódovány pouze tehdy, vznikají-li v průběhu hospitalizačního případu.
- Komorbidity
- Kritický výkon
- Věk
- Pohlaví
- Způsob propuštění pacienta
- Porodní váha a některé další znaky léčby.

Základní sazba představuje nominální výši úhrady hospitalizačního případů za průměrnou hospitalizaci a odráží průměr nákladů ve všech nemocnicích na konkrétní hospitalizační případ [29].

4.1.2 Přínosy

Pro ekonomické hodnocení ve zdravotnictví se porovnávají náklady s přínosy za účelem identifikace efektivních léčebných intervencí. Dochází tak k přiblížení ekonomických analýz zdravotnickému hodnocení. Pokud levnější technologie není přínosem pro pacienta, vede v důsledku k vyšší finanční zátěži pro zdravotnictví. Data o přínosech mohou pocházet z klinických studií nebo z reálné klinické praxe a jejich hodnoty musí být komplexní tím, že zahrnují všechny dopady na život pacientů při použití zdravotní intervence. Mohou být měřeny v **přirozených jednotkách** (např. získané roky života, nebo zabránění vzniku nežádoucích účinků), nebo v **užitkových jednotkách**, jejichž cílem je kvalita zdravotního stavu, nejen jeho kvantita [27].

Mezi parametry klinické účinnosti patří **změny zdravotního stavu** (výskyt akutních epizod či symptomů onemocnění, změny krevního tlaku apod.), nebo **komplexní změny** (délka života, doba od progrese onemocnění apod.). Jedná se vždy o biologické parametry, jejichž změny lze vyjádřit číselnou hodnotou (kvantifikace účinnosti) [28]. Jedním z nejběžnějších parametrů je **QALY** (Qality

Adjusted Life Year – měření roku života v upravené kvalitě). Vypočítává se odhadem let zbývajících pro pacienta po konkrétní léčbě nebo intervenci a vážením každého roku hodnotou kvality života. Dalším používaným měřítkem je **DALY** (Disability Adjusted Life Years – rok života přizpůsobený zdravotnímu postižení), který odráží celkovou zátěž nemocí, vyjádřenou jako počet let ztracených v důsledku špatného zdraví, invalidity nebo předčasného úmrtí [27].

Metody měření kvality života

Pro výpočet QALY, důležité hodnoty pro farmakoekonomické hodnocení, je nutné znát kvalitu života / preference pacientů v jednotlivých klinických stavech během onemocnění. Pro měření kvality života lze využít více metod:

- **Přímé metody** měření – mezi nejvyužívanější přímé metody měření patří vizuální analogová stupnice (*Visual Analogue Scale, VAS)*, Time Trade-Off (TTO) a Standard Gamble (SG).
    - **Visual Analogue Scale** – využívá vizuální nebo numerickou škálu (např. 0–1, kde 0 znázorňuje nejhorší možný zdravotní stav, 1 ten nejlepší). Pacient vyznačí svůj aktuální zdravotní stav. Pacientovi je pokládána otázka: „Jaký je Váš dnešní zdravotní stav?“
    - **Time Trade-off** – metoda odpovídá na otázku, kolik let by pacient vyměnil za vyléčení, pokud by podstoupil léčbu.
    - **Standard Gamble** – pacient se rozhoduje, zda setrvat v současném stavu se sníženou kvalitou života onemocněním, nebo podstoupit léčbu pro dosažení plného zdraví, která sebou nese riziko okamžitého úmrtí. Odpovídá na otázku: „Jak vysoká musí být pravděpodobnost dosažení plného zdraví (tj. přežití), abyste léčbu byli ochotni podstoupit?“ [30]
- **Nepřímé metody** měření probíhá dotazníky, kdy respondenti tvoří náhodný vzorek široké veřejnosti. Dotazníky se liší počtem domén, počtem uvažovaných klinických stavů, použitou přímou metodou měření kvality života, metodou odvození naměřených hodnot a délkou časového horizontu [30].
- **Obecné dotazníky** kvality života – postihují co nejširší veřejnost. Dovolují porovnávat onemocnění mezi sebou i porovnávání se zdravou populací. Mezi doporučené dotazníky patří:
    - **EQ-5D** – obsahuje 5 dimenzí (pohyblivost, samostatnost, běžné aktivity, bolest/nepohodlí a úzkost/deprese). Dle úrovně nabízených odpovědí existují dvě verze, EQ-5D-3L, což je původní dotazník umožňující pacientům výběr ze tří odpovědí u každé dimenze. EQ-5D je dotazník velmi senzitivní a vhodný pro měření kvality života u těžkých stavů. Hodnoty jsou odvozeny pomocí přímé metody TTO.

    - **SF-6D** – obsahuje 6 dimenzí (fyzické funkce, omezení, sociální funkce, bolest, mentální zdraví, vitalita). Hodnoty jsou odvozeny pomocí přímé metody SG. Senzitivnější je tento dotazník u pacientů v lepším zdravotním stavu [30].
- **Specifické dotazníky** kvality života pro onemocnění – řeší oblasti kvality života, které jsou nejvíce ovlivněny sledovanou chorobou. Tyto dotazníky nemohou porovnávat kvalitu života u různých onemocnění [30].

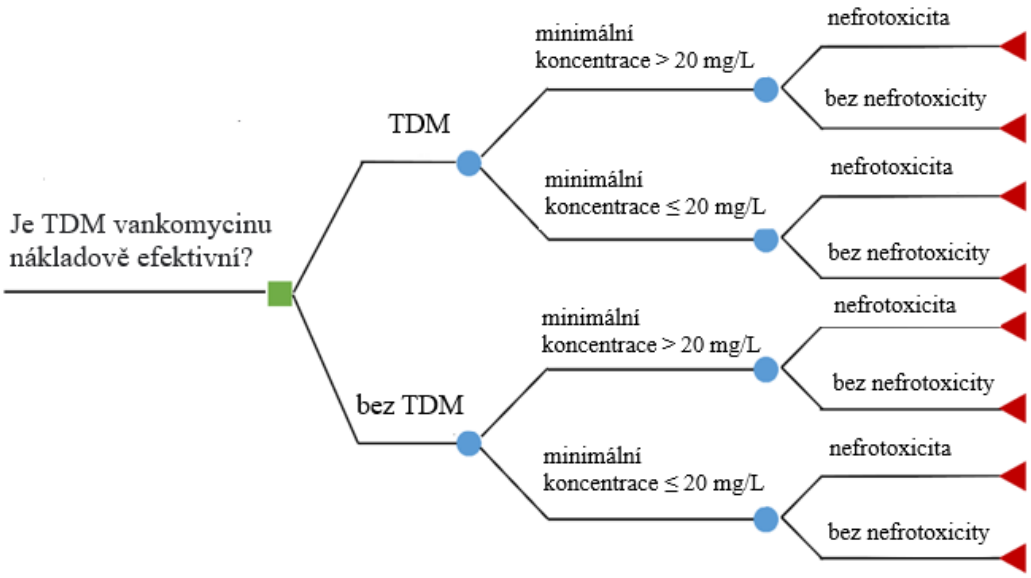
4.2 Modelování

Vysoké náklady a časová náročnost klinických studií přispívají k rozvoji alternativních metod, kterou je právě modelování. Jedná se o relativně levný a účinný způsob syntézy dat a dostupných důkazů o nákladech a výsledcích alternativních intervencí. Kvantitativní modelování slouží k matematickému modelování nákladů a přínosů daných intervencí a k vyhodnocení jejich klinických a ekonomických dopadů. Používá se pro reprezentaci (nebo simulaci) procesů nebo rozhodnutí v oblasti zdravotní péče a jejich dopadů za podmínek nejistoty, jako je absence skutečných dat nebo neúplnost dat o podmínkách, rozhodnutích a výstupech. Modely a jejich výsledky jsou pouze pomůckami. Závěrečná zpráva by měla vysvětlovat a dokumentovat předpoklady, zdroje dat a techniky modelování [30, 31].

Rozhodovací analytické modelování využívá dostupné kvantitativní odhady k prezentaci alternativních strategií (např. léčby) z hlediska pravděpodobností, vyjadřující že nastanou určité události a výsledky, a hodnot výsledků, které by vyplývaly z každé strategie. Častým zobrazením těchto modelů jsou rozhodovací stromy, kde jednotlivé větve znázorňují kroky a výsledky s jejich souvisejícími pravděpodobnostmi a hodnotami. Rozhodovací modely mohou být použity jako nástroj pro podporu vývoje klinické praxe, k predikci nákladů na léčbu, srovnání pravděpodobnosti potenciálních výsledků alternativních strategií, k identifikaci klinické strategie s největší účinností atd. Základními kroky typického postupu jsou:

- Tvorba modelu, zobrazující soubor důležitých voleb a jejich potenciální výsledky.
- Přiřazení odhadu pravděpodobností každého potenciálního výsledku, čerpaných z dostupné literatury.
- Přiřazení hodnot výsledků, např. ve formě QALY.
- Výpočet očekávaných hodnot výsledků, spojených s konkrétní volbou.
- Identifikace volby spojené s nejvyšší očekávanou hodnotou.
- Provedení analýzy citlivosti modelu, která určí, zda variace parametrů mění relativní vhodnost voleb [31].

Na obrázku 3.1 vidíme příklad rozhodovacího stromu pro určení nákladové efektivity.



Obrázek 4.1: Příklad rozhodovacího stromu [11]

4.3 Farmakoekonomické analýzy

Po definování nákladů a přínosů sledované zdravotnické technologie je dalším krokem jejich porovnání s alternativní technologií. Mezi farmakoekonomické analýzy se však řadí i tzv. pomocné metody, které tuto podmínku nesplňují. Tyto analýzy nezahrnují přínosy zdravotnické technologie (např. analýza nákladů), či neumožňují vzájemné porovnání více technologií (analýza důsledků nákladů) [28]. Jednotlivé analýzy, včetně způsobu vyjádření nákladů a přínosů jsou uvedeny v tabulce 4.1.

Tabulka 4.1: Typy ekonomických analýz [28]

Typ analýzy	**Způsob ohodnocení nákladů**	**Identifikace přínosů**	**Způsob ohodnocení přínosů**
Analýza nákladů *(cost analysis)*	Finanční jednotky	Nesledují se	Nesledují se
Analýza minimalizace nákladů *(cost minimization analysis)*	Finanční jednotky	Účinnost shodná pro sledované alternativy	Nesledují se

Analýza dopadu na rozpočet *(budget impact analysis)*	Finanční jednotky	Rozdíl nákladů mezi alternativami pro všechny léčené pacienty	Finanční jednotky
Analýza důsledků nákladů *(cost consequence analysis)*	Finanční jednotky	Komplexní účinnost konkrétní technologie bez porovnání s alternativou	Kombinace více relevantních jednotek
Analýza prospěšnosti nákladů *(cost benefit analysis)*	Finanční jednotky	Jednotná či komplexní účinnost složená z více sledovaných parametrů (nemusí být stanovena shodně)	Finanční jednotky
Analýza nákladové efektivity *(cost effectiveness analysis)*	Finanční jednotky	Jednotná účinnost společná oběma alternativám, dosažená v různém rozsahu	Přirozené jednotky (získané roky života, snížení tlaku krve apod.)
Analýza užitečnosti nákladů *(cost utility analysis)*	Finanční jednotky	Jednotná či komplexní účinnost složená z více sledovaných parametrů (nemusí být stanovena shodně)	Roky života obvykle vztažené ke kvalitě (QALY)

Perspektiva

Klíčovým bodem ekonomického hodnocení je zvolená perspektiva, která určuje, z jakého úhlu pohledu je farmakoekonomická studie provedena a jaký typ nákladů bude využit. Perspektiv je několik druhů: z pohledu poskytovatele zdravotní péče, plátce zdravotní péče, pacienta, celospolečenská perspektiva, a další. To, co je nákladově efektivní z perspektivy celospolečenské, nemusí být nákladově efektivní z pohledu poskytovatele zdravotní péče. Proto musí mít každá studie zvolenou perspektivu, ze které bude na náklady a výsledky nahlížet [28].

V diplomové práci je zvolena perspektiva z pohledu poskytovatele zdravotní péče. Mezi tyto náklady patří např. náklady na sazbu zdravotního personálu, cena léčiva, laboratorní vyšetření hladiny vankomycinu v séru a léčba nefrotoxicity.

Časový horizont

Před zahájením sběru dat je třeba stanovit celkovou sledovanou dobu, která by měla být dostatečně dlouhá na to, aby zahrnula relevantní rozdíly mezi porovnávanými náklady a přínosy. Primárně by se měl časový horizont shodovat s délkou očekávaného účinku sledované technologie, případně s jejími následky. Tento časový horizont musí detekovat všechny významné klinické i nákladové důsledky, spojené s posuzovanou intervencí a komparátorem [28].

4.3.1 Analýza nákladové efektivity

U tohoto typu farmakoekonomické analýzy se porovnávají finanční náklady s klinickou účinností a je vhodná pro srovnání různých intervencí v rámci jedné zdravotní diagnózy. Analýza nákladové efektivity (Cost-Effectiveness Analysis, CEA) pomáhá určit, jak maximalizovat kvalitu a délku života při omezeném rozpočtu. Do poměru jsou dány náklady společně s přínosy u alternativního postupu a postupu užívaného v běžné praxi. Výsledkem jsou náklady na přidanou jednotku účinnosti oproti komparátoru [32].

Nákladově efektivním postupem se rozumí srovnatelné náklady se stejným, nebo vyšším terapeutickým účinkem. Případně postup, kdy při srovnatelném terapeutickém účinku vznikají nižší celkové náklady. Všechny vstupní veličiny a postupy pro farmakoekonomické hodnocení musí být podloženy patřičnými důkazy. Zpráva pro posouzení hodnocení by měla mít doporučený formát a skládat by se měla z následujících kapitol:

- Cíl farmakoekonomického hodnocení (otázka), základní design analýzy
- Výběr srovnávané intervence
- Popis hodnocené a srovnávané intervence
- Perspektiva hodnocení
- Cílová populace
- Časový horizont hodnocení
- Výběr vhodného typu a metodiky farmakoekonomického hodnocení
- Výběr výsledného parametru přínosu
- Oddělené vyjádření nákladů a přínosů a jejich případné diskontování
- Určení výsledku farmakoekonomického hodnocení
- Nejistota výsledku (analýza senzitivity, validace modelu)
- Závěr a interpretace výsledků [33]

Komparátor

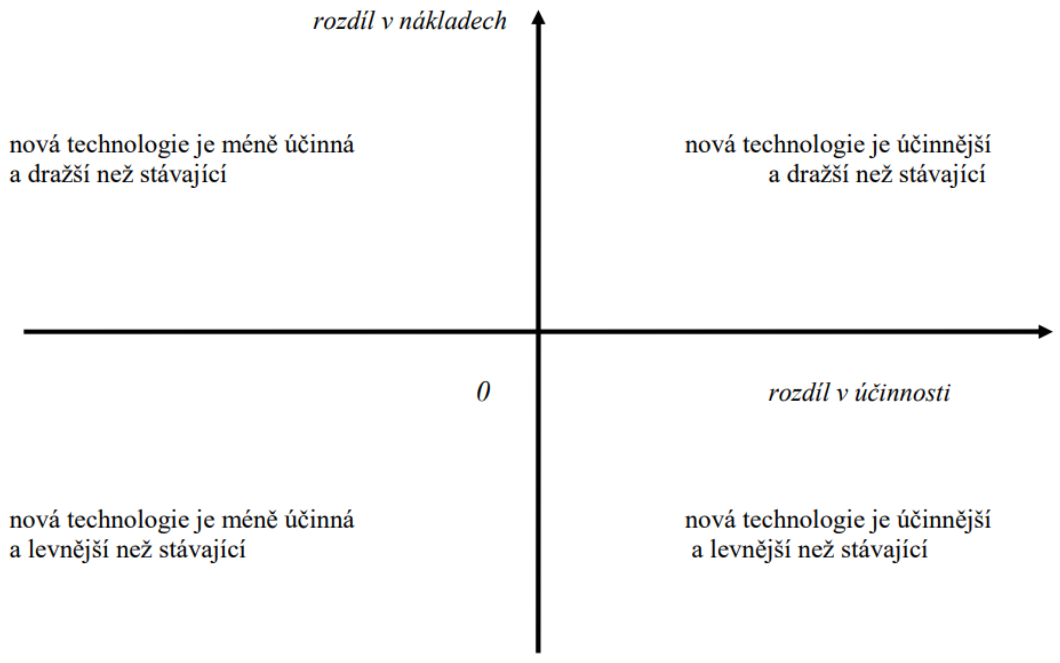
Analýza nákladové efektivity poskytuje nejužitečnější informace, pokud vyjadřuje finanční rozdíl zvolené intervence ve srovnání se současnou lékařskou praxí – komparátorem. Tím je obvykle běžně využívaná praxe u cílové skupiny pacientů

v rámci zvolené perspektivy. Pokud těchto relevantních komparátorů více, je potřeba provést srovnání proti všem odděleně [32].

ICER

Výsledkem nákladové efektivity jsou náklady na přidanou jednotku účinnosti oproti komparátoru. Tzv. *Incremental cost-effectiveness plane* na obrázku 3.2 ilustruje možné výsledky porovnání nové technologie s komparátorem prostřednictvím nákladů a účinnosti. Můžou nastat 4 možné výsledky:

1. Nová technologie oproti stávající je účinnější při nižších nákladech – pravý dolní kvadrant. Tato možnost by měla být v praxi upřednostňována, jedná se o **dominantní technologii**.
2. Nákladnější nová technologie s menším přínosem – levý horní kvadrant – nová dražší technologie má menší přínos než komparátor. Tato možnost by měla být zamítnuta, je tzv. **dominována**.
3. Nákladnější nová technologie s vyšší účinností – pravý horní kvadrant – nákladnější technologie s vyšší účinností. Jedná se o nejčastější výsledek v praxi a je třeba posoudit, kolik stojí každá další jednotka přínosu.
4. Nová technologie má nižší náklady a nižší účinnost – levý dolní kvadrant – tato možnost nastává píše výjimečně [28].



Obrázek 4.2: Incremental cost-effectiveness plane [28]

Na poměru v rozdílech nákladů a účinností dvou alternativ, tzv. inkrementálním poměru nákladové efektivity (incremental cost-effectiveness ratio – ICER), závisí rozhodnutí o nákladové efektivitě nové technologie. Výsledkem je cena na jednotku účinnosti nové technologie oproti komparátoru [28].

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0}$$

kde C_1 = náklady na novou technologii
C_0 = náklady na stávající technologii – komparátor
E_1 = účinnost nové technologie
E_0 = účinnost stávající technologie – komparátor

Analýza citlivosti

Pomocí této analýzy se stanovuje dopad změny vstupních parametrů na výsledky. Slouží ke zhodnocení robustnosti výsledků. Pokud změna vstupních parametrů významně nezmění výsledek analýzy, je farmakoekonomická analýza dostatečně robustní [32]. V širším pojetí lze citlivostní analýzu definovat jako vyhledávání potenciálních chyb a sledování jejich dopadu na výsledek analýzy. Ve výchozím modelu dochází ke změnám ve vybraných parametrech, kterými mohou být kvantitativní, numerická nebo kvalitativní data. Nejistota, která je součástí téměř každého modelu, je jedním z hlavních důvodů pro tvorbu citlivostní analýzy jako součásti vyhodnocení nákladové efektivity. Pomocí citlivostní analýzy můžeme např. odhalit vstupní parametry, u kterých by se nejvíce měla eliminovat nejistota.

Citlivostní analýza může mít několik podob, které dle charakteru můžeme klasifikovat do tří skupin:

- **Lokální metody** – analýza se zaměřuje na jeden bod v celém modelu. Příkladem je jednocestná analýza citlivosti.
- **Screeningové metody** – pro identifikaci nejdůležitějších parametrů u komplikovaných a rozsáhlých modelů.
- **Globální metody** – poskytují nejpodrobnější informace o zkoumaném modelu [34].

Jednocestná citlivostní analýza – nejjednodušší způsob provedení citlivostní analýzy. Vždy je variován jeden parametr v jednom momentě a sleduje se dopad na výsledky studie. Ke změně může dojít u více parametrů, vždy však postupně. Výběr parametru, u kterého dochází ke změně, volí výzkumník dle účelu analýzy. Pro grafické zobrazení se používá tzv. tornado diagram, především pro jeho přehlednost.

Vícecestná citlivostní analýza umožňuje sledovat dva a více parametrů najednou. Z malého rozsahu hodnot parametrů tak získáme relativně velké množství dat, které se musí vhodně interpretovat. Vhodné je výsledky uspořádat např. ve formě matice. Čím více parametrů sledujeme, tím je analýza složitější a komplexnější.

Pravděpodobnostní citlivostní analýza nepracuje s bodovými hodnotami jako u dvou výše uvedených typů. Parametrům se nepřiřazuje vlastní hodnota, nýbrž interval. Ke zpracování analýzy je zapotřebí software, který simuluje zvolené hodnoty prezentované jako *cost-effectiveness scatter plane*. V něm každý bod znázorňuje simulovanou hodnotu [34].

5 Výsledky

V následující kapitole jsou uvedeny výsledky nákladové efektivity zavedení TDM do klinické praxe v České republice. První částí je vyčíslení nákladů, a to na léčbu infekce za současného využití terapeutického monitoringu a pro porovnání náklady na léčbu infekce bez monitoringu. Náklady jsou vypočítány na jednotlivého pacienta. Další částí je výpočet QALY z hodnot kvality života (utility) získaných ze zahraničních studií. Dále je sestaven rozhodovací strom a vypracována analýza nákladové efektivity, jejíž robustnost je prokázána analýzou citlivosti.

5.1 Vyčíslení nákladů

Náklady na léčbu jednotlivého pacienta jsou vyčísleny z perspektivy poskytovatele zdravotní péče. Pro srovnání nákladů monitoringu hladiny léčiv s komparátorem jsou rozděleny náklady na léčbu infekce vankomycinem s TDM a na léčbu bez monitoringu. Pro výpočet nákladů byla inspirací prospektivní studie Zhang, Y., et al. [11], ve které jsou zahrnuty náklady na stanovení sérového vankomycinu, náklady na zdravotní sestru a farmakologa a na léčbu nefrotoxicity způsobené vankomycinem.

5.1.1 Náklady na léčbu s TDM

Mezi náklady na léčbu s terapeutickým monitorováním je zahrnuto 6 položek – cena vankomycinu (dle dávkování), náklady na zdravotnický personál, tedy zdravotní sestru a farmakologa, dále náklady na stanovení hladiny vankomycinu v krevním séru, na léčbu infekce, kterou způsobuje MRSA, a na léčbu nefrotoxicity vznikající až u 35 % pacientů jako nežádoucí účinek léčby vankomycinem.

Základem pro výpočet nákladů na vankomycin je cena za 500 mg balení vankomycinu, kterou uvádí Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) [35]. Náklady na konkrétního pacienta se liší dle dávkování a délky léčby infekce. V tabulce 5.1 je uveden přehled dávkování po dobu 10 dnů, která je uvedena v prospektivní studii zkoumající přínosy TDM při léčbě infekčních nemocí [11] jako průměrná doba léčby vankomycinem za použití terapeutického monitoringu. Vedle podané dávky je vždy uvedena cena za dávku vankomycinu. Dle doporučeného postupu TDM vankomycinu, čerpaného z Fakultní nemocnice Královské Vinohrady [36], se odběr krevního séra provádí cca 30 min před podáním 4. dávky vankomycinu, kdy je jeho dosažená koncentrace ustálena. Pokud uvažujeme dávkování každých 12 hod, odběr se provádí 3. den a poté dochází k úpravě dávky – její ponechání, snížení, nebo navýšení.

Pacient, u kterého byla naměřena optimální hladina sérového vankomycinu, je po dobu 10 dnů léčen dávkou 2500 mg / 24 hod, dle standardního dávkování [36].

U pacienta s naměřenou vyšší hladinou vankomycinu, konkrétně vyšší než 20 mg / l, musí být dávkování pro redukci míry vzniku nefrotoxicity sníženo. Uvažováno je dle doporučení snížení na 2000 mg / 24 hod, oproti původním 2500 mg / 24 hod [37]. Pacient s naměřenou sub-terapeutickou dávkou bude dostávat zvýšenou dávku, pro dosažení požadovaných účinků. Uvažováno je tedy zvýšení z 2500 mg / 24 hod na 3000 mg / 24 hod.

Tabulka 5.1: Cena a velikost dávky po úpravě dávkování vankomycinu

	Optimální dávkování		**Supra–terapeutické dávkování**		**Sub–terapeutické dávkování**	
	Dávka/24hod	Cena [Kč]	Dávka/24hod	Cena [Kč]	Dávka/24hod	Cena [Kč]
1. den	2500 mg	726,45	2500 mg	726,45	2500 mg	726,45
2. den	2500 mg	726,45	2500 mg	726,45	2500 mg	726,45
3. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
4. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
5. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
6. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
7. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
8. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
9. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
10. den	2500 mg	726,45	2000 mg	581,16	3000 mg	871,74
	Σ	**7 264,50**	**Σ**	**6 102,18**	**Σ**	**8 426,82**

V retrospektivní analýze, provedené na Ústavu farmakologie Fakultní nemocnice Olomouc [24], bylo při kontrole hladin vankomycinu zjištěno, že u 35 % pacientů je dávkování optimální a nemusí tak dojít k jeho úpravě. U 36,9 % je dávkování supra-terapeutické a dávka vankomycinu by měla být snížena. 28,1 % pacientů dostává sub-terapeutickou dávku, která by měla být navýšena. S těmito procenty je tedy nadále pracováno pro výpočet konečných nákladů na dávkování vankomycinu pro pacienta. V rozhodovacím stromě se větve liší dle koncentrace sérového vankomycinu, proto i náklady na vankomycin se musí vypočítat dle tohoto kritéria. V jedné větvi je naměřena koncentrace vyšší než 20 mg / l, v tomto případě musí být dávka snížena. Náklady na vankomycin u tohoto pacienta jsou 6 102,18 Kč.

Ve druhé větvi je naměřena koncentrace nižší nebo rovna 20 mg / l. V tomto případě musí být konečná částka vypočtena pomocí zjištěných výše uvedených procent:

$$\frac{100}{35 + 28{,}1} * (35\ \% * 7\ 264{,}50 + 28{,}1\ \% * 8\ 426{,}82) = 7\ 782{,}11\ Kč$$

Další dvě položky zahrnují náklady na zdravotnický personál, tedy zdravotní sestru a farmakologa. Práce zdravotní sestry zahrnuje odběr biologického vzorku a podání léčiva. Doba potřebná pro její provedení byla převzata z analýzy nákladové efektivity vankomycinu, kterou provedli Darko W., et al. [38], kde byla vypočtena na 5 min. Práce farmakologa zahrnuje kontrolu a interpretaci výsledků, farmakokinetické výpočty a následné vyhodnocení. Jeho doba práce byla, ze stejného zdroje uvedeného výše, vypočtena na 40 min. V tabulce 5.2 jsou uvedeny konečné náklady na zdravotnický personál. Základem byly průměry platů a mezd za rok 2020, čerpáno z Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS) [39]. Průměr platů a mezd pro zdravotní sestru pro rok 2020 byl 51 644,00 Kč. Tato částka je důsledkem velkého objemu přesčasové práce, která tvořila u platů 48 % a u mezd 42 % z odměn zdravotních sester. Po odečtení přesčasové práce tedy získáme průměrnou základní částku 27 994,92 Kč měsíčně. Sazba za 5 min je vypočtena na 13,26 Kč. Dle již uvedeného doporučeného postupu TDM [36] je u stabilních pacientů třeba monitorovat terapeutickou hladinu 1-2 x týdně. Pro výpočet nákladů v této diplomové práci je předpokládán monitoring 1x týdně. Při kontrolním odběru před 4. dávkou a poté jedním kontrolním odběru během 10denní léčby vankomycinem je tedy částka 13,26 Kč vynásobena dvakrát a konečným nákladem na zdravotní sestru během léčby s TDM je 26,52 Kč. Obdobně jsou vypočteny náklady na farmakologa. Průměr platů a mezd za rok 2020 je 92 099 Kč. Z této částky jsou přesčasové práce 52 % z platů a 37 % z mezd. Po odečtení přesčasů je základní průměr platů a mezd 50 828,57 Kč. Sazba za 40 min je 192,53 Kč a při monitoringu hladiny vankomycinu je konečný náklad na konzultace farmakologa 385,06 Kč za pacienta.

Tabulka 5.2: Náklady na personál

	Náklady [Kč]	
	Zdravotní sestra	Farmakolog
Měsíční průměr platů a mezd 2020	27 994,92	50 828,57
Sazba za TDM	13,26 / 5 min	195,53 / 40 min
Sazba za TDM 1x týdně	**26,52**	**385,06**

Stanovení hladiny vankomycinu ve vzorku krevního séra lze provést různými metodami, jejichž ceny se mohou lišit. Pro výpočet nákladů v této diplomové práci byla použita částka, uvedená v ceníku placených služeb společnosti SYNLAB [40]. Cena za stanovení hladiny vankomycinu, plus připočtená částka za separaci séra, je po započtení DPH 548,55 Kč. Při stanovení před 4. dávkou vankomycinu a jednom kontrolním stanovení během 10denní léčby je konečná částka za stanovení terapeutické hladiny během léčby 1 097,10 Kč.

Náklady na léčbu infekce, kterou způsobuje MRSA, jsou ohodnoceny dle klasifikačního systému CZ-DRG [41]. Tento systém odráží průměrné náklady na průměrný hospitalizační případ ve všech nemocnicích v České republice. Na diagnózu A410 – Sepse, původce: Staphylococcus aureus, jsou vypočteny průměrné náklady 2 859 Kč. Pokud se k této hlavní diagnóze přidá vedlejší diagnóza N178 – Jiné akutní selhání ledvin, jsou průměrné náklady 4 266 Kč.

V tabulce 5.3 je shrnutí nákladů na pacienta léčeného vankomycinem za současného využití TDM. Tabulka je rozdělena dle změn v dávkování vankomycinu a zda vzniká či nevzniká nefrotoxicita. Tyto částky jsou dále využity v rozhodovacím stromě.

Tabulka 5.3: Náklady na pacienta léčeného vankomycinem s TDM

	Náklady [Kč]			
	Vzniká nefrotoxicita		Nevzniká nefrotoxicita	
	Supra-terapeutické dávkování	Sub-terapeutické / optimální dávkování	Supra-terapeutické dávkování	Sub-terapeutické / optimální dávkování
Vankomycin	6 102,18	7 782,11	6 102,18	7 782,11
Zdravotní sestra	26,52	26,52	26,52	26,52
Farmakolog	385,06	385,06	385,06	385,06
Stanovení vankomycinu	1 097,10	1 097,10	1 097,10	1 097,10
Léčba infekce	-	-	2 859,00	2 859,00
Léčba infekce + nefrotoxicity	4 266,00	4 266,00	-	-
Σ	**11 876,86**	**13 556,79**	**10 469,86**	**12 149,79**

5.1.2 Náklady na léčbu bez TDM

Náklady na léčbu vankomycinem bez využití terapeutického monitoringu zahrnují 3 položky: náklady na vankomycin, na léčbu infekce, kterou způsobuje MRSA a náklady na případnou nefrotoxicitu. Náklady na vankomycin byly vypočítány, stejně jako u léčby s TDM, z uvedené ceny za 500 mg. U pacienta bez monitoringu hladin léčiv je podáván standardním dávkováním 15-20 mg / kg každých 12 hodin. Pokud uvažujeme 70 kg pacienta, dávkuje se vankomycin cca 2 500 mg / 24 hod. Při léčbě trvající 8 dní, což je délka léčby vankomycinem bez TDM. Tento údaj je čerpán ze stejné studie jako délka léčby s TDM [11]. Náklady na léčivo jsou vypočteny na 5 811,60 Kč.

Léčba infekce, způsobená bakterií MRSA, je dle systému CZ-DRG ohodnocena na 2 859,00 Kč. Pokud se projeví nefrotoxicita, náklady se zvýší na 4 266,00 Kč [41]. V tabulce 5.4 je shrnutí nákladů na jednoho pacienta, léčeného vankomycinem bez terapeutického monitoringu. Tabulka je rozdělena dle toho, zda se projeví či neprojeví nefrotoxicita vankomycinu.

Tabulka 5.4: Náklady na pacienta léčeného vankomycinem bez TDM

	Náklady [Kč]	
	Vzniká nefrotoxicita	Nevzniká nefrotoxicita
Vankomycin	5 811,60	5 811,60
Léčba infekce	-	2 859,00
Léčba infekce + nefrotoxicity	4 266,00	-
Σ	**10 077,60**	**8 670,60**

5.2 Kvalita života

Hodnoty kvality života (utility) byly pro potřeby této diplomové práce čerpány z již uskutečněných zahraničních studií. Rozmezí hodnot se pohybuje mezi 0–1, kdy 0 znamená smrt, 1 je perfektní zdraví. Gorodecká I., et al. [42] určili vztahy mezi funkcí ledvin a kvalitou života. Závěrem je hodnota kvality života pro běžnou dospělou populaci 0,93, pacient s poškozením ledvin, konkrétně s hodnotou glomerulární filtrace 30–60 ml / min / 1,73 m^2, má hodnotu kvality života 0,67. Dochází tedy ke snížení o 0,26. Kvalitu života pacienta s infekcí způsobenou MRSA zjišťovali Matza, L. S. et al. [43]. S hodnotou 0,61 pro hlubokou infekci dochází ke snížení o 0,18 oproti stavu bez infekce. V této studii je dále uvedena kvalita života pro povrchovou infekci, která snižuje její hodnotu o 0,03 a hluboká infekce vyžadující operaci, která snižuje kvalitu života o 0,32. Tyto další dvě hodnoty jsou použity v senzitivní analýze níže.

V tabulce 5.5 jsou uvedeny výsledné hodnoty kvality života pacientů.

Tabulka 5.5: Kvalita života

	Infekce MRSA	**Nefrotoxicita**	**Infekce MRSA + nefrotoxicita**
Běžná dospělá populace	0,93	0,93	0,93
Úbytek kvality života	0,18	0,26	0,44
Výsledná kvalita života	**0,75**	**0,67**	**0,49**

QALY, potřebné pro sestavení rozhodovacího stromu, bylo získáno násobením zjištěné kvality života délkou setrvání v klinickém stavu s touto konkrétní hodnotou kvality života. Podle studie ZHANG, Y., et al. [11] léčba vankomycinem s TDM průměrně trvá 10 dní, bez TDM v průměru 8 dní. Průměrný interval projevení se nefrotoxicity je mezi 4. a 17. dnem léčby vankomycinem, jak zjistili Filippone, E. J. et al. [44], tedy 14 dní. V tabulce 5.6 je uveden přehled postupných změn kvality života (dle výše uvedené tabulky 5.5) a výsledné hodnoty QALY.

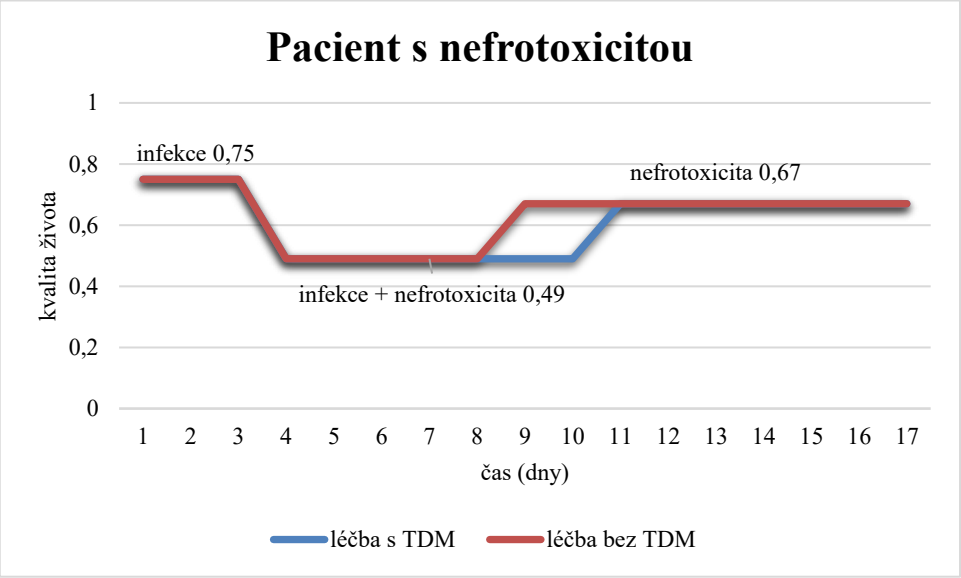
První dva sloupce se věnují pacientům, u kterých se během léčby vankomycinem projeví nefrotoxicita. První tři dny je uvedena hodnota 0,75, tedy kvalita života průměrné dospělé populace s infekcí způsobenou bakterií MRSA. Další hodnota 0,49 odpovídá pacientovi s infekcí a nefrotoxicitou. Počet dní s touto hodnotou kvality života se liší, zda je při léčbě využit monitoring hladiny vankomycinu. Pacient s TDM je léčen 10 dní, pacient bez TDM 8 dní. Po ukončení léčby infekce pokračují hodnoty kvality života 0,67, které odpovídají hodnotám pacienta s nefrotoxicitou, až do jejího vyléčení.

Druhé dva sloupce popisují pacienty, u kterých k poškození ledvinné funkce nedochází. První jsou uvedeny hodnoty 0,75, tedy kvalita života pacienta s infekcí. Po vyléčení infekce je počet dní doplněný do stejného počtu jako u pacientů, u kterých se projeví nefrotoxicita. Na tyto dny byla použita hodnota 0,93, tedy kvalita života běžné dospělé populace.

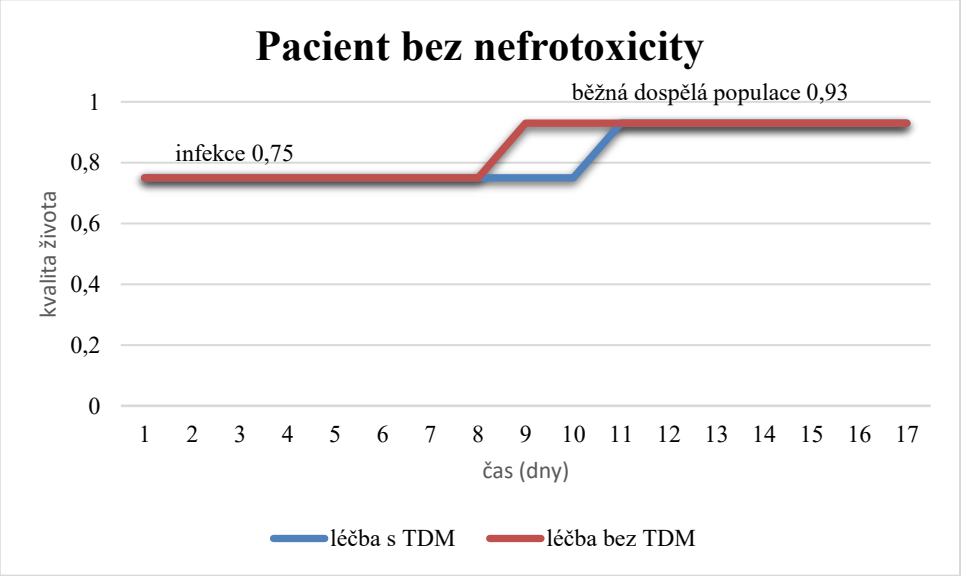
Výsledné QALY, uvedené v tabulce 5.6 a zobrazeno na obrázku 5.1 pro pacienta, u kterého vzniká nefrotoxicita jako následek léčby vankomycinem a na obrázku 5.2 pro pacienta, u kterého nefrotoxicita nevzniká, je výsledek znásobení hodnot kvality života počtem dní, strávených v tomto stavu.

Tabulka 5.6: Výsledné QALY

	QALY			
	Nefrotoxicita vzniká		Nefrotoxicita nevzniká	
Doba léčby	Léčba s TDM	Léčba bez TDM	Léčba s TDM	Léčba bez TDM
1. den	0,75	0,75	0,75	0,75
2. den	0,75	0,75	0,75	0,75
3. den	0,75	0,75	0,75	0,75
4. den	0,49	0,49	0,75	0,75
5. den	0,49	0,49	0,75	0,75
6. den	0,49	0,49	0,75	0,75
7. den	0,49	0,49	0,75	0,75
8. den	0,49	0,49	0,75	0,75
9. den	0,49	0,67	0,75	0,93
10. den	0,49	0,67	0,75	0,93
11. den	0,67	0,67	0,93	0,93
12. den	0,67	0,67	0,93	0,93
13. den	0,67	0,67	0,93	0,93
14. den	0,67	0,67	0,93	0,93
15. den	0,67	0,67	0,93	0,93
16. den	0,67	0,67	0,93	0,93
17. den	0,67	0,67	0,93	0,93
Výsledné QALY	**0,0284**	**0,0294**	**0,0384**	**0,0394**



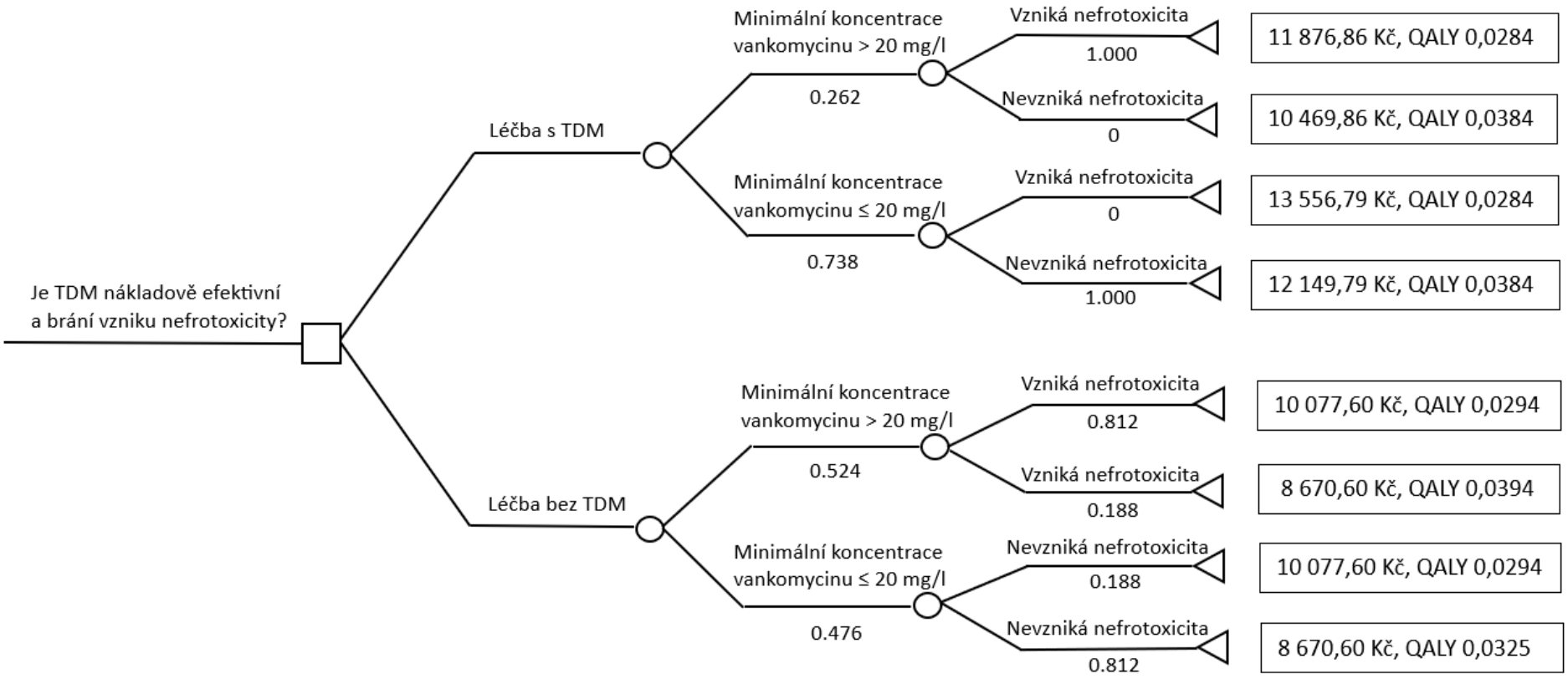
Obrázek 5.1: Kvalita života pacienta, u kterého vznikla nefrotoxicita, vlastní zpracování



Obrázek 5.2: Kvalita života pacienta, u kterého nevznikla nefrotoxicita, vlastní zpracování

5.3 Rozhodovací strom

Pro zodpovězení otázky, zda je TDM nákladově efektivní a zda brání vzniku nefrotoxicity, byl vytvořen model vstupů a výstupů, které lze reálně uplatnit v rozhodovacím procesu. Z rozhodovacího uzlu stromu vychází dvě základní větve: první větev pro léčbu pacienta s využitím terapeutického monitoringu, druhá znázorňuje léčbu bez monitorování. V situačním uzlu se každá větev dělí na další dvě, jedna znázorňuje naměřenou hladinu sérového vankomycinu vyšší než 20 mg / l, druhá pak hladinu stejnou a nižší, než je 20 mg / l. Pravděpodobnosti naměřené sérové koncentrace vankomycinu jsou čerpány z již provedené studie [11]. Větvě se dalšími situačními uzly dělí na stav, kdy nefrotoxicita vzniká a kdy nikoli. Tyto stavy jsou zakončeny terminálními uzly a přechod do daného stavu je opět dán pravděpodobnostmi. Zhotovený rozhodovací strom, s uvedenými náklady a QALY pro každý terminální uzel, je zobrazen na obrázku 5.1.



Obrázek 5.3: Rozhodovací strom nákladové efektivity TDM, vlastní zpracování, předloha dle [11]

5.4 Analýza nákladové efektivity

Na základě výše uvedeného rozhodovacího stromu (obrázek 5.1) byl proveden výpočet nákladové efektivity. Celkové náklady na léčbu infekce vankomycinem za současného využití TDM byly vyčísleny na 12 078,29 Kč při přínosu 0,0358 QALY. Náklady na léčbu bez TDM činí 9 395,17 Kč na jednoho pacienta s přínosem 0,0342 QALY. V tabulce 5.7 jsou spočítány inkrementální náklady a přínosy. Z výsledků, které jsou dále využity pro výpočet parametru ICER, vyplývá, že léčba za využití terapeutického monitoringu je o 2 683,12 Kč dražší, zároveň přináší o 0,0342 QALY více. Výsledek, kdy je nový léčebný přístup dražší a efektivnější, spadá dle *Incremental cost-effectiveness plane* na obrázku 4.2 do pravého horního rohu. U takového výsledku je nutné posoudit náklady na kvalitní rok života pacienta a rozhodnout tak o nákladové efektivitě.

Tabulka 5.7: Inkrementální náklady a přínosy

	Náklady [Kč]	**Efekt [QALY]**
Léčba s TDM	12 078,29	0,0358
Léčba bez TDM	9 395,17	0,0342
Δ	**2 683,12**	**0,0342**

Inkrementální poměr nákladové efektivity (ICER) byl vypočítán jako podíl rozdílu nákladů a efektu. Náklady na kvalitní rok života pacienta léčeného vankomycinem jsou vypočteny na 1 746 214,02 Kč.

$$ICER = \frac{C_1 - C_0}{E_1 - E_0} = \frac{2\,683{,}11}{0{,}0342} = 1\,746\,214{,}02\ Kč$$

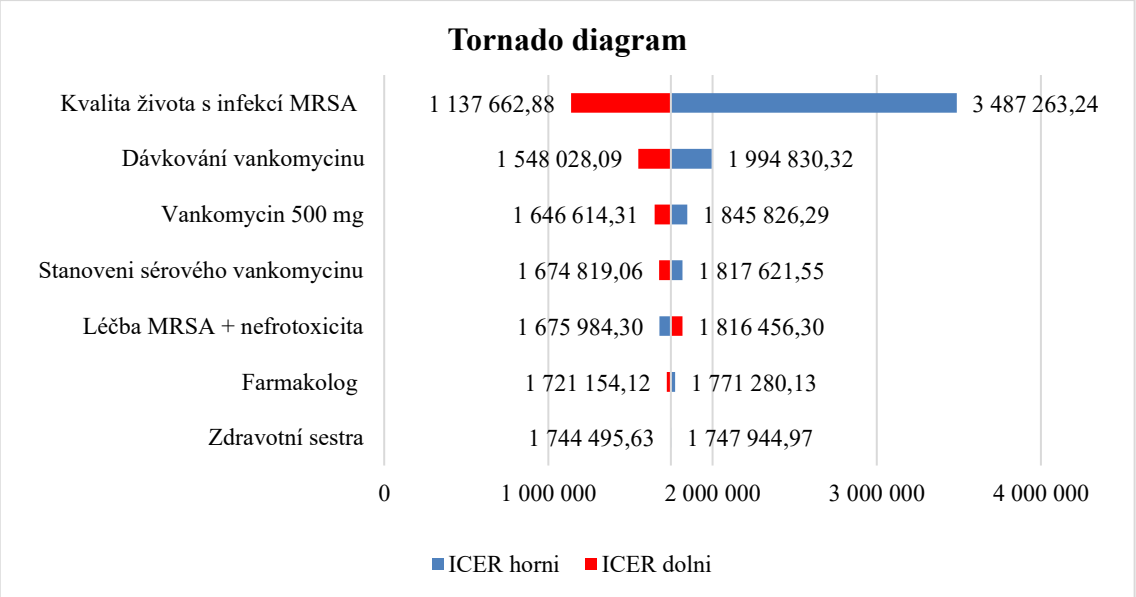
5.5 Citlivostní analýza

Jednocestná analýza citlivosti je využita pro zkoumání vlivu variací různých proměnných na výsledek nákladové efektivity. Mezi parametry, u kterých dochází k postupné změně, patří:

1. Kvalita života s infekcí způsobenou MRSA – tu zjišťovali Matza, L. S. et al. [43]. Pro citlivostní analýzu byly použity hodnoty snížení kvality života u povrchové infekce o 0,03, a u hluboké infekce spojené s operací kloubu o 0,32.

2. Dávkování vankomycinu +/- 500 mg – pokud dochází k úpravě dávkování pro pacienta, může se snížit / zvýšit i o více než 500 mg / 24 hod, než je uvažováno v základním výpočtu nákladové efektivity. V citlivostní analýze je uvažováno snížení / zvýšení o dalších 500 mg / 24 hod, tedy o 1000 mg / 24 hod z původní standardní dávky.
3. Cena za 500 mg balení vankomycinu +/- 10 %
4. Stanovení sérové koncentrace vankomycinu – pro stanovení hladiny sérového vankomycinu mohou být použity různé metody, které se cenově liší. Cena pro základní výpočet nákladové efektivity byla získána z ceníku společnosti SYNLAB [40]. Pro citlivostní analýzu byly upraveny náklady o +/- 10 %
5. Náklady na léčbu infekce způsobené baterií MRSA společně s léčenou nefrotoxicitou +/- 10 %
6. Náklady na farmakologa +/- 10 %
7. Náklady na zdravotní sestru +/- 10 %

Na obrázku 5.2 a v tabulce 5.8 můžeme vidět, že ze 7 vlivů citlivostní analýzy má pouze jediný parametr vliv snížit ICER pod hranici ochoty platit, kterou stanovil SÚKL, tedy 1,2 mil / 1 rok kvalitního života pacienta [33]. Tímto parametrem je kvalita života s infekcí způsobenou bakterií MRSA, která při hodnotě 0,03 snižuje ICER na 1 137 662,88 Kč za rok kvalitního života. Ostatní parametry stále udržují ICER nad touto hranicí.



Obrázek 5.4: Grafické znázornění citlivostní analýzy, vlastní zpracování

Tabulka 5.8: Citlivostní analýza

		Hodnoty měněného parametru			ICER [Kč]	
Měněný parametr	**Specifikace vlivu**	**Základní parametr**	**Dolní hranice**	**Horní hranice**	**Dolní hodnota**	**Horní hodnota**
Snížení kvality života MRSA	dle výsledků studie	0,18	0,03	0,32	1 137 662,88	3 487 263,24
Množství vankomycinu	+/- 500 mg	2 000/3 000mg /24 hod	1 500mg/ 24hod	3 500mg /24hod	1 548 028,09	1 994 830,32
Vankomycin 500 mg	+/- 10 %	145,29 Kč	130,76 Kč	159,82 Kč	1 646 614,31	1 845 826,29
Stanovení vankomycinu	+/- 10 %	1 097,10 Kč	987,39 Kč	1 206,81 Kč	1 674 819,06	1 817 621,55
Léčba MRSA + nefrotoxicita	+/- 10 %	4 266,00 Kč	3 839,40 Kč	4 692,60 Kč	1 816 456,30	1 675 984,30
Farmakolog	+/- 10 %	385,06 Kč	346,55 Kč	423,57 Kč	1 721 154,12	1 771 280,13
Zdravotní sestra	+/- 10 %	26,52 Kč	23,87 Kč	29,17 Kč	1 744 495,63	1 747 944,97

6 Diskuse

Cílem diplomové práce bylo zanalyzovat nákladovou efektivitu u pacientů léčených vankomycinem za současného použití terapeutického monitoringu hladin léčiv, v porovnání s léčbou bez monitoringu. Vankomycin je antibiotikum, indikované při infekcích způsobených gram pozitivními bakteriemi. Problémem při jeho užívání je nefrotoxicita jako nežádoucí účinek. Projeví se u 5–35 % pacientů užívajících toto antibiotikum a ve většině případů je reverzibilní. Toxické účinky vankomycinu nejsou časově závislé, tedy nezáleží na době léčby. Pro demonstraci nefrotoxicity je předpokladem jeho vysoká koncentrace v krevním séru, konkrétně vyšší než 20 mg / l [26]. Pro snížení nefrotoxicity však nestačí snížit dávku, příliš nízké dávkování by mohlo vést k nedostatečnému antibiotickému účinku. Doporučovaná sérová koncentrace vankomycinu je 15-20 mg / l, které lze dosáhnout a udržet ji na správné hladině právě pomocí TDM [10]. Monitoring není standardním procesem užívaným během léčby vankomycinem, je pouze doporučován. Jeho nákladovou efektivitu shrnuje tato diplomová práce.

Součástí teoretické části je, kromě teoretických základů TDM, přehled vypracovaných studií, zabývající se touto tématikou. Závěrem souhrnu těchto prací lze říci, že monitoring hladin léčiv je ve přínosem, co se týče klinické části. Náklady jsou v některých případech vyšší, což se dalo předpokládat. Důležitou inspirací pro tuto diplomovou práci byla prospektivní studie, kde Zhang, Y. et al. [11] řeší nefrotoxicitu spojenou s vankomycinem. Byly zde čerpány pravděpodobnosti pro přechod mezi klinickými stavy při tvorbě rozhodovacího stromu, a inspirací byla pro volbu započtených nákladů.

První část praktické části spočívala ve sběru dat pro vyhodnocení nákladové efektivity. Při uvažování sběru dat o nákladech ze zdravotnických zařízení, bylo po několika na sobě nezávislých konzultacích s klinickými farmakology rozhodnuto, že takovýmto sběrem dat by mohlo dojít ke zkreslení výsledku. Pokud je v jedné nemocnici léčba vankomycinem doprovázena terapeutickým monitoringem a v jiné nemocnici je pacient vankomycinem léčen bez monitoringu, lišily by se náklady nejen rozdílnými postupy, ale i společné náklady pro léčbu infekce by v různých zdravotnických zařízení byly odlišné. Příkladem je cena za léčivo, která může být v každém zdravotnickém zařízení jiná. Náklady na zdravotnický personál se také mohou lišit dle struktury, velikosti nebo z hlediska vlastnictví zdravotnického zařízení. V případě sběru dat v konkrétních zdravotnických zařízení by se tak měly změnit i cíle diplomové práce, výsledkem by bylo porovnání léčby *s* a *bez* terapeutického monitoringu v konkrétních nemocnicích. Jelikož se tato diplomová práce nezaměřuje na konkrétní

zařízení, jsou data o nákladech čerpána z veřejně dostupných informačních zdrojů, kterými jsou Státní ústav pro kontrolu léčiv, Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, a zveřejněné ceníky laboratoří pro zjištění cen za stanovení hladin vankomycinu. Náklady na léčbu pacienta, konkrétně na léčbu infekce způsobené MRSA a vankomycinem navozené akutní poškození ledvin, jsou započítány dle systému CZ-DRG, který odráží průměrné náklady na průměrný hospitalizační případ. Tyto náklady jsou získány a zpracovány statisticky ze všech nemocnic v České republice a nedojde tak k případnému zkreslení, jako kdyby byly čerpány náklady z konkrétního zdravotnického zařízení [41].

Náklady jsou rozděleny na léčbu *s* a *bez* TDM. Mezi náklady na léčbu s terapeutickým monitoringem jsou započteny:

- **Cena vankomycinu**, která je získána ze SÚKLu. Cena uvedena za 500 mg balení je 145,29 Kč [35]. Ta se poté násobí dle dávkování vankomycinu u konkrétního pacienta, jak je uvedeno v tabulce 5.1.
- **Náklady na zdravotnický personál**, konkrétně na zdravotní sestru a farmakologa. Doba potřebná pro vykonání práce personálu byla převzata z již provedené analýzy nákladové efektivity vankomycinu [38]. Na odběr biologického vzorku zdravotní sestrou a podání léčiva byla vyměřena časová dotace 5 min a náklady byly vypočteny na 13,26 Kč / 5 min, farmakolog má na kontrolu a interpretaci výsledků, farmakokinetické výpočty a následné vyhodnocení 40 min. Náklady na farmakologa byly vypočteny na 195,53 Kč / 40 min [39]. Náklady na personál jsou uvedeny v tabulce 5.2.
- **Cena stanovení** hladiny vankomycinu v krevním séru se liší dle použité analytické metody a dle konkrétní laboratoře. Pro analýzu nákladové efektivity byla použita cena uvedena pro stanovení společností SYNLAB, tedy 548,55 Kč [40].
- **Náklady na léčbu** infekce, kterou způsobuje MRSA, jsou čerpány z ÚZISu, dle systému CZ-DRG. Průměrné náklady na pacienta jsou vypočteny na 2 859,00 Kč [41].
- Stejně tak **náklady na léčbu** nefrotoxicity jsou čerpány z ÚZISu. Ta zvyšuje náklady o 1 407,00 Kč [41].

Náklady na zdravotnický personál a stanovení sérové koncentrace vankomycinu jsou pro výpočet nákladové efektivity znásobeny dvakrát, z důvodu jednoho stanovení před úpravou dávkování a jednoho kontrolního odběru během 10denní léčby.

Mezi náklady na léčbu vankomycinem bez TDM patří:

- **Náklady na vankomycin**, čerpané, stejně jako výše, ze SÚKLu a vypočtené dle standardního dávkování, u kterého se nepočítá s žádnou úpravou dávek. Standardní dávkou je 2 500 mg / 24 hod.
- **Náklady na léčbu** infekce MRSA, čerpané dle CZ-DRG systému

- **Náklady na** případnou vznikající **nefrotoxicitu** dle CZ-DRG systému

Výsledné hodnoty nákladů na léčbu vankomycinem s TDM jsou uvedeny v tabulce 5.3, na léčbu bez TDM v tabulce 5.4.

Vedle nákladů jsou pro analýzu potřeba hodnoty kvality života, které po znásobení dobou, strávenou v určitém klinickém stavu, dají hodnoty QALY. Kvalita života byla Gorodeckou I., et al. [42] vyjádřena u běžné dospělé populace hodnotou 0,93, ti též zjistili, že nefrotoxicita snižuje kvalitu života o 0,26. Matza, L. S. et al. [43] vyhodnotili, že infekce způsobená bakterií MRSA snižuje hodnotu kvality života o 0,18. V tabulce 5.6 jsou vypočteny hodnoty výsledných QALY.

Pro posouzení nákladové efektivity byl použit model rozhodovacího stromu, jehož pomocí byly vypočítány náklady a QALY pro každou z rozhodovacích větví. Strom se v rozhodovacím uzlu větví na léčbu s TDM a léčbu bez TDM, dále se větví dle naměřených hodnot sérového vankomycinu, poslední větvení probíhá dle toho, zda vzniká či nevzniká nefrotoxicita. Výsledný model můžeme vidět na obrázku 5.1.

V tabulce 5.7 jsou uvedeny inkrementální náklady a přínosy, ze kterých je patrné, že při srovnání standardního dávkování vankomycinu a dávkování s terapeutickým monitorováním a následnou úpravou dávky ze strany nákladů vychází lépe metoda standardního dávkování, TDM je na druhou stranu účinnější. ICER, jehož hodnota vychází 1 746 214,02 Kč, spadá dle *Incremental cost-effectiveness plane* na obrázku 3.2 do pravého horního kvadrantu, ve kterém vychází nová léčebná intervence dráž a účinněji. V tomto případě musí dojít k posouzení, zda sledovanou metodu léčby, tedy využití TDM, zařadit do klinické praxe či nikoliv. K tomuto rozhodnutí pomáhá hranice ochoty platit cenu, kterou stanovil SÚKL na hodnotě 1,2 mil / 1 rok kvalitního života [33].

Poslední částí je jednocestná citlivostní analýza, přehledně zpracovaná v tabulce 5.8. V ní je postupně variováno 6 parametrů:

- Kvalita života s infekcí způsobenou bakterií MRSA – zdrojem pro hodnoty kvality života u pacientů s infekcí způsobenou MRSA je analýza, kterou provedli Matza, L. S. et al. [43]. Povrchová infekce snižuje kvalitu života o hodnotu 0,03, hluboká infekce, která vyžaduje operaci, pak o 0,32.
- Úprava dávkování vankomycinu o +/- 500 mg / 24 hod.
- Cena za 500 mg balení vankomycinu +/- 10 %.
- Náklady na stanovení sérové koncentrace vankomycinu +/- 10 %.
- Léčba infekce způsobené MRSA společně s léčenou nefrotoxicitou +/- 10 %.
- Náklady na farmakologa +/- 10 %..
- Náklady na zdravotní sestru +/- 10 %

Největší vliv na výsledky analýzy měla změna kvality života s infekcí MRSA. Pokud povrchová infekce způsobí pokles hodnot pouze o 0,3, výsledný ICER

bude 1 137 662,88 Kč, což je hodnota pod mezí ochoty platit, kterou stanovil SÚKL. V tabulce 5.8 můžeme vidět, že snížení dávkování vankomycinu o 1 000 mg / 24 hod vede k hodnotě ICERu 1 548 028,09 Kč, což je hodnota pod mezí ochoty platit dle Světové zdravotnické organizace (World Health Organization, WHO) [45]. Ta doporučuje prahové hodnoty ve výši 1 až 3násobku hrubého domácího produktu (HDP) na pacienta. Při variaci dalších parametrů sice dochází ke změně, nikoliv však ke snížení ICERu pod mez ochoty platit ať už stanovenou SÚKLem, nebo WHO.

Při porovnání s výsledky z literární rešerše (tabulka 2.2) zjistíme, že jednotlivé analýzy a jejich výsledky se velmi liší, dle zvolené klinické oblastí a v ní i konkrétního léčiva, případně sledovaného onemocnění. Jelikož každá nemoc má své specifické náklady a každé léčivo se liší cenou, množstvím nebo délkou dávkování, nelze porovnávat přínosy TDM mezi různými oblastmi. Tato diplomová práce může být vzorem pro výpočet nákladové efektivity v různých klinických oblastech. Ukazuje možnosti výběru relevantních nákladů a využití hodnot kvality života z již provedených studií. Tento postup by mohl být inspirací pro aplikaci na další klinické oblasti, kde nákladová efektivita může přinést nejrůznější výsledky.

7 Závěr

V teoretické části diplomové práce byla představena podstata a využití TDM. Dle shrnutí v tabulce 2.2 monitoring přispívá k optimálnímu dávkování léčiva, snižuje míru výskytu nežádoucích účinků, napomáhá zlepšení kontroly epileptických záchvatů a přináší vyšší klinickou účinnost. Z nákladového hlediska je v některých studiích léčba s TDM levnější, v některých nákladnější. Tato práce se zabývá klinicko-ekonomickou analýzou léčby vankomycinem, antibiotikem užívaným na léčbu gram pozitivních infekcí, u kterého monitoring pomáhá předcházet akutnímu selhání ledvin. V českých podmínkách klinické praxe není nákladová efektivita monitoringu prozkoumána. K její další analýze by mohla pomoci tato diplomová práce.

Praktická část se věnovala sběru dat, modelování a analýze nákladové efektivity léčby vankomycinem s TDM. Komparátorem byla zvolena léčba vankomycinem bez terapeutického monitorování. Náklady na léčbu s monitorováním hladin byly vyčísleny na 12 078,29 Kč za pacienta, léčba bez monitoringu zahrnuje náklady 9 395,17 Kč. Inkrementální poměr nákladů je 2 683,12 Kč. Pro QALY, získané ze zahraničních studí, je vypočten inkrementální poměr 0,0015. Z hlediska nákladů dle výpočtů vychází lépe metoda standardního dávkování vankomycinu bez monitoringu, účinnější je léčba za současného využití TDM. Výsledkem analýzy nákladové efektivity, zkoumané z perspektivy poskytovatele zdravotní péče, je hodnota ICER 1 746 214,02 Kč. Tedy hodnota vysoko nad mezí ochoty platit, kterou stanovil SÚKL [33].

Jednocestnou analýzou citlivosti, při které bylo variováno 6 parametrů (kvalita života s infekcí způsobenou bakterií MRSA, úprava dávkování vankomycinu o +/- 500 mg / 24 hod, cena za 500 mg balení vankomycinu +/- 10 %, náklady na stanovení sérové koncentrace vankomycinu +/- 10 %, léčba infekce způsobené MRSA společně s léčenou nefrotoxicitou +/- 10 %, náklady na farmakologa +/- 10 % a náklady na zdravotní sestru +/- 10 %), bylo při změně kvality života s infekcí způsobenou MRSA z hodnoty rozdílu 0,18 na hodnotu 0,3, dosaženo hodnoty ICER 1 548 028,09 Kč, tedy pod mez ochoty platit, stanovenou WHO [45].

Seznam použité literatury

[1] Definitions of TDM & CT. *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* [online], 2013, [cit. 2021-6-24]. Dostupné z: https://www.iatdmct.org/about-us/about-association/about-definitions-tdm-ct.html

[2] STURKENBOOM, M. G. G., et al., Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs, *Clinical Pharmacokinetics*, [online], 2021, [cit. 23.06.2021]. Dostupné z: https://link.springer.com/article/10.1007/s40262-021-00997-0#Fig1

[3] CLARKE, W., DASGUPTA, A., *Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring: Special Populations*, Amsterdam: Elsevier, 2016, ISBN 978-0-12-802025-8.

[4] GROSS, A. S., Best practice in therapeutic drug monitoring. *National Center for Biotechnology Information* [online], 1998, [cit. 2021-5-19]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1873661/

[5] HEMPEL, Georg. *Methods of Therapeutic Drug Monitoring Including Pharmacogenetics*. 2.ed., Amsterdam: Elsevier, 2020, ISBN 978-0-444-64066-6.

[6] PAVLÍKOVÁ, L., a kol., Terapeutické monitorování léků pomocí elektromigračních metod, *Fakultní nemocnice Ostrava, Ústav klinické farmakologie*, [online], 2007, [cit. 2021-5-10]. Dostupné z: https://www.solen.cz/pdfs/far/2007/02/07.pdf

[7] WANG, Y., et al., *Outcomes and Nephrotoxicity Associated with Vancomycin Treatment in Patients 80 Years and Older*. *Clinical interventions in aging* vol. 16 1023-1035, [online] 2021, [cit. 2022-03-11]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8179733/#cit0002

[8] PAIS, G., M. et al., Vancomycin-Induced Kidney Injury: Animal Models of Toxicodynamics, Mechanisms of Injury, Human Translation, and Potential Strategies for Prevention*, Accp JOURNALS* [online], 2020, [cit. 2022-03-11]. Dostupné z: https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/phar.2388

[9] PATEL, S., et al. Vancomycin. *National Library of Medicine* [online]: StatPearls, 2021 [cit. 2022-03-14]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459263/

[10] Filippone, E., Kraft, W. and Farber, J., The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clin. Pharmacol. Ther*., [online], 2017, [cit. 2022-03-15]. Dostupné z: https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cpt.726

[11] ZHANG, Y., T. WANG et col., Therapeutic Drug Monitoring Coupled With Bayesian Forecasting Could Prevent Vancomycin-Associated Nephrotoxicity in Renal Insufficiency Patients: A Prospective Study and Pharmacoeconomic Analysis. *Therapeutic Drug Monitoring* [online]. 2020, [cit. 2021-11-23]. Dostupné z: https://journals.lww.com/drug-monitoring/Fulltext/2020/08000/Therapeutic_Drug_Monitoring_Coupled_With_Bayesian.13.aspx

[12] GUIDI, L., et col., Therapeutic Drug Monitoring is More Cost-Effective than a Clinically Based Approach in the Management of Loss of Response to Infliximab in Inflammatory Bowel Disease: An Observational Multicentre Study, *Journal of Crohn's and Colitis*, Volume 12, Issue 9, September 2018, Pages 1079–1088 [online], 2018, [cit. 16.06.2021]. Dostupné z: https://academic.oup.com/ecco-jcc/article/12/9/1079/5026188?login=true

[13] AHMED ABDELRAHIM, H. E., et col., Therapeutic Drug Monitoring of Gentamicin in Patients with Bronchopneumonia: Cost Considerations and Patient Outcomes. *National Center for Biotechnology Information* [online], 2012, [cit. 16.06.2021].
Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4261417/

[14] YE, Z. K., et col., Benefits of Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *National Center for Biotechnology Information* [online], 2013, [cit. 17.06.2021].
Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3799644/

[15] KIM., K., et col., Cost effectiveness of therapeutic drug monitoring for imatinib administration in chronic myeloid leukemia. *National Center for Biotechnology Information* [online], 2019, [cit. 16.06.2021].
Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6927594/

[16] RANE, C. T., et col. A pharmacoeconomic analysis of the impact of therapeutic drug monitoring in adult patients with generalized tonic-clonic epilepsy. *Br J Clin Pharmacol.* [online], Blackwell Science, 2001 [cit. 2021-6-26]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014520/

[17] DING Y., TAN, X., ZHANG, S., GUO Y., Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. *Brain Behav*. [online], 2019, [cit. 2021-6-26]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6625463/

[18] POSFAY-BARBE, K. M., et col., Immunosuppressant therapeutic drug monitoring and trough level stabilisation after paediatric liver or kidney transplantation. *Swiss Medical Weekly - Current issue* [online], 2019 [cit. 2021-6-26]. Dostupné z: https://smw.ch/article/doi/smw.2019.20156

[19] BRINKER, S., et col., Therapeutic Drug Monitoring Facilitates Blood Pressure Control in Resistant Hypertension. *HHS Author Manuscripts* [online], J Am Coll Cardiol., 2013 [cit. 2021-6-26]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374549/

[20] MOSCHNY, N., et col., Therapeutic Drug Monitoring of Second and Third-Generation Antipsychotic Drugs—Influence of Smoking Behavior and Inflammation on Pharmacokinetics. *Pharmaceuticals (Basel)* [online], Abdelwahab Omri, 2021 [cit. 2021-6-26]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8230242/

[21] PORUBÄN, T., B. KOŘÍSTKOVÁ, M. GRUNDMANN a I. KACÍŘOVÁ. Comparison of DOS and Windows version of the MwPharm – a pharmacokinetic software for PK/PD monitoring of digoxin. *KLINICKÁ FARMAKOLOGIE A FARMACIE* [online], 2020 [cit. 2022-03-20]. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2020/04/01.pdf

[22] I., KACIROVA, et col., A Case Report of Clonazepam Dependence: Utilization of Therapeutic Drug Monitoring During Withdrawal Period. *Medicine (Baltimore)* [online], 2016, [cit. 2021-6-26]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4782857/

[23] KACÍŘOVÁ, I. a M. GRUNDMANN. Terapeutické monitorování vankomycinu v rutinní klinické praxi. *Vnitřní lékařství* [online] Česká internistická společnost, 2014, [cit. 2021-09-20]. Dostupné z: https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2014/10/08.pdf

[24] KACÍŘOVÁ, I., M. GRUNDMANN, T. HERODESOVÁ a H. SUCHÁNKOVÁ. Terapeutické monitorování vankomycinu v klinické praxi. *Klinická farmakologie a farmacie* [online], 2016 [cit. 2021-09-24]. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2016/02/02.pdf

[25] O České společnost klinické farmakologie. *Česká společnost klinické farmakologie* [online], 2018 ČSKF [cit. 12.10.2021]. Dostupné z: http://www.klinfarm.cz/index.php?stranka=ospolecnosti

[26] Thomas P. Lodise, et al., Relationship between Initial Vancomycin Concentration-Time Profile and Nephrotoxicity among Hospitalized Patients, *Clinical Infectious Diseases,* [online], 2009 [cit. 2021-10-24]. Dostupné z: https://academic.oup.com/cid/article/49/4/507/379286

[27] TONIN, F., S. Principles of pharmacoeconomic analysis: the case of pharmacist-led interventions. *Pharmacy Practice* [online], 2021 [cit. 2021-11-02]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7939117/

[28] ŘÍHOVÁ, Barbora a kol., Základy farmakoekonomiky pro studenty Lékařské fakulty. [online], [cit. 2021-11-23]. Dostupné z: https://is.muni.cz/el/med/podzim2013/ZLFA0722p/um/44062063/Farmakoekonomika_do_ISu.pdf

[29] MATUŠEK, Zdeněk. *DRG SYSTÉM V ČR*. Olomouc, 2011. [cit. 2022-05-10] Diplomová práce. Univerzita Palackého v Olomouci, Fakulta zdravotnických věd

[30] KLIMEŠ, Jiří a kol. Doporučené postupy pro zdravotně-ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) [online], 2020 [cit. 2021-11-24]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Jan-Tuzil/publication/342305408_Doporucene_postupy_pro_zdravotne-_ekonomicka_hodnoceni_v_CR_Ceska_spolecnost_pro_farmakoekonomiku_a_hodnoceni_zdravotnickych_technologii_CFES_Pracovni_skupina_pro_tvorbu_doporucenych_postupu_CFES_kvet/links/5eeca1e592851ce9e7f0970f/Doporucene-postupy-pro-zdravotne-ekonomicka-hodnoceni-v-CR-Ceska-spolecnost-pro-farmakoekonomiku-a-hodnoceni-zdravotnickych-technologii-CFES-Pracovni-skupina-pro-tvorbu-doporucenych-postupu-CFES-kvet.pdf

[31] GOODMAN, Clifford. National Information Center on Health Services Research and Health Care Technology (NICHSR). *National Library of Medicine* [online], 2014 [cit. 2021-11-25]. Dostupné z: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/ta10101.html

[32] MUENNIG, Peter. *COST-EFFECTIVENESS ANALYSES IN HEALTH: A Practical Approach*. Second Edition. San Francisco: Jossey-Bass, 2008. ISBN 978-0-7879-9556-0

[33] Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity, *Státní ústav pro kontrolu léčiv*, Praha, 2022, 18 s, [cit. 2022-04-05]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/leciva/sp-cau-028

[34] NOVÁK, O., Využití citlivostních analýz v rámci hodnocení zdravotnické techniky, Praha, 2016, [cit. 2022-05-01], České vysoké učení technické v Praze, Fakulta biomedicínského inženýrství.

[35] VANCOMYCIN KABI: 500MG INF PLV CSL 1. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. Praha [cit. 2022-04-11]. Dostupné z: https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0156258&tab=prices

[36] Doporučený postup TDM: Vankomycin. *Fakultní nemocnice Královské Vinohrady* [online] [cit. 2022-04-11]. Dostupné z: https://www.fnkv.cz/lab/lp_uld/HVEZDADAJM.htm

[37] Van Der Heggen, T., Buyle, F.M., Claus, B. *et al.* Vancomycin dosing and therapeutic drug monitoring practices: guidelines versus real-life. *Int J Clin Pharm* [online] [cit. 2022-04-11]. Dostupné z: https://link.springer.com/article/10.1007/s11096-021-01266-7/tables/2

[38] DARKO, W. et al., Mississippi Mud No More: Cost-Effectiveness of Pharmacokinetic Dosage Adjustement of Vancomycin to Prevent Nephrotoxicity, *Accp JOURNALS* [online], 2003, [cit. 2022-03-11]. Dostupné z: https://accpjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1592/phco.23.5.643.32199?saml_referrer

[39] Průběžné výsledky statistických šetření o platech a mzdách v resortu zdravotnictví za období 2020 až 1. čtvrtletí 2021. *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha [cit. 2022-04-20]. Dostupné z: https://www.uzis.cz/index.php?pg=aktuality&aid=8514

[40] Ceník pro samoplátce. *SYNLAB* [online] [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: http://kalkulacka.synlab.cz/?fbclid=IwAR2D0T2D7EMYSIxFvOvyfXslypYRurS9fJ5IR5UmzaotCPIlEPRV2MYyNqM

[41] MKN-10 klasifikace. *ÚZIS ČR MUNI MED* [online]. Praha [cit. 2022-04-04]. Dostupné z: https://mkn10.uzis.cz/

[42] GORODETSKAYA, I. a et al. Health-related quality of life and estimates of utility in chronic kidney disease. *Kidney INTERNATIONAL* [online] 2005 [cit. 2022-04-15]. Dostupné z: https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)51188-5/fulltext?fbclid=IwAR1q5V4Ps4qsWSOME8LGimGYJLtsbJQ187eZcDC00_IDsFtPXd2R5g4u5gE#relatedArticles

[43] Matza, L. K., et al. Health state utilities associated with post-surgical Staphylococcus aureus infections. *The European Journal of Health Economics*. [online] 2019 [cit. 2022-04-17]. Dostupné z: https://www.researchgate.net/publication/331855407_Health_state_utilities_associated_with_post-surgical_Staphylococcus_aureus_infections

[44] Filippone, E J et al. The Nephrotoxicity of Vancomycin. *Clinical pharmacology and therapeutics* [online] 2017 [cit. 2022-04-17]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5579760/

[45] Woods, Beth et al. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* [online] 2016 [cit. 2022-04-17]. Dostupné z: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5193154/?fbclid=IwAR2SlaXT5AmiUKS-Lcue8Jxi7cPZfTUkR2-ZIRPCzMWVAW5I7kW3QYt5NVc