



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ

Katedra biomedicínské techniky

Využití propensity skóre pro potřeby HTA v ČR

Use of propensity score for HTA in the Czech Republic

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Jana Boháčová
Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Kladno, 2017

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2015/2016

Z a d á n í d i p l o m o v é p r á c e

Student: **Bc. Jana Boháčová**
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví
Téma: **Využití propensity skóre pro potřeby HTA v ČR**
Téma anglicky: Use of propensity score for HTA in the Czech Republic

Zásady pro vypracování:


Cílem práce je zhodnotit možnosti využití propensity skóre pro potřeby HTA a jejich praktické využití při výpočtech analýzy nákladové efektivity. Analyzujte současný stav využití propensity skóre ve světě a v ČR, v práci se pak zaměřte na vytváření vyvážených patientských souborů. Metodu propensity aplikujte na klinická data a následně tyto data využijte při výpočtu CEA. Porovnejte výsledné hodnoty CEA při a bez aplikace propensity skóre. Zhodnoťte využívání metod propensity skóre a vytvořte doporučení jejího využívání u metod HTA.

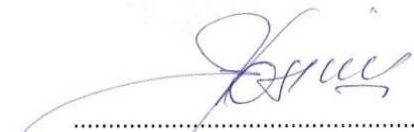
Seznam odborné literatury:

- [1] Brent, R.J., Cost-benefit Analysis and Health Care Evaluations, Edward Elgar Publishing. USA. , 2003, ISBN 1 84064 844 9
- [2] Clifford S. Goodman, Introduction to Health Technology Assessment, HTA 101, ed. 1.st, National Institute for Health, [Falls Church, Virginia, USA], 2004, [Revidováno 2011]
- [3] Austin, Peter C., An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studie, Multivariate behavioral research , ročník 46, číslo 3, 2011

Vedoucí: Ing. Vojtěch Kamenský

Zadání platné do: 20.08.2017


.....
vedoucí katedry / pracoviště


.....
děkan

V Kladně dne 01.12.2015

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Využití propensity skóre pro HTA v ČR“ 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 19. 5. 2017

.....

Bc. Jana Boháčová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala Ing. Vojtěchu Kamenskému za odborné vedení mé diplomové práce, za praktické rady při výpočtech a za čas strávený během konzultací.

Dále bych chtěla poděkovat Mgr. Veronice Bulkové, Ph.D. za spolupráci při sběru dat a za pomoc při studiu problematiky fibrilace síní.

ABSTRAKT

Využití propensity skóre pro HTA v ČR

Při stanovování klinických účinků pro účely hodnocení zdravotnických technologií jsou nejvýznamnější randomizované studie, které zajišťují, že klinický účinek není zatížen zkreslením a působením zavádějících faktorů. Tyto studie ale nemusí být vždy proveditelné, proto jsme nuceni při primárním sběru dat spoléhat i na jiné typy studií, u kterých ale může být klinický účinek zatížen působením zavádějících faktorů. Jednou z metod, pomocí které lze získat přesný odhad klinického účinku z nerandomizovaných studií, je analýza pomocí propensity skóre. Cílem práce bylo zhodnotit možnosti využití metody propensity skóre pro hodnocení zdravotnických technologií a jeho praktické využití při výpočtech analýzy nákladové efektivity.

Úvodní část práce poskytuje potřebný teoretický základ k pochopení metody propensity skóre. V praktické části je propensity skóre aplikováno na anonymizovaná retrospektivní data o pacientech s fibrilací síní a tato data jsou následně využita při výpočtu analýzy nákladové efektivity. Byly použity dvě metody aplikace propensity skóre, pomocí nichž byly získány dva vyvážené soubory – párování s nejbližším sousedem a párování pomocí měřítka. Výsledky získané z vyvážených datových souborů se významně nelišily od výsledků z původního celkového souboru, ale použití propensity skóre pomohlo získat přesnější odhad klinického účinku na základě dokázaného odstranění zkreslení z původních dat. Po konečném zhodnocení výsledků práce doporučuje využívání propensity skóre a to metodu párování pomocí měřítka, která poskytla získání nezkreslených dat využitelných při navazující aplikaci metod hodnocení zdravotnických technologií.

Klíčová slova: propensity skóre, nerandomizované klinické studie, zkreslení, hodnocení zdravotnických technologií, analýza nákladové efektivity.

ABSTRACT

Use of propensity score for HTA in the Czech Republic

When determining the clinical effects for the purpose of health technology assessment, the most important are randomized control trials which ensure that the clinical effect is not influenced by bias and confounding factors. But these studies are not always practicable and that is why we are forced to also rely on other types of studies during new primary data collection. However the clinical effect of other non-randomized studies can be influenced by confounding factors. One of the methods that can be used to get a precise estimate of a clinical effect from non-randomized clinical trials is an analysis carried through propensity score. The aim of the thesis was to assess the option of using the propensity score method for health technology assessment and its practical usage for calculating of the cost-effectiveness analysis.

The introductory part of the thesis provides a necessary theoretical background for understanding the propensity score method. In the practical part of the thesis, the propensity score is used for anonymous retrospective data of patients with atrial fibrillation and these data are then used for calculation of the cost-effectiveness analysis. Two methods of propensity score application were used and two balanced data sets were gained thanks to them – nearest neighbour matching and caliper matching. The results of the two balanced data sets were not significantly different from the results of the whole original data set but using propensity score helped to get a more precise estimate of the clinical effect on the basis of proved removal of bias from the original data. After the final evaluation of the results, the author of this thesis suggests using propensity score and the method of caliper matching which provided the data which were not influenced by bias and which could be used in the following application of the health technology assessment methods.

Key words: Propensity score, non-randomized clinical trials, bias, health technology assessment, cost-effectiveness analysis.

Obsah

Seznam použitých zkratk	9
Úvod	10
1 Současný stav problematiky	11
1.1 HTA	11
1.2 Typy epidemiologických studií	12
1.2.1 Intervenční studie	12
1.2.2 Observační studie	14
1.3 Pyramida důkazů	15
1.4 Klinické registry	16
1.5 Zkreslení a zavádějící faktor	17
1.5.1 Náhodná chyba	17
1.5.2 Zkreslení	17
1.5.3 Zavádějící faktor	18
1.6 Propensity skóre	20
1.6.1 Definice propensity skóre	20
1.6.2 Stanovení propensity skóre a jeho aplikace	21
1.6.3 Výhody a nevýhody propensity skóre	22
1.7 Analýza současného stavu využívání propensity skóre v ČR a ve světě	23
1.7.1 Využití metody propensity skóre ve světě	23
1.7.2 Využití metody propensity skóre v ČR	26
1.8 Fibrilace síní	27
1.8.1 Léčba fibrilace síní	28
2 Metody	30
2.1 Propensity skóre	30
2.1.1 Stanovení propensity skóre	30
2.1.2 Aplikace propensity skóre	31
2.1.3 Hodnocení modelu propensity skóre	34
2.1.4 Software	34
2.2 Nákladové hodnocení zdravotnických technologií	35
2.2.1 Kalkulace nákladů	35

2.2.2	Analýza nákladové efektivity	36
2.2.3	Senzitivní analýza.....	38
2.3	Shrnutí metod.....	38
3	Výsledky	39
3.1	Datový soubor	39
3.1.1	Metodika.....	40
3.2	Analýza původního datového souboru	41
3.3	Vyvažování datového souboru.....	42
3.3.1	Párování s nejbližším sousedem.....	43
3.3.2	Párování pomocí měřítka.....	44
3.4	Analýza vyvážených datových souborů	47
3.4.1	Srovnání vstupních proměnných původního a vyváženého souboru .	49
3.4.2	Srovnání statistické významnosti proměnných původního a vyváženého souboru	54
3.4.3	Standardizovaný rozdíl pro vyvážený a nevyvážený soubor	56
3.5	Klinický výstup.....	57
3.6	Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče	59
3.7	Analýza nákladové efektivity	61
3.8	Doporučení využívání propensity skóre pro HTA.....	63
4	Diskuze	65
	Závěr	70
	Seznam použité literatury	71
	Seznam tabulek	77
	Seznam obrázků a grafů.....	78
	Příloha A: doplňující grafy	79
	Příloha B: obsah přiloženého CD	81

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

Zkratka	Význam
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
EBM	Medicína založená na důkazech
RCT	Randomizovaná kontrolovaná studie
CEA	Analýza nákladové efektivity
FS	Fibrilace síní
PAF	Paroxysmální fibrilace síní
LSPAF	Dlouhodobě perzistující fibrilace síní
ICHS	Ischemická choroba srdeční
DM	Diabetes mellitus
CMP	Cévní mozková příhoda
TIA	Tranzitorní ischemická ataka
EF	Ejekční frakce
LK	Levá komora
LS	Levá síň
QALY	Roky života upravené vzhledem ke kvalitě

ÚVOD

Hodnocení zdravotnických technologií (Health Technology Assessment, HTA) poměřuje klinické účinky a náklady na dosažení těchto účinků. Pro stanovování klinických účinků jsou nejvýznamnější randomizované studie, které díky své základní organizaci zajišťují, že účinek léčby není zatížen ani zkreslením, ani působením zavádějících faktorů. Nicméně tyto studie nemusí být vždy proveditelné, nebo nejsou schopné z důvodu uměle vytvořeného experimentu zachytit skutečný stav zdravotní péče. Proto jsme nuceni spoléhat i na jiné typy studií, anebo přistoupíme ke sběru dat z klinických registrů či jiných databází, u kterých je ale nezbytné počítat s možností vlivu zkreslení, který je nutné potlačit. Jednou z metod, pomocí které lze získat přesný odhad klinického účinku z nerandomizovaných studií, je analýza pomocí propensity skóre [1].

Diplomová práce je zaměřena na možnosti vytváření vyváženého patientského souboru u nerandomizovaných studií právě pomocí propensity skóre. Nejprve je předložen potřebný teoretický základ, který obsahuje analýzu epidemiologických studií, blíže je objasněn pojem zkreslení a zavádějící faktor. Následně se teoretická část práce věnuje propensity skóre, kde jsou na základě analýzy současného stavu využívání této metody v ČR i ve světě vysvětleny jeho výhody, nevýhody a limitace. V praktické části práce je propensity skóre aplikováno při analýze datového souboru pacientů s fibrilací síní a získaná data jsou použita při výpočtu analýzy nákladové efektivity.

Hlavním cílem diplomové práce je zhodnotit možnosti využití metody propensity skóre pro HTA a jeho praktické využití při výpočtech analýzy nákladové efektivity. Pro splnění hlavního cíle byly stanoveny dílčí cíle: aplikovat propensity skóre na konkrétní klinická data, vypočítat analýzu nákladové efektivity na datech s aplikací propensity skóre i bez aplikace propensity skóre a zjistit vliv propensity skóre na výsledné hodnoty klinického účinku i analýzy nákladové efektivity. Na základě zjištěných účinků propensity skóre při výpočtech nákladových analýz bude vytvořeno doporučení jeho využívání u metod HTA.

1 SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

1.1 HTA

Hodnocení zdravotnických technologií, je souhrn metod, které porovnávají zejména klinický účinek a ekonomickou náročnost zdravotnických technologií a umožňují pak vybrat mezi nimi tu nejvýhodnější. Mezi technologie řadíme léky, lékařské přístroje, zdravotnické prostředky, diagnostické a terapeutické metody a opatření v oblasti klinické praxe, veřejného zdraví a organizace zdravotnictví. Podle mezinárodně přijímané definice je HTA systémové hodnocení vlastností, účinků a důsledků zdravotnických technologií. Pro určení vlastností, účinků nebo důsledků HTA syntetizuje zjištění ze zdravotnických výzkumů o efektivitě různých zdravotnických intervencí. HTA vychází ze základů Evidence-based medicine (EBM), neboli medicíny založené na důkazech [2, 3].

Podle definice Sacketta et al. [4] je EBM vědomé, zřetelné a soudné používání nejlepších současných důkazů při rozhodování o péči o jednotlivé pacienty. Podklady pro klinické rozhodování vycházejí z výsledků lékařského výzkumu, především z randomizovaných klinických studií. EBM je dnes považována za zlatý standard lékařské praxe a neměly by být používány postupy, které nebyly prokázány v kontrolovaných klinických studiích [5].

HTA poměřuje vzájemné klinické účinky, prokázané právě pomocí EBM, a náklady na jejich dosažení. Goodman [3] dělí metody HTA podle původu a charakteru použitých dat na tři skupiny:

1. Primární datové metody, které zahrnují sběr vlastních dat, může se jednat o randomizovanou klinickou studii nebo o sběr observačních dat.
2. Integrované (sekundární) metody zpracovávající již existující data, jedná se zejména o systematické rešerše a metaanalýzy.
3. Metody ekonomické analýzy, ve kterých společně s klinickými daty vyhledáváme i nákladová data a následně se zabýváme poměrem ceny a klinických výsledků.

HTA je velice závislé na údajích z klinických studií či publikovaných článků. Pro sběr primárních dat jsou nejvýznamnější randomizované studie, které jsou současně považovány za zlatý standard EBM. Je však nutné zvážit dostupnost a proveditelnost těchto studií. Naštěstí dnes tyto studie nepředstavují jediný zdroj získávání medicínských důkazů a spolehlivě nám mohou posloužit i data z dalších epidemiologických studií, jako jsou observační studie, nebo data z klinických registrů [3, 5].

1.2 Typy epidemiologických studií

Cílem epidemiologického výzkumu je zjistit, zda existuje vztah (asociace) mezi onemocněním a působením (expozicí) určité látky podezřelé jako původce chorobných projevů a zda je tento vztah příčinný [6]. Podle tradičního základního dělení rozlišujeme dvě široké skupiny epidemiologických studií – studie intervenční a studie observační [7].

1.2.1 Intervenční studie

Intervenční neboli experimentální studie ověřují vliv léčebného postupu (tzv. intervence) na frekvenci výskytu sledovaného zdravotního jevu. Podmínky průběhu studie jsou pod přímou kontrolou výzkumníků, kteří mohou přímo zasahovat do chodu studie, určují expozici a zajišťují rozdělení sledovaných osob do základní (experimentální skupiny) sestavené z exponovaných osob a kontrolní skupiny sestavené z neexponovaných osob. Podmínky realizace studie lze nastavit přesně podle potřeb výzkumu, takže dokážou poskytnout nejpřesnější informace [6, 7]. Intervenční studie jsou realizovány buď jako klinické studie nebo jako terénní kontrolované studie [8].

1.2.1.1 Terénní kontrolované studie

V terénních kontrolovaných studiích jsou velké skupiny osob ovlivňovány např. očkováním, administrativním zásahem či zvýšením fyzické aktivity. Cílem studií je vyhodnotit, zda tento postup či preventivní opatření může snížit riziko sledovaného onemocnění ve skupině osob, které vstupují do studie jako zdraví. Tyto studie mohou například testovat účinnost vakcín ve zdravé populaci [6, 7].

1.2.1.2 Klinické studie

Hlavním cílem klinické studie je poskytnutí podkladů pro konečné stanovisko o účinnosti určité látky. V základní podobě jde o porovnání dvou skupin pacientů. Jedna skupina je exponována studované intervenci, může být například léčena novým lékem, který má být otestován [7]. Tato skupina se nazývá experimentální nebo léčená. S druhou, kontrolní skupinou je nakládáno naprosto stejně jako s experimentální skupinou až na to, že studované intervenci vystavena není. Pacienti, u nichž nedochází k intervenci, mohou dostávat standardní léčbu nebo mohou dostávat placebo. Poté se u každého jednotlivce sleduje průběh onemocnění a porovnávají se rozdíly v průběhu nemoci mezi oběma skupinami. Kontrolní skupina má tedy význam pro posouzení, zda efekt studované léčby je větší než léčby standardní [6, 8].

1.2.1.3 Randomizace

Při rozdělování účastníků studie do skupin se běžně užívá procesu náhodného rozdělování, tzv. randomizace. Klíčovým problémem většiny studií totiž je, že zjištěná asociace může být důsledkem vlivu známých i neznámých faktorů, které mohou ovlivnit výsledek v experimentální i kontrolní skupině. Výhodou randomizovaných intervenčních studií je, že minimalizují tento vliv. Výhoda randomizace vyplývá ze základní organizace těchto studií – principu náhodného vytvoření dvou skupin studovaných osob. Vlastní organizace randomizace by měla zajistit, aby lékaři, kteří ošetřují pacienty, nerozhodovali o tom, kdo jakou léčbu dostane. Účelem je, aby každý účastník měl stejnou šanci na přidělení do kterékoli skupiny. Tyto skupiny jsou si navzájem podobné ve všech aspektech a jediným odlišným prvkem by měla být právě intervence [6, 8]. Předností randomizace je, že je splněn předpoklad náhodné distribuce vstupních ovlivňujících faktorů a přesný odhad vlivu léčby je získán přímým porovnáním dvou skupin studovaných osob [3]. Pokud studie neprovede náhodné přiřazení pacientů k jednotlivým typům léčby, mohou se různé charakteristiky obou skupin výrazně lišit, skupiny nejsou porovnatelné a je vysoce pravděpodobné, že výsledky jsou zatíženy zkreslením [8].

Účastníci studie mohou být vnímaví vůči znalosti, kdo dostává experimentální terapii a kdo je zařazen do kontrolní skupiny. Znalost expozičního stavu pak vede obvykle k systematickým změnám chování, které mohou ohrozit validitu studie. Výsledek studie pak může být ovlivněn subjektivními faktory, které jsou vyvolané hodnotitelem nebo sledovanými osobami. Jednoduchým prostředkem jak minimalizovat toto zkreslení je zaslepení studie. K zaslepení experimentu může dojít na několika úrovních. Pokud účastník studie neví, do jakého typu léčby je zařazen, jedná se o jednoduše zaslepenou studii. Jestliže nemá tuto informaci ani lékař, jedná se o dvojitě zaslepenou studii [6, 8].

1.2.1.4 Limitace intervenčních studií

Přestože intervenční studie přinášejí nejspolehlivější průkaz asociace, mají i své limitace. Jednou z nejzávažnějších limitací jsou etické problémy [6]. Z etických důvodů není možno v intervenční studii ověřovat léčebné postupy, u kterých lze předpokládat negativní účinek na lidské zdraví. Nelze někoho úmyslně vystavit působení virů či léčit horším preparátem, pokud je k dispozici preparát lepší. Před realizací intervenční studie musíme být přesvědčeni o účinnosti intervence. I když jsme o účinnosti studie přesvědčeni, může přinášet pro účastníky určitá rizika. Proto je nutné získat od všech účastníků informovaný souhlas se zařazením do studie. Další etický problém představuje použití placebo jako srovnávacího typu léčby. Při monitorování bezpečnosti studie může také dojít k předčasnému ukončení studie, v případě kdy jeden z typů léčby se ukáže jako výrazně efektivnější [7, 8]. V klinických a zvláště v terénních studiích

bývá nutno shromáždit velké množství vhodných subjektů, dostatečně dlouho je sledovat a získat potřebná data. K získání dostatečného množství subjektů jsou často nutné multicentrické studie, kdy výběr a sledování probíhá současně ve více centrech, případně státech. Takový postup je pochopitelně spojen s vysokými finančními i organizačními nároky [3, 8].

1.2.2 Observační studie

V observačních neboli pozorovacích studiích výzkumníci žádným způsobem nezasahují do chodu událostí, pouze zaznamenávají a statisticky analyzují pozorovaná zjištění. Observační studie můžeme dále rozdělit na deskriptivní a analytické. Deskriptivní studie popisují rozložení výskytu onemocnění v populaci. Velmi často slouží jako východisko pro vyjádření hypotéz, které hledají vysvětlení vlivu různých faktorů a ukazují na možné příčinné vztahy mezi těmito faktory a rozvojem nemoci. Představiteli těchto studií jsou kazuistická pozorování, série případů, studie korelační a studie průřezové. Analytické studie se pak zaměřují na ověřování hypotéz vyplývajících ze studií deskriptivních. Jsou zaměřeny na objektivní posouzení příčinných vztahů mezi expozicí určitému faktoru a následným onemocněním. Analytické studie se dále dělí na dva základní typy:

- studie případů a kontrol,
- studie kohortové.

Všechny analytické epidemiologické studie mají jedno společné a tím je nutnost vytvoření odpovídající jedné či více kontrolních skupin. Teprve tento předpoklad umožňuje statistické testování získaných údajů a objektivní posouzení sledovaných příčinných vztahů [6, 8].

1.2.2.1 Studie případů a kontrol

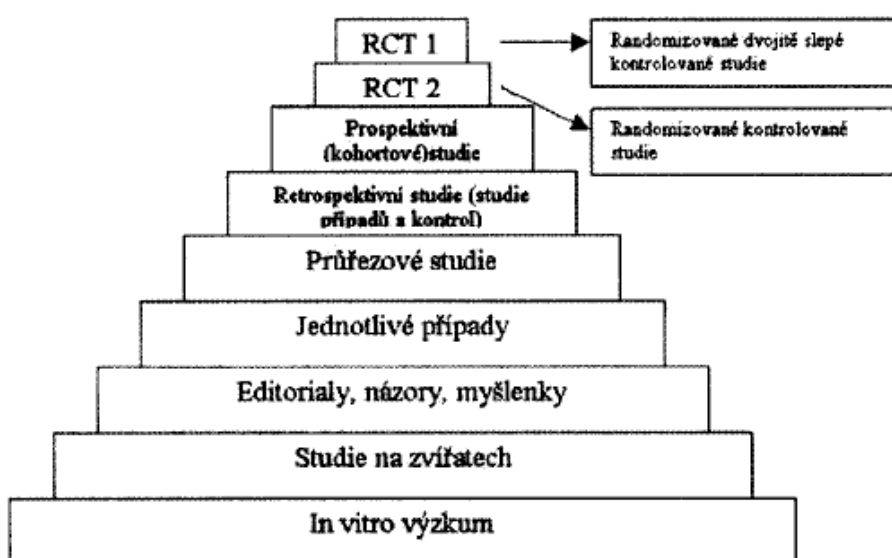
Základním principem studií případů a kontrol je porovnání četnosti expozice určitému faktoru (prevalence faktoru) ve dvou skupinách osob. Studie začíná identifikací případů, tj. jedinců se sledovanou nemocí. Tito jedinci jsou pak porovnáváni s jinou skupinou osob, které nevykazují danou nemoc, tzv. kontroly. Jednotlivé subjekty jsou do studie vybírány podle toho, zda u nich bylo či nebylo diagnostikováno sledované onemocnění a zpětně je pátráno po expozici určitému rizikovému faktoru. Pokud zjistíme, že expozice byla vyšší mezi případy, potenciální rizikový faktor může být skutečným rizikovým faktorem. Studie případů a kontrol jsou tedy vždy uspořádány retrospektivně [6, 7].

1.2.2.2 Kohortové studie

V kohortové studii je porovnávána incidence následku (nemocí, úmrtí) ve skupině exponovaných osob a kontrolní skupině neexponovaných osob. Skupiny jedinců, tzv. kohorty jsou definovány v závislosti na expozici potenciálně rizikového faktoru. Nejčastěji jsou určeny právě dvě kohorty, exponovaná a neexponovaná (kontrolní). V době začátku expozice jsou všechny sledované osoby zdravé, resp. nesmí trpět nemocí, o které se předpokládá, že je, či může být účinkem expozice. Kohorty jsou pak sledovány po určitou dobu, zpravidla minimálně několik let, a následně se hodnotí výskyt sledované nemoci. Typický je prospektivní přístup, ale za předpokladu dostupnosti a kvality dat, mohou být uspořádány i retrospektivně [6, 7].

1.3 Pyramida důkazů

EBM se snaží o hierarchickou kategorizaci důkazů, resp. informačních pramenů. Tato hierarchie důkazů se zobrazuje jako pyramida, která vystihuje důležitost daného pramene (*obrázek 1*). Typy studií, které jsou uvedeny výše, lze seřadit podle toho, jakou výpovědní hodnotu mají pro EBM a současně i pro HTA. Nejvýše v této pyramidě stojí intervenční studie, především randomizované zaslepené studie a randomizované kontrolované studie. Po nich následují observační studie – kohortové studie, které jsou ze všech observačních analytických studií obecně považovány za nejspolehlivější z hlediska průkazu hypotéz o etiologii nebo účinku rizikových faktorů, a studie případů a kontrol. V pyramidě důkazů pouze tyto první čtyři typy reprezentují skutečný klinický výzkum, ostatní jsou výsledkem zkušeností nebo experimentálního výzkumu prováděného na zvířecích modelech a in vitro výzkumu [5, 6].



Obrázek 1: Pyramida důkazů [5]

1.4 Klinické registry

Klinické registry jsou v současnosti považovány za další efektivní způsob, kterým lze zajistit sběr komplexních informací o pacientech tak, aby byla umožněna jejich pozdější snadná interpretace či statistická analýza. Lékaři mohou tímto způsobem sbírat data o pacientech s určitým typem onemocnění. Registr obsahuje údaje, jako jsou věk, pohlaví, anamnéza, typ onemocnění či poruchy, závažnost, typ a rozsah léčby a případné komplikace [9].

Účelem klinických registrů je:

- a) Sběr informací k hodnocení zdravotního stavu obyvatelstva a jeho vývoje, ke sledování incidence společensky závažných nemocí a jejich důsledků; zároveň slouží jako podklad pro hodnocení účelnosti diagnostických a léčebných postupů.
- b) Sledovat vývoj, příčiny a důsledky nejenom závažných onemocnění, a to včetně důsledků ekonomických.
- c) Získávání potřebných údajů pro statistická zpracování dat zaměřená zejména na analýzy zdravotního stavu obyvatel a kvalitu a využívání zdravotní péče s cílem zlepšovat zdraví populace [10].

Klinické registry mají mimo jiné za cíl zvýšit informovanost veřejnosti o výskytu nemoci, zjistit nedostatky ve zdravotnickém systému a předvídat potřeby do budoucna. Vyhodnocení těchto celonárodních údajů představuje další účinný postup, jak získat různé statisticky významné informace, např. o určitém léčebném postupu nebo o epidemiologii daného onemocnění [9].

Klinické registry mají samozřejmě vysokou informační hodnotu i pro HTA, ať už registry nákladné péče pro konkrétní léčivý přípravek nebo registry zaměřené na sledovanou diagnózu. V obou případech se může jednat o prospektivní nebo retrospektivní sběr dat. Data v registrech jsou před hodnocením validována, jejich kvalita je tedy vysoká a naprosto zásadní výhodou registrů je reálná populace pacientů v nich hodnocená. Analýzy dat registrů tak poskytují obraz výsledků léčby v každodenní klinické praxi a přiřazením nákladů můžeme získat využitelná data pro hodnocení pomocí nákladových analýz [11].

Nicméně jak observační studie, tak data z klinických registrů, mohou ve výsledku nesprávně odrážet reálnou situaci v důsledku zkreslení či zavádějícího faktoru. Tuto problematiku blíže objasní následující kapitola.

1.5 Zkreslení a zavádějící faktor

Jak bylo zmíněno výše, cílem epidemiologických studií je zjistit pravdivý obraz o vztahu mezi expozicí a následkem. Výsledky studie mohou odrážet skutečný efekt expozice na rozvoj nemoci, nicméně je také možné, že získané výsledky mohou mít alternativní vysvětlení. Jelikož předmětem výzkumu jsou živé osoby, které vykazují obrovskou biologickou variabilitu, je potřeba se velmi důkladně zabývat otázkou, zda zjištěné vztahy odrážejí realitu a zda nemohou mít nějaké alternativní vysvětlení. Výsledek epidemiologické studie může být ovlivněn a alternativně vysvětlen působením tří faktorů:

1. náhodnou chybou,
2. zkreslením (systematickou chybou),
3. zavádějícím faktorem.

Pokud chceme získat důkaz pro rozhodnutí v rámci EBM či HTA na základě epidemiologických studií, musíme vždy posoudit možný vliv těchto tří faktorů, které mohou výrazně ovlivnit výsledek studie [6, 7].

1.5.1 Náhodná chyba

Působení náhodné chyby v epidemiologické studii úzce souvisí s velikostí vzorku, se kterým studie pracuje. Velikost vzorku přímo ovlivňuje roli náhody – čím je vzorek větší, tím menší je náhoda a čím menší je vzorek, tím spíše je potřeba počítat s náhodou. Ale ani nadměrně zvolený vzorek není optimálním řešením, protože zde hrají významnou roli faktory etické, ekonomické a provozní [6]. Odhad velikosti náhodné chyby a její začlenění do výpočtu umožňuje statistická teorie. Omezováním náhodné chyby se zvyšuje přesnost studie. Nicméně náhodu nelze vyloučit nikdy a výsledek každé studie, ať již jde o prokázané riziko v analytické studii nebo efekt léčby testovaný v klinické studii, je nutno považovat pouze za nejlepší možný odhad skutečného stavu [7].

1.5.2 Zkreslení

Zkreslení (bias) je obecně definováno jako jakákoli systematická chyba, která vznikne při sběru dat, jejich kontrole, analýze, interpretaci nebo publikaci a která vede k závěrům odlišným od skutečnosti. Z uvedené definice vyplývá, že systematická chyba se může vyskytnout v jakékoli fázi epidemiologického výzkumu. Na základně těchto systematických chyb rozlišujeme několik základních typů zkreslení. Pro praxi jsou nejdůležitější dvě skupiny: výběrové zkreslení a informační zkreslení [6, 7].

1.5.2.1 Výběrové zkreslení

K výběrovému zkreslení dochází při výběru subjektů do studie v případě, že se charakteristiky osob zahrnutých do studie podstatně liší od charakteristik cílové populace. Příkladem tohoto zkreslení může být zařazení dobrovolníků do studie. Ať už je jejich motivací dobrý, resp. špatný zdravotní stav nebo ekonomický prospěch, velmi pravděpodobně se budou lišit z pohledu zdraví, doprovodných faktorů i expozice. Z hlediska studované asociace tedy nepředstavují průměrnou populaci [7].

Častěji se však s výběrovým zkreslením můžeme setkat ve studiích případů a kontrol, pokud je výběr kontrol založen na jiných kritériích než výběr případů. Zařazení jedinců do skupin je ovlivněno znalostí expozičního stavu nebo znalostí zdravotního stavu vybíraných osob. V důsledku toho pak nelze zajistit srovnatelnost skupin, protože kontrolní skupina nereprezentuje populaci, ze které pocházejí případy. V kohortových studiích k tomuto zkreslení dochází, pokud jsou jedinci exponovaných a kontrolních skupin vybrány opět z odlišných populací. Nebo se například může stát, že do kontrolní skupiny je zařazen jedinec, který má zkoumané onemocnění, ale to nebylo ještě rozpoznáno [7].

1.5.2.2 Informační zkreslení

Informační zkreslení nastává při nepřesném sběru informací od zařazených subjektů. Zkreslení může být způsobeno buď vyšetřovatelem, tedy osobou sbírající a hodnotící data, nebo vyšetřovanou osobou, která poskytne chybné či neúplné informace. V jiném případě může informační zkreslení vzniknout při použití nestandardizovaných technik vyšetření, například při odlišném nastavení přístrojů [6].

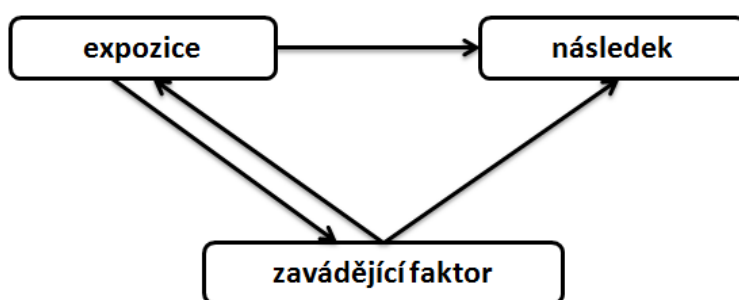
Zkreslení je významný metodologický problém, se kterým je nutno počítat prakticky v každé studii. Je třeba předem uvážit všechny možné alternativy zkreslení již při přípravě studie a pokusit se jim vyhnout. Ne vždy je to ale možné a v takovém případě je nutné systematické chyby po ukončení studie alespoň částečně korigovat použitím některých statistických metod [6].

1.5.3 Zavádějící faktor

Třetím alternativním vysvětlením získaného vztahu mezi expozicí a následkem může být zavádějící faktor. Jelikož v observačních studiích neprovádíme přiřazení jedinců k jednotlivým skupinám expozice náhodně, dochází k velkým odlišnostem mezi skupinami a nelze zaručit, aby se srovnávané skupiny lišily pouze ve sledovaném faktoru, tedy expozici. Právě rozdílné rozdělení a působení dalších faktorů, které souvisejí s expozicí i s následkem, způsobuje jev zvaný zavádějící faktor. V důsledku zavádějícího faktoru mohou ukazatele asociace vypovídat nepřesně o zkoumaných vztazích. Vliv zavádějícího faktoru se projevuje zejména, je-li jeho distribuce ve

srovnávaných skupinách odlišná [7]. Výsledkem působení zavádějícího faktoru může pak být jak oslabení, tak nadhodnocení pozorované asociace [12].

Příkladem působení zavádějícího faktoru může být situace, kde expozicí je nízká fyzická aktivita a následkem srdeční koronární nemoc. Zavádějícím faktorem v této situaci je věk, který je nezávisle spojen s expozicí i s následkem. Mladí lidé mají obvykle vyšší fyzickou aktivitu a nižší riziko vzniku koronární nemoci srdeční než starší lidé. Pokud v tomto případě nejsou oba sledované soubory, exponovaný i neexponovaný, stejně věkově rozloženy, může zavádějící faktor věku ovlivnit výsledek studie [13]. Schéma vlivu zavádějícího faktoru je zobrazeno na *obrázku 2*.



Obrázek 2: Schéma vlivu zavádějícího faktoru [6]

Zavádějících faktorů se však může uplatnit i více najednou. Příkladem je observační studie ověřující vztah výskytu křečových žil a srdeční koronární nemoci, ve které byla prokázána pozitivní asociace. Mohl se však uplatnit vliv několika zavádějících faktorů, například věku (starší osoby mají častěji křečové žíly), kouření, obezity, diabetu nebo vyššího krevního tlaku a vlivu dalších známých rizikových faktorů pro vznik srdeční koronární nemoci. Výsledek pak záleží na rozložení těchto faktorů ve sledovaných souborech [6].

Vliv zavádějících faktorů lze potlačit jednak při plánování studie, kdy jde pouze o preventivní opatření, a jednak v průběhu statistického zpracování. Vhodnou metodou, jak vyloučit vliv zavádějícího faktoru při plánování studie, je randomizace nebo restrikce [7]. Pokud je kontrola vlivu zavádějících faktorů během plánování studie nemožná nebo nedostatečná, přichází na řadu vhodné statistické postupy, které vliv zavádějících faktorů sníží nebo vyloučí [12]. Jednou z těchto metod pro odstranění vlivu zavádějících faktorů je tzv. propensity skóre [1].

1.6 Propensity skóre

Přestože randomizované klinické studie patří mezi nejvýznamnější zdroje pro EBM a HTA, nemusí být vždy schopny zachytit celou šíři reality. Jak již bylo zmíněno, randomizovaný experiment je uměle vytvořený a jeho podmínky jsou nastaveny přesně podle potřeb výzkumu. To má za následek, že jeho výsledky nemusí být použitelné pro reálné životní situace. Navíc jak již bylo řečeno, existuje celá řada skutečností, jako jsou etické nebo finanční limitace, které omezují provedení randomizovaných studií. Naproti tomu observační studie jsou méně nákladné, navíc subjekty zařazené do studie jsou reprezentativní pro běžnou populaci, takže studie dokáže lépe zachytit stav skutečné reality [3].

V současnosti se observační studie stále častěji objevují v lékařském výzkumu a vědci mají rostoucí zájem využívat tyto studie k odhadu léčebného účinku. Ovšem nevýhodou observačních studií je, že není provedeno náhodné přiřazení jedinců k jednotlivým skupinám expozice a nezkraslený odhad léčebného účinku nemůžeme obdržet přímým porovnáním dvou skupin jedinců, jako je tomu u randomizovaných studií. Jednotlivé skupiny subjektů se vždy liší ve svých charakteristikách, proto jsou výsledky zatíženy zavádějícím faktorem. Pro kontrolu zavádějícího faktoru v průběhu zpracování observační studie jsou voleny statistické metody, především regresní analýza. V poslední době však roste zájem o metody založené na propensity skóre, které dokážou spolehlivě snížit nebo odstranit tento zavádějící faktor [1].

1.6.1 Definice propensity skóre

Podle definice Rosenbauma a Rubina [14] je propensity skóre pravděpodobnost zařazení pacienta do určité léčby (expozice) na základě pozorovaných proměnných:

$$e = P(Z = 1|X). \quad 1.1$$

V této rovnici jsou vždy určitému pacientovi, pro kterého je propensity skóre určováno, přiřazeny pozorované proměnné $X_1, X_2 \dots X_n$, tedy jeho charakteristiky (např. věk, pohlaví, komorbidity), a ukazatel léčebné skupiny Z , kdy $Z=1$ v případě, že je pacient léčen a $Z=0$ v případě, že je pacient v kontrolní skupině [15].

Pokud bychom propensity skóre použili v randomizovaném experimentu, pro každého účastníka studie by bylo propensity skóre rovno 0,50. To proto, že každý subjekt má před randomizací 50% pravděpodobnost být přiřazen do léčené nebo kontrolní skupiny. Pokud určíme propensity skóre pro subjekty účastníci se observační studie, získáme celou škálu hodnot od 0 do 1, které vyjadřují pravděpodobnost pacientů, že budou léčeni na základě jejich vlastností. Nyní pokud léčení a kontrolní pacienti mají stejné nebo podobné propensity skóre, mají i stejné rozdělení pozorovaných proměnných [1]. Pomocí propensity skóre jsme schopni obdržet takové skupiny

pacientů, ve kterých jsou rovnoměrně rozloženy pozorované proměnné. Získáme tzv. kvazi-randomizovaný experiment, ve kterém je možné si představit, že dva pacienti se stejným propensity skóre byli náhodně přiřazeni do léčené či kontrolní skupiny a dochází tak u nich ke kontrole vlivu zkreslení a zavádějícího faktoru [16].

1.6.2 Stanovení propensity skóre a jeho aplikace

Cílem analýzy pomocí propensity skóre je identifikovat pacienty se stejnou pravděpodobností obdržení léčby. Před tím, než dojde ke stanovení hodnot propensity skóre pro jednotlivé pacienty, je třeba určit, které proměnné jsou klinicky významné a je třeba je zahrnout do výpočtu. Následně je možné přistoupit k dalšímu kroku a to k získání hodnot propensity skóre.

V praxi se propensity skóre nejčastěji stanovuje pomocí logistické regrese. Cílem regresních metod je najít vztah mezi závislou proměnnou a skupinou nezávislých proměnných. Pomocí logistické regrese můžeme odhadnout pravděpodobnost nějaké jevu (závislé proměnné) na základě určitých známých skutečnosti (nezávislé proměnných), které mohou ovlivnit výskyt daného jevu [17]. Logistická regrese je vhodná pro stanovení pravděpodobnosti, protože je matematicky omezena pro vytvoření pravděpodobností v rozmezí od 0 do 1. Kromě toho, většina výzkumníků je s touto metodou obeznámena a považuje ji za dobře pochopitelnou. Nicméně existují další možnosti odhadu propensity skóre jako jsou neurální sítě nebo klasifikační a rozhodovací stromy (CART). Tyto metody však nejsou tak široce využívány jako logistická regrese, protože jsou mnohem složitější a méně pochopitelné pro ty, kteří nemají potřebné statistické znalosti [18].

Posledním krokem analýzy pomocí propensity skóre je jeho aplikace na konkrétní patientský soubor. D'Agostino [16] popisuje tři různé metody, které pracují s propensity skóre:

1. párování (matching),
2. stratifikace (stratification),
3. regresní adjustování (regression adjustment).

Všechny tyto metody vypočítávají propensity skóre stejně, ale aplikují ho odlišně. Cílem všech tří metod je však vytvoření vyváženého souboru pacientů a odstranění zkreslení zavádějícího faktoru v observačních studiích. Nejčastěji je však v praxi využívána metoda párování.

1.6.3 Výhody a nevýhody propensity skóre

Propensity skóre nabízí způsob jak získat nezaujatý odhad léčebného účinku z observačních studií. Hlavní výhodou je, že touto metodou jsou všechny vstupní proměnné, tedy odlišné charakteristiky pacientů, které způsobují zkreslení, shrnuty do jednoho čísla, podle kterého mohou být pacienti velmi jednoduše porovnání [19]. Mnoho observačních studií totiž obsahuje relativně malou skupinu pacientů, kteří obdrželi léčbu a velkou skupinu kontrolních pacientů. Často se tito kontrolní pacienti značně liší ve svých charakteristikách od exponovaných pacientů. Za pomoci propensity skóre mohou být kontrolní pacienti přiřazeni k exponovaným a je vytvořen vyvážený soubor pacientů, který se blíží souboru pacientů v randomizované studii, kde je náhodná distribuce vstupních zavádějících faktorů. Následné porovnání těchto souborů pacientů vede k obdržení přesnějšího odhadu léčebného účinku [20].

Nevýhodou analýzy pomocí propensity skóre je, že ne ke všem pacientům v léčené skupině je vždy nalezen odpovídající pacient z kontrolní skupiny pacientů. To může způsobit značný úbytek pacientů, protože někteří pacienti jsou vyřazeni z datového souboru.

Abychom obdrželi nezaujatý odhad propensity skóre, je třeba do výpočtu zahrnout všechny klinicky relevantní proměnné. Nevýhodou je, že pokud do výpočtu zahrneme např. pouze výhodně zvolitelné proměnné (věk, pohlaví), tak ostatní nepozorované proměnné nejsou v obou skupinách subjektů vyváženy a výsledek může ovlivnit zkreslení z těchto nepozorovaných proměnných. V současnosti neexistuje žádný standard pro určení, jaké proměnné mají být započítány do modelu propensity skóre. Výběr proměnných je tedy založený na empirických důkazech a zkušenostech [21]. Souhrnně výhody a nevýhody propensity skóre ukazuje *tabulka 1*.

Tabulka 1: Výhody a nevýhody propensity skóre [vlastní zdroj]

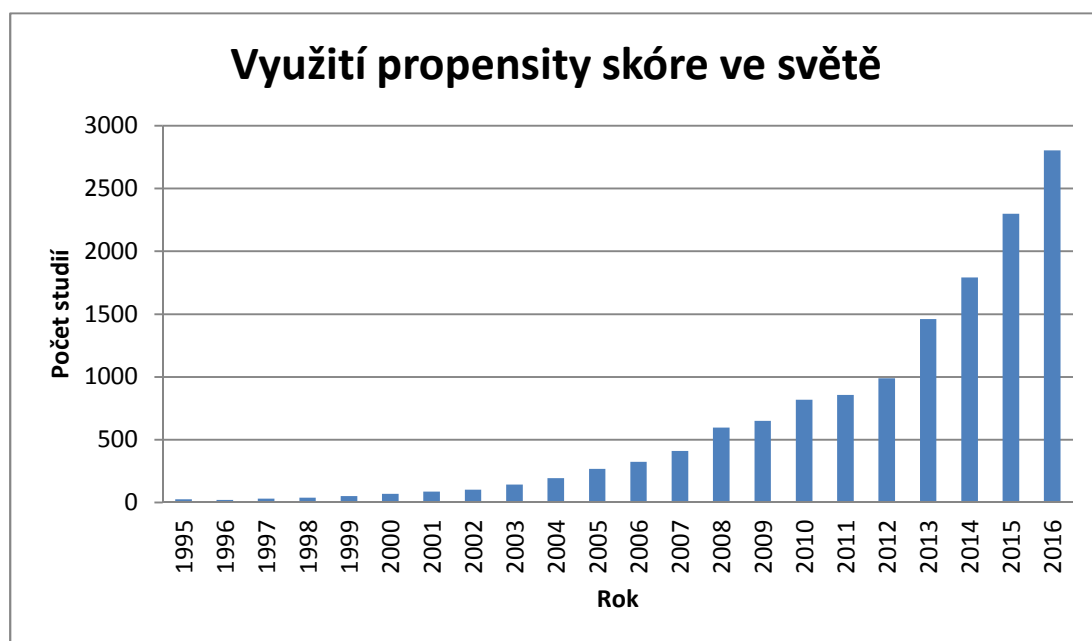
VÝHODY PROSPENSITY SKÓRE	NEVÝHODY PROSPENSITY SKÓRE
Eliminuje vliv zkreslení a zavádějícího faktoru	Vyžaduje velký soubor pacientů
Zpřesňuje odhad léčebného účinku	Někteří pacienti vyřazeni ze souboru
Vytváří vyvážený soubor pacientů	Nepozorované proměnné mohou ovlivnit výsledek

1.7 Analýza současného stavu využívání propensity skóre v ČR a ve světě

Tato kapitola popisuje, jak je v současné době využívána metoda propensity skóre ve světě a jaký je stav v České republice. Současný stav využívání metody vychází z nalezených studií, které aplikují propensity skóre k odstranění zkreslení a zavádějících faktorů.

1.7.1 Využití metody propensity skóre ve světě

Při řešení současného stavu využívání metody propensity skóre ve světě byly přes elektronické informační zdroje vyhledány studie, ve kterých byla metoda použita. K dispozici byla brána elektronických informačních zdrojů, která poskytuje elektronický přístup ke studiím z různých databází. Vybrána byla databáze „Web of science“, která obsahuje články z různých odvětví jako je medicína, přírodní vědy, technické vědy, sociální a humanitní vědy. Jako klíčové slovo bylo zvoleno propensity score a celkem bylo nalezeno 14 103 studií. Následující *graf 1* ukazuje, v jakých letech byly studie vydány, a to od roku 1995 do roku 2016.



Graf 1: Využití propensity skóre v letech [vlastní zdroj]

Z grafu je viditelný narůstající počet studií, které využily metodu propensity skóre. V roce 1995 tuto metodu využilo 26 studií a v roce 2016 se tento počet vyšplhal na 2 802 studií. Ovšem je nutné vzít v úvahu, že nalezeny byly i přehledové studie, které metodu propensity skóre pouze představují či vysvětlují její možnosti využití nebo poskytují příklad analýzy simulovaných dat. Hlavní skupinu nalezených studií však tvoří nerandomizované studie, jejichž cílem je získat odhad relevantních klinických účinků. Při analýze studií bylo zjištěno, že metoda propensity skóre se postupně

rozšířila napříč celým spektrem lékařských studií. Metoda nachází uplatnění v medicínských aplikacích v situacích, kdy porovnáváme výsledky nejčastěji dvou léčebných postupů.

Tabulka 2: Přehled vybraných zahraničních studií [22-26]

Název	Soubor pacientů	Použitá metoda	Výsledný soubor pacientů	Výstup
Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma [22]	222 - laparoskopická resekce, 146 - otevřená resekce	Propensity score matching (párování)	88 - laparoskopická resekce, 88 - otevřená resekce	Laparoskopie má kratší dobu hospitalizace a nižší pooperační morbiditu než otevřená resekce
Propensity Score Matching Analysis of Mechanical Versus Bioprosthetic Tricuspid Valve Replacements [23]	121 - mechanická srdeční chlopeň, 103 - bioprotéza	Propensity score matching (párování)	66 - mechanická srdeční chlopeň, 66 - bioprotéza	Tromboembolie a krvácení nižší u mechanické chlopně, mortalita a pooperační komplikace srovnatelné mezi oběma skupinami
Outcome after open and endovascular repairs of abdominal aortic aneurysms in matched cohorts [24]	641 - chirurgická léčba výdutě břišní aorty, 893 - endovaskulární léčba	Propensity score matching (párování)	558 - chirurgická léčba, 558 - endovaskulární léčba	Časná mortalita nízká pro obě skupiny, méně časté komplikace u endovaskulární léčby
Impact of Hypertension on 5-Year Clinical Outcomes in Patients with Significant Coronary Artery Spasm [25]	1860 pacientů s normotenzí, 1489 pacientů s hypertenzí	Propensity score matching (párování)	1143 pacientů s hypertenzí, 1143 pacientů s normotenzí	Hypertenze nebyla spojena s vyšším výskytem nežádoucích klinických výsledků u nemocných se zúžením koronární tepny
A Comparison Of Transradial Approach Versus Transfemoral Approach For Percutaneous Coronary Intervention [26]	3801 - transradiální přístup (TRA), 954 - transfemorální přístup (TFA)	Propensity score matching (párování)	563 - transradiální přístup 563 - transfemorální přístup	TRA nesnížil nepříznivé klinické výsledky ve srovnání s TFA, ale TRA spojen s menším počtem komplikací a závažného krvácení

Tabulka 2 ukazuje 5 vybraných zahraničních studií, ve kterých autoři využili metodu propensity skóre k vytvoření vyváženého souboru pacientů. Ve čtyřech případech se jedná o studie, které porovnávají dva léčebné postupy mezi dvěma skupinami pacientů. V jednom případě se jedná o studii, která ověřuje působení hypertenze jako rizikového faktoru nežádoucích srdečních komplikací u nemocných se zúžením koronární tepny. Ve studiích však nebyla provedena randomizace, tedy náhodné rozdělení pacientů ke zkoumaným typům léčby, není tedy splněn předpoklad náhodného rozdělení vstupních faktorů, díky kterému je výsledek léčby nezávislý na těchto faktorech. Aby autoři zajistili, že výsledek léčby nebude ovlivněn vstupními faktory, využili metodu propensity skóre. Pomocí propensity skóre byl získán vyvážený datový soubor umožňující přímé porovnání dvou skupin pacientů, které mají stejné rozdělení pozorovaných proměnných.

Pokud se podíváme na počáteční a výsledný soubor pacientů, který byl obdržen po aplikaci propensity skóre, zjistíme, že je ve všech případech značně nižší, než původní soubor. To proto, že při vytváření párů mezi pacienty z obou skupin, dohází k tomu, že ne vždy je ke všem pacientům z jedné skupiny nalezen odpovídající pacient z druhé skupiny. Při tomto postupu získáme nepárové pacienty, kteří jsou následně vyřazení z datového souboru.

Při podrobnější analýze dalších studií bylo zjištěno, že nebyly nalezeny pouze observační studie z medicínské oblasti, ale také studie z oborů ekonomických nebo humanitních oborů, např. sociologie. Příkladem ekonomické studie je studie s názvem Ochranná známka a ekonomická efektivita u komerčních bank: některé důkazy pro UK („Trademarking status and economic efficiency among commercial banks: Some evidence for the UK“), která vyšla v časopise „Bankovníctví a finance“ v roce 2014. Studie porovnává výkonnost bank, které používají ochrannou známku a těch, které ji nepoužívají ve Spojeném království. Ve studii byla využita metoda propensity skóre k identifikaci skupiny bank bez ochranné známky, které mají stejné vlastnosti jako banky s ochrannou známkou. Pro jednotlivé banky bylo odhadnuto propensity skóre jako pravděpodobnost k získání ochranné známky na základě pozorovaných vlastností. Následně byla metoda aplikována a výsledkem byl vyvážený soubor bank, u kterých je následně porovnávána jejich výkonnost [27].

Jiným příkladem sociologické studie využívající metodu propensity skóre je studie, která nese název Vliv odděleného a koedukovaného vzdělávání na výskyt šikany mezi vrstevníky („The effects of single-sex versus coeducational schools on adolescent peer victimization and perpetration“). Studie vyšla v časopise „Adolescence“ v roce 2014. Pomocí propensity skóre byl ve studii vytvořen vyvážený soubor studentů. Jelikož studenti nebyli přiřazeni do obou typů škol náhodně, výsledky studie mohly být ovlivněny zkreslením a zavádějícími faktory. Propensity skóre bylo použito k nalezení skupiny studentů smíšené školy, kteří jsou podobní studentům škol pro jedno pohlaví ve

sledovaných vlastnostech. Následně byl porovnán výskyt šikany mezi těmito dvěma skupinami a odhadnut vliv složení pohlaví ve školách na výskyt šikany mezi vrstevníky [28].

1.7.2 Využití metody propensity skóre v ČR

Při analýze současného stavu problematiky ve světě bylo zjištěno, že metoda propensity skóre je široce využívanou metodou napříč celým spektrem epidemiologických studií. V ČR však bylo nalezeno pouze několik desítek studií, které metodu aplikují při vytváření vyváženého souboru pacientů. Při řešení současného stavu využívání metody propensity skóre v ČR byly opět přes bránu elektronických informačních zdrojů vyhledány studie, ve kterých byla metoda použita, s tím rozdílem, že při zadávání dotazu v databázi Web of science byla zvolena oblast České republiky. Celkem bylo nalezeno 46 studií. Nicméně je nutné podotknout, že nalezeny byly i studie, na kterých se sice podílel český autor, ale nebyly publikovány v ČR, takže konečný celkový počet studií publikovaných v ČR je 32.

Příkladem nalezených studií je „Případová studie aplikace propensity skóre ve sledování úmrtnosti u pacientů s akutním srdečním selháním“ Jedná se o studii založenou na datech české klinické databáze AHEAD 2006-2009, která byla provedena roku 2013. Studie poskytuje stručný návod na použití propensity skóre. Následně pomocí této metody analyzuje data, která pocházejí z klinického registru o akutním srdečním selháním AHEAD (Acute Heart Failure Database). Studie zkoumá vliv genderových rozdílů na mortalitu pacientů s akutním srdečním selháním. Před výpočtem propensity skóre byly ve studii stanoveny proměnné, které se liší mezi pohlavími a představují tak zavádějící faktor pro analyzovaný cílový parametr. Propensity skóre pak bylo použito, aby vyvážilo strukturu těchto proměnných, které se pro muže a ženy liší. Získán byl vyvážený datový soubor a tím přesnější odhad rozdílu v úmrtnosti pacientů mezi pohlavími [15].

Ve druhém případě byla metoda aplikována ve studii s názvem „Obesity paradox u pacientů s akutním srdečním selháním“, kde bylo cílem pomocí propensity skóre porovnat v populaci s akutním srdečním selháním mortalitu pacientů s obezitou s pacienty s normální hmotností a tím potvrdit nebo vyvrátit přítomnost tzv. obesity paradoxu. Propensity skóre bylo použito k vyvážení základních charakteristik v těchto skupinách pacientů, kdy po aplikaci propensity skóre se skupiny lišily pouze v charakteristice body mass index, na základě kterého byli zařazeni do skupiny obezita nebo normální váha. Závěrem studie bylo, že použitím metodiky propensity skóre se sice snížil rozdíl v nemocniční mortalitě mezi pacienty s normální hmotností a obezitou, ale i přesto studie potvrzuje přítomnost obesity paradoxu s nižší hospitalizační mortalitou pacientů s obezitou ve srovnání s pacienty s normální váhou [29].

I v ČR bylo nalezeno využití propensity skóre také v jiné než v medicínské oblasti. První případ je studie „Hodnocení efektivity programů aktivní politiky zaměstnanosti a doprovodných nástrojů a projektů politiky zaměstnanosti v roce 2007“ Cílem studie je zjistit, jakých efektů programy dosahují. Efektivita programů je hodnocena na základě srovnávání rizik nezaměstnanosti účastníků těchto programů s neúčastníky. Jde tedy opět o to, jak zajistit, aby si obě srovnávané skupiny byly co možná nejvíce podobné. Výzkumníci studie pro tento problém využili metodu propensity skóre. Nejdříve byla spočítána pravděpodobnost účasti v programu na základě známých vlastností a následně se na základě tohoto ukazatele vybírají ze skupiny neúčastníků ti nezaměstnaní, kteří mají stejnou pravděpodobnost pro účast v daném programu, tedy mají stejné propensity skóre. Nyní je docílena srovnatelnost obou skupin a může být sledováno riziko nezaměstnanosti mezi oběma skupinami [30].

Ve druhém případě jde o studii „Dopady vývoje cen nemovitostí do finanční situace domácností“. Propensity skóre je zde využito pro srovnání agregátní statistiky úvěrů domácností bydlících ve vlastní nemovitosti a domácností bydlících v nájmu. Z důvodu možné heterogenity těchto dvou skupin domácností je aplikována metoda propensity skóre [31].

Z provedené analýzy současného stavu využívání metody propensity skóre v ČR bylo zjištěno, že v České republice se v současné době tato metoda nevyužívá zdaleka tolik jako v zahraničí. Je možné předpokládat, že se její použití zvýší vzhledem ke zvyšujícímu se počtu klinických registrů a snadné dostupnosti těchto kvalitních dat, které je však pro následnou interpretaci potřeba zbavit zkreslení a zavádějících faktorů.

1.8 Fibrilace síní

Jelikož v praktické části práce budou pomocí propensity skóre analyzována klinická data týkající se fibrilace síní, je na základě charakteru těchto dat do současného stavu problematiky zařazena kapitola objasňující problematiku fibrilace síní, která stručně vysvětluje princip i význam tohoto onemocnění a možnosti léčby.

Fibrilace síní (FS) je porucha srdečního rytmu, která vzniká a udržuje se na úrovni síní. Je charakterizovaná rychlou nekoordinovanou elektrickou aktivací síní a tím způsobuje nekoordinovanou mechanickou akci síní. Frekvence komor je závislá na převodu AV uzlu, což v důsledku vede ke zhoršení mechanické funkce jak síní, tak i komor s četnými klinickými projevy [32].

FS je nejčastější tachyarytmií, která se u člověka vyskytuje. „Její výskyt se odhaduje na 1-2 % populace ve vyspělých zemích a toto číslo neustále narůstá [33].“ FS se vyskytuje častěji u starších jedinců ve spojení s různými rizikovými faktory, jako je arteriální hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, diabetes mellitus,

chlopenní vady a srdeční chirurgie. Přestože FS neohrožuje nemocného bezprostředně na životě, podílí se na řadě dalších komplikací, především zvyšuje riziko cévní mozkové příhody nebo jiné formy tromboembolismu, vede ke zvýšenému výskytu srdečního selhání a poklesu kvality života [33].

Fibrilaci síní lze klasifikovat podle několika kritérií. Nejčastější je klasifikace podle trvání jednotlivých epizod:

- paroxysmální FS,
- perzistující FS,
- dlouhodobě perzistující,
- permanentní FS.

Epizoda FS může být buď vůbec prvním záchvatem arytmie, nebo reprezentuje recidivu již dříve známé přítomnosti FS. Samotná epizoda fibrilace síní může být symptomatická i asymptomatická a může skončit spontánně nebo vyžaduje lékařský zákrok – elektrickou či farmakologickou kardioverzi na sinusový rytmus. Arytmii, která končí spontánně do 7 dnů, označujeme jako paroxysmální. Arytmie, která trvá více než 7 dnů nebo vyžaduje kardioverzi v kratší době, se nazývá perzistující. Dlouhodobě perzistující arytmie označuje FS trvající 1 rok a více a poslední permanentní FS označuje arytmiu nereagující na kardioverzi, jejíž existence byla akceptována jako trvalý stav – bez úvah o jejím přerušení [32, 33].

1.8.1 Léčba fibrilace síní

Podle cíle je terapie FS zaměřena na léčbu a prevenci onemocnění, která k FS vedou, dále na prevenci tromboembolických příhod a nakonec na vlastní léčbu FS. Vlastní léčbou FS rozumíme dvě strategie:

- nastolení a udržení optimální srdeční frekvence – strategie kontroly frekvence,
- obnovení a udržení sinusového rytmu – strategie kontroly rytmu.

V léčbě tedy existují dvě možnosti – buď je proveden pokus o převedení fibrilace na normální rytmus (strategie kontroly rytmu) pomocí farmakologických nebo nefarmakologických léčebných přístupů (katetrizační ablace), nebo se rozhodneme ji ponechat a udržovat pouze přiměřenou srdeční frekvenci a komorovou odpověď (strategie kontroly frekvence).

Jak ke kontrole frekvence, tak ke kontrole rytmu se ve farmakologické léčbě používají antiarytmika upravující srdeční činnost. Antiarytmika mají však v řadě případů mnoho vedlejších účinků, které mají za následek neuspokojivé výsledky této farmakoterapie [33].

1.8.1.1 Katetrizační ablace

Omezená účinnost antiarytmické léčby vedla k intenzivnímu studiu nefarmakologických léčebných postupů zaměřených na dlouhodobé udržení sinusového rytmu a zastavení progresu FS. Je to především katetrizační ablace, která se rozvinula v akceptovanou léčebnou metodu. Základem katetrizační ablace je aplikace radiofrekvenční energie přes zavedený katetr do myokardu srdce s cílem zasažení těch míst, které jsou zodpovědné za vznik arytmie [33].

2 METODY

V této kapitole jsou popsány metody, které byly využity při zpracování praktické části diplomové práce. Na získaná data byla aplikována metoda propensity skóre. Poté byly tyto data společně s nákladovými daty využity při analýze nákladové efektivity (Cost effectiveness analysis; CEA).

2.1 Propensity skóre

Z analýzy současného stavu problematiky vyplývá, že propensity skóre je spolehlivá statistická metoda k získání přesného odhadu léčebného účinku [1]. Díky tomu se stává i jednou z možností, která může být využita při řešení klinického výstupu v nákladových analýzách hodnocení zdravotnických technologií.

2.1.1 Stanovení propensity skóre

Prvním krokem ke stanovení propensity skóre je výběr vstupních proměnných, které se liší v porovnávaných skupinách pacientů a které tak mohou způsobovat zkreslení léčebného účinku. Výpočet propensity skóre je závislý na dostupných proměnných, které je možné změřit a které souvisejí s experimentem. V současné době neexistuje žádný návod či standard pro určení, jaké proměnné mají být vybrány do modelu propensity skóre. Zvolení vhodných proměnných je založeno na empirických důkazech a odborných znalostech. Tento krok by měl být vždy konzultován s odborníkem v dané oblasti, protože pokud do výpočtu zahrneme pouze výhodně zvolitelné proměnné (např. věk, pohlaví), tak ostatní nepozorované proměnné nejsou v obou skupinách subjektů vyváženy a výsledek může ovlivnit zkreslení z těchto nepozorovaných proměnných [15, 21].

Poté následuje stanovení propensity skóre. Existuje několik nástrojů pro stanovení propensity skóre. Nejčastěji je využívána logistická regrese, avšak Westreich et al. [18] popisuje další alternativní techniky, mezi které patří klasifikační a rozhodovací stromy, neurální sítě a meta-klasifikátory. Nicméně tyto metody nejsou pro svou složitost zdaleka tak široce využívány jako logistická regrese.

2.1.1.1 Logistická regrese

Logistická regrese se používá při modelování pravděpodobnosti jevu (závislá proměnná) v závislosti na určitých známých skutečnostech (nezávislé proměnné), které ovlivňují výskyt daného jevu. Předpokladem pro logistickou regresi je, že závislá proměnná nabývá pouze dvou možných hodnot: $Y = 0$, pokud jev nenastal a $Y = 1$, pokud jev nastal. Příkladem může být výsledek operace (úspěšná nebo neúspěšná) nebo přiřazení pacienta do dvou ramen studie (experimentální a základní). Nezávislé neboli

predikující proměnné, které jsou značené x_1 až x_n , mohou nabývat libovolných číselných hodnot.

Dále $p(x)$ značí podmíněnou pravděpodobnost výskytu sledovaného jevu při dané hodnotě veličiny $X = x$:

$$P(Y = 1|X = x) = p(x), \quad (2.1)$$

$$P(Y = 0|X = x) = 1 - p(x). \quad (2.2)$$

V logistické regresi modelujeme závislost podmíněné pravděpodobnosti $p(x)$ výskytu sledovaného jevu na hodnotách nezávisle proměnných veličin X . Základní model logistické regrese zapisujeme pomocí vztahu:

$$\ln \frac{p(x)}{1 - p(x)} = \alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n, \quad (2.3)$$

neboli po úpravě:

$$P(x) = \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}}. \quad (2.4)$$

Neznámé parametry $\alpha, \beta_1, \dots, \beta_n$ nazýváme regresní koeficienty a odhadujeme je metodou maximální věrohodnosti. Výsledky logistické regrese dále použijeme ke stanovení propensity skóre podle vztahu:

$$e = P(Z = 1|X) = \frac{e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}}{1 + e^{\alpha + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_n x_n}}, \quad (2.5)$$

kde Z je ukazatel léčené skupiny a X představuje jeho vlastnosti. Výsledkem je pravděpodobnost zařazení pacienta do určité skupiny na základě jeho vlastností [8, 15, 17].

2.1.2 Aplikace propensity skóre

Dalším krokem analýzy pomocí propensity skóre je jeho aplikace na konkrétní datový soubor. Existují tři metody, které pracují s propensity skóre. Tyto metody jsou párování, stratifikace a regresní adjustování [1].

2.1.2.1 Párování (Matching)

Nejběžnější metodou použití propensity skóre je párování, které bylo rovněž využito v praktické části diplomové práce. Párování spočívá v nalezení kontrolního pacienta k léčenému se stejnou nebo podobnou hodnotou propensity skóre a vytváří tak vyvážený datový soubor, ve kterém jsou rovnoměrně rozloženy vstupní proměnné.

Austin [1] popisuje dvě hlavní techniky párování:

- 1. Párování s nejbližším sousedem (Nearest neighbour matching).** Tato technika je založena na principu, kdy z náhodně seřazených kontrolních i léčených pacientů je vybrán první léčený pacient a je spárován s kontrolním pacientem se stejnou nebo s nejbližší podobnou hodnotou propensity skóre. Oba tyto pacienti jsou vyřazeni z datového souboru a jsou uloženi do souboru nového. Poté je vybrán následující léčený pacient a k němu je opět přiřazen pacient kontrolní. Tento proces se opakuje, dokud všichni neléčení pacienti nejsou přiřazeni k léčeným pacientům, nebo dokud v jedné ze skupin nezůstanou přebývající pacienti. Jestliže nastane situace, kdy několik kontrolních pacientů má hodnotu propensity skóre stejně blízkou k léčenému pacientovi, jeden z těchto kontrolních pacientů je vybrán náhodně. Je třeba podotknout, že v této technice se neklade žádné omezení na maximální přijatelný rozdíl hodnot propensity skóre mezi párovaným léčeným a kontrolním pacientem [1].
- 2. Párování pomocí měřítka (Caliper matching).** Technika párování pomocí měřítka vychází z párování s nejbližším sousedem, ale s omezením, že absolutní hodnota rozdílu stanovených propensity skóre dvou spárovaných pacientů musí být nižší než předem stanovený rozsah. Tento rozsah je definován následovně:

$$e < |P_i - P_j|, \quad (2.6)$$

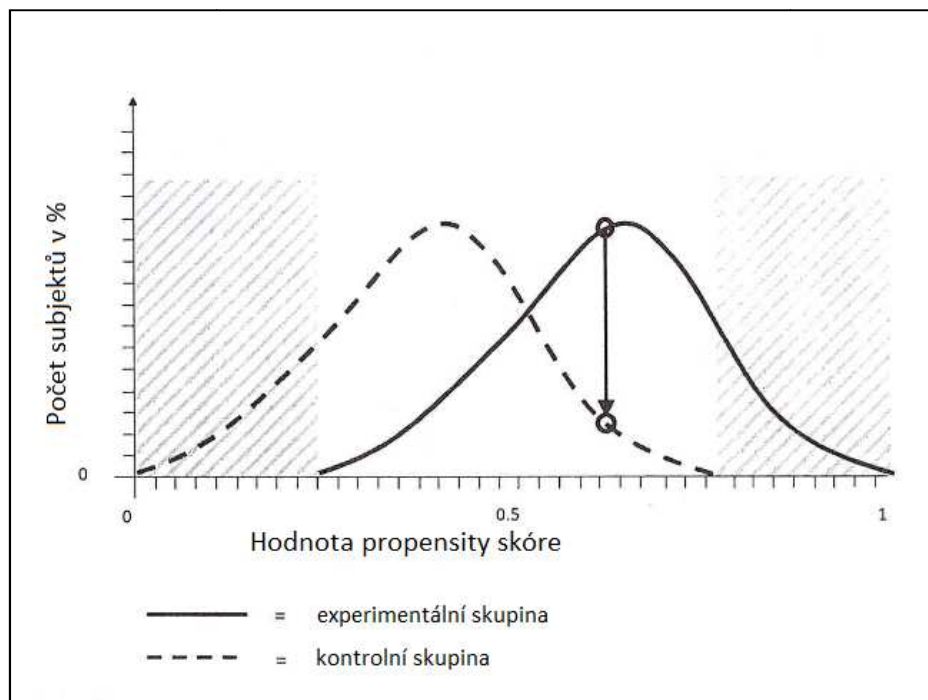
e – maximální rozsah hodnot propensity skóre,

P_i – stanovené propensity skóre pro léčené pacienty *i*

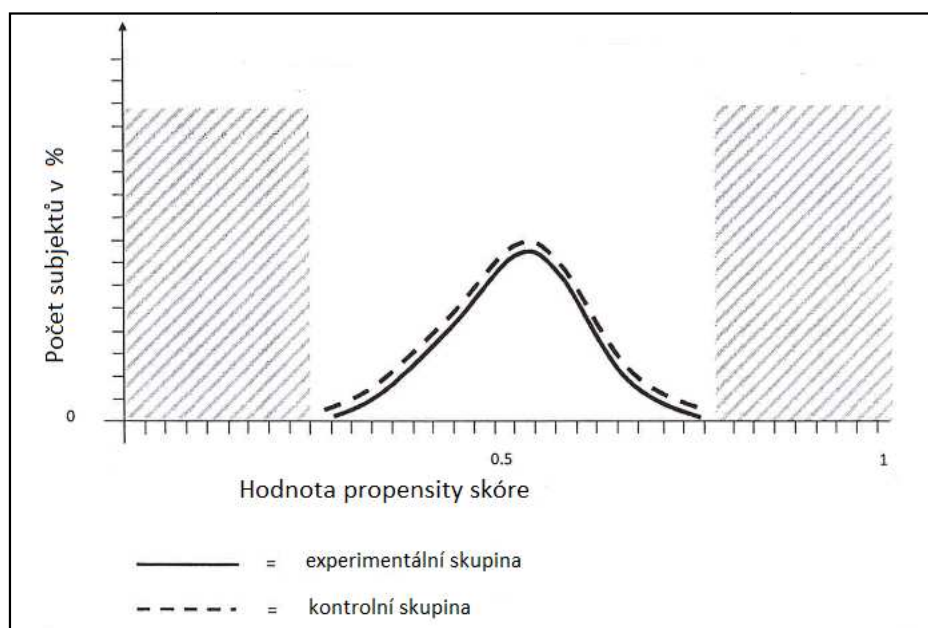
P_j – stanovené propensity skóre pro kontrolní pacienty *j* [21].

Pro jednoho léčeného pacienta jsou potom identifikováni všichni kontrolní pacienti, jejichž propensity skóre leží v předem definovaném rozsahu. Z tohoto vybraného souboru kontrolních pacientů je vybrán ten, jehož hodnota propensity skóre je nejbližší k hodnotě léčeného pacienta. Oba pacienti jsou odděleni od datového souboru a proces se dále opakuje se zbylými pacienty. Pokud nejsou nalezeni žádní kontrolní pacienti, jejichž propensity skóre leží v této definované vzdálenosti od léčeného pacienta, pak bude tento léčený pacient ze souboru vyřazen [1]. Ačkoliv není jasně stanovena ideální hodnota měřítka, Austin [34] na základě svých výsledků doporučuje výzkumníkům používat párování pomocí měřítka $0,02 \cdot$ standardní odchylka funkce logitu propensity skóre, kdy je odstraněno přibližně 99 % zkreslení v důsledku naměřených zavádějících faktorů.

Následující obrázky zobrazují graf rozložení hodnot propensity skóre pro experimentální a kontrolní skupinu pacientů před a po párování. *Obrázek 3* znázorňuje graf rozložení hodnot propensity skóre obou skupin před párováním a naznačuje proces přiřazení subjektu z kontrolní skupiny k subjektu z experimentální skupiny se stejnou hodnotou propensity skóre. *Obrázek 4* již znázorňuje graf rozložení hodnot propensity skóre obou skupin po párování.



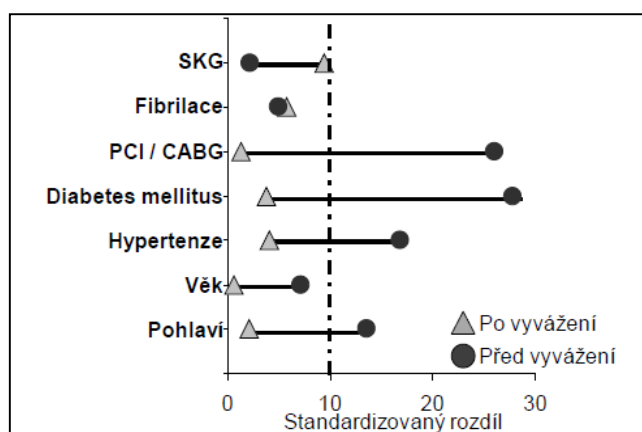
Obrázek 3: Graf rozložení hodnot propensity skóre před párováním [35]



Obrázek 4: Graf rozložení hodnot propensity skóre po párování [35]

2.1.3 Hodnocení modelu propensity skóre

Účinnost propensity skóre se posuzuje na základě absolutního standardizovaného rozdílu. Pomocí standardizovaného rozdílu lze porovnat rozdělení sledovaných proměnných mezi experimentální a kontrolní skupinou pacientů [15, 36]. Za nevýznamné zkreslení je podle Austina [1] považován standardizovaný rozdíl menší než 10 % pro sledovanou proměnnou, přičemž absolutní standardizovaný rozdíl 0 % pro proměnnou znamená nulové reziduální zkreslení. Graf standardizovaných proměnných na příkladu proměnných znázorňuje *obrázek 5*.



Obrázek 5: Graf standardizovaných rozdílů na příkladu proměnných [15]

2.1.4 Software

Ke zpracování dat pomocí propensity skóre byl použit software R, který je určen pro statistickou analýzu dat a jejich grafické zpracování. Využit byl rozšiřující balíček „Nonrandom: Stratification and matching by the propensity score.“, který umožňuje odhad propensity skóre, jeho aplikaci v podobě párování i jeho následnou analýzu a grafické vyjádření [37, 38].

Pro provedení analýzy dat pomocí propensity skóre v software R je potřeba vložit soubor dat, který se skládá ze subjektů v řádcích a proměnných ve sloupcích. Jeden sloupec obsahuje proměnnou, která specifikuje, zda subjekt náleží do experimentální či kontrolní skupiny, další sloupce obsahují proměnné, které chceme v datovém souboru vyvážit. Dále je možné pomocí jednotlivých příkazů provést kompletní analýzu dat na základě propensity skóre. Tyto konkrétní příkazy v balíčku „nonrandom“ jsou pro:

- Stanovení propensity skóre:
 - `ps <- pscore (data = new1,`
 - `formula = typ léčby~proměnná 1+proměnná 2),`

kde je určen datový soubor (*new1*), pro jehož subjekty má být stanovené propensity skóre a zvolené proměnné, které mají být vyváženy (*proměnná 1+proměnná 2*).

- Aplikaci propensity skóre:
 - *match* \leftarrow *ps.match* (*object* = *ps*,
 - *ratio* = 1,
 - *caliper* = „logit“
 - *x* = 0.02,

kde je určena metoda párování, kdy k jednomu léčenému subjektu je vybrán vždy jen jeden kontrolní (*ratio=1*) na základě měřítka, jehož hodnota je 0,02 * standardní odchylka funkce logitu propensity skóre [38].

Další příkazy umožňují stanovit, do jaké míry proměnné ovlivňují léčebný efekt a které mají být započítány do modelu propensity skóre, jiné umožňují grafické znázornění rozložení stanovených propensity skóre, rozložení proměnných a jejich standardizované rozdíly [38].

2.2 Nákladové hodnocení zdravotnických technologií

Základ metod HTA představují nákladové analýzy. Hlavním cílem nákladového hodnocení zdravotnických technologií je přijímat rozhodnutí, která budou maximálně prospěšná pro pacienty a současně budou přijatelná z ekonomického aspektu. Algoritmy nákladových analýz používané v klinické praxi jsou založeny na jednotném principu: vzájemně porovnat náklady jednotlivých technologií a jejich klinické účinky (tzv. *outcomes*). Různé metody nákladového hodnocení se liší způsobem měřením klinických účinků, zatímco náklady jsou měřeny vždy v peněžních jednotkách [2, 39].

Mezi jednotlivé druhy nákladových analýz patří:

- analýza nákladů na onemocnění – Cost-of-illness (COI),
- analýza minimalizace nákladů – Cost-minimization analysis (CMA),
- analýza nákladové efektivity – Cost-effectiveness analysis (CEA),
- analýza nákladů a užitku – Cost-utility analysis (CUA),
- analýza nákladů a důsledků – Cost-consequence analysis (CCA),
- analýza nákladů a přínosů – Cost-benefit analysis (CBA),
- analýza dopadů na rozpočet – Budget-impact analysis (BIA) [3].

2.2.1 Kalkulace nákladů

Podstatnou úlohou studií HTA je identifikace a kvantifikace nákladů. Náklady ve zdravotnictví se definují jako spotřeba zdrojů při produkování zdravotnických služeb v peněžním vyjádření. Základní druhy nákladů jsou fixní náklady (náklady, které se nemění s množstvím produkované péče), variabilní náklady (náklady měnící se

s množstvím produkované péče), marginální náklady (náklady na dodatečnou terapeutickou či diagnostickou péči). Pro účely ekonomického hodnocení náklady dělíme na přímé a nepřímé, které uvádíme ve finančních jednotkách. Zvláštním typem jsou tzv. nevyčíslitelné náklady, které nelze vyjádřit finančně. Tyto náklady jsou spojené s bolestí, utrpením nebo strádáním [40].

Přímé náklady

Přímé náklady představují hodnotu veškerých zdrojů spotřebovaných při poskytování zdravotní péče. Přímé náklady se dále dělí:

- 1. Přímé zdravotnické náklady**, které se přímo vztahují k léčbě onemocnění a zahrnují např. náklady na hospitalizaci, léky, diagnostiku, lékařské přístroje, platy personálu zapojeného do poskytování zdravotní péče. Tyto náklady jsou hrazeny z veřejného zdravotnického rozpočtu.
- 2. Přímé nezdravotnické náklady**, vznikající v důsledku nemoci a zahrnující např. náklady na individuální dopravu nemocného, stěhování, doplatky na léky, dietu, nemocenské dávky. Tyto náklady hradí především sám nemocný nebo jsou hrazeny ze sociálního rozpočtu [3, 41].

Při kalkulaci zdravotnických nákladů se používají dvě strategie:

- micro-costing (kalkulace zdola nahoru), která zahrnuje podrobné shromažďování veškerých složek nákladů spotřebovaných pacientem,
- gross-costing (kalkulace shora dolů), která přiděluje náklady na konkrétní kategorii zdravotních služeb nebo pacientů.

Volba mezi těmito dvěma strategiemi, stejně jako u volby, jaké druhy nákladů do analýzy zahrnout, závisí na potřebách nákladové analýzy [42].

Nepřímé náklady

Nepřímé náklady jsou spojené se znevýhodněním nemocného ve společnosti. Nepřímými náklady jsou označovány náklady, které souvisejí se ztrátou produktivity pacienta z důvodu morbiditidy či mortality (např. absence v zaměstnání, invalidita, předčasné úmrtí) [3, 41].

2.2.2 Analýza nákladové efektivity

Klinický efekt zdravotnických technologií na zdraví populace je vedle nákladů druhým aspektem, který je nutno v nákladových analýzách stanovovat. Analýza nákladové efektivity je mezi nákladovými analýzami velmi populární vzhledem k tomu, že nepřevádí klinický efekt na peněžní jednotky a vyhýbá se oceňování kvality života. Je to metoda, ve které jsou dávány do vztahu vynaložené náklady společně s účinky

vyjádřenými v přirozených jednotkách. Takovou jednotkou může být např. prodloužení délky života, výskyt nějaké epizody nebo jen hodnota krevního tlaku [39, 40].

Výpočet CEA spočívá ve stanovení poměru nákladů k účinku, kde v čitateli jsou náklady a ve jmenovateli účinek:

$$CEA = \frac{Cost}{Effect}, \quad (2.7)$$

Cost – náklady technologie v peněžních jednotkách,
Effect – účinek technologie v přirozených jednotkách [3].

V nákladovém hodnocení nelze hodnotit nákladovou efektivitu samostatně, vždy se musí jednat o porovnání dvou technologií. Porovnávání efektivit dvou technologií se provádí pomocí vypočtených poměrů. V případě, že je sledovaná technologie klinicky výhodnější oproti srovnávané technologii, avšak její náklady převyšují náklady na srovnávanou technologii, je vhodným postupem inkrementální analýza:

$$ICER = \frac{Cost_A - Cost_B}{Effect_A - Effect_B}, \quad (2.8)$$

ICER – inkrementální poměr (*incremental cost-effectiveness ratio*)

Cost_A – náklady technologie A v peněžních jednotkách,

Cost_B – náklady technologie B v peněžních jednotkách,

Effect_A – efekt technologie A v přirozených jednotkách,

Effect_B – efekt technologie B v přirozených jednotkách [3].

Inkrementální poměr ukazuje, o kolik více prostředků je nutné investovat navíc, aby došlo k získání další jednotky efektu a tím byl dosažen dodatečný terapeutický benefit. Inkrementální analýza tak slouží jako jeden z významných nástrojů, potřebných k rozhodování o alokaci omezených finančních zdrojů ve zdravotnictví [39].

Časový horizont a diskontování

V rámci analýzy nákladového hodnocení je důležité stanovit časový horizont, ve kterém je analýza prováděna a který může ovlivnit stanovené náklady a účinky hodnocené technologie. Časový horizont by měl být stejný pro náklady i účinky a také dostatečně dlouhý pro zachycení vývoje všech možných nákladů a účinků.

Náklady i účinky, které jsou realizovány v určitou dobu, mají obvykle vyšší hodnotu než náklady a účinky, které se vztahují ke vzdálenější budoucnosti. Z tohoto důvodu používáme tzv. diskontní faktor. Diskontní faktor nám umožní ohodnotit budoucí cenu nákladů a účinků. Nejčastěji se při hodnocení zdravotnických technologií používá diskontní faktor ve výši 3 % [3].

Perspektiva

U každé studie HTA je nebytné uvést, z jaké perspektivy je studie prováděna, neboli z jakého hlediska jsou náklady a účinky posuzovány. Studie mohou být například prováděny z pohledu plátce, poskytovatele, lékaře, pacienta nebo z pohledu celospolečenského. Je zřejmé, že náklady a účinky jsou realizovány rozdílným způsobem u každého z těchto hledisek. Nejširší hledisko poskytuje perspektiva celospolečenská, která se snaží identifikovat veškeré náklady, tudíž i nepřímé náklady sociálního charakteru. Nicméně častěji jsou HTA studie zpracovány z perspektivy plátce či poskytovatele, které zohledňují pouze pro ně relevantní přímé náklady [3].

2.2.3 Senzitivní analýza

Významnou součástí nákladového hodnocení zdravotnických technologií je senzitivní analýza neboli analýza citlivosti. Jakýkoliv odhad nákladů nebo klinických účinků je prováděn s určitou nejistotou. Vysoká proměnlivost těchto faktorů a jejich možné změny v budoucnosti vyžadují analyzovat, jak tyto změny ovlivní přesnost výsledků nákladové analýzy. Technika senzitivní analýzy spočívá v tom, že se vždy mění jeden nebo více parametrů, které byly zadány do výpočtu, a sleduje se důsledek těchto změn na výsledek [41, 43].

2.3 Shrnutí metod

Cílem diplomové práce je zhodnotit možnosti využití metody propensity skóre pro HTA. Pro splnění toho cíle je potřeba data, která budou statisticky zpracována pomocí propensity skóre, využít pro výpočet některé z analýz nákladového hodnocení zdravotnických technologií. Na základě zvoleného druhu dat a přístupu k těmto datům byla vybrána analýza nákladové efektivity (CEA), která počítá s účinkem v přirozených jednotkách. Výstup ze statistického zpracování klinických dat pomocí propensity skóre tak může být použitý jako účinek do analýzy nákladové efektivity. Další druhy nákladových analýz jsou již nevhodné z toho důvodu, že nepočítají s účinkem v přirozených jednotkách.

3 VÝSLEDKY

3.1 Datový soubor

V práci byla analyzována anonymizovaná retrospektivní data o pacientech s fibrilací síní. Datový soubor vychází ze studie Mgr. Veroniky Bulkové, Ph.D., do které byli zahrnuti pacienti, kteří byli v roce 2007 hospitalizováni na arytmiologických pracovištích v ČR. Pacienti byli na nerandomizované bázi indikováni buď ke konvenční farmakologické léčbě, nebo ke katetizační ablací FS. Následně byli prospektivně sledováni po dobu 24 měsíců. Studie byla schválena etickou komisí, každý pacient podepisoval informovaný souhlas se vstupem do studie a s použitím osobních údajů [44].

Celkem byl z této studie přezvat a hodnocen soubor 615 pacientů s diagnózou FS. Byly hodnoceny zaznamenané základní charakteristiky pacientů a ukazatele týkající se zdravotního stavu a léčby pacienta:

- 1) Věk pacienta.
- 2) Pohlaví.
- 3) Forma arytmie:
 - a. FS paroxysmální – PAF (paroxysmal atrial fibrillation)
 - b. FS dlouhodobě perzistující – LSPAF (long standing persistent atrial fibrillation)
- 4) Počet měsíců trvání FS.
- 5) Antikoagulační léčba na vstupu do studie.
- 6) Kardiovaskulární a relevantní mimosrdeční onemocnění a stavy:
 - a. arteriální hypertenze,
 - b. ischemická choroba srdeční (ICHS),
 - c. srdeční selhání,
 - d. diabetes mellitus (DM),
 - e. cévní mozková příhoda (CMP) nebo tranzitorní ischemická ataka (TIA).
- 7) Symptomatologie – typické příznaky FS:
 - a. palpitace,
 - b. nevykonnost,
 - c. únava,
 - d. dušnost,
 - e. presynkopa a synkopa,
 - f. bolest na hrudi.
- 8) Echokardiografické parametry na vstupu do studie:
 - a. ejekční frakce (EF LK) – u zdravého jedince v rozmezí 55-70 %,

- b. příčný rozměr levé síně (LS) – u zdravého jedince mezi 25 – 40 mm.
- 9) Typ léčby:
- a. konvenční – farmakologická léčba,
 - b. ablační – léčba katetrizační ablací.
- 10) Hodnocení udržení sinusového rytmu na konci dvouletého sledování:
- a. sinus,
 - b. fibrilace síní.
- 11) Antikoagulační léčba na konci sledování.
- 12) Elektrická kardioverze v průběhu dvouletého sledování – hodnotil se počet elektrických kardioverzí ke konverzi FS na sinusový rytmus.

Aby bylo možné aplikovat propensity skóre na datový soubor, bylo nutné ze souboru vyloučit 32 pacientů (5 %) kvůli některým chybějícím hodnotám. Výsledný datový soubor má následně 583 pacientů.

3.1.1 Metodika

Pro analýzu datového souboru byly použity základní popisné statistiky; pro spojité veličiny byl použit průměr a směrodatná odchylka, zastoupení jednotlivých kategoriálních proměnných bylo popsáno jejich frekvencí a procentuálním zastoupením. Srovnání pacientů dle typu léčby (konvenční léčba, ablační léčba) bylo provedeno pro kategoriální proměnné dvouvýběrovým testem shody proporcí a pro spojité proměnné neparametrickým dvouvýběrovým Wilcoxonovým testem. Všechny statistické testy byly prováděny na 5% hladině významnosti. Vyvážení datového souboru bylo provedeno pomocí propensity skóre v software R (verze 3.2.4) za využití balíčku „Nonrandom: Stratification and matching by the propensity score.“

3.2 Analýza původního datového souboru

V základním datovém souboru je celkem 583 pacientů, z toho 196 pacientů podstoupilo konvenční léčbu a 387 pacientů podstoupilo ablační léčbu. Hodnoty charakteristik v základním datovém souboru jsou uvedeny v *tabulce 3*. Kategoriaální proměnné jsou popsány počtem a procentuálním zastoupením kategorií. Spojité proměnné jsou popsány průměrem a směrodatnou odchylkou.

Tabulka 3: Základní charakteristiky pacientů [vlastní zdroj]

	Celkem N=583	Konvenční N=196(33,6 %)	Ablační N=387(66,4 %)	p
Muži	409 (70,2 %)	135 (70,8 %)	274 (68,9 %)	0,632
Věk	60.8 (11,1)	66.71 (11,2)	57.78 (9,8)	< 0,001*
Forma FS (LSPAF)	235 (40,3 %)	109 (55,6 %)	126 (32,6 %)	<0,001*
Počet měsíců trvání	69,5 (57,4)	72.83 (54,0)	67.80 (59,0)	0,019*
Antikoagulace vstup	566 (97,1 %)	179 (91,3 %)	387 (100,0 %)	<0,001*
Hypertenze	363 (62,3 %)	129 (65,8 %)	234 (60,5 %)	0,208
ICHS	229 (39,3 %)	53 (27,0 %)	176 (45,5 %)	<0,001*
Srdeční selhání	64 (11,0 %)	17 (8,7 %)	47 (12,1 %)	0,205
CMP/TIA	74 (12,7 %)	26 (13,3 %)	48 (12,4 %)	0,767
DM	103 (17,7 %)	50 (25,5 %)	53 (13,7 %)	<0,001*
Palpitace	336 (57,6 %)	73 (37,2 %)	263 (68,0 %)	<0,001*
Nevýkonnost	269 (46,1 %)	25 (12,8 %)	244 (63,0 %)	<0,001*
Dušnost	312 (53,5 %)	68 (34,7 %)	244 (63,0 %)	<0,001*
Únava	239 (41 %)	11 (5,6 %)	228 (58,9 %)	<0,001*
Bolest na hrudi	61 (10,5 %)	6 (3,1 %)	55 (14,2 %)	<0,001*
Presynkopa, synkopa	49 (8,4 %)	8 (4,1 %)	41 (10,6 %)	<0,001*
Kardiostimulátor	25 (4,3 %)	20 (10,3 %)	5 (1,3 %)	<0,001*
EF LK	56.65 (8,8)	56.03 (10,7)	56.97 (7,6)	0,653
Rozměr LS	45,25 (6,8)	46.50 (7,9)	44.62 (6,1)	0,017*
El. kardioverze	115 (19,7 %)	105 (53,6 %)	10 (2,6 %)	<0,001*
Sinus na konci sledování	352 (60,4 %)	18 (9,2 %)	334 (86,3 %)	<0,001*
Antikoagulace výstup	300 (51,5 %)	179 (91,3 %)	121 (31,3 %)	<0,001*

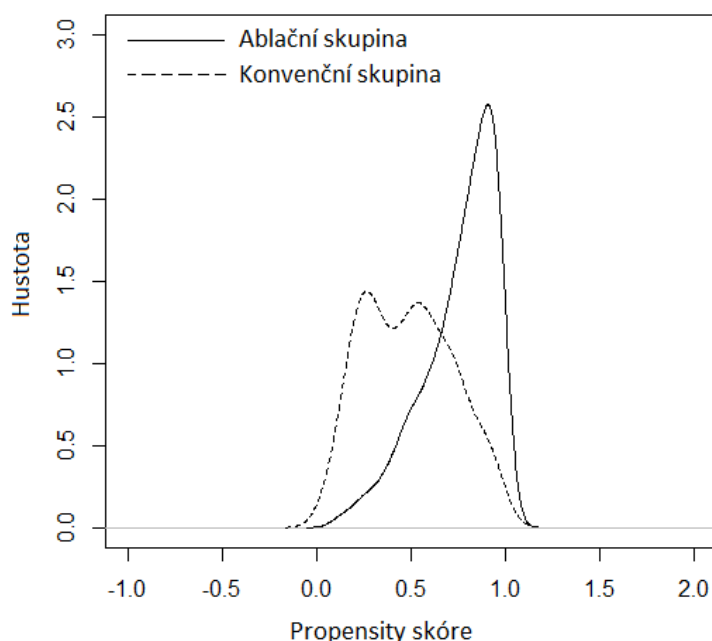
Poznámky k tabulce: Antikoagulace vstup / výstup = antikoagulační léčba na vstupu do studie / na konci sledování; EF LK = ejekční frakce levé komory; rozměr LS = příčný rozměr levé síně, sinus na konci sledování = sinusový rytmus na konci dvouletého sledování; * statisticky významný rozdíl

3.3 Vyvažování datového souboru

První fáze vyvažování datového souboru se skládala z vytipování důležitých proměnných na základě kombinace dosud publikovaných výsledků [45] odborných znalostí a výsledků z analýzy dat. Byly vybrány proměnné: pohlaví, věk, hypertenze (ano / ne), forma fibrilace síní (PAF – paroxysmální / LSPAF – dlouhodobě perzistující), diabetes mellitus (ano / ne), rozměr levé síně, ICHS (ano / ne).

Aby bylo možné propensity skóre použít pro vyvážení skupin pacientů, byla ablační léčba v datovém souboru označena číslem 1 a konvenční léčba číslem 0, tedy konvenční léčba je stanovena jako kontrolní. Toto přiřazení pacientů do dvou ramen studie teprve umožňuje vytvoření vzorce pro odhad propensity skóre. Vybrané proměnné byly následně použity pro odhad propensity skóre pomocí logistické regrese, kde byla modelována závislost těchto proměnných na kategoriích léčby – ablační/konvenční.

Rozložení propensity skóre datového souboru před vyvažováním je zobrazeno na *grafu 2*, kde můžeme vidět velmi rozdílné hodnoty propensity skóre obou léčebných skupin, zejména v ablační skupině jsou hodnoty vyšší oproti konvenční skupině.



Graf 2: Rozložení propensity skóre před vyvažováním [vlastní zdroj]

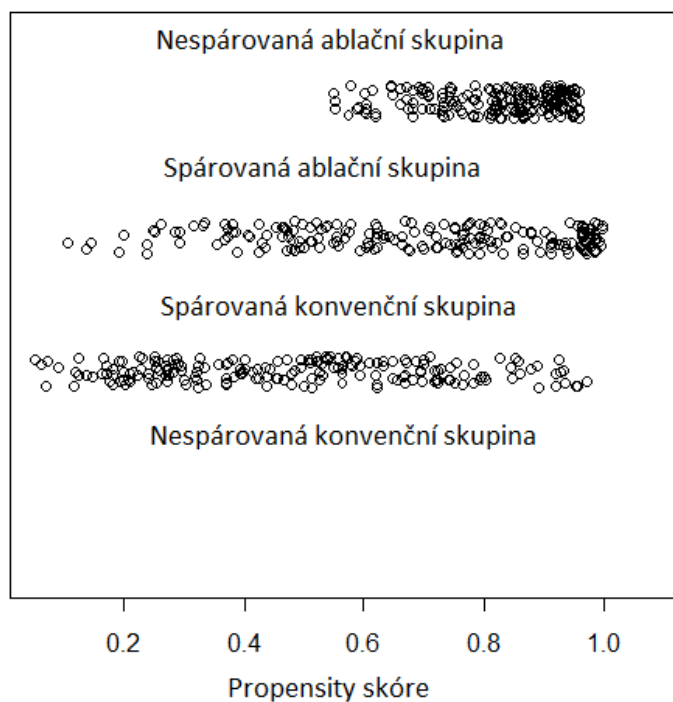
3.3.1 Párování s nejbližším sousedem

Následně bylo provedeno vyvážení skupin pomocí metody párování s nejbližším sousedem. Jelikož obě skupiny pacientů se početně velmi liší, nebylo možné propojit všechny pacienty z ablační skupiny k pacientům z konvenční skupiny.

Tabulka 4: Počet párovaných a vyřazených pacientů [vlastní zdroj]

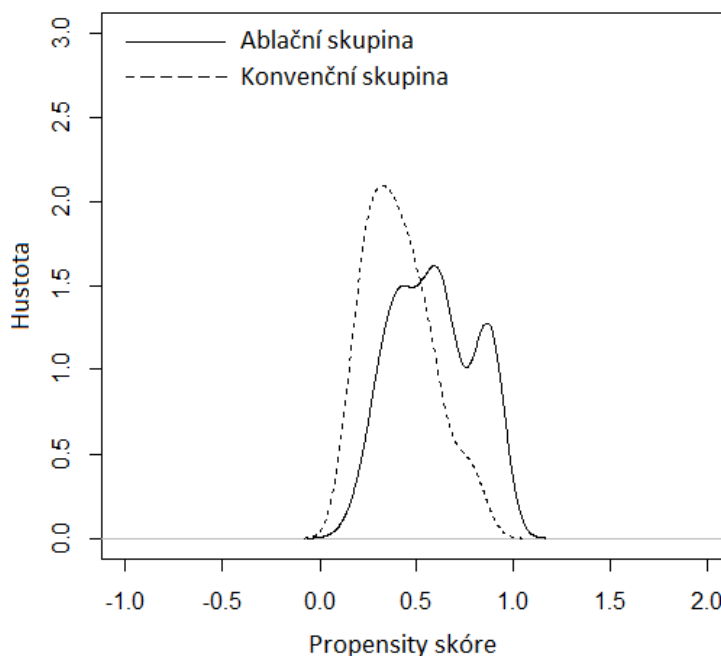
	Konvenční skupina	Ablační skupina
Celkový počet pacientů	196	387
Spárovaný počet pacientů	196	196
Vyřazený počet pacientů	0	191

Tabulka 4 ukazuje výsledný počet pacientů v konvenční a ablační skupině po párování s nejbližším sousedem. Z původního souboru pacientů, který obsahoval 196 pacientů v konvenční skupině a 387 pacientů v ablační skupině, byl vytvořen nový soubor, který obsahuje stejný počet pacientů v obou skupinách, tedy 196 pacientů v ablační i konvenční skupině. Během párování byli propojeni všichni pacienti z konvenční skupiny k odpovídajícímu počtu pacientů z ablační skupiny. Vyřazeno bylo 191 pacientů z ablační skupiny. Situace je vyjádřena na grafu 3, kde lze vidět i hodnoty propensity skóre spárovaných a vyřazených pacientů.



Graf 3: Rozložení propensity skóre spárovaných a nespárovaných skupin [vlastní zdroj]

Srovnání distribuce propensity skóre ablační a konvenční skupiny vyvážených dat na základě metody párování s nejbližším sousedem je zobrazeno na *grafu 4*. Zde již lze vidět překrytí hodnot propensity skóre pro dané skupiny pacientů.



Graf 4: Rozložení propensity skóre po párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

3.3.2 Párování pomocí měřítka

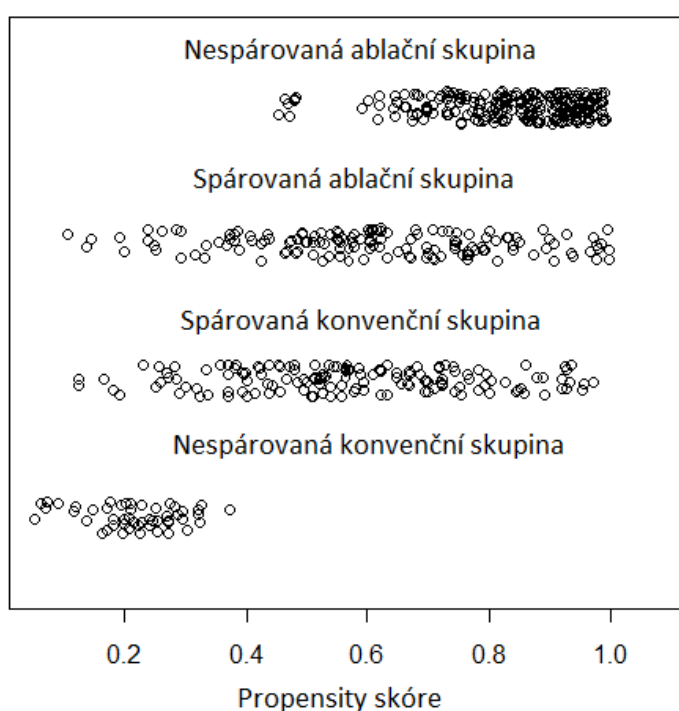
Vyvažování původního datového souboru bylo provedeno ještě jednou, a to metodou párování pomocí měřítka. Měřítka bylo nastaveno $0,02 \cdot$ standardní odchylka funkce logitu propensity skóre ($=0,029$). To znamená, že párování jsou pouze pacienti s touto maximální vzdáleností propensity skóre mezi pacientem z ablační skupiny a pacientem z konvenční skupiny. Díky takto úzkému měřítku došlo k tomu, že ne ke všem pacientům v ablační skupině byl nalezen odpovídající pacient ze skupiny pacientů s konvenční léčbou.

Tabulka 5 ukazuje celkový, výsledný i vyřazený počet pacientů po párování pomocí měřítka. Z původního souboru pacientů, který obsahoval 196 pacientů v konvenční skupině a 387 pacientů v ablační skupině, byl vytvořen nový soubor, který obsahuje 124 pacientů v ablační i konvenční skupině. Vyřazeno bylo 72 pacientů z konvenční skupiny a 263 pacientů z ablační skupiny.

Tabulka 5: Počet párovaných a vyřazených pacientů [vlastní zdroj]

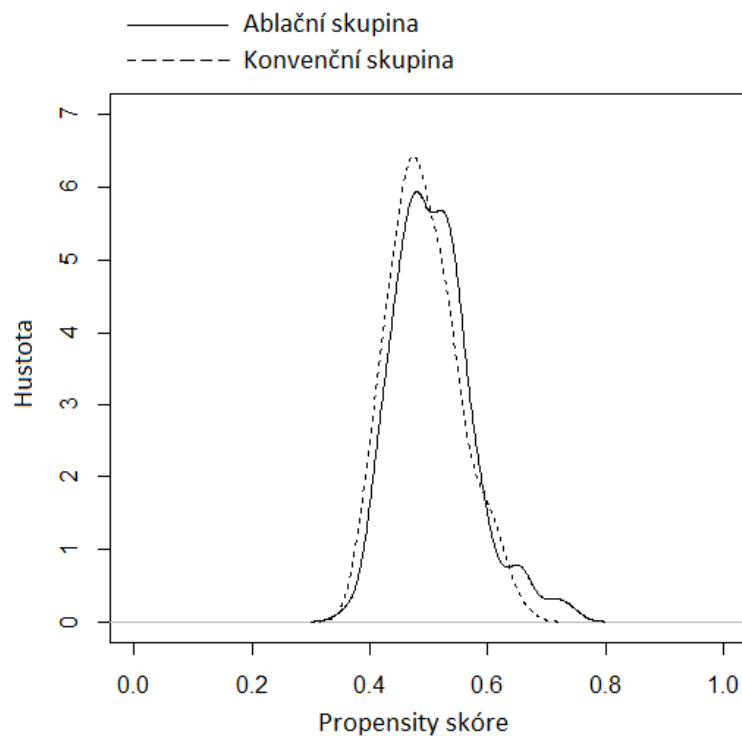
	Konvenční skupina	Ablační skupina
Celkový počet pacientů	196	387
Spárovaný počet pacientů	124	124
Vyřazený počet pacientů	72	263

Úbytek pacientů a výsledný spárovaný soubor pacientů ukazuje *graf 5*, kde lze vidět i hodnoty propensity skóre spárovaných a vyřazených pacientů.



Graf 5: Rozložení propensity skóre spárovaných a nespárovaných skupin [vlastní zdroj]

Srovnání distribuce propensity skóre ablační a konvenční skupiny vyvážených dat na základě metody párování s nejbližším sousedem je zobrazeno na *grafu 6*, kde si lze opět všimnout překrytí hodnot propensity skóre v obou skupinách pacientů.



Graf 6: Rozložení propensity skóre po párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]

3.4 Analýza vyvážených datových souborů

Po vyvažování původního datového souboru vznikly dva rozdílné datové soubory. Hodnoty základních charakteristik ve vyváženém souboru na základě metody párování s nejbližším sousedem jsou uvedeny v *tabulce 6* a hodnoty základních charakteristik ve vyváženém souboru na základě metody párování pomocí měřítka jsou uvedeny v *tabulce 7*.

Tabulka 6: Základní charakteristiky pacientů po párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

	Celkem N=392 (100 %)	Konvenční N=196 (50 %)	Ablační N=196 (50 %)	p
Muži	278 (70,9 %)	135 (68,9 %)	143 (73,0 %)	0,373
Věk	62,69 (12,0)	66,71 (11,2)	58,67 (11,29)	<0,001*
Forma FS (LSPAF)	171 (43,6 %)	109 (55,6 %)	62 (31,6 %)	<0,001*
Počet měsíců trvání	72,27 (60,7)	72,83 (54,0)	71,70 (66,83)	0,106
Antikoagulace vstup	375 (95,7 %)	179 (91,3 %)	196 (100,0 %)	<0,001*
Hypertenze	249 (63,5 %)	129 (65,8 %)	120 (61,2 %)	0,345
ICHS	129 (32,9 %)	53 (27,0 %)	76 (38,8 %)	0,013*
Srdeční selhání	37 (9,4 %)	17 (8,7 %)	20 (10,2 %)	0,604
CMP/TIA	51 (13,0 %)	26 (13,3 %)	25 (12,8 %)	0,880
DM	86 (21,9 %)	50 (25,5 %)	36 (18,4 %)	0,087
Palpitace	210 (53,6 %)	73 (37,2 %)	137 (69,9 %)	<0,001*
Nevýkonnost	148 (37,8 %)	25 (12,8 %)	123 (62,8 %)	<0,001*
Dušnost	188 (48 %)	68 (4,7 %)	120 (61,2 %)	<0,001*
Únava	133 (33,9 %)	11 (5,6%)	122 (62,2 %)	<0,001*
Bolest na hrudi	35 (8,9 %)	6 (3,1 %)	29 (14,8 %)	<0,001*
Presynkopa,synkopa	29 (7,4 %)	8 (4,1 %)	21 (10,7 %)	0,012
Kardiostimulátor	22 (5,6 %)	20 (10,2 %)	2 (1,0 %)	<0,001*
EF LK	56,4 (9,3)	56,0 (10,7)	56,67 (7,73)	0,965
Rozměr LS	45,4 (7,3)	46,50 (7,85)	44,31 (6,47)	0,012
El.kardioverze	109 (27,8 %)	105 (53,6 %)	4 (2,0 %)	<0,001*
Sinus na konci sledování	186 (47,5 %)	18 (9,2 %)	168 (85,7 %)	<0,001*
Antikoagulace výstup	247 (63,0 %)	179 (91,3 %)	68 (34,7 %)	<0,001*

* statisticky významný rozdíl

Tabulka 7: Základní charakteristiky pacientů po párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]

	Celkem N=248 (100 %)	Konvenční N=124 (50 %)	Ablační N=124 (50 %)	p
Muži	185 (74,6 %)	91 (73,4%)	94 (75,8 %)	0,662
Věk	62,8 (10,0)	63,15 (11,3)	62,42 (8,5)	0,725
Forma FS (LSPAF)	116 (46,8 %)	59 (47,6 %)	57 (46,0 %)	0,799
Počet měsíců trvání	74,5 (60,4)	70,8 (51,2)	78,1 (68,3)	0,738
Antikoagulace vstup	234 (94,4 %)	110 (88,7 %)	124 (100,0 %)	<0,001*
Hypertenze	159 (64,1 %)	81 (65,3 %)	78 (62,9 %)	0,691
ICHS	73 (29,4 %)	37 (29,8 %)	36 (29,0 %)	0,889
Srdeční selhání	25 (10,1 %)	11 (8,9 %)	14 (11,3 %)	0,527
CMP/TIA	26 (10,5 %)	16 (12,9 %)	10 (8,1 %)	0,214
DM	53 (21,4 %)	25 (19,7 %)	29 (22,8 %)	0,463
Palpitace	125 (50,4 %)	52 (41,9 %)	73 (58,9 %)	0,008*
Nevýkonnost	98 (39,5 %)	14 (11,3 %)	84 (67,7 %)	<0,001*
Dušnost	126 (50,8 %)	42 (33,9 %)	84 (67,7 %)	<0,001*
Únava	88 (35,5 %)	8 (6,5 %)	80 (64,5 %)	<0,001*
Bolest na hrudi	18 (7,3 %)	5 (4,0 %)	13 (10,5 %)	0,050
Presynkopa,synkopa	15 (6,1 %)	4 (3,2 %)	11 (8,9 %)	0,062
Kardiostimulátor	13 (5,2 %)	10 (8,1 %)	3 (2,4 %)	0,046*
EF LK	56,5 (8,9)	56,6 (10,2)	56.6 (7,5)	0,456
Rozměr LS	45,87 (7,0)	46,10 (7,7)	45,7 (6,3)	0,864
El.kardioverze	65 (26,2%)	63 (50,8 %)	2 (1,6 %)	<0,001*
Sínus na konci sledování	120 (48,4 %)	12 (9,7 %)	108 (87,1 %)	<0,001*
Antikoagulace výstup	151 (60,9 %)	110 (88,7 %)	41 (33,1 %)	<0,001*

* statisticky významný rozdíl

3.4.1 Srovnání vstupních proměnných původního a vyváženého souboru

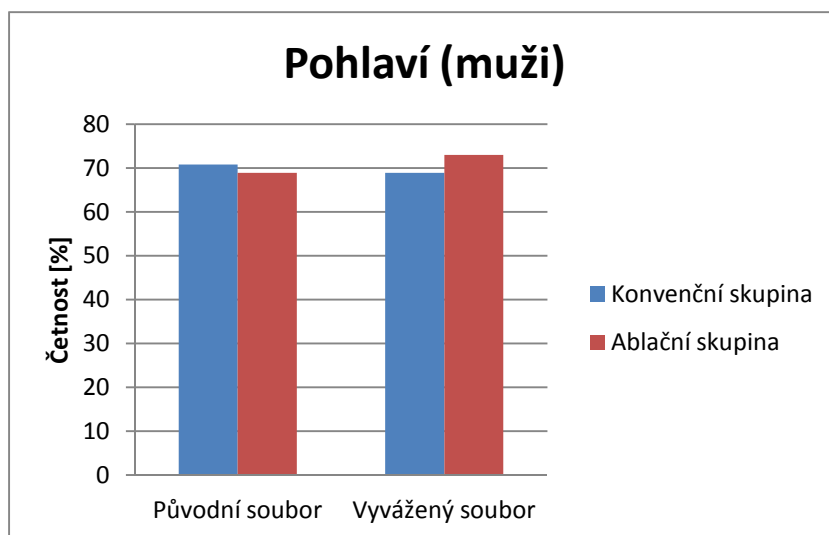
Nejvíce ze všech charakteristik pacientů nás nyní zajímají vstupní proměnné použité pro odhad propensity skóre. Hodnoty vstupních proměnných pro vyvážený soubor na základě metody párování s nejbližším sousedem ukazuje *tabulka 8*.

Tabulka 8: Hodnoty vstupních proměnných pro vyvážený soubor na základě metody párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

	Celkem N=392 (100 %)	Konvenční N=196 (50 %)	Ablační N=196 (50 %)	p
Věk	62,7 (12,0)	66,7 (11,2)	58,67 (11,3)	<0,001*
Muži	278 (70,9 %)	135 (68,9 %)	143 (73,0 %)	0,374
Forma FS (LSPAF)	171 (43,6 %)	109 (55,6 %)	62 (31,6 %)	<0,001*
Hypertenze	249 (63,5 %)	129 (65,8 %)	120 (61,2 %)	0,345
DM	86 (21,9 %)	50 (25,5 %)	36 (18,4 %)	0,088
ICHS	129 (32,9 %)	53 (27,0 %)	76 (38,8 %)	0,013*
rozměr LS	45,40 (7,27)	46,50 (7,85)	44,31 (6,47)	0,013*

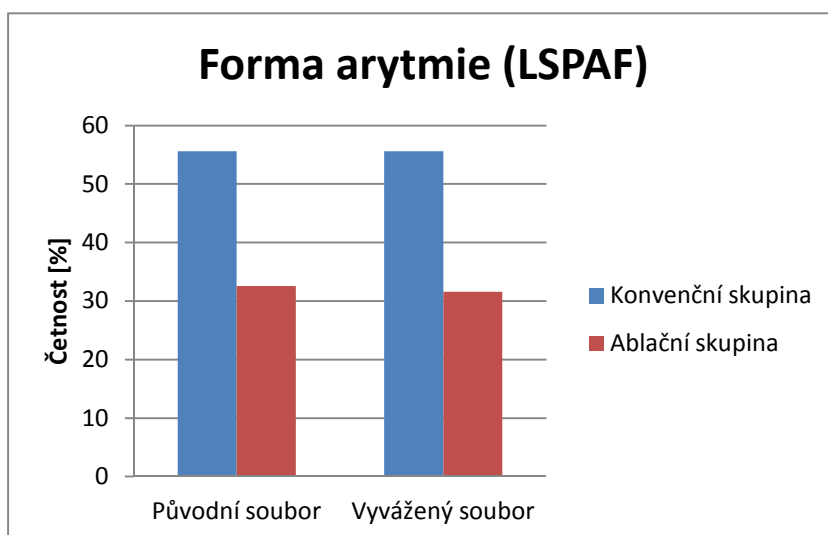
* statisticky významný rozdíl

Graficky vyjádřené rozložení vstupních kategoriálních proměnných v původních a vyvážených datech, získaných metodou párování s nejbližším sousedem je vyjádřeno na *grafech 7-12*.



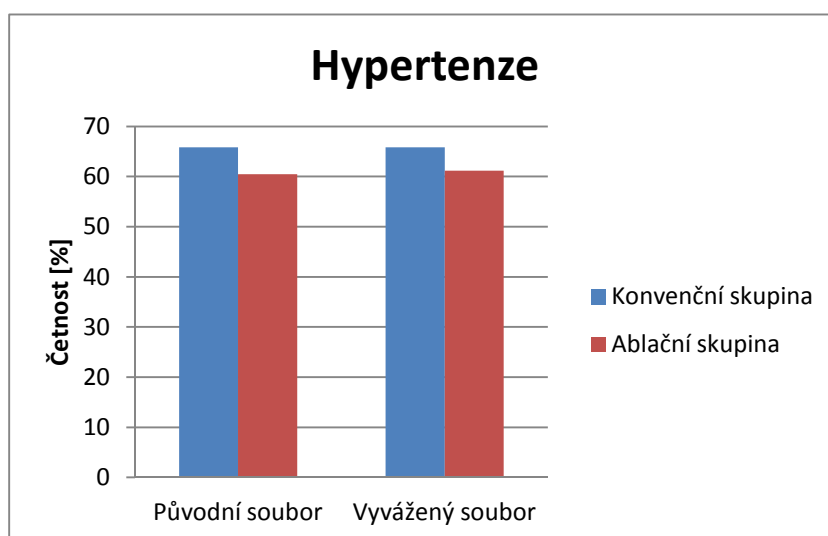
Graf 7: Proměnná pohlaví – párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

Proměnná pohlaví ve vyváženém souboru pacientů při srovnání obou skupin léčby nevykazuje statisticky významný rozdíl, i na grafu můžeme vidět, že procentuální zastoupení mužů ve vyváženém souboru pacientů je v obou skupinách léčby téměř vyrovnaný (68,9 % mužů v konvenční skupině a 73 % mužů v ablační skupině, $p=0,374$).



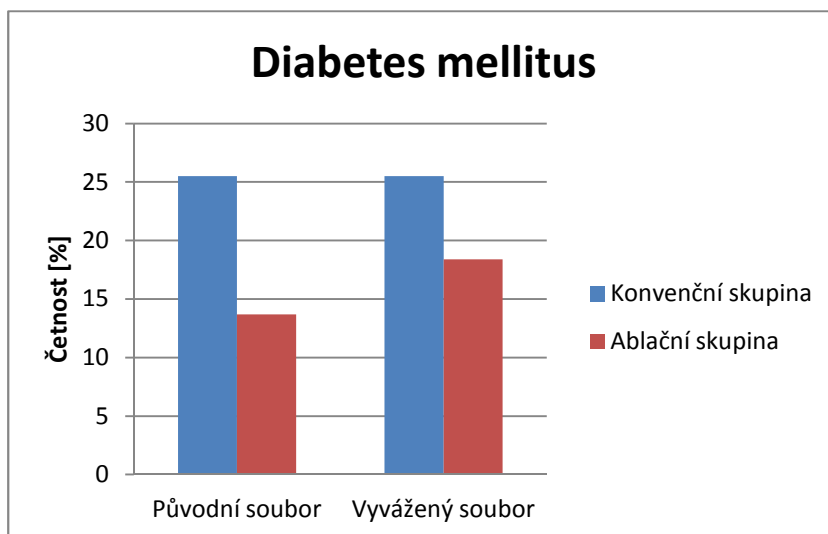
Graf 8: Proměnná forma FS – párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

Proměnná forma fibrilace síní i po vyvažování vykazuje při srovnání obou skupin léčby statisticky významný rozdíl ($p<0,001$), také z grafu můžeme rozpoznat, že procentuální zastoupení pacientů s dlouhodobě perzistující formou arytmie se ve vyváženém souboru pacientů velice liší v obou skupinách léčby (55,6 % pacientů s dlouhodobě perzistující formou arytmie v konvenční skupině a 31,6 % v ablační skupině).



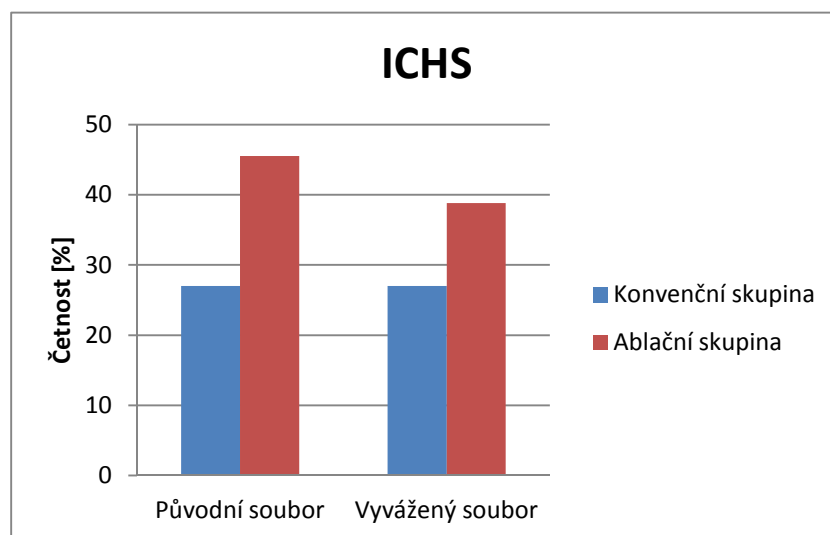
Graf 9: Proměnná hypertenze – párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

Proměnná hypertenze po vyvažování při srovnání obou skupin léčby nevykazuje statisticky významný rozdíl (65,8 % pacientů s hypertenzí v konvenční skupině a 61,2 % pacientů s hypertenzí v ablační skupině, $p=0,345$).



Graf 10: Proměnná diabetes mellitus – párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

Proměnná diabetes mellitus po vyvažování na základě párování s nejbližším sousedem sice nevykazuje při srovnání obou skupin pacientů statisticky významný rozdíl ($p=0,088$), ale podle grafu se zdá procentuální zastoupení pacientů s DM spíše rozdílné (25,5 % pacientů s DM v konvenční skupině a 18,4 % v ablační skupině).



Graf 11: Proměnná ICHS – párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

Proměnná ischemická choroba srdeční při srovnání v obou skupinách léčby i po vyvažování stále vykazuje statisticky významný rozdíl (27 % pacientů s ICHS v konvenční skupině a 38,8 % pacientů s ICHS v ablační skupině, $p=0,013$).

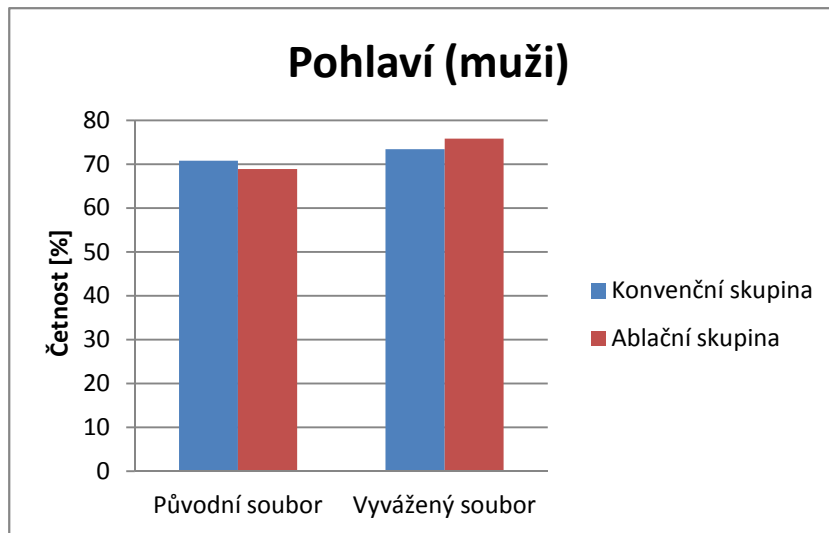
Hodnoty vstupních proměnných pro vyvážený soubor na základě metody párování pomocí měřítka ukazuje *tabulka 9*.

Tabulka 9: Hodnoty vstupních proměnných pro vyvážený soubor na základě metody párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]

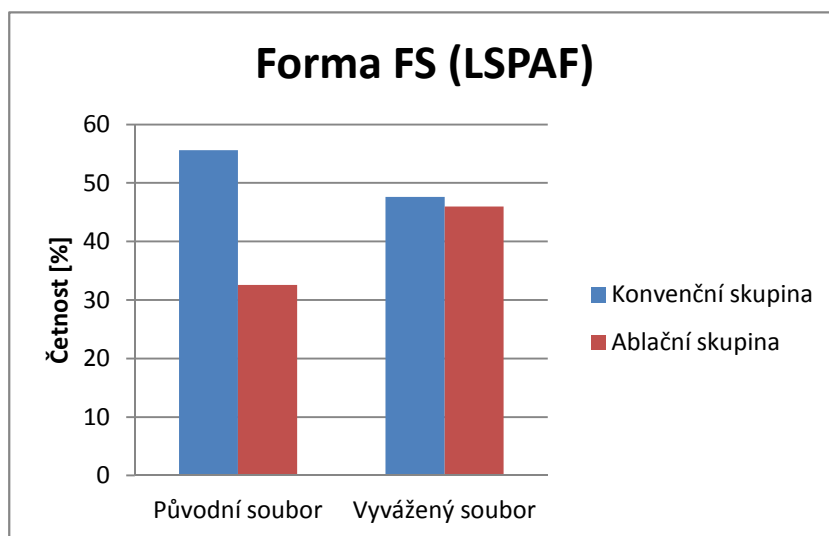
	Celkem N=248 (100 %)	Konvenční N=124 (50 %)	Ablační N=124 (50%)	p
Věk	62,78 (9,96)	63,15 (11.26)	62,42 (8,50)	0,725
Muži	185 (74,6%)	91 (73.4%)	94 (75.8%)	0,662
Forma FS (LSPAF)	116 (46,8%)	59 (47.6%)	57 (46.0%)	0,799
Hypertenze	159 (64,11%)	81 (65.3%)	78 (62.9%)	0,691
DM	53 (21,37%)	25 (19.7%)	29 (22.8%)	0,463
ICHS	73 (29,44%)	37 (29.8%)	36 (29.0%)	0,889
rozměr LS	45,87 (7,01)	46,10 (7,66)	45,69 (6,32)	0,864

Graficky vyjádřené rozložení vstupních kategoriálních proměnných v původních a vyvážených datech, získaných metodou párování s nejbližším sousedem je souhrnně vyjádřeno na *grafech 12-16*.

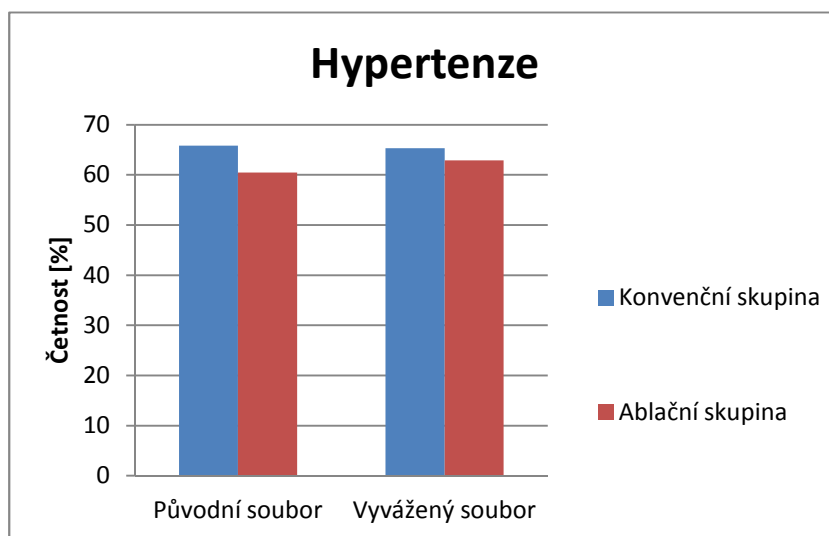
Na všech grafech zobrazující rozložení kategoriálních vstupních proměnných je možné sledovat ve vyváženém souboru velmi podobné rozložení těchto kategorií v konvenční a ablační skupině a žádná z proměnných nevykazuje při srovnání konvenční a ablační skupiny statisticky významný rozdíl.



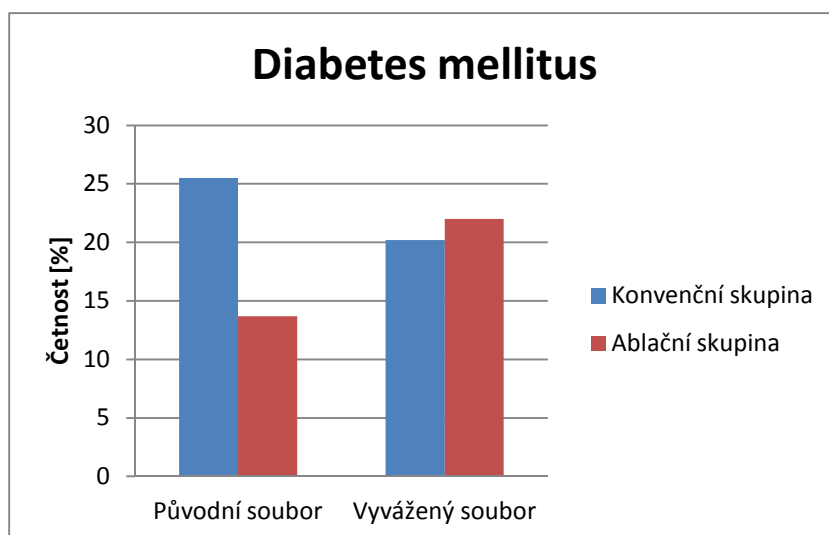
Graf 12: Proměnná pohlaví – párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]



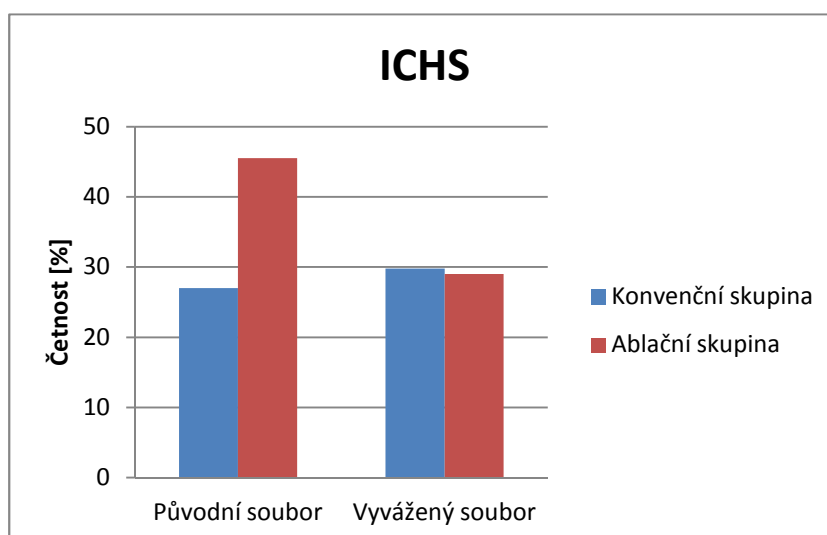
Graf 13: Proměnná forma FS – párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]



Graf 14: Proměnná hypertenze – párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]



Graf 15: Proměnná diabetes mellitus – párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]



Graf 16: Proměnná ICHS – párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]

Pro kompletní přehled grafického srovnání uvádím graficky vyjádřené rozložení vstupních spojitých proměnných v původních a vyvážených datech v příloze práce.

3.4.2 Srovnání statistické významnosti proměnných původního a vyváženého souboru

Při sledování vstupních proměnných použitých pro odhad propensity skóre nás zajímá zejména statistická významnost rozdílů mezi pacienty z konvenční a ablační skupiny, podle které můžeme určit, zda mezi skupinami přetrvává po aplikaci propensity skóre rozdíl. *Tabulka 10* ukazuje tuto statistickou významnost v původním a vyváženém souboru na základě párování s nejbližším sousedem.

Tabulka 10: Statistická významnost po párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]

	Použitý test	Původní soubor	Vyvážený soubor
Věk	Dvouvýběrový Wilcoxonův	<0,001*	<0,001*
Muži	Test shody proporcí	0,632	0,374
Forma FS (LSPAF)	Test shody proporcí	<0,001*	<0,001*
Hypertenze	Test shody proporcí	0,208	0,345
DM	Test shody proporcí	<0,001*	0,088
ICHS	Test shody proporcí	<0,001*	0,013*
rozměr LS	Dvouvýběrový Wilcoxonův	0,017*	0,013*

* statisticky významný rozdíl

V tabulce můžeme vidět, že v původním datovém souboru vykazovalo při srovnání konvenční a ablační skupiny 5 proměnných ze 7 statisticky významný rozdíl. Po vyvážení souboru pomocí propensity skóre, a to na základě párování s nejbližším sousedem, vykazují statisticky významný rozdíl při srovnání konvenční a ablační skupiny stále 4 proměnné ze 7.

Tabulka 11 ukazuje statistickou významnost při srovnání vstupních proměnných v konvenční a ablační skupině v původním a vyváženém souboru na základě párování pomocí měřítka.

Tabulka 11: Statistická významnost po párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]

	Použitý test	Původní soubor	Vyvážený soubor
Věk	Dvouvýběrový Wilcoxonův	<0,001*	0,725
Muži	Test shody proporcí	0,632	0,662
Forma FS (LSPAF)	Test shody proporcí	<0,001*	0,799
Hypertenze	Test shody proporcí	0,208	0,691
DM	Test shody proporcí	<0,001*	0,463
ICHS	Test shody proporcí	<0,001*	0,889
rozměr LS	Dvouvýběrový Wilcoxonův	0,017*	0,864

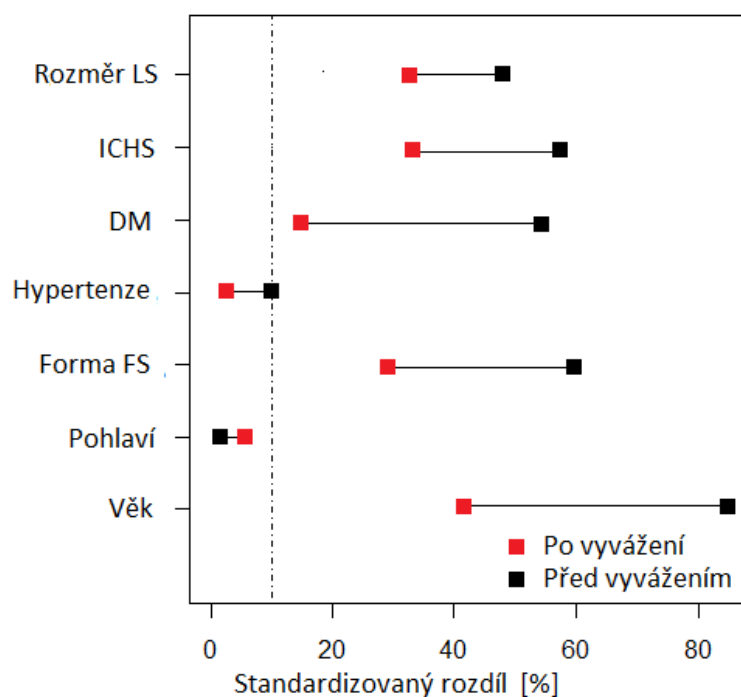
* statisticky významný rozdíl

V případě vyvažování na základě metody párování pomocí měřítka již nevykazují při srovnání konvenční a ablační skupiny žádné z proměnných statisticky významný rozdíl.

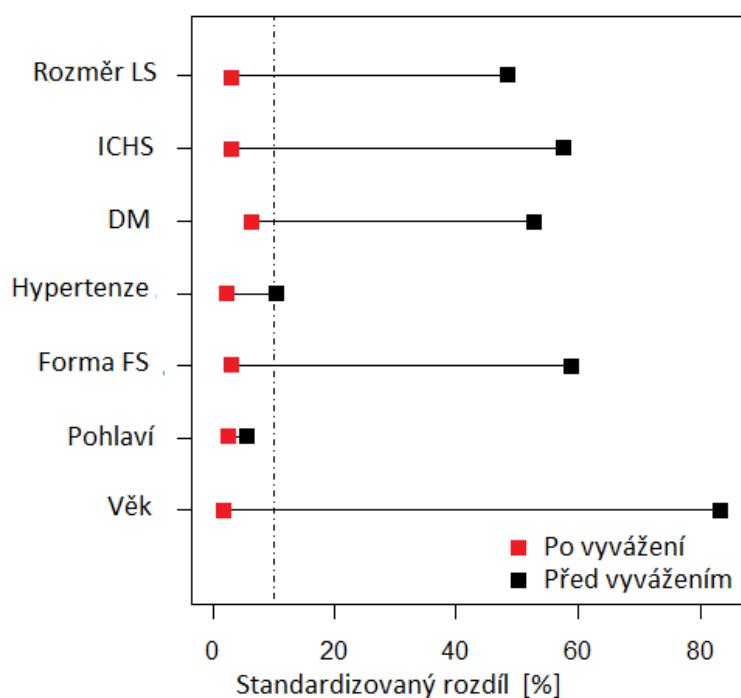
3.4.3 Standardizovaný rozdíl pro vyvážený a nevyvážený soubor

Skutečnou účinnost propensity skóre je vhodné posoudit na základě absolutního standardizovaného rozdílu. Pomocí standardizovaného rozdílu bylo porovnáno rozdělení sledovaných proměnných mezi ablační a konvenční skupinou pacientů. Proměnné, které mají standardizovaný rozdíl po vyvážení menší, než 10 % lze považovat za úspěšně vybalancované [1]. Standardizované rozdíly proměnných ve vyvážených datových souborech jsou zobrazeny na *grafu 17 a 18*.

Úspěšně vybalancované proměnné po párování s nejbližším sousedem jsou na základě grafu standardizovaných rozdílů pouze proměnné pohlaví a hypertenze. Ve vyváženém datovém souboru na základě párování pomocí měřítko jsou úspěšně vybalancované všechny proměnné.



Graf 12: Standardizované rozdíly proměnných – párování s nejbližším sousedem [vlastní zdroj]



Graf 13: Standardizované rozdíly proměnných – párování pomocí měřítka [vlastní zdroj]

3.5 Klinický výstup

Propensity skóre je využíváno k vyvážení základních charakteristik v léčebných skupinách pacientů, tedy k redukci zkreslení způsobeného odlišnými vlastnostmi pacientů ve skupinách [1]. Tímto je propensity skóre také využitelné při řešení klinické účinnosti farmakologické a ablační léčby fibrilace síní, kdy lze skupiny pacientů vyrovnat v základních charakteristikách a následně získané výsledky přímo mezi sebou srovnat.

Abychom mohli posoudit vliv propensity skóre také při získávání klinického účinku při vytváření vyvážených patientských souborů, bylo nutné určit společný klinický výstup dvou typů léčby u pacienta s fibrilací síní – konvenční a ablační. Jako klinický výstup analyzovaných dat byl zvolen na základě charakteru dat výstup sinusový rytmus.

Klinický výstup sinusový rytmus byl zvolen na podkladě úlohy léčby FS pro dosažení a udržení sinusového rytmu. Tento výstup vychází z hodnocení udržení sinusového rytmu na konci dvouletého sledování pacientů, kde bylo u každého pacienta zaznamenáno, zda je u něj zjištěn sinusový rytmus nebo fibrilace síní, a byl určen procentuálním zastoupením kategorie sinusový rytmus v jednotlivých skupinách léčby.

Pro sledování vlivu propensity skóre byl zjištěn tento klinický výstup obou typů léčby nejdříve před aplikací propensity skóre, tedy v původním datovém souboru a poté po aplikaci propensity skóre v obou získaných vyvážených datových souborech. Klinické výstupy pro původní a vyvážené datové soubory pro konvenční typ léčby jsou uvedeny v *tabulkách 12 a 13* pro ablační typ léčby v *tabulkách 14 a 15*. Nyní pro potřeby hodnocení efektu je zde vyvážený soubor získaný pomocí metody párování s nejbližším sousedem označen jako vyvážený soubor č. 1 a druhý vyvážený soubor získaný na základě metody párování pomocí měřítka je označen jako vyvážený soubor č. 2.

Tabulka 12: Klinické výstupy konvenční léčby – původní a vyvážený soubor č. 1
[vlastní zdroj]

	Původní soubor N = 196	Vyvážený soubor č. 1 N = 196	p
Sinusový rytmus	9,20 %	9,20 %	1

Tabulka 13: Klinické výstupy konvenční léčby – původní a vyvážený soubor č. 2
[vlastní zdroj]

	Původní soubor N = 196	Vyvážený soubor č. 2 N = 124	p
Sinusový rytmus	9,20 %	9,70 %	0,883

U konvenční léčby si lze všimnout, že hodnota klinického výstupu ve vyváženém datovém souboru č. 1 je stejná jako hodnota klinického výstupu v původním datovém souboru ($p=1$). Až klinický výstup získaný z vyváženého souboru č. 2 je rozdílný od hodnoty klinického výstupu v původním datovém souboru ($p=0,883$). Zde lze pozorovat vyšší hodnotu klinického výstupu ve vyváženém souboru, než byla hodnota v původním souboru.

Tabulka 14: Klinické výstupy ablační léčby – původní a vyvážený soubor č. 1 [vlastní zdroj]

	Původní soubor N = 387	Vyvážený soubor č. 1 N = 196	p
Sinusový rytmus	86,30 %	85,70 %	0,846

Tabulka 15: Klinické výstupy ablační léčby – původní a vyvážený soubor č. 2 [vlastní zdroj]

	Původní soubor N = 387	Vyvážený soubor č. 2 N = 124	p
Sinusový rytmus	86,30 %	87,10 %	0,822

Naproti tomu u klinických výstupů pro ablační léčbu lze pozorovat rozdílnou hodnotu klinického výstupu od původního souboru už ve vyváženém souboru č. 1. Zde je hodnota klinického výstupu ve vyváženém souboru č. 1 nižší než jeho hodnota v původním souboru ($p=0,846$) a ve vyváženém souboru č. 2 je tato hodnota naopak vyšší než hodnota klinického výstupu v původním souboru ($p=0,822$).

3.6 Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče

Pro využití analyzovaných klinických dat v nákladové analýze bylo nutné znát náklady na konvenční a ablační léčbu pacienta s fibrilací síní. Jelikož získaná retrospektivní data dnes již neobsahovala potřebné údaje pro kompletní výpočet nákladů na oba typy léčby, vychází nákladová data z dřívější provedené studie na těchto datech, jejíž jedním z cílů byla analýza ročních nákladů na konvenční a ablační léčbu jednoho pacienta s fibrilací síní. Náklady byly hodnoceny z pohledu plátce zdravotní péče. Celkové náklady na léčbu pacientů s FS byly vypočítány ohodnocením částek za diagnostické a léčebné výkony, antiarytmickou a antikoagulační / antiagregační léčbu, hospitalizace a některé další úkony. Celkové náklady na konvenční léčbu jednoho pacienta léčeného konvenční léčbou činily 42.877,- Kč [44]. Celkový počet jednotlivých nákladů na konvenční léčbu u pacientů s FS/1 rok ukazuje *tabulka 16*.

Průměrné náklady ablačního výkonu na 1 pacienta i po započtení všech provedených opakovaných ablací ukazuje *tabulka 17*. Celkové náklady na ablační léčbu dosáhly 259.000,- Kč [44].

Tabulka 16: Průměrné náklady na konvenční léčbu 1 pacienta [44]

	Cena/1 položka (Kč)	n položek/1 rok/1 pac.	Cena/1 rok/1 pac. (Kč)
Cílené vyšetření kardiologem	304	5,2	1.581
Hospitalizace pro FS	5.481	4,2	23.020
Elektrická kardioverze	1.080	1,4	1.512
Léčba CMP	4.048	0,08	324
Selektivní koronarografie	44.375	0,19	8.431
Implantace kardiostimulátoru	88.600	0,02	1.772
Antiarytmická a antikoagulační léčba	3.726	-	3.726
Ošetření u praktického lékaře			725
Stomatologie			829
Doprava			126
Záchranná zdravotnická služba			89
ZP na poukazy			410
Lázně, ozdravovny			332
Celková zdravotní péče na 1 pacienta			42.877

Tabulka 17: Průměrné náklady na ablační léčbu 1 pacienta [44]

	Cena/1 položka (Kč)	N položek/1 rok/1 pac.	Cena/1 rok/1 pac. (Kč)
Katetrizační ablace pro FS	185.000	1,4	259.000

3.7 Analýza nákladové efektivity

Pro splnění hlavního cíle práce, a to zhodnocení využití propensity skóre pro potřeby HTA, byla provedena analýza nákladové efektivity. Abychom dokázali zhodnotit vliv propensity skóre na výpočet nákladové analýzy CEA, byla nejprve při výpočtu CEA využita data bez aplikace propensity skóre a poté byla CEA vypočítána s daty, která byla zpracována metodou propensity skóre.

V analýze nákladové efektivity se hodnotila nákladová efektivita s použitím klinických výstupů získaných z analýzy datového souboru popsanych v kapitole 4.4 a s použitím zjištěných nákladů na konvenční a ablační léčbu pacienta s fibrilací síní v kapitole 4.5. V *tabulce 18* jsou zobrazeny výsledky analýzy nákladové efektivity pro původní soubor pacientů. V *tabulkách 19 a 20* jsou zobrazeny výsledky analýzy nákladové efektivity pro oba vyvážené soubory.

Tabulka 18: Nákladová efektivita pro původní soubor
[vlastní zdroj]

Typ léčby	Náklady C (Kč)	Efekt E	C/E
Konvenční	42.877	9,2	4660,5
Ablační	259.000	86,3	3001,2

Tabulka 19: Nákladová efektivita pro vyvážený soubor č. 1
[vlastní zdroj]

Typ léčby	Náklady C (Kč)	Efekt E	C/E
Konvenční	42.877	9,2	4660,5
Ablační	259.000	85,7	3022,2

Tabulka 20: Nákladová efektivita pro vyvážený soubor č. 2
[vlastní zdroj]

Typ léčby	Náklady C (Kč)	Efekt E	C/E
Konvenční	42.877	9,7	4420,3
Ablační	259.000	87,1	2973,6

Při hodnocení nákladové efektivity konvenční a ablační léčby můžeme z výsledků vidět, že ve všech datových souborech měla lepší hodnotu CEA ablační léčba i přes velmi vysoké náklady této léčby, a to z důvodu velkého rozdílu v hodnotě klinického výstupu sinusový rytmus u ablační a konvenční léčby.

Při srovnání výsledných hodnot CEA, tedy nákladů na jednotku účinku, v původních a vyvážených souborech v *tabulce 21* můžeme vidět, že u konvenční léčby jsou hodnoty CEA původního a vyváženého souboru č. 1 stejné a ke změně hodnot CEA došlo až ve vyváženém souboru č. 2, kde byla u tohoto typu léčby nižší hodnota CEA než v původním i vyváženém souboru č. 1 (4660,5 původní i vyvážený soubor č. 1 a 4420,3 vyvážený soubor č. 2). U ablační léčby se od hodnot CEA v původním souboru liší už hodnoty CEA vyváženého souboru č. 1, kde byla tato hodnota vyšší než v původním souboru (3001,2 původní soubor a 3022,2 vyvážený soubor č. 1). Ve vyváženém souboru č. 2 byla hodnota CEA nižší než v původním souboru (3001,2 původní soubor a 2973,6 vyvážený soubor č. 2).

Tabulka 21: Srovnání CEA v původních a vyvážených datech [vlastní zdroj]

Typ léčby	Původní soubor	Vyvážený soubor č. 1	Vyvážený soubor č. 2
Konvenční	4660,5	4660,5	4420,3
Ablační	3001,2	3022,2	2973,6

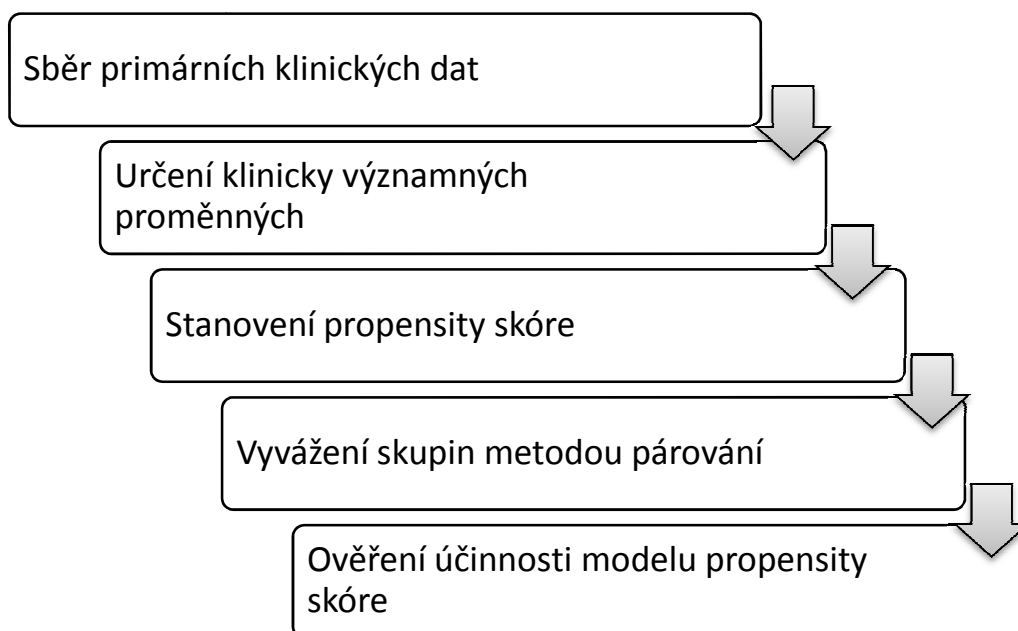
Poměr C/E ukazuje nižší hodnotu u ablační léčby, ale protože její náklady převyšují náklady na konvenční léčbu, i klinický je efekt dosahuje vyšší hodnoty než u konvenční léčby, je vhodným postupem inkrementální analýza. Vypočtením inkrementálního poměru (ICER) bylo vyjádřeno, o kolik více peněžních prostředků je nutné investovat navíc k získání dalšího procenta efektu při využití ablační léčby. V *tabulce 22* jsou uvedeny hodnoty inkrementálního poměru pro původní i vyvážené datové soubory, kde si lze opět všimnout z různých hodnot poměru ICER pro původní i oba vyvážené soubory vlivu propensity skóre.

Tabulka 22: ICER [vlastní zdroj]

Datový soubor	ICER
Původní soubor	2803,15
Vyvážený soubor č. 1	2825,14
Vyvážený soubor č. 2	2792,29

3.8 Doporučení využívání propensity skóre pro HTA

Hlavním výstupem diplomové práce je po zhodnocení metody propensity skóre pro potřeby HTA také doporučení jejího používání. Diagram na *obrázku 5* ukazuje obecný postup při aplikaci propensity skóre na klinická data.



Obrázek 6: Diagram postupu analýzy dat pomocí propensity skóre [vlastní zdroj]

V následujícím postupu je rozpracován průběh každého kroku při použití metody propensity skóre v podobě párování pomocí měřítka.

1. Sběr primárních klinických dat:

- observační studie (prospektivní / retrospektivní),
- sběr dat z klinických databází nebo registrů.

2. Určení klinicky významných proměnných:

- výběr těch charakteristik pacientů, které se liší v porovnávaných skupinách a mají vztah ke sledovanému klinickému účinku,
- určení proměnných na základě:
 - odborných znalostí,
 - dosud publikovaných výsledků,
 - výsledků z analýzy dat.

3. Stanovení propensity skóre:

- pomocí statistické metody logistická regrese v software R v balíčku „nonrandom“:
 - přiřazení pacientů do dvou ramen studie:
 - 0 – kontrolní technologie,
 - 1 – experimentální technologie,

- modelování závislosti proměnných na typu technologie pomocí příkazu „pscore“ pro stanovení propensity skóre v software R:
 - *ps <- pscore (data = mydata, formula = Typ léčby ~ Proměnná 1+Proměnná 2 +...).*

4. Vyvážení skupin metodou párování pomocí měřítka

- příkaz pro párování „ps.match“ v software R a nastavení měřítka:
 - *m.out <- ps.match (object = ps, ratio = 1, caliper="logit", x=0.02).*

5. Ověření účinnosti modelu propensity skóre

- porovnání rozdělení sledovaných proměnných mezi kontrolní a experimentální skupinou pacientů pomocí příkazu „ps.balance“ v software R: *bal.table <- ps.balance (object = m.out, sel = c ("Proměnná 1", "Proměnná 2",...), method = "stand.diff",alpha=10),*
- graf standardizovaných rozdílů pomocí příkazu „plot.stdf“ v software R: *plot.stdf (x = bal.table, sel = c("Proměnná 1", "Proměnná 2",...), main = "Standardized differences", pch.p = c(20,10)),*
- proměnné, které mají standardizovaný rozdíl po vyvážení menší než 10 %, jsou úspěšně vybalancované.

4 DISKUZE

V diplomové práci byla provedena aplikace propensity skóre na datový soubor pacientů s fibrilací síní a analyzovaná data byla následně použita při výpočtu analýzy nákladové efektivity. Datový soubor analyzovaný v této práci obsahuje celkem 538 pacientů, z toho 196 pacientů je v konvenční skupině (medikamentózní léčba) a 387 v ablační skupině (léčba katetrizační ablací). Pro splnění hlavního cíle práce, a to zhodnocení využití metody propensity skóre pro potřeby HTA, byly vytvořeny dva vyvážené soubory pomocí dvou odlišných metod aplikace propensity skóre – párování s nejbližším sousedem a párování pomocí měřítka. Z výsledků práce jsme zjistili, že první použitá metoda – párování s nejbližším sousedem – neposkytla úspěšně vyvážený soubor pacientů. Tento nejjednodušší postup aplikace propensity skóre, kdy je léčený pacient spárován s kontrolním pacientem s nejbližší podobnou hodnotou propensity skóre, nedostačuje pro vytvoření úspěšně vyváženého souboru pacientů, i když poskytne soubor o stejném počtu pacientů v obou skupinách. Druhá metoda aplikace propensity skóre – párování pomocí měřítka, kdy je nutné před vyvažováním nastavit rozmezí hodnot propensity skóre, ve kterých jsou k sobě pacienti párováni, dokázala soubor úspěšně vyvážit, což jsme ověřili graficky, testováním statistické významnosti rozdílů mezi skupinami pacientů a pomocí absolutních standardizovaných rozdílů. U studií analyzovaných v současném stavu problematiky ve světě, kdy autoři uvádí, že k vytvoření vyváženého souboru pacientů použili propensity skóre, není uvedeno, jakou metodu párování použili [22, 23, 24, 25, 26], avšak ve dvou studiích z českého prostředí je v popisu metod práce uvedena aplikace metody párování pomocí měřítka, která analyzovaný datový soubor v těchto studiích úspěšně vyvážila [15, 29]. Naše výsledky se tedy shodují s výsledky dvou nalezených studií ze studií z českého prostředí, nicméně lze předpokládat, že i ostatní studie aplikovali párování pomocí měřítka z důvodu větší úspěšnosti této metody.

Prvním vodítkem ke zjištění, že metoda párování s nejbližším sousedem nevytvořila úspěšně vyvážený soubor, byl graf rozložení hodnot propensity skóre obou léčebných skupin, a to podle překrytí křivek propensity skóre obou hodnot. Před vyvažováním jsme mohli na tomto grafu vidět velmi rozdílné hodnoty propensity skóre obou léčebných skupin, které se v podstatě nepřekrývaly (*Graf 2*). Po aplikaci propensity skóre by měla křivka hodnot propensity skóre konvenční skupiny přesně kopírovat křivku ablační skupiny. Nicméně podle grafu, který ukazuje rozložení hodnot propensity skóre po vyvažování na základě párování s nejbližším sousedem jsme zjistili, že křivky pro obě skupiny se přesně nepřekrývají (*Graf 4*), dalo se tedy předpokládat, že výsledný soubor nebude úspěšně vyvážený. Naproti tomu po vyvažování pomocí měřítka jsme mohli na tomto grafu vidět křivku hodnot propensity skóre ablační skupiny přesně kopírující křivku konvenční skupiny (*Graf 6*) a již díky tomuto kroku

jsme měli předpoklad, že tento soubor bude lépe vyvážený než soubor získaný předchozí metodou.

Sledování statistické významnosti je nejjednodušším způsobem, jak poznat, zda byl soubor pacientů vyvážený na vstupní proměnné. Ve vyváženém souboru č. 1, získaným pomocí metody párování s nejbližším sousedem, jsme při srovnání ablační a konvenční skupiny zjistili statisticky významný rozdíl u 3 proměnných ze 7, které byly použity při výpočtu propensity skóre. Nicméně 2 z těchto proměnných nevykazovali při srovnání obou skupin statisticky významný rozdíl ani v původním souboru. Dokonce p-hodnota u proměnné pohlaví byla menší ve vyváženém souboru, to znamená, že byl u této proměnné ve vyváženém souboru větší rozdíl mezi ablační a konvenční skupinou než v původním souboru. Situace byla mnohem lepší ve vyváženém souboru č. 2, získaném na základě metody párování pomocí měřítka, kde při srovnání konvenční a ablační skupiny nevykazovali žádné z proměnných statisticky významný rozdíl. Navíc u proměnných, které nevykazovali statistickou významnost ani v původním souboru, se p-hodnota posunula k hodnotě 1, tedy obě skupiny si byly po párování více podobné, resp. byl mezi nimi menší rozdíl. Na základě výsledků testování statistické významnosti rozdílů mezi ablační a konvenční skupinou, jsme ověřili předpoklad, že párování s nejbližším sousedem nedokáže datový soubor úspěšně vyvážit.

Jak bylo vyvážení úspěšné, jsme dále sledovali prostřednictvím absolutních standardizovaných rozdílů vstupních proměnných. U vyváženého souboru č. 1 byly úspěšně vybalancované pouze proměnné pohlaví a hypertenze, které ale byly už vybalancované v původním souboru. U proměnné diabetes mellitus jsme díky použití grafu absolutních standardizovaných rozdílů zjistili, že tato proměnná, která po vyvažování při srovnání konvenční a ablační skupiny už nevykazovala statisticky významný rozdíl, úspěšně vyvážená na grafu nebyla, jelikož její absolutní standardizovaný rozdíl byl větší než 10 %. Z toho vyplývá, že pro sledování úspěšnosti analýzy dat pomocí propensity skóre bychom se neměli spoléhat jen na testování statistické významnosti, ale hlavní pozornost věnovat kontrole absolutních standardizovaných rozdílů proměnných. Také jedna z analyzovaných studií v přehledu současného stavu problematiky uvádí ověření úspěšnosti propensity skóre pomocí absolutních standardizovaných rozdílů [15]. V případě vyváženého souboru č. 2 mají všechny proměnné standardizovaný rozdíl pod 10 %, takže došlo k úspěšnému vybalancování všech proměnných.

Schopnost propensity skóre vytvořit vyvážený soubor pacientů jsme zjistili v současném stavu problematiky a ověřili na základě výše zhodnocených výsledků. Na základě současného stavu problematiky se dále ukázalo, že jednou z vlastností propensity skóre je, že po jeho použití je poměrně velký počet pacientů vyřazen ze souboru [21] a tuto významnou limitaci jsme potvrdili i v naší studii. V případě párování s nejbližším sousedem počet pacientů v konvenční skupině (n=196) zůstal

zachován a vyřazeno bylo 191 pacientů z ablační skupiny z celkového počtu 387 pacientů. K tomu došlo proto, že konvenční skupina početně převyšovala skupinu ablační, a tak pro párování 1:1 (jeden ablační pacient ku jednomu konvenčnímu) bylo nutné tento přebytek ze souboru úplně vyřadit. Zůstal nám tedy plný počet pacientů z méně početné konvenční skupiny a ablační skupina, která byla početnější, byla zredukována tak, aby se její počet rovnal konvenční skupině. Na základě tohoto výsledku došlo ke zjištění, že při použití párování s nejbližším sousedem nastává v podstatě nejmenší nutný úbytek pacientů při aplikaci propensity skóre. Při tomto typu vyvažování dojde vždy ke spárování všech pacientů (kromě přebývajících), i když jejich hodnoty propensity skóre nejsou shodné nebo alespoň podobné, jelikož zde není žádná limitace pro párování pacientů.

Při párování pomocí měřítka byl úbytek pacientů ze souboru větší. Jednak došlo opět k nutnému vyřazení přebývajících pacientů z početnější ablační skupiny, a jednak díky nastavení úzkého rozmezí hodnot propensity skóre, ve kterých jsou k sobě pacienti párováni, nebylo možné najít ke všem pacientům z konvenční skupiny podobného pacienta s odpovídající hodnotou propensity skóre. Celkem bylo při použití této metody vyřazeno 72 pacientů z konvenční skupiny a 263 pacientů z ablační skupiny, dohromady tedy 335 pacientů, což je 62 % z původního souboru. Tento úbytek pacientů je srovnatelný s vyřazeným počtem pacientů ve studiích analyzovaných v současném stavu problematiky, ve většině uvedených studií byla totiž po aplikaci propensity skóre vyřazena také více než polovina pacientů [22, 23, 24, 25, 26]. Tím, jak jsme přišli na rozdílný úbytek pacientů u obou metod párování, jsme dokázali, že zahraniční studie analyzované v současném stavu problematiky aplikují metodu párování pomocí měřítka, i když ve studii tento postup není uveden, jelikož ve všech těchto studiích nedochází k zachování celé jedné léčebné skupiny – jako tomu dochází při aplikaci párování s nejbližším sousedem.

Abychom mohli posoudit vliv propensity skóre také při získávání klinického účinku, bylo nutné určit společný klinický výstup dvou typů léčby u pacienta s fibrilací síní – konvenční a ablační. Tento klinický účinek sledovaný v obou typech léčby byl sinusový rytmus na konci dvouletého sledování souboru pacientů a byl sledován v původním i v obou nových vyvážených souborech. Zjistili jsme, že hodnota klinického výstupu u konvenční léčby byla ve vyváženém souboru č. 1 stejná, jako hodnota klinického výstupu v původním souboru. Tento výsledek vyšel z toho důvodu, že počet pacientů se po vyvážení v konvenční skupině nijak nezměnil ($n = 196$ před i po vyvážení), tato skupina léčby tedy zůstala nezměněná i po vyvážení, musel tedy zůstat i stejný klinický účinek. Až ve vyváženém souboru č. 2 došlo ke změně hodnoty klinického výstupu pro konvenční léčbu, jelikož po vyvážení v této skupině léčby nastal úbytek pacientů. Avšak při testování statistické významnosti rozdílu v klinickém účinku mezi pacienty v původním a vyváženém souboru č. 2. nebyl rozdíl mezi soubory

statisticky významný. U ablační léčby bylo možné sledovat rozdílné hodnoty klinického účinku už ve vyváženém souboru č. 1, protože v této léčebné skupině došlo k úbytku pacientů po aplikaci obou metod vyvažování. Znovu ale nebyl rozdíl mezi klinickými účinky obou souborů statisticky významný. Na hodnotě klinických efektů závisí následné hodnoty CEA. Zde bylo tím pádem možné pozorovat stejnou situaci jako u hodnot klinických účinků. Opět v konvenční léčbě vycházel výsledek CEA ve vyváženém souboru č. 1 stejně jako v původním souboru a ke změně hodnoty CEA došlo až u vyváženého souboru č. 2. V ablační léčbě byly hodnoty CEA v obou vyvážených souborech rozdílné od hodnoty CEA v původním souboru.

Výsledky klinických výstupů a následně i CEA ve vyvážených souborech se sice významně nelišily od výsledků získaných z původního datového souboru, nicméně v práci bylo potvrzeno, že analýza pomocí propensity skóre produkuje přesnější klinické účinky na základě vytvoření vyváženého souboru dat, což dokázalo odstranit zkreslení z původních dat. Cenou za to ale je určitá ztráta informace nezahrnutím vyřazené části dat do výpočtu CEA. Dokázali jsme, že pro vytvoření úspěšně vyváženého souboru může dojít k více než polovičnímu úbytku pacientů z původního souboru, a proto jsou některé informace z původního datového souboru ztraceny. Přesto je vhodné propensity skóre aplikovat ke zjištění přesného klinického účinku v analýzách nákladové efektivity, v případě že tento klinický účinek vychází z nerandomizovaných primárních dat, které mohou nesprávně odrážet reálnou situaci v důsledku zkreslení či zavádějících faktorů.

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit možnosti využití metody propensity skóre pro HTA. Na základě dosažených výsledků jsme zjistili, že propensity skóre má pro HTA a hodnocení nákladové efektivity velký význam, zejména pokud stanovujeme klinický účinek technologie na základě primárního sběru dat, ve kterém nedochází k randomizaci. Dále lze z uvedených výsledků odvodit vhodnost použití propensity skóre nejen v analýzách nákladové efektivity, ale kdekoliv, kde je pro odstranění zkreslení výhodné vytvořit vyvážený soubor pacientů. Právě díky schopnosti propensity skóre vytvořit vyvážený soubor pacientů je možné tento postup využívat např. při zjišťování jednotného klinického účinku QALY využívaného v analýze nákladů a užitku. Nakonec vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na spolehlivé hodnocení velkého množství nových technologií a jejich ekonomické náročnosti je možné předpokládat větší potřebu získat nezkruslená data pro hodnocení klinických účinků, nákladové efektivity a HTA obecně.

Přestože hlavním úkolem práce bylo dokázat význam propensity skóre pro HTA, zajímavé by také bylo hodnotit nákladovou efektivitu konvenční a ablační léčby fibrilace síní, protože především ablační léčba se v poslední době velmi dynamicky rozvíjela a stává se plnohodnotnou primární léčbou u vybraných pacientů [46]. Ačkoliv v práci byla tato analýza nákladové efektivity ablační a konvenční léčby na základě

získaných dat provedena a jako nákladově efektivnější se jeví léčba ablační, je nutné podotknout, že z hlediska klinického výstupu sinusový rytmus nejsou výsledky analýzy přesné. Datový soubor pro konvenční léčbu byl totiž původně sbírán pro odlišný záměr, než je porovnání klinické účinnosti s léčbou ablační. Toto vychází ze strategie léčby fibrilace síní. Skupina pacientů v konvenční léčbě nebyla indikována k převodu fibrilace síní na normální sinusový rytmus, ale k udržení přiměřené srdeční frekvence a komorové odpovědi. Z klinického hlediska tedy nelze porovnat sinusový rytmus ablační a konvenční skupiny, jelikož dosažení sinusového rytmu nebylo primárním cílem konvenční léčby. Vhodnějším klinickým výstupem by byla např. celková délka hospitalizace na konci sledování. Tento údaj byl v datovém souboru pouze u malého počtu pacientů, proto byl zvolen jiný klinický účinek, u kterého bylo možné zachovat celý datový soubor a zjistit tak účinky propensity skóre. Bohužel jej nebylo možné využít i pro hodnocení nákladově efektivnější léčby. Z tohoto stavu vyplývá limitace zpracování historických patientských dat, kdy není možné získat vždy nejvhodnější údaje pro provedení analýzy nákladové efektivity a je nutné se spoléhat na stávající data, které již nelze dále rozšířit pro zachování časového horizontu. Nicméně nalezení problematiky ablační léčby a jejího rozvíjejícího se postavení v rámci léčby fibrilace síní dává zajímavý motiv k přesnému získání klinických účinků i nákladů této léčby.

Diplomová práce představila relativně novou statistickou metodu propensity skóre a jako příklad jejího použití aplikovala tuto metodu na konkrétní datový soubor, který byl následně využit pro výpočet analýzy nákladové efektivity. Práce tak poskytuje praktický a srozumitelný návod na použití propensity skóre k vytvoření vyváženého souboru pacientů, který může být následně využit pro různé metody HTA, a slouží jako doporučení využívání propensity skóre při zjišťování přesných klinických účinků nejen v HTA.

Možností rozšíření či navázání na diplomovou práci je využití propensity skóre a vyvážení souboru na něj navazující pro porovnání nákladů na léčbu nebo v dalších typech nákladových analýz, např. v analýze nákladů a užitku – s použitím jednotného klinického výstupu QALY. V současném stavu problematiky byly zjištěny další metody aplikace propensity skóre, jako je např. stratifikace. Zajímavé by mohlo být zkusit využít tuto metodu pro vytvoření vyváženého souboru pacientů, porovnat ji s metodou párování, která byla aplikována v této práci a zhodnotit konečnou vhodnost pro HTA. Dále existují i jiné statistické metody schopné vytvořit vyvážený soubor pacientů bez vlivu zkreslení, u kterých by bylo vhodné zjistit, zda např. neumožní zachovat větší část původního souboru pacientů, což by zabránilo ztrátě informace, ke které dochází při používání propensity skóre.

ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo zhodnotit možnosti využití metody propensity skóre pro HTA a vytvořit doporučení jejího používání. Pro splnění tohoto cíle byla práce zaměřena na vytváření vyváženého patientského souboru pomocí propensity skóre a následné použití tohoto souboru při aplikaci metod HTA.

Práce je členěna do čtyř kapitol. První kapitola *Současný stav problematiky* představila HTA a EBM a vysvětlila jejich závislosti na datech z epidemiologických studií, dále zde byla obsažena analýza epidemiologických studií, blíže byl objasněn pojem zkreslení a zavádějící faktor. Následně se kapitola věnovala propensity skóre, kde byly na základě analýzy současného stavu využívání této metody v ČR i ve světě vysvětleny možnosti její aplikace, výhody, nevýhody a limitace. Na základě charakteru dat použitých v práci byla do současného stavu problematiky ještě zařazena problematika fibrilace síní, byl stručně vysvětlen princip, význam i možnosti léčby tohoto onemocnění.

Druhá kapitola *Metody* především podrobně rozebrala metodu propensity skóre od stanovení propensity skóre, přes možnosti její aplikace a hodnocení její účinnosti až po praktický postup její aplikace ve vhodném počítačovém programu, tak aby práce mohla současně sloužit jako srozumitelný návod k použití propensity skóre. Následující třetí kapitola *Výsledky* popisuje výsledky vlastní aplikace propensity skóre na datový soubor pacientů s fibrilací síní a výsledky analýzy nákladové efektivity. Byly použity dva přístupy v aplikaci propensity skóre, pomocí nichž byly získány dva vyvážené soubory – párování s nejbližším sousedem a párování pomocí měřítka. Výsledky získané z vyvážených datových souborů se významně nelišily od výsledků z původního souboru, ale použití propensity skóre pomohlo získat přesnější odhad klinických účinků na základě dokázaného odstranění zkreslení z původních dat. Poté byl vytvořen obecný i konkrétní postup aplikace metody propensity skóre v podobě přehledného diagramu. V kapitole *Diskuze* došlo ke konečnému zhodnocení výsledků a využívání propensity skóre pro HTA a to doporučením metody párování pomocí měřítka, která poskytla nezkreslená data využitelná při navazující analýze nákladové efektivity.

Vzhledem ke zvyšujícím se nárokům na hodnocení nových léčebných postupů a jejich ekonomické náročnosti můžeme předpokládat větší potřebu sběru primárních dat, zejména prostřednictvím snadněji proveditelných nerandomizovaných studií, které je však pro následnou interpretaci a získání přesného klinického účinku potřeba zbavit zkreslení. Diplomová práce proto doporučuje využívání metody propensity skóre při analýze primárních dat pro HTA, na základě praktického ověření schopnosti propensity poskytnout nezkreslená data pro získání klinických účinků, hodnocení nákladové efektivity a HTA obecně.

SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY

- [1] AUSTIN, P. C. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate behavioral research* [online]. 2011, (46.3): 399-424 [cit. 2015-04-26]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3144483/>
- [2] KNEPPO, P a kol. *Hodnocení zdravotnických přístrojů*. 1.vyd. České vysoké učení technické v Praze, 2014. ISBN 978-80-01-05430-7.
- [3] GOODMAN C. S. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [online]. 2014. [cit. 2015-04-26]. Dostupné z: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf
- [4] SACKETT, D. L. et al. *Evidence based medicine: what it is and what it isn't*. [online] 1996, 312.7023: 71-72. [cit. 2015-04-26]. Dostupné z: <http://www.cebm.org/wp-content/uploads/Sackett-Evidence-Based-Medicine.pdf>
- [5] JAROLÍMKOVÁ, A.. *Evidence based medicine a její vliv na činnost lékařských knihoven a informačních středisek*. *Knihovnická revue* [online]. 2004, roč. 15, č. 2, s. 75-81 [cit. 2015-04-26]. Dostupné z: <http://full.nkp.cz/nkkr/Nkkr0402/0402075.html>
- [6] GÖPFERTO VÁ, D. *Epidemiologie: průvodce epidemiologickou metodou*. 1. vyd. Praha: Triton, 1999, 254 s. ISBN 80-725-4037-8.
- [7] BENCKO, V. *Statistické metody v epidemiologii*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003, 236 s. *Biomedicínská statistika*, 3. ISBN 80-246-0764-6.
- [8] BENCKO, V. *Statistické metody v epidemiologii*. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2003, s. 238-505. *Biomedicínská statistika*, 3. ISBN 80-246-0765-4.
- [9] *Systémy pro sběr klinických dat*. *Registry.cz* [online]. Institut biostatistiky a analýz. [cit. 2015-05-02]. Dostupné z: <http://www.registry.cz/index.php>
- [10] *Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování: Národní zdravotní registry*. In: *Sbírka zákonů 2011*. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/zdravotni-sluzby_6102_1786_11.html
- [11] DEMLOVÁ, R. *Limity využití dat klinických studií pro analýzy nákladové efektivity*. *Postgraduální medicína* [online]. 2011(8) [cit. 2015-05-09]. Dostupné

z: <http://zdravi.e15.cz/clanek/postgradualni-medicina/limity-vyuziti-dat-klinickych-studii-pro-analyzy-nakladove-efektivita-461805>

- [12] TUČEK, M. Hygiena a epidemiologie. 1. vyd. Praha: Karolinum, 2012, 358 s. ISBN 978-80-246-2025-1.
- [13] JANOUT, V. Medicína založená na důkazu: Alternativní vysvětlení výsledků epidemiologických studií, zavádějící faktor [online]. Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU Ostrava. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: http://www.khshk.cz/e-learning/kurs1b/kapitola_1103__zavdjc_faktor.html
- [14] ROSENBAUM, P. R., RUBIN, D. B. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. [online] 1983. 70(1): 41-55. [cit. 2015-05-09]. Dostupné z: http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/rosenbaum_1983.pdf
- [15] LITTNEROVÁ, S. Why to use propensity score in observational studies? Case study based on data from the Czech clinical database AHEAD 2006–09. *Cor et Vasa* [online]. 2013(55): 383-390 [cit. 2015-05-09]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com/dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0010865013000441>
- [16] D'AGOSTINO, R. B. Tutorial in biostatistics: propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med*. [online] 1998, 17(19): 2265-2281. [cit. 2015-05-09]. Dostupné z: <http://www.stat.ubc.ca/~john/papers/DAGostinoSIM1998.pdf>
- [17] ŘEHÁKOVÁ, B. Nebojte se logistické regrese. *Sociologický časopis*. [online] 2000; 36(4):475-492. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: http://sreview.soc.cas.cz/uploads/5f6961faa17dd98a67cfb71a5205469d297369f5_372_475REHAK.pdf
- [18] WESTREICH, D. et al. Propensity score estimation: neural networks, support vector machines, decision trees (CART), and meta-classifiers as alternatives to logistic regression. *Journal of clinical epidemiology* [online] 2010 (63.8): 826-833. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com/dialog.cvut.cz/science/article/pii/S089543561001022>
- [19] KLUNGEL, O. H., et al. Methods to assess intended effects of drug treatment in observational studies are reviewed. *Journal of clinical epidemiology*. [online] 2004. 57(12): 1223-1231. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z:

- <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S089543560400163>
- [20] PATTANAYAK, C. et al. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. [online]. 2011. 64(10): 897-903. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S188558571100474>
- [21] Propensity Score Matching in Observational Studies. University of Manitoba [online]. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: http://umanitoba.ca/faculties/health_sciences/medicine/units/community_health_sciences/departamental_units/mchp/protocol/media/propensity_score_matching.pdf
- [22] HAN, H. et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *Journal of hematology*. [online]. 2015. 63(3):643-650. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S01688278150025>
- [23] HWANG, H. et al. Propensity Score Matching Analysis of Mechanical Versus Bioprosthetic Tricuspid Valve Replacements. *The Annals of thoracic Surgery*. [online]. 2014. 97(4): 1294-1299. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0003497514000046>
- [24] HUANG, Y. et al. Outcome after open and endovascular repairs of abdominal aortic aneurysms in matched cohorts using propensity score modeling. *Journal of vascular Medicine*. [online]. 2015. 62(2): 304–311. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S074152141500290>
- [25] BYOUNG, G. Ch. et al. Impact of Hypertension on 5-Year Clinical Outcomes in Patients with Significant Coronary Artery Spasm; A Propensity Score Matching Study. *Journal of the American College of Cardiology*. [online]. 2015. 65(17): S36-S37. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0735109715010256>
- [26] PEIYUAN, H. et al. A Comparison Of Transradial Approach Versus Transfemoral Approach For Percutaneous Coronary Intervention In Women: A Propensity Score Matching Analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. [online]. 2014. 64(11): B239. [cit. 2015-05-03]. Dostupné z:

<http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0735109714054357>

- [27] DUYGUN, M. et al. Trademarking status and economic efficiency among commercial banks: Some evidence for the UK. *Journal of Banking & Finance*. [online]. 2014. 49: 506-514. [cit. 2015-05-08]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0378426614002118>
- [28] GEE, K. A.; CHO, R. M. The effects of single-sex versus coeducational schools on adolescent peer victimization and perpetration. *Journal of adolescence*. [online]. 2014. 37(8): 1237-1251. [cit. 2015-05-08]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0378426614002118>
- [29] LITTNEROVA, Simona, et al. Positive influence of being overweight/obese on long term survival in patients hospitalised due to acute heart failure. *PloS one*, 2015, 10.2: e0117142.
- [30] KULHAVÝ, V.; SIROVÁTKA, T.. Hodnocení efektivity programů APZ a doprovodných nástrojů a projektů politiky zaměstnanosti v roce 2007. VÚPSV, 2008.
- [31] BRŮHA, J. a kol. Dopady vývoje cen nemovitostí do finanční situace domácností. Zpráva o finanční stabilitě 2012/2013: Česká národní banka [online]. [cit. 2015-05-09]. Dostupné z: https://www.cnb.cz/miranda2/export/sites/www.cnb.cz/cs/financni_stabilita/zpravy_fs/fs_2012-2013/fs_2012-2013_clanek_iv.pdf
- [32] LUKL, Jan. Fibrilace síní. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-2768-4.
- [33] KAUTZNER, Josef. Fibrilace síní v běžné praxi. Praha: Maxdorf, c2012. Jessenius. ISBN 978-80-7345-271-1.
- [34] AUSTIN, P. C. The performance of different propensity-score methods for estimating relative risks, *Journal of Clinical Epidemiology*. [online]. 2008 (61): 537–545. [cit. 2015-11-09]. Dostupné z: <http://80.www.sciencedirect.com.dialog.cvut.cz/science/article/pii/S0895435607002788>
- [35] SEEGER, J. D. Use of propensity scores in observational studies of treatment effects. *International society for pharmacoconomics and outcomes research*, 2014.

- [36] AUSTIN, P. C. Using the standardized difference to compare the prevalence of a binary variable between two groups in observational research. *Communications in Statistics-Simulation and Computation* [online]. 2009, 38(6): 1228-1234. [cit. 2015-11-09]. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03610910902859574>
- [37] RANDOLPH, J. J., et al. A Step-by-Step Guide to Propensity Score Matching in R. *Practical Assessment, Research & Evaluation* [online]. 2014 19(18). [cit. 2015-11-11]
- [38] STAMPF, S.. Propensity score based data analysis. *The Comprehensive R Archive Network* [online]. 2014 [cit. 2015-11-09]. Dostupné z: <https://cran.r-project.org/web/packages/nonrandom/vignettes/nonrandom.pdf>
- [39] STRACHOTOVÁ, D. *Metody hodnocení nákladové efektivity ve zdravotnictví. Vybrané studie z českého farmaceutického průmyslu. Vyd. 1. Praha: FinEco, 2011. ISBN 978-80-86590-09-7.*
- [40] VLČEK, J.; MÜLLEROVÁ, H.; MACEK, K.. *Farmakoepidemiologie: Farmakoekonomika; Farmakoinformatika: základy pro farmaceuty. Panax, 1999.*
- [41] PRÁZNIVCOVÁ, L., STRNAD S. *Farmakoekonomika pro lékaře, farmaceuty a manažery zdravotnických zařízení. Praha: MAXDORF s.r.o., 2005. ISBN 80-7345-048-8.*
- [42] RAFTERY, James. Economics notes: Costing in economic evaluation. *BMJ: British Medical Journal*. [online]. 2000, 320(7249): 1597. [cit. 2015-12-3]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1127376/>
- [43] PROKEŠ, M. Analýza senzitivity a její místo ve farmakoekonomické studii. *Farmakoekonomika* [online]. 2010(1): 4-9 [cit. 2015-11-20]. Dostupné z: http://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika_2010_1.pdf
- [44] BULKOVÁ, Veronika, Martin FIALA, Dan WICHTERLE, et al. Quality of life and costs of conventional therapy in patients treated by catheter ablation for atrial fibrillation. *Cor et Vasa* [online]. 2012, 54(6), e421-e427 [cit. 2017-05-05]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2012.11.003. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010865012001208>
- [45] BOVEDA, Serge, Rui PROVIDÊNCIA, Pascal DEFAYE, et al. Outcomes after radiofrequency ablation for persistent atrial fibrillation: a multicentric propensity-score matched study. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*

[online]. 2016, 47(2), 133-142 [cit. 2017-05-08]. DOI: 10.1007/s10840-016-0138-1. ISSN 1383-875x. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10840-016-0138-1>

- [46] ČIHÁK, Robert, Luděk HAMAN a Miloš TÁBORSKÝ. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Cor et Vasa* [online]. 2016, 58(6), e636-e683 [cit. 2017-05-10]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.11.005. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0010865016301047>

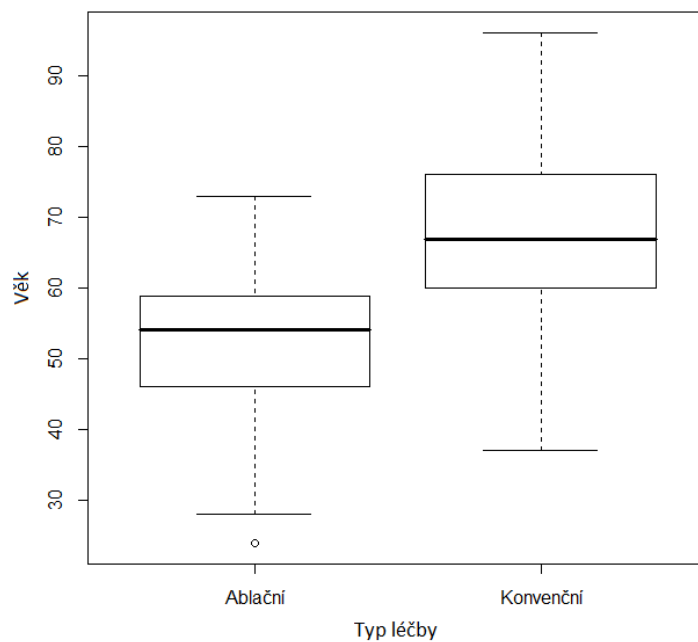
SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Výhody a nevýhody propensity skóre	22
Tabulka 2: Přehled vybraných zahraničních studií [22-26].....	24
Tabulka 3: Základní charakteristiky pacientů.....	41
Tabulka 4: Počet párovaných a vyřazených pacientů.....	43
Tabulka 5: Počet párovaných a vyřazených pacientů.....	45
Tabulka 6: Základní charakteristiky pacientů po párování s nejbližším sousedem.....	47
Tabulka 7: Základní charakteristiky pacientů po párování pomocí měřítka	48
Tabulka 8: Hodnoty vstupních proměnných pro vyvážený soubor na základě metody párování s nejbližším sousedem	49
Tabulka 9: Hodnoty vstupních proměnných pro vyvážený soubor na základě metody párování pomocí měřítka	52
Tabulka 10: Statistická významnost po párování s nejbližším sousedem	55
Tabulka 11: Statistická významnost po párování pomocí měřítka.....	55
Tabulka 12: Klinické výstupy konvenční léčby – původní a vyvážený soubor č. 1.....	58
Tabulka 13: Klinické výstupy konvenční léčby – původní a vyvážený soubor č. 2.....	58
Tabulka 14: Klinické výstupy ablační léčby – původní a vyvážený soubor č. 1.....	58
Tabulka 15: Klinické výstupy ablační léčby – původní a vyvážený soubor č. 2.....	58
Tabulka 16: Průměrné náklady na konvenční léčbu 1 pacienta[45].....	60
Tabulka 17: Průměrné náklady na ablační léčbu 1 pacienta[45].....	60
Tabulka 18: Nákladová efektivita pro původní soubor	61
Tabulka 19: Nákladová efektivita pro vyvážený soubor č. 1	61
Tabulka 20: Nákladová efektivita pro vyvážený soubor č. 2	61
Tabulka 21: Srovnání CEA v původních a vyvážených datech.....	62
Tabulka 22: ICER	62

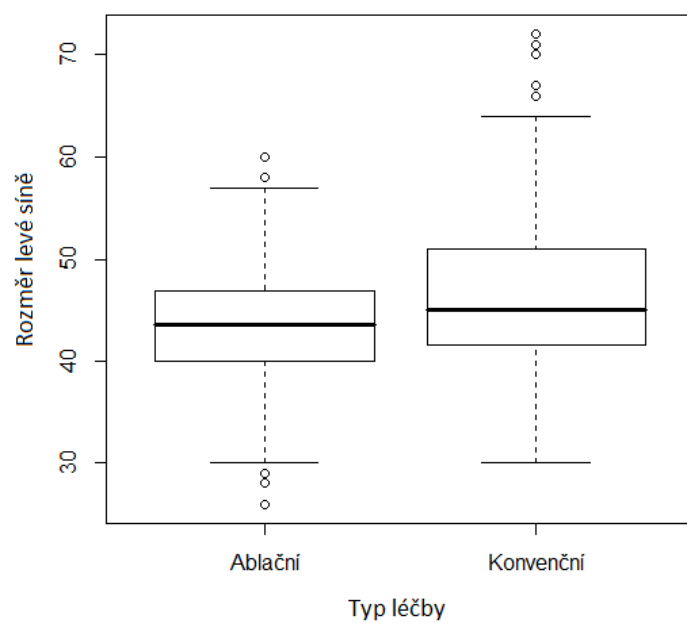
SEZNAM OBRÁZKŮ A GRAFŮ

Obrázek 1: Pyramida důkazů [5]	15
Obrázek 2: Schéma vlivu zavádějícího faktoru [6]	19
Obrázek 3: Graf rozložení hodnot propensity skóre před párováním [35]	33
Obrázek 4: Graf rozložení hodnot propensity skóre po párování [35]	33
Obrázek 5: Graf standardizovaných rozdílů na příkladu proměnných [15]	34
Obrázek 6: Diagram postupu analýzy dat pomocí propensity skóre	63
Graf 1: Využití propensity skóre v letech	23
Graf 2: Rozložení propensity skóre před vyvažováním	42
Graf 3: Rozložení propensity skóre spárovaných a nespárovaných skupin	43
Graf 4: Rozložení propensity skóre po párování s nejbližším sousedem	44
Graf 5: Rozložení propensity skóre spárovaných a nespárovaných skupin	45
Graf 6: Rozložení propensity skóre po párování s nejbližším sousedem	46
Graf 7: Proměnná pohlaví – párování s nejbližším sousedem	49
Graf 8: Proměnná forma FS – párování s nejbližším sousedem	50
Graf 9: Proměnná hypertenze – párování s nejbližším sousedem	50
Graf 10: Proměnná diabetes mellitus – párování s nejbližším sousedem	51
Graf 11: Proměnná ICHS – párování s nejbližším sousedem	51
Graf 12: Proměnná pohlaví – párování pomocí měřítka	53
Graf 13: Proměnná forma FS – párování pomocí měřítka	53
Graf 14: Proměnná hypertenze – párování pomocí měřítka	53
Graf 15: Proměnná diabetes mellitus – párování pomocí měřítka	54
Graf 16: Proměnná ICHS – párování pomocí měřítka	54
Graf 17: Standardizované rozdíly proměnných – párování s nejbližším sousedem	56
Graf 18: Standardizované rozdíly proměnných – párování pomocí měřítka	57

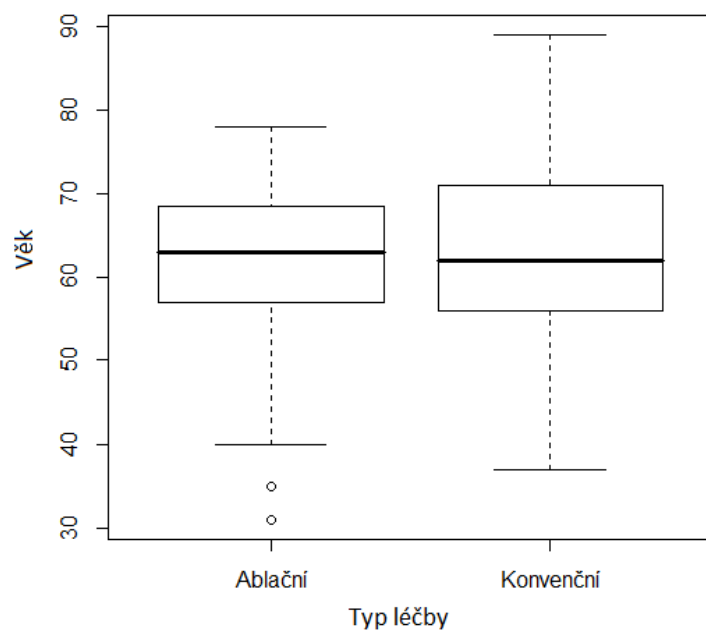
PŘÍLOHA A: DOPLŇUJÍCÍ GRAFY



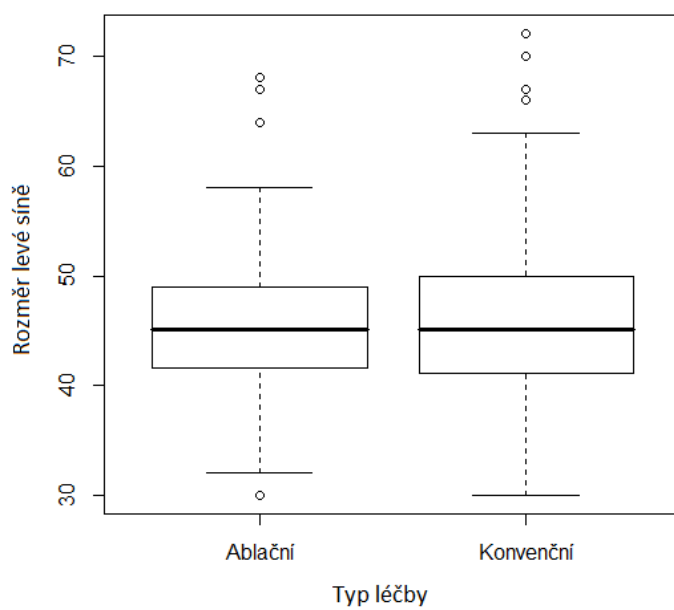
Příloha A. 1: Věk v závislosti na typu léčby ve vyváženém souboru pomocí párování s nejbližším sousedem



Příloha A. 2: Rozměr levé síně v závislosti na typu léčby ve vyváženém souboru pomocí párování s nejbližším sousedem



Příloha A. 3: Věk v závislosti na typu léčby ve vyváženém souboru na základě párování pomocí měřítka



Příloha A. 4 : Rozměr levé síně v závislosti na typu léčby ve vyváženém souboru na základě párování pomocí měřítka

PŘÍLOHA B: OBSAH PŘILOŽENÉHO CD

V příloženém CD je uložena elektronická podoba této práce ve formátu PDF, která obsahuje soubory:

- Klíčová slova.pdf
- Abstrakt česky.pdf
- Abstrakt anglicky.pdf
- Zadání diplomové práce.pdf
- Kompletní diplomová práce.pdf