



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**  

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**  
**Katedra biomedicínské techniky**

**Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro  
potřeby HTA**

**Use of disease risk score in the evaluation of  
effectiveness for puposes of HTA**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Soňa Žáková

Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský

---

**Kladno 2017**

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2016/2017

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

Student: **Bc. Soňa Žáková**  
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví  
Téma: **Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro potřeby HTA**  
Téma anglicky: Use of disease risk score in the evaluation of effectiveness for purposes of HTA

### Zásady pro vypracování:

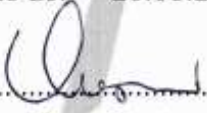
Cílem diplomové práce je využití metod disease risk score vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity. Analyzujte možné postupy řešení nevyvážených patientských souborů v klinických studiích používaných v zahraničí a v ČR. Metodu porovnejte s ostatními metodami jako je například propensity score. Na konkrétním příkladu onemocnění aplikujte metodu disease risk score, a dále data použijte v analýze nákladové efektivity. Závěrem práce proveďte porovnání výsledků s aplikací a bez aplikace metody a zhodnocení vlivu výsledků na hodnoty nákladové efektivity.

### Seznam odborné literatury:

[1] Glynn RJ, Gagne JJ, Schneeweiss S, Role of disease risk scores in comparative effectiveness research with emerging therapies, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, ročník 21, číslo 2, 2012

Vedoucí: Ing. Vojtěch Kamenský

Zadání platné do: 20.08.2018

  
vedoucí katedry / pracoviště

  
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro potřeby HTA 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. Soňa Žáková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce Ing. Vojtěchu Kamenskému za odborný dohled a podnětné rady, kterými mě provázel po celou dobu vypracovávání práce. Dále svému manželovi Ing. Janu Žákovi za morální podporu a cenné rady. V neposlední řadě Mgr. Veronice Bulkové, Ph. D. za poskytnutí nákladových a klinických dat, bez kterých by tato práce nebyla.

## ABSTRAKT

### Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro potřeby HTA

**Cíl práce:** Využití metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity. Aplikovat tuto metodu na konkrétní případ onemocnění a dále data použít v analýze nákladové efektivity.

**Úvod:** Disease risk score je statistická metoda, která se používá k úpravě zavádějících faktorů, které vznikají ve studiích, kde není možné provést rozdělení jednotlivců do souborů pomocí randomizace (náhodné rozdělení). Typickým příkladem takových studií jsou observační studie.

**Metody:** K vytváření vyvážených patientských souborů jsou využity dva způsoby výpočtu disease risk score. Metoda unexposed-only disease risk score, které je počítána pouze v kontrolní skupině souboru a pak dále rozšířena do intervenční skupiny a metoda full-cohort disease risk score, která je počítána z celého souboru najednou. Konvenční a intervenční skupina je pak spárována podle výsledné hodnoty disease risk score. Pro výpočet, párování a další statistické zpracování je použit statistický software R.

**Výsledky:** Původní soubor zahrnoval 228 pacientů léčených konvenční metodou a 387 pacientů léčených ablační metodou. Metodou unexposed-only disease risk score se vyvážilo 191 pacientů a metodou full-cohort disease risk score se vyvážilo 150 pacientů. Jako výhodnější se ukázala metoda full-cohort DRS, po které se rozdíl v průměrném věku zlepšil o 8 let oproti původnímu souboru. U pohlaví došlo zhoršení o 10 %, u pacientů trpících hypertenzí ke zlepšení o 6 %, u ICHS se rozdíl zlepšil o 17 % a diabetu mellitu došlo ke zlepšení o 10 %. Analýza nákladové efektivity se u konvenční léčby po vyvážení metodou unexposed-only DRS zvýšila o 1210 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem a snížila o 467 Kč na 1 % po vyvážení metodou full-cohort DRS. U ablační léčby se po vyvážení metodou unexposed-only DRS snížila o 3 Kč na 1 % a zvýšila o 11 Kč na 1 % po vyvážení metodou full-cohort DRS.

**Závěr:** Jako výhodnější pro vytváření vyvážených patientských souborů se v případě dat použitých v této studii ukázala metoda full-cohort disease risk score.

### Klíčová slova

Disease risk score, analýza nákladové efektivity, hodnocení zdravotnických technologií

## **ABSTRACT**

### **Use of disease risk score in the evaluation of effectiveness for purposes of HTA**

**Thesis goal:** Use of the disease risk score method in creating balanced patient sets and its use in cost and clinical effectiveness assessment. Apply this method to a specific case of the disease and use the data in a cost-effectiveness analysis.

**Intro:** Disease risk score is a statistic method for eliminating confounding factors in studies, where it is not possible to separate subjects into sets using randomization. A typical example of such studies are observational studies.

**Methods:** There are two methods for calculating the disease risk score to create balanced patient sets. The unexposed-only disease risk score method, which is calculated only in the control set and then it is extended to the treated set, and the full-cohort disease risk score method, which is calculated from the whole set at once. Control and treatment sets are then paired according to the resulting disease risk score. Statistical software R is used for calculating, matching and other statistical processing.

**Results:** The original set included 228 patients treated by the conventional method and 387 patients treated by the ablation method. The unexposed-only disease risk score was balanced by 191 patients and 150 patients with the full-cohort disease risk score. The DRS full-cohort method was shown to be more advantageous, after which the difference in the average age was improved by 8 years compared to the original set. Gender has worsened by 10 %, hypertensive patients improved by 6 %, ICHS improved by 17 % and diabetes mellitus improved by 10 %. The cost-effectiveness analysis for conventional treatment after the unexposed-only DRS has increased by 1210 CZK to 1 % of patients with sinus rhythm and decreased by 467 CZK to 1 % after DRS full cohort. For ablation treatment, the unexposed-only DRS balance decreased by 3 CZK to 1 % and increased by 11 CZK to 1 % after DRS full-cohort.

**Conclusion:** The full-cohort disease risk score method was shown to be more advantageous for creating balanced patient files in the data used in this study.

### **Keywords**

Disease risk score, cost-effectiveness analysis, Health Technology Assessment

# Obsah

<b>Seznam symbolů a zkratk</b> .....	<b>9</b>
<b>Úvod</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Současný stav problematiky</b> .....	<b>11</b>
1.1 Medicína založená na důkazech - EBM.....	11
1.2 Hodnocení zdravotnických technologií.....	11
1.3 Hierarchie důkazů .....	12
1.4 Klinické registry .....	14
1.4.1 Účel zdravotnických registrů .....	14
1.5 Přehled epidemiologických studií .....	15
1.5.1 Observační studie.....	15
1.5.2 Intervenční studie.....	18
1.6 Realizace epidemiologických studií.....	20
1.7 Zavádějící faktor, zkreslení, náhodná chyba .....	20
1.7.1 Zavádějící faktory .....	20
1.7.2 Systematická chyba (zkreslení, bias) .....	21
1.7.3 Náhodná chyba .....	22
1.8 Disease risk score .....	23
1.8.1 Historie DRS .....	23
1.8.2 Modelování DRS a jeho použití.....	24
1.9 Další metody používané k vytváření vyvážených patientských souborů .....	25
1.9.1 Propensity skóre.....	26
1.9.2 Regresní analýzy .....	27
1.10 Analýza využívání DRS .....	28
1.11 Shrnutí studií .....	32
<b>2 Metody</b> .....	<b>34</b>
2.1 Sběr dat.....	34
2.2 Logistická regrese .....	34
2.3 Výpočet disease risk score .....	36
2.3.1 Výpočet Disease Risk Score .....	36
2.3.2 Hodnocení Disease Risk Score .....	36

2.3.3	Použití Disease Risk Score .....	36
2.3.4	Modeling .....	36
2.3.5	Stratifikace .....	37
2.3.6	Párování Disease Risk Scores .....	37
2.3.7	Výpočet DRS v statistickém programu R .....	39
2.4	Hodnocení nákladové efektivity .....	44
2.4.1	Uvažované náklady .....	44
2.4.2	Analýza nákladové efektivity – CEA .....	45
2.4.3	Senzitivní analýza .....	45
2.4.4	Perspektiva hodnocení .....	46
<b>3</b>	<b>Výsledky</b> .....	<b>47</b>
3.1	Výsledky DRS .....	47
3.1.1	Grafické vyjádření výsledků DRS jednotlivých proměnných .....	51
3.1.2	Shrnutí .....	57
3.2	Výsledky výpočtu nákladové efektivity .....	58
3.2.1	Výpočet koeficientu ICER .....	60
<b>4</b>	<b>Diskuze</b> .....	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>Závěr</b> .....	<b>65</b>
	<b>Seznam použité literatury</b> .....	<b>66</b>
	<b>Seznam tabulek a obrázků</b> .....	<b>71</b>



## Seznam symbolů a zkratk

Zkratka	Význam
EBM	Medicína založená na důkazech
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
QALY	Quality Adjusted Life Years
DRS	Disease risk score
ICHS	Ischemická choroba srdeční
DM	Diabetes mellitus
ICER	Incremental Costeffectiveness Ratio
CMA	Analýza minimalizace nákladů
CBA	Analýza nákladů a přínosů
CEA	Analýza nákladové efektivity
CUA	Analýza užitečnosti nákladů
COI	Analýza nákladů na onemocnění
CCA	Analýza nákladů a důsledků
BIA	Analýza dopadů na rozpočet

# Úvod

Disease risk score je statistická metoda, která se používá k úpravě zavádějících faktorů, které vznikají ve studiích, kde není možné provést rozdělení jednotlivců do souborů pomocí randomizace (náhodné rozdělení). Typickým příkladem takových studií jsou observační studie. Automatické databáze jsou stále častěji užívány ve farmakoepidemiologických studiích. Tyto databáze zahrnují záznamy předepisovaných léků a návštěvy poskytovatelů lékařské péče, které mohou vytvořit velmi detailní měření z obou skupin – intervenčních a kontrolních. Kontrolní skupina může tvořit potenciální zkreslení. Často je možné sledovat den za dnem změny v těchto proměnných, pokud je to patřičné pro potřeby studie. Nicméně, zatímco tyto informace jsou rozhodující pro úspěch studie, potenciálně velmi rozsáhlé počty medikací a komorbidit (současný výskyt více nemocí), které mají být zachyceny, mohou klást výzvy, jak nejlépe zahrnout mnoho proměnných ve statistických analýzách, které zkoumají asociaci mezi výstupy studie a vystavení zájmu.

Předkládaná diplomová práce se zaměřuje na vytváření vyvážených patientských souborů v těchto observačních studiích pomocí metody disease risk score. Teoretický základ práce se zaměřuje na analýzu klinických registrů a epidemiologických studií, podrobněji se věnuje zavádějícím faktorům a zkreslení. Následně je popsáno disease risk score a porovnáno s ostatními metodami, jako propensity score a regresní analýzy. Při analýze současného stavu ve světě je popsáno několik studií využívajících tyto metody. Při zpracování rešerše v České republice nebyla nalezená žádná publikovaná studie věnující se této problematice, to představuje využití této práce. V praktické části diplomové práce je metoda disease risk score aplikována na soubor pacientů trpících fibrilací síní. Jsou použity dva modely disease risk score – unexposed-only disease risk score a full-cohort disease score. Soubory dat získané vyvážením pomocí těchto metod jsou dále použity pro výpočet a vyhodnocení analýzy nákladové efektivity. Závěrem je zhodnocen význam metody disease risk score pro potřeby HTA.

Hlavním cílem předkládané diplomové práce je využití metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity.

Dílejšími cíli práce pak je analyzovat možné postupy řešení nevyvážených patientských souborů v klinických studiích používaných v zahraničí a v České republice. Metodu porovnat s ostatními metodami jako je například propensity score. Aplikovat metodu disease risk score na konkrétní příklad onemocnění a dále data použít v analýze nákladové efektivity. Na závěr provést porovnání výsledků s aplikací a bez aplikace metody a zhodnocení vlivu výsledků na hodnoty nákladové efektivity.

# 1 Současný stav problematiky

Následující kapitoly popisují současný stav využití disease risk score, které upravuje výskyt zavádějících faktorů. Zavádějící faktory se vyskytují ve studiích, kde jednotliví členové nejsou rozřazeni do souborů pomocí randomizace.

## 1.1 Medicína založená na důkazech - EBM

Evidence based medicine (EBM) neboli medicínu založenou na důkazech lze definovat jako: „vědomé, zřetelné a soudné používání nejlepších současných důkazů při rozhodování o péči o jednotlivé pacienty“ [1, 2]. Podle Sacketta [2, 3] je EBM definováno jako: „*Důsledné používání nejlepších současných vědeckých důkazů pocházejících z výsledků publikovaného klinického a epidemiologického výzkumu při péči o pacienty.*“ Hlavní důraz je kladen na rovnováhu mezi rizikem a prospěchem přinášeným diagnostickými testy a na alternativními způsoby léčby, respektující individualitu každého pacienta. [2]

Medicína založená na důkazech má přímý vliv na kvalitu péče o pacienty, týká se klinického lékařství a klinického rozhodování. Podklady pro toto rozhodování vychází z publikovaných i nepublikovaných výsledků lékařského výzkumu provedeného dle přísné metodologie a na velkém počtu pacientů. Podle EBM se dobrý lékař při výběru léčby řídí svou klinickou zkušeností a v danou chvíli nejlepšími dostupnými fakty. Ani jedno z těchto dvou kritérií by nemělo převažovat. [3]

## 1.2 Hodnocení zdravotnických technologií

Health technology assessment (HTA) neboli hodnocení zdravotnických technologií je systematické hodnocení vlastností, účinků nebo jiných vlivů zdravotnické technologie. Pomocí standardizovaných postupů hodnotí bezpečnost, účinnost a nákladovou efektivitu zdravotnických technologií. HTA vychází ze základů EBM. Mezi zdravotnické technologie se řadí léky, zdravotnické prostředky, lékařské přístroje, diagnostické a terapeutické metody, opatření v oblasti veřejného zdraví, organizace zdravotnictví a klinické praxe. [4, 5]

HTA vzájemně porovnává klinické výsledky, prokázané pomocí EBM, a náklady na jejich dosažení. Podle Goodmana [4] lze podle původu a charakteru použitých dat metody HTA dělit na tři skupiny:

- sběr primárních dat, shromažďující data z klinických studií,
- sekundární metody zpracovávající existující data,

- metody ekonomické analýzy, ve kterých jsou vedle klinických dat vyhledávány i nákladová data, následně je pak vyhodnocen poměr ceny a klinických výsledků.

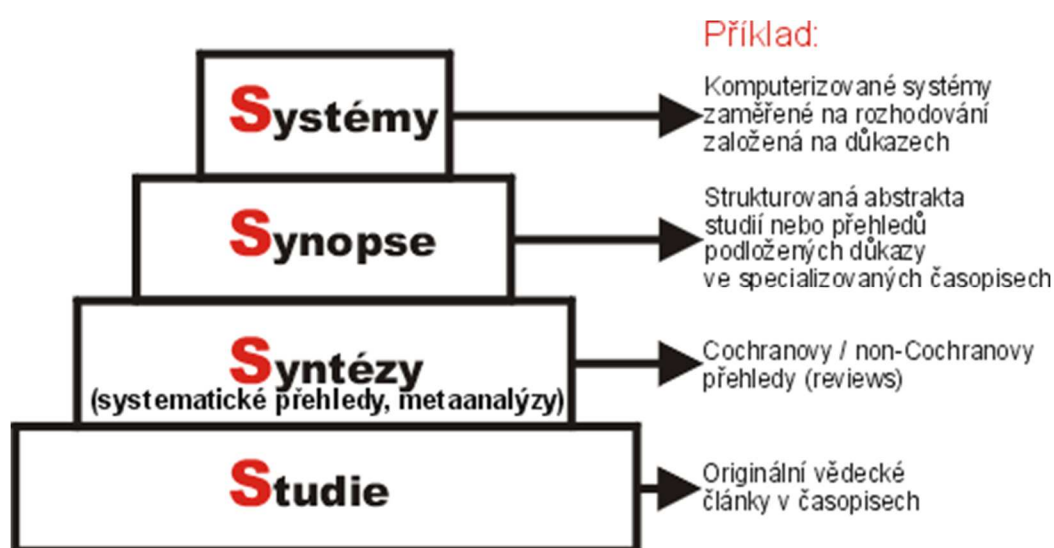
HTA získává údaje z publikovaných článků a klinických studií. Pro EBM jsou nejvýznamnější primární data z randomizovaných studií. U těchto typů studií je však třeba zvážit jejich dostupnost a proveditelnost z hlediska časových i finančních možností. K získání relevantních dat můžeme dále použít další typy studií (observační, aj.) nebo data z klinických registrů. [4, 5]

V následujících kapitolách bude popsána problematika sběru dat z klinických registrů a z epidemiologických studií.

### 1.3 Hierarchie důkazů

Podle hodnoty přisuzované v EBM lze informační prameny rozdělit do pyramidy hierarchie důkazů. Tradičně se k zobrazení používají dva druhy pyramid.

Prvním možným přístupem znázornění medicínských pramenů je Haynesova pyramida (obrázek 1), označovaná také jako 4S, kritériem je efektivita při vyhledávání důkazů. [3]



Obrázek 1: Haynesova pyramida důkazů [3]

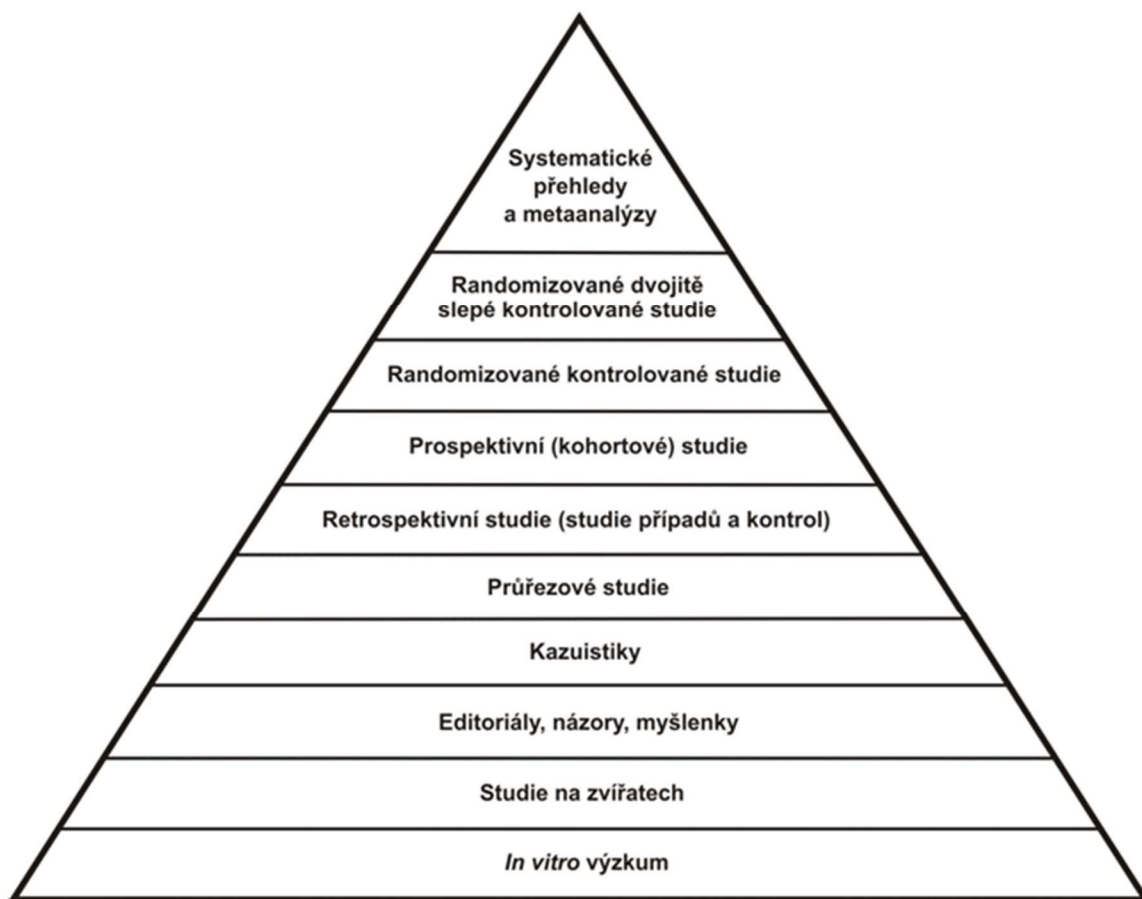
Za nejefektivnější zdroj jsou považovány systémy, které obsahují výběr všech relevantních informačních pramenů z nižších úrovní. Jsou pravidelně aktualizovány, nabízeny ve stručné a přehledné formě, je zde možnost propojení na zdrojové dokumenty a data pacientů. Tyto systémy nejsou ještě zcela dostupné a nejvíce se jim podobá systém UpToDate a Clinical Evidence.

Synopse a syntézy se nachází na pomezí primárních a sekundárních pramenů. Synopse jsou strukturované abstrakty vybraných syntéz nebo studií, doplněné o nezávislé hodnocení a doporučení. Jsou publikovány v databázích a specializovaných časopisech.

Syntézy jsou od synopsí odlišné tím, že vznikají zpracováním výsledků většího počtu původních studií ke konkrétnímu klinickému problému.

Základnu tvoří klinické studie, které jsou získávány z oborových i multidisciplinárních bibliografických databází, ale také z odborných časopisů a registrů klinických studií, kde lze získat informace o studiích, které nebyly dosud publikovány.

Tyto prameny lze považovat za nové, neboť vznikly přímo pro potřeby EBM. Existují zde i prameny tradiční, které lze také seřadit do pyramidy podle jejich významnosti. Tradiční prameny blíže specifikující nejnižší stupeň Haynesovy pyramidy (studie). [3]



**Obrázek 2: Tradiční typy klinických studií [3]**

## 1.4 Klinické registry

Klinické registry jsou databáze o lidech (sběr záznamů), kteří onemocněli nějakou chorobou, mají vrozenou poruchu nebo jsou pod lékařským dohledem. Slouží k poskytování informací o lidech s daným onemocněním. Podle uspořádání konkrétního registru z něj mají užitek pacienti, lékaři i vědci. Pacienti mají přístup k informacím z registru, týkajících se jejich onemocnění. Lékaři získávají lepší přehled o pacientech a dostávají pravidelně zprávy o množství pacientů zapojených v celém projektu. Vědci po souhrnném vyhodnocení nasbíraných dat získají statisticky významné informace (účinnost daného postupu, epidemiologie daného onemocnění, aj.)

Klinické registry se od klinických studií liší tím, že v klinických studiích se jedné skupině pacientů podá například experimentální lék, zatímco druhá skupina pacientů získává standardní lék, nebo nedostává žádný. V klinických registrech dostávají pacienti nejlepší možnou léčbu dle rozhodnutí jejich ošetřujícího lékaře. [6]

### 1.4.1 Účel zdravotnických registrů

Klinický registr představuje vhodnou platformu pro shromažďování medicínských údajů na národní, tak i mezinárodní úrovni. Elektronické registry jsou dnes považovány za efektivní způsob, kterým lze získat sběr komplexních informací o pacientech tak, aby byla umožněna jejich pozdější snadná interpretace, statistická analýza či spolupráce s dalšími informačními systémy. [6]

Účel zdravotnických registrů [7]:

- sběr informací k hodnocení zdravotního stavu obyvatelstva a jeho vývoje, ke sledování incidence společensky závažných nemocí a jejich důsledků,
- slouží jako podklad pro hodnocení účelnosti diagnostických a léčebných postupů a podporu nebo usměrnění jejich rozvoje s návazně možnou podporou vybavenosti zdravotnických zařízení přístrojovou technikou,
- sledovat vývoj, příčiny a důsledky nejenom závažných onemocnění, a to včetně důsledků ekonomických, a jejich dopady do sociální sféry a ekonomiky sociálního systému,
- evidence a sledování pacientů, včetně zemřelých, s vybranými společensky závažnými nemocemi, sledování výskytu, vývoje, příčin a důsledků těchto nemocí a návaznosti další péče, a evidence a sledování pacientů s úrazy,
- statistická a vědecká zpracování dat registrů zaměřená zejména na analýzy zdravotního stavu obyvatel a kvalitu a využívání zdravotní péče s cílem zlepšovat zdraví populace.

## 1.5 Přehled epidemiologických studií

Podle Göpfertové a kol. [8] je epidemiologie vědní obor zabývající se studiem nemocí a rozložením nemocí nebo poruch zdraví v populaci. Hlavním cílem epidemiologie je získání znalostí o příčinných souvislostech mezi expozicí určitému faktoru a rozvojem onemocnění. Hlavním úkolem je sledování a analyzování zdravotního stavu populace, které se děje prostřednictvím epidemiologických studií.

Studie neboli experiment je sada pozorování provedena v kontrolovaných podmínkách. Epidemiologické studie můžeme rozdělit na observační a intervenční, obě skupiny se pak dále dělí, viz kapitoly níže. [8, 9]

### 1.5.1 Observační studie

Observační neboli pozorovací studie jsou charakteristické tím, že výzkumníci žádným způsobem nezasahují do chodu studie, pouze zaznamenávají a následně statisticky vyhodnocují získaná data. Observační studie se dále dělí na deskriptivní a analytické. [8]

#### 1.5.1.1 Deskriptivní studie

Tyto studie nejčastěji sledují incidenci (počet nově se vyskytujících případů onemocnění v určitém časovém období), prevalenci (poměr počtu všech existujících případů daného onemocnění k počtu obyvatel v dané lokalitě a ve sledovaném časovém období) a úmrtnost na danou nemoc ve skupinách populace. K získání informací jsou využity celé řady informačních zdrojů např. demografické a zdravotnické statistiky, registry nemocí, hlášení nemocných, pitevní protokoly, chorobopisy, záznamy zdravotních pojišťoven a další. Deskriptivní studie se velmi často používají k vyjádření hypotéz, které hledají vysvětlení vlivu různých faktorů a ukazují na možné příčinné vztahy mezi těmito faktory a rozvojem onemocnění. [8, 9]

Mezi deskriptivní studie patří:

- kazuistiky a série případů,
- korelační studie,
- průřezové studie.

#### Kazuistiky a série případů

Kazuistika (někdy také klinické pozorování) je popis konkrétního případu onemocnění. I přestože kazuistiky nemohou přinést skutečný důkaz příčinné souvislosti, mohou mít pozitivní vliv na další výzkum dané problematiky. Série případů je pak rozšíření kazuistik o další případy, které léčil jeden lékař nebo určité oddělení, nebo které se vyskytly v určité lokalitě v dané časové období. Pro kazuistiku i sérií případů platí, že

souvislost může být pouze náhodná a že nepřítomnost kontrolní skupiny může daný kauzální stav buď zastřít, nebo navodit asociaci tam, kde žádná není. [8, 9]

### Korelační studie

Korelace znamená lineární závislost mezi dvěma proměnnými, tedy nemocí a rizikovým faktorem. Korelační studii je tedy možné popsat jako porovnání frekvence nemoci a předpokládaného rizikového faktoru mezi různými populacemi nebo populačními skupinami za určité časové období, nebo porovnání frekvence nemoci v jedné populační skupině v různých časových obdobích. Hlavní výhodou této studie je fakt, že mohou být provedeny rychle a levně s využitím dostupných (existujících) dat. Nevýhodou je nemožnost kontrolovat vliv potenciálních zavádějících faktorů. Dále pak nemožnost prokázat vztah mezi expozicí rizikového faktoru a nemocí u konkrétní osoby. Další nevýhodou pak je to, že korelační data reprezentují pouze průměrnou hladinu expozice a ne skutečné individuální hodnoty. [8, 9]

### Průřezové studie

Průřezová studie zjišťuje prevalenci určitého onemocnění u jednotlivců z vymezených skupin populace. Většinou je tato informace získávána z náhodného vzorku populace. Sleduje se aktuální stav závislosti mezi výskytem nemoci a potenciální příčinou k určitému datu. Tyto studie jsou vhodné pro sledování znaků, které se nemění v čase (věk, pohlaví, krevní skupina, aj.) a onemocnění, které mají chronický charakter a lze je tedy studii zachytit. Prevalenční studie nemohou přinést důkaz o kauzálním vztahu, protože nesplňují požadavek průkazu temporality (časové sekvence). [8, 9]

### Shrnutí deskriptivních studií:

- snadné, rychlé a opakovatelné studie. Výsledky přinášejí hypotézy o etiologii a rizikových faktorech vzniku nemocí a stimulují další epidemiologický výzkum,
- jsou získány informace o populačních celcích, ale ne o jednotlivcích (korelační studie),
- chybí odpovídající kontrolní skupina (kazuistiky a série pozorování),
- není možnost zjistit časový vztah mezi expozicí a nemocí (průřezová studie).



### 1.5.1.2 Analytické studie

Analytické studie prověřují hypotézy, které vyplynuly z deskriptivních studií a jsou zaměřeny na objektivní posouzení příčinných vztahů mezi expozicí určitému faktoru a následným onemocněním. Společným znakem analytických studií je nutnost vytvořit odpovídající (jednu nebo více) kontrolní skupinu. Teprve tento předpoklad umožňuje statistické testování získaných údajů a objektivní posouzení sledovaných příčinných vztahů.

Mezi analytické studie patří:

- studie případů a kontrol,
- studie kohortové.

#### Studie případů a kontrol

Principem studií případů a kontrol je porovnání proporce expozice (prevalence) určitému faktoru mezi skupinou osob nemocných (případů) a skupinou osob zdravých (kontrol) Tato studie má vždy retrospektivní charakter – osoby jsou do studie vybírány podle toho, jestli u nich vzniklo nebo nevzniklo studované onemocnění a zpětně jsou pak dohledávány expozice rizikovým faktorům. Tyto studie jsou vhodné pro chronická onemocnění, pro nemoci s dlouhou latencí a pro nemoci vzácně se vyskytující. Výhody jsou časová a finanční nenáročnost, možnost rychlého opakování studie a možnost sledování více potenciálních rizikových faktorů najednou. Nevýhodou je fakt, že expozice rizikovému faktoru i rozvoj nemoci se odehrál v minulosti, není tedy možnost doplnění nebo znovu ověření údajů, pokud není dokumentace pacienta zcela kompletní. Dále pak je při retrospektivním pátrání velice obtížné určit časový interval mezi expozicí a vznikem onemocnění. A není možné detailně studovat biologický mechanismus rozvoje nemoci, protože do studované skupiny jsou vybrány pouze jasně definované, manifestní případy. [8, 9]

#### Kohortové studie

Kohortou je v literatuře většinou označována populační skupina mající nějakou společnou charakteristiku, která je sledována po určité časové období. V kohortových studiích jsou sledovány a porovnávány skupiny zdravých osob, rozdělené na základě přítomnosti (základní skupina) nebo absence (kontrolní skupina) suspektního rizikového faktoru. V době expozice musí být všechny vybrané subjekty zdravé (nesmí trpět studovanou nemocí). Kohortové studie se provádí retrospektivně i prospektivně. Výhody této studie jsou minimalizace možností zkreslení výsledků výběrovou chybou; jasná demonstrace časové sekvence mezi přítomností (nepřítomností) faktorů a následným vznikem nemoci; možnost stanovení časového intervalu mezi expozicí a následkem; detailní studium biologického mechanismu rozvoje nemoci; tyto studie jsou vhodné u vzácných expozic; mohou posoudit vícečetné následky jediné expozice. Nevýhodou pak

je časová a finanční náročnost z důvodu potřeby dlouhodobého sledování velkého počtu osob; je zde riziko zkreslení výsledků změnou ve sledovaných skupinách (přestěhují se, ovlivní svoje životní návyky, nechť dále spolupracovat, úmrtí z jiné příčiny, aj.); nejsou vhodné u vzácných onemocnění. [8, 9]

### 1.5.2 Intervenční studie

Intervenční studie jsou charakteristické přímým zásahem organizátora studie do podmínek studie. Organizátor určuje expozici a rozděluje sledované osoby do základní (exponované osoby) a kontrolní skupiny (neexponované osoby). Z etických důvodů jsou tyto studie užívány především pro pozitivní expozici (nové léky nebo léčba, preventivní zákroky, aj.).

Účastníci studie se rozdělují do jednotlivých skupin náhodně. Náhodné rozdělení je označováno jako randomizace. Randomizace může probíhat několika způsoby, od nejjednoduššího házení mincí až po tabulky náhodných čísel. Takto náhodné rozdělení prakticky vylučuje výběrovou chybu, a pokud je dostatečný počet účastníků studie zajišťuje shodnou frekvenci výskytu sledovaných faktorů jak v kontrolní, tak i v experimentální skupině. Zároveň jde o nejlepší možnou prevenci výskytu známých i neznámých zavádějících faktorů. [8, 9]

Intervenční studie dělíme na:

- klinické kontrolované studie,
- terénní kontrolované studie.

#### Klinické kontrolované studie

Klinické kontrolované studie mají za cíl prokázat účinnost nového léku či léčebného postupu, jsou prováděny na souboru pacientů s určitým onemocněním. Výběr experimentální skupiny se děje tzv. restrikcí, kdy jsou pacienti přiřazeny podle demografických, medicínských ale i jiných kritérií, naopak jsou vyloučeni pacienti s atypickým průběhem nemoci, špatnou prognózou léčby nebo předpokladem kontraindikace nové léčby. Ze vzniklého souboru pacientů jsou pak vybráni jedinci, kteří jsou ochotni zúčastnit se studie, a testuje se jejich spolupráce. Účast na studii je dobrovolná a lze ji kdykoli ukončit. Je nutný podpis účastníka tzv. informovaný souhlas.

Po rozdělení subjektů do experimentální a kontrolní skupiny se přistupuje k vlastní intervenci a účastníci dostávají buď například nový lék (léčbu) nebo jsou ošetřováni stávající léčbu nebo dostávají tzv. placebo (látka lišící se od zkoumané jen nepřítomností aktivní substance).

Zaslepení studie se užívá ke snížení ovlivnění účinku řadou subjektivních faktorů (především informační bias v hodnocení účinku). Zaslepení se může provádět v několika

úrovních jako jednoduchou zaslepenou studii (pacient neví, jestli užívá lék nebo placebo), dvojitě zaslepenou (pacient ani lékař nezná informace) nebo trojitě zaslepenou (pacient, lékař ani hodnotitel nemá informace). Za zlatý standard se v praxi považuje dvojitě zaslepená studie. [8, 9]

#### Terénní kontrolované studie

V těchto skupinách je intervenční zákrok (terapeutický, preventivní) uplatňován u větších populačních skupin. Uplatňují se zde stejné principy zaslepení studie. Studie mohou být jak randomizované, tak nerandomizované. Většinou se používají pro hodnocení prevence infekčních nemocí očkováním, nebo hromadně se vyskytujících nemocí neinfekčního původu. [8, 9]

#### **Hodnocení výsledků intervenčních studií**

Při hodnocení výsledků se obvykle vyhodnocuje zdravotní efekt intervence. Změnu zdravotního stavu lze hodnotit jak subjektivně, tak objektivně. Mezi objektivní metody patří laboratorními metodami měřené fyziologické funkce a posuzování stavu příslušnou kompetentní osobou. Subjektivní interpretace zdravotního stavu pacientem přináší také cenné informace. K tomuto hodnocení se používá dotazníková metoda, kde pacient pomocí dichotomických (ano, ne) nebo stupňovitých otázek (zcela – částečně – vůbec ne; 1-5) odpovídá na současný zdravotní stav nebo změnu stavu před a po intervenci. Zjišťuje se funkční omezení, přítomnost symptomů nemoci a dopad na aktivity denního života. Pro subjektivní hodnocení se dále používá metoda QALY (Quality Adjusted Life Year), která hodnotí délku a kvalitu života. [8, 9]

#### **Limitace intervenčních studií**

Nejzávažnější limitací intervenčních studií jsou etické problémy. Z tohoto hlediska nelze provádět intervence, u kterých se předpokládá negativní dopad na lidské zdraví. Na jedné straně vždy hrozí odpírání efektivní intervence kontrolní skupině, na straně druhé poskytování neúčinné nebo škodlivé intervence skupině experimentální. Proto pokud má být nový lék nebo terapie testována v randomizované studii, musí existovat dostatečná naděje o její účinnosti. Před každou intervenční studií je potřeba souhlas etické komise a podepsaný informovaný souhlas účastníkem studie.

Provádění těchto studií je také omezeno organizačními, časovými a finančními problémy. Především k provádění terénních studií je třeba velké množství subjektů, které je třeba sledovat dostatečně dlouho v několika centrech, někdy i státech.

Velmi častým nedostatkem, který může vést k znehodnocení studie, je špatná spolupráce subjektů. Ta se může týkat jak kontrolní, tak experimentální skupiny. [8, 9]

## 1.6 Realizace epidemiologických studií

Při realizaci studií je postupováno podle jasně definovaných bodů [9]:

- definovat hypotézy a cíle studie,
- vymežit cílovou (referenční) populaci,
- určit typ studie a metody sběru dat,
- stanovit rozsah výběru,
- provést pilotní studii,
- instruovat pracovníky zapojené do studie a zajistit provádění sběru dat a dalších operací v souladu s protokolem,
- zabezpečit úplnost odpovědí,
- sumarizovat a vyčistit nasbíraná data,
- data adekvátně statisticky analyzovat,
- získané poznatky interpretovat a případně zobecnit a výsledky publikovat.

## 1.7 Zavádějící faktor, zkreslení, náhodná chyba

Hlavním úkolem epidemiologa je posouzení kauzality mezi expozicí a nemocí. Hodnocení přítomnosti validní asociace (odvozená závislost expozice a nemoci) není snadné, protože řada epidemiologických výzkumů je prováděna na živých lidech. Epidemiologové tak nemohou dosáhnout stejné hladiny přesnosti jako je tomu například u pokusů v laboratoři. Výsledky epidemiologické studie mohou odrážet skutečný efekt expozice na rozvoj nemoci, mohou mít ale také jiné alternativní vysvětlení. [8, 10]

Důvody alternativního vysvětlení mohou být následující:

- zavádějící faktor,
- zkreslení,
- náhodná chyba.

### 1.7.1 Zavádějící faktory

Zavádějící faktory jsou takové faktory, které mohou ovlivnit výsledek epidemiologické studie jak nadhodnocením, tak podhodnocením výsledku. Tyto faktory jsou nezávisle spojeny jak s expozicí, tak s následkem.

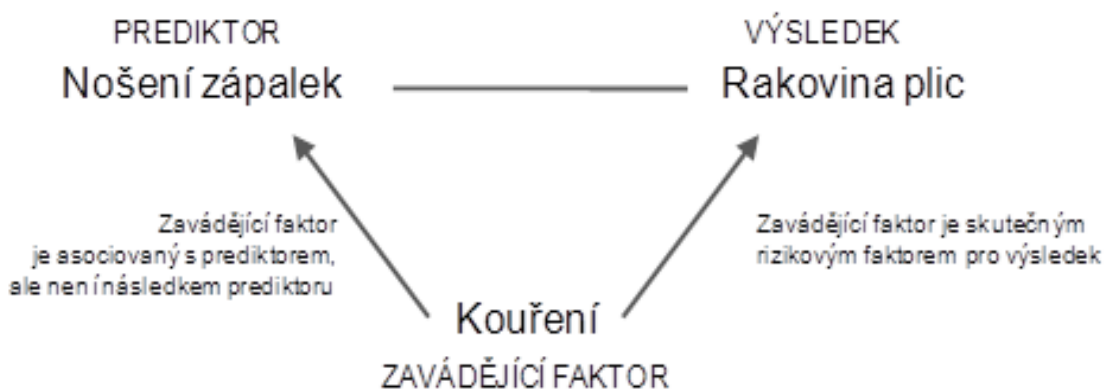
V randomizovaných studiích je intervence přiřazena náhodně, ale v observačních studiích může být určena mnoha faktory. Pokud tyto faktory mohou ovlivnit výsledek léčby, je nutné je považovat za zavádějící faktory. Zaváděcí faktory jsou často vnímány jako hlavní nedostatek observačních studií. [10]

Zavádějícím faktorem mohou být faktory z povolání, životní styl (pravidelný sport, zdravý životní styl, kouření), genetické faktory, sociální faktory, pohlaví, věk, aj.

Podle Rothmana jsou 3 nutné charakteristiky zavádějícího faktoru [11]:

- Zavádějící faktor musí být skutečnou příčinou výsledku.
- Zavádějící faktor musí být ve zkoumaném souboru asociován se studovanou expozicí.
- Zavádějící faktor nesmí být důsledkem studované expozice (nesmí být součástí kauzální dráhy mezi expozicí a výsledkem).

Klasickým příkladem zavádějících faktorů je nošení zápalek a rakoviny plic. Samozřejmě je skutečnou příčinou rakoviny plic kouření, problém je ten, že kouření je spojeno s nošením zápalek. Proto je potřeba uvést i asociaci mezi nošením zápalek a rakovinou plic, ale kauzální interpretace této spojitosti by byla chybná [10].



Obrázek 3: Kouření jako zavádějící faktor [10]

### 1.7.2 Systematická chyba (zkreslení, bias)

Systematická chyba někdy také zkreslení nebo bias je další vysvětlení pro pozorovaný vztah mezi expozicí a nemocí. Tato chyba se může vyskytnout v kterékoli fázi studie. Systematických chyb je velké množství, pro praxi jsou nejdůležitější dvě skupiny chyb, a to chyba výběrová a chyba informační. [8, 10]

#### Výběrová chyba (selekční bias)

Jednou z možností, jak může dojít ke vzniku této chyby, je využívání dobrovolníků. Dobrovolníci se většinou liší od ostatních svým životním stylem (preferují zdravý životní styl, naslouchají radám lékaře, pečlivěji dodržují pokyny). Za dobrovolníka lze považovat člověka, který je ochotný vyplňovat dotazníky, poskytovat rozhovory, vést záznamy o svém zdravotním stavu nebo se podrobovat různým vyšetřením. Dobrovolníci tak nepředstavují průměrnou populaci.

Další možností výběrové chyby především u retrospektivních studií je fakt, že hodnotitel již předpokládá zdravotní následek zkoumané expozice a do studie zařazuje (vědomě či nevědomě) osoby, o kterých ví, že byly v minulosti exponovány. Dalším příkladem pak může být špatný výběr kontrolní skupiny. [8]

#### Informační chyba (informační bias)

Informační chyba nastává, pokud dochází k odlišnému hodnocení informací pro kontrolní a základní skupinu. Může vzniknout jak vinou vyšetřovatele (osoby sbírající a hodnotící data), tak neúplnými informacemi od osob zařazených do studie, ale také nesprávnými nebo nestandardizovanými technikami vyšetření. Tato chyba se může týkat informací o expozici rizikového faktoru, údajů o nemoci, nebo jejich příznacích. [8]

### **1.7.3 Náhodná chyba**

Náhodná chyba vzniká při potřebě vztáhnout získaná data ze sledovaného vzorku na celou populaci. Působení náhodné chyby v epidemiologických studiích úzce souvisí s velikostí vzorku. Čím větší je sledovaný vzorek, tím je vliv náhodné chyby menší. Na druhou stranu zvolit sledovaný vzorek příliš velký, také není žádoucí. Roli zde pak budou hrát faktory etické, ekonomické a provozní. Náhodu nelze vyloučit nikdy a výsledek každé studie je nutné považovat pouze za nejlepší možný odhad skutečného stavu. [10]

## 1.8 Disease risk score

Nerandomizované srovnávací studie mohou poskytnout důležité informace o účinnosti a bezpečnosti nově uváděných léků nebo léčby na trh, jak zkušenosti s těmito produkty rostou v běžně prováděné péči. Klinické databáze zdravotních záznamů se velice hodí pro tyto studie, protože nabízejí snadno dostupné informace o širokém použití těchto produktů (lék nebo léčba) napříč celou populací mimo kontrolovaný systém uzavřené studie. Nevýhodou těchto studií je výskyt zavádějících faktorů. K výskytu zavádějících faktorů dochází proto, že není provedeno náhodné rozdělení jedinců k jednotlivým skupinám (exponovaných a neexponovaných léků nebo léčbě) jako je tomu u randomizované studie. Ke kontrole zavádějících faktorů se užívá několik statistických metod, jako je regresní analýza, propensity score nebo disease risk score. [12, 13]

Podle Kamamury a kol. [13] disease risk score (zkratka DRS) odhaduje pravděpodobnost nebo míru výskytu onemocnění (nebo výstupu), s předpokladem, že jsou všichni členové studie neexponovaní, bez ohledu na jejich skutečný stav expozice. Jinými slovy lze říct, že odhaduje pravděpodobnost výskytu onemocnění při nepřítomnosti expozice. Asociace mezi expozicí a nemocí (nebo výstupem) je následně odhadnuta úpravou pomocí disease risk score namísto jednotlivých proměnných.

Podle Stürmera a kol. [14] DRS snižuje počet proměnných shrnutím předpovídajících informací o riziku onemocnění všech potenciálních zavádějících faktorů v modelu závisícím na více proměnných podmíněných pro neexponované. DRS pak může být použit jako souhrnný zavádějící faktor, který pak může být kontrolován pomocí stratifikace nebo multivariabilního modelu výstupů. A stejně tak, jako je účel randomizace, vytvořit skupinu pro srovnání, které mají stejné riziko onemocnění. DRS dosahuje této srovnatelnosti na základě multivariabilní distribuce zjištěných zavádějících faktorů.

### 1.8.1 Historie DRS

Disease risk score bylo poprvé navrženo Miettinem roku 1976. Bylo popsáno jako vícerozměrné (multivariabilní) skóre zavádějících faktorů nebo skóre výstupních faktorů. Tato metoda dovoľovala kontrolovat zavádějící faktory použitím jednoduchých stratifikačních analýz. A tím se vyhnula použití více komplikované regresní analýzy. Pro sestavení skóre byl prvně přizpůsoben regresní model vztahující se na exponované jedince studie. Poté bylo skóre vypočítáno jako přizpůsobená hodnota z regresního modelu pro každý exponovaný subjekt studie, která byla namodelována na neexponované subjekty (přizpůsobená hodnota může být monotónní funkcí odhadu  $P[D/E]$ ). Subjekty byly poté uskupeny do vrstev podle skóre a byl vypočítán vrstevnatý odhad podle expozice.

Naneštěstí DRS bylo potlačeno následujícími studiemi jeho statistických vlastností. Pike a kol [15] vyšetřili DRS v kontextu studií případů a kontrol. Teoreticky

demonstrovali, že pro multivariabilní diskriminantní analýzu a logistickou regresi použití DRS jak bylo definováno Miettinem může přehánět statistickou významnost měření efektu pro exponovanou skupinu. Dále zveřejnili simulaci výsledků studie, v kterých zvážili exponované subjekty a 2 zavádějící faktory v simulovaném vzorku 100 případů a 100 kontrol. Zhodnotili alternativní stupeň korelace (v rozsahu 0 do 0,7) mezi exponovanými a zavádějícími faktory. [15]

## 1.8.2 Modelování DRS a jeho použití

DRS je vhodný nástroj pro kontrolu zavádějících faktorů u nové léčby s malým počtem pacientů nebo rychle se měnících faktorů ovlivňujících léčbu. Podle Wysse a kol. [16] jsou faktory ovlivňující riziko onemocnění stabilnější v čase než faktory ovlivňující léčbu. DRS tedy modeluje kovariaci (míra vzájemné vazby mezi dvěma náhodnými veličinami) spojenou s potenciálními výstupy nebo léčbou kontrolní skupiny. Bohužel v praxi nejsou potenciální výstupy pozorovány u všech členů studované populace, ale pouze u členů užívajících kontrolní léčbu. Následkem toho musí být DRS modelováno nepřímou pro každou léčbu individuálně.

DRS je typicky odhadnuto jedním ze dvou způsobů. [16]

1. „unexposed-only DRS“ – přizpůsobení regresního modelu v kohortě léčených kontrolní léčbou a následné rozšíření tohoto modelu do předpokládaných rizik onemocnění celé kohorty.
2. „Full-cohort“ DRS – přizpůsobení regresního modelu v celé kohortě jako funkce základních kovariátů a léčby, pak odhadnutí DRS pro každou skupinu individuálně po nastavení léčebného statusu na 0.

Přizpůsobení DRS do celé kohorty přináší výhody zvětšení rozsahu vzorku, na druhou stranu představuje přidané obtíže, v tom, že požaduje přesné modelování vztahu mezi léčbou a výstupy. I malá nepřesná specifikace ve full-cohort DRS modelu může představit bias (zkreslení), které vede k odhadnutým skóre, která nejsou pomocná nebo nesou informaci o léčebném efektu. Následkem toho Hansen [16, 17] doporučil užívání pouze kontrolní skupiny pro přizpůsobení DRS modelu. Leacy a Stuart [16, 18] vysvětlili, že používání pouze kontrolní skupiny při modelování DRS vede k odolnějšímu modelu vůči nepřesné specifikaci. Na druhou stranu přizpůsobení DRS pouze mezi kontrolní skupiny může vést k přeučení, které vede k přecenění rizik onemocnění u skupiny pacientů s vysokým rizikem a podcenění rizik onemocnění u skupiny pacientů s nízkým rizikem. Takové přeučení může vést k zjevnému efektu léčebné různorodosti přes rozdělení rizik onemocnění a potenciálního bias celkových odhadů efektů.

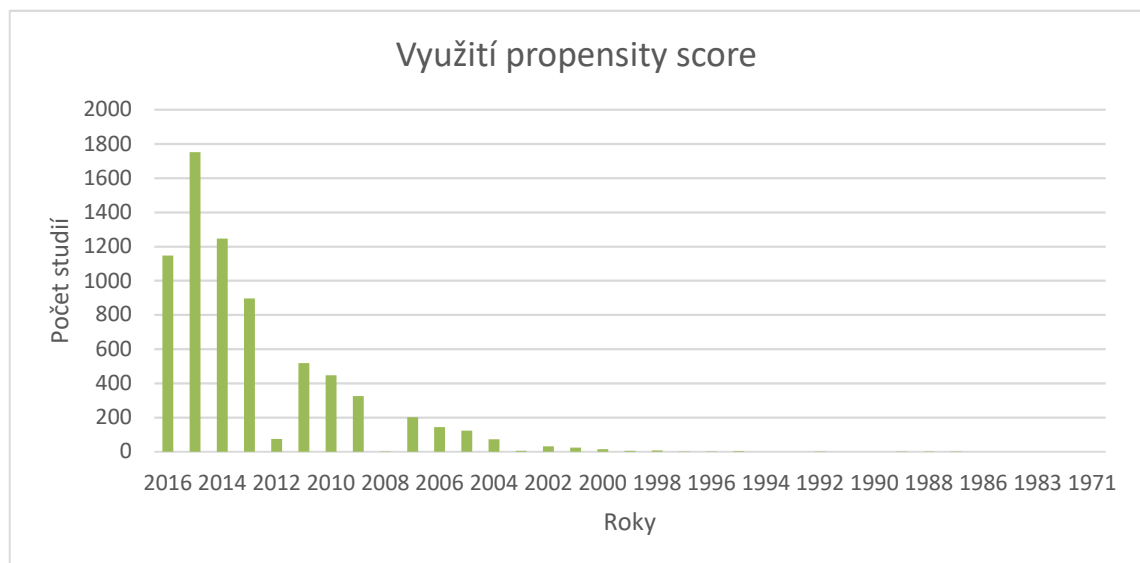
K obejití těchto problémů Hansen i Glynn a kol. [17, 19] navrhli použití kontrol z období před aktuální studií, která byla použita pro přizpůsobení DRS modelu. Glynn a kol. [19] navrhli, že odhadnutí DRS modelu s historickými daty může být výhodné zejména ve farmako-epidemiologických studiích, které používají rozsáhlé zdravotnické



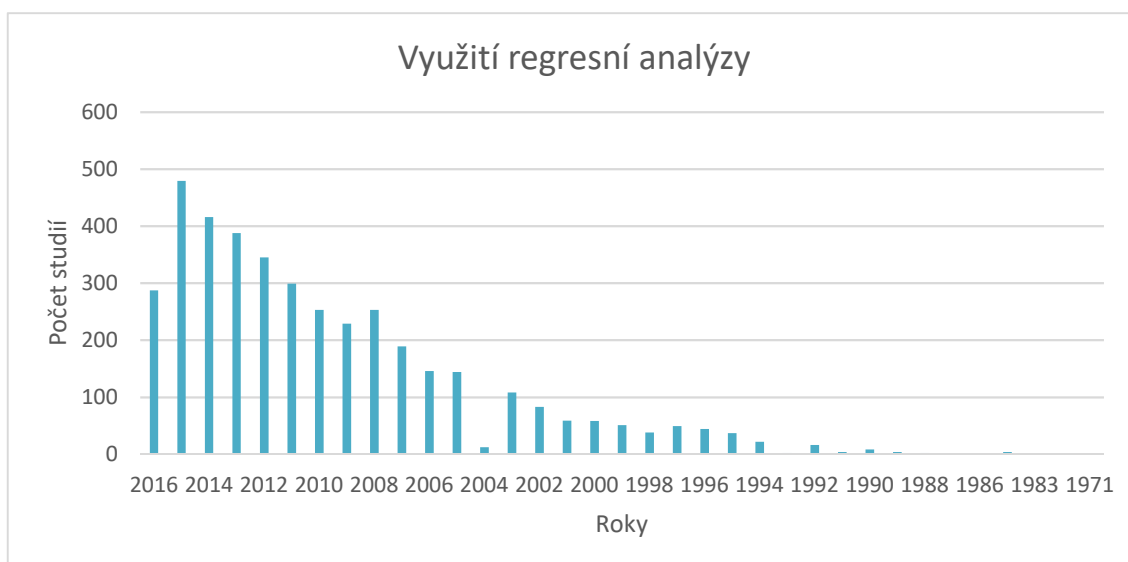
databáze k zhodnocení nově zveřejněné léčby nebo vyvíjejících se léků. Modelování DRS s historickými daty se může vyhnout problémům s odhadem stejných vzorků, ale může také vést k přizpůsobení rizik modelů, které nejsou zobecnitelné pro celou populaci. Tato strategie předpokládá, že efekty rizikových faktorů na výstupy pozorování jednotlivců a programovací pokyny se nemění v čase. Porušení těchto předpokladů může vést k nepřesným odhadům rizik onemocnění, pokud jsou aplikována na celou kohortu. [16]

## 1.9 Další metody používané k vytváření vyvážených patientských souborů

Jedna z prvních metod, která se používala pro úpravu zavádějících faktorů a vytváření vyvážených patientských souborů byla regresní analýza. V poslední době se však více zaměřuje na propensity score. V následujících 2 grafem je shrnuto využití Propensity score a regresní analýzy v současné literatuře. Počet studií byl vyhledán na pubmed.com. Jako klíčová slova bylo použito „propensity score“ a „Regression models“ v názvu nebo abstraktu. Počet studií propensity score bylo 7043, počet studií využívajících regresní analýzu bylo 4034.



**Obrázek 4:** Graf využití propensity score [zdroj: vlastní]



**Obrázek 5:** Graf využití regresní analýzy [zdroj: vlastní]

### 1.9.1 Propensity skóre

Propensity score poprvé zavedl Rosenbaum a Rubin [21] roku 1983 a je definováno jako „*podmíněná pravděpodobnost zařazení do určité léčby na daném vektoru pozorovaných proměnných*“. Jinými slovy lze říct, že propensity score je pravděpodobnost zařazení pacienta do určité expozice na základě pozorovaných proměnných.

Hlavním cílem použití analýzy pomocí propensity score je identifikovat pacienty se stejnou pravděpodobností obdržet léčbu. V první řadě je třeba určit, které proměnné jsou klinicky významné a je důležité je zahrnout do výpočtu. Následně je stanovena hodnota propensity score. V praxi se nejčastěji stanovuje pomocí logistické regrese. Regresní modely hledají vztah mezi závislou proměnnou a skupinou nezávislých proměnných. Logistická regrese odhaduje pravděpodobnost závislé proměnné (nějakého jevu) na základě nezávisle proměnných (určitých známých skutečností), které mohou ovlivnit výskyt daného jevu. [21]

Hlavní výhodou propensity score je, že jsou všechny vstupní proměnné shrnuty do jednoho čísla, podle kterého mohou být soubory jednoduše porovnávány. Jsou tak odstraněny odlišné charakteristiky jednotlivých členů souborů, které způsobují zkreslení. [22]. Nevýhodou použití propensity score je, že není ke všem pacientům v léčené skupině vždy nalezen odpovídající pacient z kontrolní skupiny, to způsobuje zmenšení souboru. [23] Na rozdíl od DRS přesné modelování propensity score pro nový lék nebo léčbu může být obtížné, pokud je exponovaný soubor příliš malý nebo faktory ovlivňující léčbu se mění příliš rychle. [16]

Propensity score použil například Ishishara a kol. [24] ve studii **Oncological benefit of lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer treated without preoperative chemoradiotherapy: a multicenter retrospective study using propensity score analysis**. Tato studie se zabývala problematikou lymfatických uzlin při kolorektálním karcinomu. 96 % z 1238 pacientů bylo léčeno bez předoperační chemoterapie. Propensity score bylo použito pro vyvážení jednotlivých souborů.

Tu a kol. [25] použil propensity score ve své studii **Alcohol-related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: A nationwide population-based cohort study**, kde se zabýval příjmem alkoholu, který vede k hyperurikémii (zvýšená hladina kyseliny močové v krvi), což může způsobit DNU. V záznamech Taiwan National Health Insurance Research Database bylo identifikováno 11 675 případů nemocí související s alkoholem. Kontrolní skupinu tvořilo 23 350 případů bez nemoci související s alkoholem. Propensity score bylo opět použito pro vyvážení jednotlivých souborů.

## 1.9.2 Regresní analýzy

Regresní analýza se zabývá jednostrannými závislostmi. Jedná se o situaci, kdy proti sobě stojí vysvětlující (nezávisle) proměnná v úloze „příčin“ a vysvětlovaná (závisle) proměnná v úloze „následků“. Dává odpovědi na otázky typu: jaký vztah existuje mezi proměnnými X a Y (lineární, kvadratický atd.), lze proměnnou Y odhadnout pomocí proměnné X a s jakou chybou? [26]

Statistická analýza má v těchto souvislostech následující cíle: [26]

- poskytnout číselné míry vztahu dvou proměnných podobným způsobem, jako průměr a směrodatná odchylka popisující chování jedné proměnné,
- najít vzorce pro optimální predikci proměnné, kterou považujeme za závisle proměnnou,
- ohodnotit chybu predikce,
- ověřovat různé hypotézy o zkoumaném vztahu.

Regresní analýzy se dále dělí na: [26, 21]

- jednoduchá lineární regrese – zkoumání vztahu dvou náhodných veličin X a Y,
- nelineární regresní modely – pokud vztah mezi X a Y nelze popsat přímkou,
- logistická regrese – pokud vysvětlovaná proměnná není spojitá,
- vícenásobná regrese – vliv více proměnných na jednu proměnnou

- mnohonásobná regrese – při působení mnoha různých faktorů, kdy je jedna závisle proměnná a několik nezávisle proměnných.

Při hledání vhodného typu regresní funkce se opíráme hlavně o matematicko-statistická kritéria (míry těsnosti, směrodatné chyby regresních koeficientů, různé testy apod.), která nám zpravidla z velkého okruhu různých typů regresních funkcí umožní vybrat tu nejvhodnější. Velmi často se při hledání vhodného typu funkce postupuje tak, že se analyzuje zvláště závislost mezi závisle proměnnou  $Y$  a jednotlivými vysvětlujícími proměnnými  $X_1, X_2, \dots, X_k$  a výslednou regresní funkci pak konstruuje jako součet jednoduchých regresních funkcí. Vícenásobné funkce mohou být stanoveny buď jako lineární nebo jako nelineární. [26]

Podle Cepeda [27] je logistická regrese běžně používanou metodou pro kontrolu nerovnováhy mezi skupinami. Její hlavní výhodou je možnost ovládat mnoho proměnných současně. Problém nastává, pokud je do modelu zahrnuto příliš mnoho proměnných. Odhad z takového modelu pak může být nesprávný.

Borzi a kol. [28] použil mnohonásobnou logistickou regresy ve studii **Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study**. Cílem studie bylo zhodnotit incidenci hypoglykemie a přidáných rizik u pacientů s onemocněním diabetem mellitus 2. typu přijatých do IMU. Logistická regrese byla použita pro souvislost mezi výskytem hypoglykemie a rizikovými faktory.

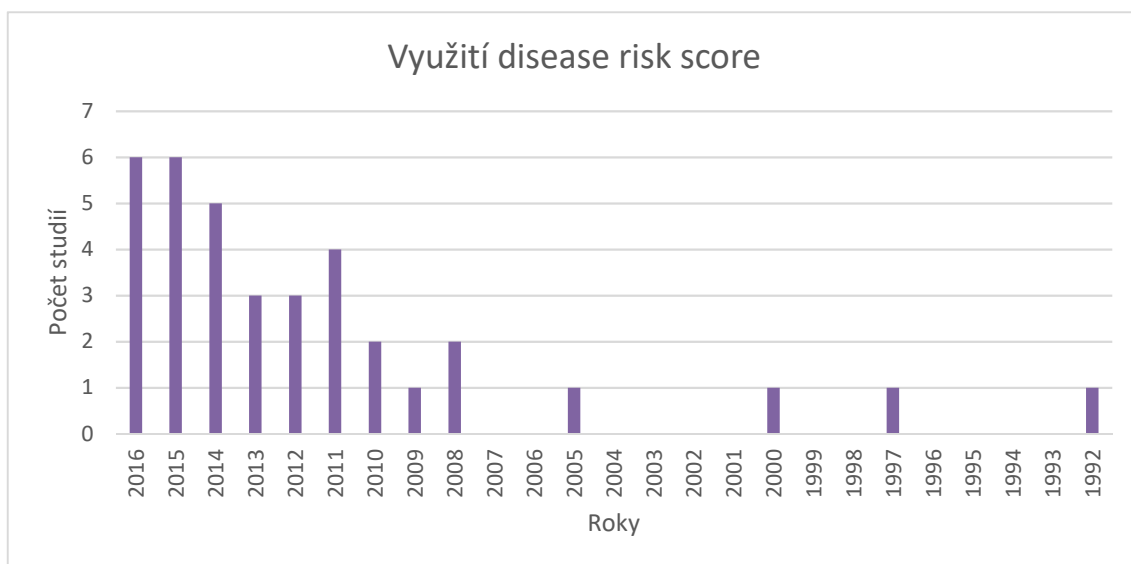
Wang a kol. [29] ve studii **The Association between Timing of Tracheal Intubation and Outcomes of Adult In-Hospital Cardiac Arrest: A Retrospective Cohort Study** použil mnohonásobnou regresní analýzu pro vyhodnocení asociace mezi nezávislými proměnnými a výsledky. Jedná se o retrospektivní observační studii hodnotící ideální načasování tracheální intubace u pacientů se srdeční zástavou.

## 1.10 Analýza využívání DRS

Kapitola analýza současného stavu popisuje využívání disease risk score ve světě a v České republice. Studie byly vyhledávány v databázi Pubmed.com. Klíčová slova při vyhledávání byla „disease risk score“ nebo „infection risk score“ hledaná v názvu a abstraktu, přičemž byly vyřazeny studie obsahující slovo Cardiovascular a Framingham. Studie obsahující spojení Cardiovascular disease risk score nebo Framingham disease risk score, hodnotí přímo riziko kardiovaskulárním onemocnění, k analýze dat ale většinou používají regresní analýzy, místo metody DRS.

Po zadání výše popsaných kritérií bylo nalezeno 36 studií, jejichž rozložení v letech je znázorněno na obrázku číslo 6. Všechny studie byly vypracovány v zahraničí. Nebyla nalezena ani jedna studie provedená v České republice.

Při porovnání jednotlivých metod (disease risk score, propensity score a regresní analýzy) se nejčastěji pro úpravu zavádějících faktorů používá propensity score. Podle Wyse [16] ale užití propensity score není vhodné pro zkoumání nové léčby (léku), pokud je soubor užívající novou léčbu (lék) malý, nebo pokud se faktory ovlivňující léčbu mění velmi rychle. Podle Wyse [16] je právě pro tyto případy vhodné použít disease risk score.



**Obrázek 6:** Graf využití disease risk score [vlastní zdroj]

**Tabulka 1:** Vybrané studie využívající disease risk skóre k úpravě zavádějících faktorů

Název	Soubor pacientů	Použitá metoda	Výsledky	Výstup
<b>Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys [30]</b>	26 091 pacientů 93,2 % bílé populace 2,1 % černé populace	DRS pro kontrolu zavádějících faktorů	Výskyt psychózy u bílých pacientů byl 5,2 na 1 000 osob  Výskyt psychózy u černých obyvatel byl 14,5 na 1 000 obyvatel	U černých obyvatel je větší výskyt psychózy
<b>Detection of Tuberculosis in HIV-Infected and – Uninfected African Adults Using Whole Blood RNA Expression Signatures: A Case-Control Study [31]</b>	300 z Jižní Ameriky, z toho 157 HIV pozitivních a 143 HIV negativních  236 z Malawi, z toho 116 HIV pozitivní a 120 HIV negativní	DRS jako nástroj pro testování TBC náhradou za RNA vyšetření, které je finančně a vědomostně náročné	<b>DRS v testovací skupině</b> TB od LTBI (senzitivita 95 %, 95 % CI [87 až 100]; specifická 90 %, 95 % CI [80 až 97])  TB od OD (sensitivita 93 %, 95 % CI [83-100], specifická 88 %, 95 % CI [74-97]).  <b>V kontrolní skupině</b> LTBI jedinců (citlivost 95 %, 95 % CI [85-100], specifická 94 %, 95 % CI [84-100])  OD pacientů (citlivost 100 %, 95 % CI [100-100], specifická 96 %, 95 % CI [93-100]).	DRS je možno použít pro vyšetření aktivní TBC.

<p><b>Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high – versus lower-risk rheumatoid arthritis patients. [32]</b></p>	<p>11 657 pacientů s revmatoidní artritidou</p>	<p>DRS bylo použito pro úpravu zavádějících faktorů – věku, demografie, typu pojištění, dávek glukokortikoidů a doprovodných onemocnění</p>	<p>Zvýšené riziko bylo pozorováno u 14,2 na 100 osob starších 65 let a 4,8 na 100 osob mladších 65 let. Nejvyšší riziko bylo pozorováno u pacientů léčených Infliximabem.</p>	<p>U pacientů léčených Infliximabinem, Etanerceptinem a Adalimumabinem bylo pozorováno zvýšené riziko závažných infekcí</p>
<p><b>Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic (k dispozici pouze abstrakt) [33]</b></p>	<p>78 553 pac. užívajících Saxagliptin 298 124 pac. užívajících Sitagliptin  Kontrolní léky – pioglitazone, sulfonyleureas, insulin</p>	<p>DRS – stratifikační analýza  DRS – stratifikační poměr rizika</p>	<p><b>Stratifikační analýza –</b>  0.83 (CI, 0.70 na 0.99) pro saxagliptin vs. sitagliptin; 0.63 (CI, 0.47 na 0.85) pro saxagliptin vs. Pioglitazone; 0.69 (CI, 0.54 na 0.87) pro saxagliptin vs. Sulfonyleureas; 0.61 (CI, 0.50 na 0.73) pro saxagliptin vs. insulin  <b>Stratifikační poměr rizika –</b>  0.74 (CI, 0.64 to 0.85) for sitagliptin versus pioglitazone, 0.86 (CI, 0.77 to 0.95) for sitagliptin versus sulfonyleureas, and 0.71 (CI, 0.64 to 0.78) for sitagliptin versus insulin</p>	<p>Riziko užívání Saxagliptinu a Sitagliptinu je stejné jako u ostatních kontrolních léků</p>

## 1.11 Shrnutí studií

Studie Qassem [30] **Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys** si klade 3 následující cíle. Určit výskyt psychózy u černé populace ve velké Británii v porovnání s bílou rasou. Kontrolu zavádějících faktorů, zejména věk, společenskou třídu a postavení v zaměstnání. Odhadnout dopad střídání v poměru lidí z černé populace na výskytu psychózy. Tato studie hodnotí data získaná z menších výzkumů probíhajících v letech 1997, 2000 a 2007. Sloučením dat byl získán vzorek 26 000 černých jedinců. Věkový rozsah byl 16-64 v roce 1993, 16-74 v roce 2000 a 16 a více v roce 2007. Z dotazníků byl podle etnického původu soubor rozdělen na 93,2 % bílé populace, 2,1 % černé populace a 4 % smíšené populace. U 0,7 % účastníků chyběla informace o etnickém původu. Sociální třídy byly rozděleny do 3 skupin: společenská třída I a II, společenská třída III a společenská třída IV a V. Podle zaměstnanosti byl soubor rozdělen do zaměstnaný, nezaměstnaný a ekonomicky neaktivní. Nezaměstnanost byla 2x vyšší u černé etnické menšiny, ekonomicky neaktivní se nelišili. Dále byli respondenti dotazováni na konzumaci drog, jako marihuany, kokainu, amfetaminu, LSD, aj. Do analýzy byly zahrnuty osoby, které se v posledním roce setkali s jednou z následujících situací: v současné době na antipsychotické léčbě; pobyt v nemocnici nebo ve specializovaných oddělení kvůli problémům s duševním zdravím v posledních 3 měsících; kladná odpověď na sluchovou halucinaci. Pro účely analýzy se předpokládá, že pokud účastníci nesplňující některou z těchto podmínek, nemají psychózu. Vzhledem k tomu, že je ve studii použito poměrně mnoho zavádějících faktorů a malé množství osob černé menšiny, bylo pro kontrolu těchto zavádějících faktorů použito Disease risk score.

Kaforoua a kol. [31] vypracovali studii **Detection of Tuberculosis in HIV-Infected and – Uninfected African Adults Using Whole Blood RNA Expression Signatures: A Case-Control Study**. Tato studie se zabývá výskytem aktivní TBC (tuberkulózy) v zemích jižní Afriky. Aktivní TBC je těžko diagnostikovatelná, zejména u osob HIV pozitivních. Do studie bylo přijato 300 pacientů z Jižní Afriky a 236 pacientů z Malawi. Obě skupiny byly rozděleny na HIV pozitivní a HIV negativní pacienty a každá skupina se dále dělila na pac. s TBC, latentní TBC (LTBI) a TBC spojenou s jiným onemocněním (OD). Členové jednotlivých skupin pak byly pomocí randomizace rozděleny do kontrolní skupiny (80 %) a testovací skupiny (20 %). DRS bylo použito pro přepis RNA transkripce. Pro každého jednotlivce bylo počítáno DRS skóre, s použitím minimální transkripce vybrané sady pro TBC proti latentní TBC a TBC proti TBC s ostatním onemocněním. Skóre je odvozeno pomocí sčítání celkové intenzity ve více regulované transkripci a odčítání celkové intenzity v méně regulované transkripci. Práh pro klasifikaci byl vypočítán jako vážený průměr z DRS v každé třídě (skupině pacientů) s váhami určenými jako obrácený standard odchylky skóre v každé třídě. Informace, kterou DRS požaduje pro klasifikaci, může být odvozena ze samotného datasetu, který



dovoluje nezaujatou aplikaci použitím vyjádření dat získaných použitím dalších seskupení platformy nebo neseskupených technologií. Sensitivita a specifická skóre DRS byla vyhodnocena na testovací skupině a validního datasetu. Z Výsledků vyplývá, že DRS, jak bylo použito v této studii, může sloužit pro testování TBC.

Curtis [32] ve své studii **Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high – versus lower-risk rheumatoid arthritis patients: A Case-Control Study** posuzuje, jestli se u pacientů léčených pro revmatoidní artritidu anti-tumor nekrotizujícím faktorem (anti-TNF) liší výskyt závažných infekcí než u pacientů léčených jinou metodou. DRS bylo vytvořeno na základě věku, demografie, typu pojištění, dávek glukokortikoidů a doprovodných onemocnění. Následně bylo DRS použito pro nové uživatele Infliximabu, Etanerceptu a Adalimumabu a porovnáno pozorované jednoleté riziko onemocnění mezi sebou navzájem. Poté bylo DRS odhadnuto pro soubor neexponovaný anti-TNF. Zvýšené riziko bylo pozorováno u 14,2 na 100 osob starších 65 let a 4,8 na 100 osob mladších 65 let. Nejvyšší riziko bylo pozorováno u pacientů léčených Infliximabem.

## 2 Metody

V následující kapitola jsou popsány metody, které jsou použity při zpracování praktické části diplomové práce.

### 2.1 Sběr dat

V praktické části diplomové práce jsou zpracována retrospektivní data získaná ve spolupráci s Mgr. Veronikou Bulkovou Ph. D., která příslušná data (klinická i nákladová) sbírala pro potřeby zpracování své disertační práce. [43]

U jednotlivých pacientů byla zpracována anonymizovaná klinická data jako: věk, pohlaví, typ zaměstnání (pracující, důchodce, invalidní důchodce), typ fibrilace síní (paroxysmální, permanentní), doba trvání onemocnění, antikoagulační léčba, přidružené nemoci (hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda, palpitace, dušnost, nevykonnost, únava, bolesti na hrudi).

Za zavádějící (zkreslující faktory) byl vybrán věk, pohlaví, hypertenze, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční. Jako outcomes byl zvolen rytmus na konci sledování. Rytmus na konci sledování, pohlaví, hypertenze, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční jsou binární data (nabývají hodnoty 1 nebo 0), věk je číselná hodnota.

Na získaná data byla aplikována metoda DRS – metoda logistické regrese. Nákladová analýza byla nejprve provedena při použití původních dat, poté byla provedena znovu po úpravě dat metodou DRS. Jednotlivé výsledky byly vzájemně porovnány.

K řešení regresní analýzy jsou využity dostupné statistické nástroje.

### 2.2 Logistická regrese

Regresní metody se řadí mezi nejčastěji využívané postupy k analýze dat. Cílem regresních analýz je nalézt co nejmenší, nejúspěšnější a zároveň smysluplný model, který popisuje vztah mezi závislou (jinak také vysvětlovanou nebo predikovanou) proměnnou a skupinou nezávislých proměnných (vysvětlujících, predikujících). Logistickou regresí volíme v případě, že vysvětlovaná proměnná není spojitá.

I když byla logistická regrese původně vyvinuta pro situace, kdy je vysvětlovaná proměnná binární (nabývá pouze dvou hodnot), existují dnes již metody a programy, které si poradí i s případy, kdy kategorizovaná závislá proměnná binární není.

Vysvětlující proměnné se mohou ve všech případech vyskytovat jako kategorizované (faktory – vyžadují speciální zacházení, kategorizované kovariáty), tak spojitě (kovariáty).

Binární závislá proměnná znamená, že proměnná  $Y$  nabývá hodnot 0 nebo 1 (1 v případě, že daný jev nastal, 0 v případě, že daný jen nenastal). [21]

Matematické vyjádření logistické regrese v momentě, kdy je dána jedna vysvětlující proměnná je popsána v následujícím vzorci:

$$E(Y|x) = \pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (2.1)$$

kde  $\pi(Y|x) = E(Y|x) = P(Y = 1|x)$  značí pravděpodobnost, že vysvětlovaná proměnná  $Y$  dosáhne hodnoty 1 při dané hodnotě vysvětlující proměnné  $x$ . Proměnná nabývá hodnot v intervalu mezi 0 a 1 a je tedy vhodná pro modelování pravděpodobnosti.

Za účelem linearizace modelu logistické regrese se provádí následující tzv. logit transformace:

$$g(x) = \log \left[ \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right] = \beta_0 + \beta_1 x \quad (2.2)$$

kde  $\log(z)$  značí přirozený logaritmus argumentu  $z$ . Je tedy vidět, že proměnná  $g(x)$  může nabývat hodnot mezi  $-\infty$  a  $+\infty$  v závislosti na konkrétních hodnotách proměnné  $x$ .

Podíl  $\left[ \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right]$  se nazývá šance. Dalo by se tedy říct, že šance je určitým vyjádřením pravděpodobnosti, která udává podíl pravděpodobnosti úspěchu k pravděpodobnosti neúspěchu. Výraz je tedy logaritmem šance, označovaný jako logit. [21, 42]

## 2.3 Výpočet disease risk score

### 2.3.1 Výpočet Disease Risk Score

Vzhledem k tomu, že disease risk score odhaduje pravděpodobnost výskytu při absenci vystavení, je navrhována následující metoda pro výpočet tohoto skóre. Za prvé, je vybrán vhodný model spojující kovariáty na výstupu (např. logistická regrese pro dvojitý výstup s fixní odezvou). Kovariáty jsou typicky rozděleny na základě a priori získaných klinických znalostí jejich očekávané asociace s expozicí a výstupem. To je potom použito pro sestavení modelu v neexponované skupině, z které může být odhadnuta pravděpodobnost výskytu onemocnění. Tato odhadnutá pravděpodobnost, počítána pro každého člena kohorty pod odhadem z neexponovaných, je odhadnuté disease risk score. [34]

### 2.3.2 Hodnocení Disease Risk Score

Disease risk score je často kategorizováno do skupin tak, že nejmenší skupina se skládá z pacientů bez rizikových faktorů a zbývající skupiny obsahující související percentily (například kvantily a decily) mezi pacienty s alespoň jedním rizikovým faktorem. Regresní modely jsou poté přizpůsobeny k tomuto kategorizovanému rizikovému skóre na výstupu se skupinou nejnižšího rizika jako referent. Poté jsou stanovena odds ratio (OR – poměr šancí) nebo hazard ratio (HR) nebo relativ risk (RR – relativní riziko) pro další kategorie, aby se zjistilo, jestli jsou dostupné. Pokud jsou některé sporné poté je DRS model přezkoumán, aby stanovil problém. V opačném případě je použit v regresní analýze. [34]

### 2.3.3 Použití Disease Risk Score

Disease risk score je preferováno pro studie zkoumající otázky zahrnutí mnohonásobných expozic a jednoho výstupu. Je to preferovaná shrnující metoda, pokud je expozice vzácná nebo se skládá z mnohonásobných úrovní a výstup je běžný. Také pokud je různorodý efekt léčby napříč několika medikacemi a komorbiditami. [34]

### 2.3.4 Modeling

Disease risk score může být zahrnuto jako kovariát v regresním modelu vztahující expozici k výstupu místo individuálních kovariátů užívaných k odhadu DRS. To bude značně redukovat stupeň volnosti v regresním modelu. DRS může být zadáno jako nepřetržitá proměnná, nicméně typicky jsou použity kvantily, protože v praktické aplikaci, DRS není často lineárně vztaženo k expozici nebo výstupu. U středně rizikové populace, kde jsou proměnné stanoveny při setkání s lékařskou péčí, podstatný zlomek populace nemusí mít žádné setkání s lékařskou péčí, a tedy budou mít stejně odhadnuté

rizikové skóre. Tato skupina může sloužit jako referenční, z které bude DRS odhadnuto. [34]

### 2.3.5 Stratifikace

Disease risk score může být také použito pro vrstevnatou analýzu. Jak již bylo zmíněno výše, DRS je často kategorizováno do skupin, ve kterých nejnižší skupina obsahuje kohortu členů v nejnižší rizikové vrstvě. A zbývající skupiny jsou odpovídající percentily mezi kohortou členů s nejméně jedním rizikovým faktorem. Každá vrstva obsahuje kohortu členů se stejným nebo podobným rizikem. Například nejnižší vrstva bude obsahovat kohortu členů s žádným rizikovým faktorem.

Běžná otázka ve farmako-epidemiologických studiích při řešení bezpečnosti léků je, jestli se riziko přiznaného léku liší podle pacientova základního rizika pro výstup studie. DRS poskytuje přirozenou cestu, která zkoumá tento typ efektu modifikace.

Výhodou stratifikace (vrstvení) je, že je zřejmé, že rovnováha kovariát získaných z použití DRS může být explicitně dokázána. Další výhodou je, že mnoho čtenářů zkoumající výsledky bude buď obeznámeny s technikou stratifikace nebo snadno pochopí postup a bude moci lépe interpretovat výsledky analýzy.

Nevýhoda stratifikace je taková, že aby byla zřejmá, vyžaduje mnoho tabulek, tím se stává nepraktická pro prezentaci. Dále zbytkové zavádějící faktory v jednotlivých vrstvách mohou způsobovat zkreslení.

### 2.3.6 Párování Disease Risk Scores

Párování neboli matching disease risk score je v současné literatuře velice málo popsaná problematika. Konkrétní řešení je tedy popsáno na studii Wysse a spol. Matching of disease risk score in comparative effectiveness research of new treatments.

Wysse simuloval kauzální scénář, který byl motivovaný empirickým příkladem porovnávající Dabigatran s Warfarinem v prevenci infarktu myokardu a smrtelnosti ze všech příčin mezi novými uživateli. Simuloval 100 základních kovariát. Jako ve většině farmakoepidemiologických studiích hlavní z těchto základních kovariát byly dichotomické. Simuloval dichotomickou léčbu a dichotomické výstupy podle rovnice (2.3) a (2.4):

$$\text{logit}(E[T|X_i]) = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \dots + \alpha_{100} X_{100} \quad (2.3)$$

$$\text{logit}(E[Y|X_i, T]) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_{100} X_{100} + \beta_T T + \beta_{\text{int}} X_1 T \quad (2.4)$$

Wyss zvažoval scénáře, kde použil různé velikosti vzorků a sílu asociací mezi kovariátou léčby a kovariátou výstupu. Zvažovali také scénáře zahrnující heterogenitu léčebného efektu, protože v přítomnosti heterogenity může nekompletní párování způsobit odhad, který je jiný než průměrný léčebný efekt v plně léčené populaci. Pro všechny

scénáře, hodnota pro  $\alpha_0$  a  $\beta_0$  v rovnici (2.3) a (2.4) byla vybrána tak, že základní prevalence pro léčbu i výstup byla 30 %.

V prvním scénáři, zvažovali konstantní léčebný efekt ( $\beta_T = 0$  a  $\beta_{int} = 0$ ) a vybrané hodnoty pro koeficient  $\alpha_1$  až  $\alpha_{100}$  a  $\beta_1$  až  $\beta_{100}$  takové, že efekty na kovariátech léčby i výstupu byly slabé. Ve druhém a třetím scénáři, znovu zvažovali konstantní léčebný efekt, ale vybraná hodnota pro  $\alpha_1$  až  $\alpha_{100}$  a  $\beta_1$  až  $\beta_{100}$  umožňovala střední až silný efekt. Ve čtvrtém scénáři vybraná hodnota pro koeficient umožňovala střední efekt pro léčbu i výstup a také zahrnovala heterogenitu léčebného efektu.

Povolili, aby koeficienty byly jak pozitivní, tak negativní, aby odpovídaly praktickým podmínkám, kde základní kovariáty způsobují zkreslení v obou směrech (negativní i pozitivní). Pro každý z osmi scénářů zvažovali velikost vzorku 10 000 a 1 000.

Navrhli DRS v simulované historické kontrolní skupině a PS v původní simulované kohortě. Pro každý scénář historická kontrolní skupina se skládala z 10 000 jednotlivců, aby byla podobná původní kohortě bez léčby. Odhadli PS i DRS použitím logistické regrese, která obsahovala hlavní efekty pro všechny ze základních kovariátů  $X_1$  až  $X_{100}$ . Protože skutečný PS model rovnice (2.3) a skutečný DRS model (tj. výsledek modelu rovnice (2.4) s léčbou nastavenou na 0), byly simulovány jako funkce pouze hlavních efektů  $X_1$  až  $X_{100}$ , tato simulace porovnávala PS a DRS v situaci, kde oba sestrojené modely byly korektně specifikovány.

Implementovali odhadované PS a DRS použitím párování nejbližších sousedů 1:1 ve specifikované nejbližší možné vzdálenosti. Párování bylo provedeno bez nahrazování. Uvažovali 2 nejbližší možné vzdálenosti, nejdříve podle doporučení Rosenbaum a Rubina použili nejmenší možnou vzdálenost 0,25 standardní odchylky odpovídajících PS nebo DRS rozložení na logitové škále, poté opakovali analýzu použitím desetinásobného zmenšení nejmenší možné vzdálenosti na 0,025 standardní odchylky logit odpovídajících PS a DRS rozložení. Zvolili zahrnout velmi malou nejmenší možnou vzdálenost, aby pozorovali citlivost počtu jedinců spárovaných na PS versus DRS, když je nejmenší možná velikost znatelně zmenšená. Změřili výkonost DRS a PS párování spočítáním zkreslení střední kvadratické odchylky a přesnosti efektivních odhadů. Odchylka definovaná jako očekávaná hodnota rozdílu mezi efektivním odhadem a skutečným efektem, byla spočítána jako střední hodnota tohoto rozdílu přes všechny provedené simulace. Pro scénáře zahrnující heterogenitu léčebného efektu, skutečná hodnota průměrného léčebného efektu v léčených byla spočtena simulováním předpokládané odpovědi pod léčbou i kontrolou pro každého jedince v léčené skupině (potenciální výsledky). Tyto potenciální odpovědi byly poté použity pro spočítání skutečné hodnoty pro průměrný léčebný efekt v léčené populaci. Střední kvadratická odchylka byla spočítána jako střední hodnota zkreslení na druhou přes všechny provedené simulace.

K odhadnutí přesnosti jsme odhadli směrodatnou chybu použitím empirické standardní odchylky rozdělení odhadu léčeného efektu ze všech provedených simulací. [16]

### 2.3.7 Výpočet DRS v statistickém programu R

Pro výpočet a zpracování disease risk score je použit statistický software R x64 3.3.3, který slouží pro analýzu a grafické zpracování dat. Je použit rozšiřující balíček „matchIt“, který je potřeba do základního softwaru doinstalovat.

Nejprve je potřeba do softwaru nahrát příslušný dataset, který se skládá z proměnných ve sloupcích a subjektů studie v řádcích. Vzhled datasetu je znázorněn v následující tabulce.

**Tabulka 2:** Vzhled datasetu použitého v softwaru R [zdroj: vlastní]

Typ.lecby	Vek	Muz	Hypertenze	ICHS	DM	Rytmus
0	47	1	1	0	0	1
0	66	1	1	0	0	1
0	57	1	1	0	0	0
0	37	1	0	0	0	1
0	58	0	0	0	0	1
1	68	1	1	0	0	0
1	67	0	0	1	1	0
1	59	1	0	0	1	0
1	69	1	1	1	1	0
1	58	1	1	1	0	0

Nahrání se provede následujícím příkazem:

```
mydata <- read.csv("drs\\upravenadata2.csv", sep="\t"),
```

kde `mydata` je volitelné pojmenování datasetu, `"drs\\upravenadata2.csv"` je místo uložení datasetu a `sep="\t"` je způsob oddělení dat v tabulce, v tomto případě tabulátorem. Je doporučeno nahrávat data ve formátu `.csv`. Dále je potřeba specifikovat u proměnných muž, hypertenze, ICHS, DM a rytmus, že hodnota 0 a 1 nejsou číselné hodnoty, na kterých by se daly provádět matematické operace, ale kategorie. To se provede následujícími příkazy:

```
mydata$Muz <- factor(mydata$Muz)
mydata$Hypertenze <- factor(mydata$Hypertenze)
mydata$ICHS <- factor(mydata$ICHS)
mydata$DM <- factor(mydata$DM)
mydata$Rytmus <- factor(mydata$Rytmus)
```

### 2.3.7.1 Výpočet DRS

K výpočtu disease risk score je použita logistická regrese a následující příkaz:

```
mylogit <- glm(Rytmus ~ Vek + Muz + Hypertenze + ICHS + DM, data =  
mydata[mydata$Typ.lecby == 0,], family = "binomial")  
mydata$DRS <- predict(mylogit, newdata = mydata, type = "response")
```

kde `mylogit` je nové pojmenování dat, `glm` je funkce regrese, `binomial` znamená konkrétně logistickou regresi. Za závorku je potřeba napsat outcome (`Rytmus`), za vlnovku všechny proměnné (`Vek + Muz + Hypertenze + ICHS + DM` – přesně, jak jsou pojmenovány v datasetu). `Data = mydata` (`mydata` je libovolně zvolený název dat – viz výše) [`mydata$Typ.lecby == 0,`] udává, že je počítán pouze konvenční typ léčby, což je bráno jako kontrolní skupina. V této práci jsou navrženy dva modely. V prvním případě se počítá disease risk score v celém souboru, tzv. full-cohort DRS, pak se příkaz [`mydata$Typ.lecby == 0,`] nepoužívá. V druhém případě se DRS počítá pouze z kontrolní skupiny unexposed-only DRS, kdy je tento příkaz uplatněn. `mydata$DRS` je nové pojmenování datasetu, již s hodnotou DRS, kterou získáme pomocí funkce `predict`. V této chvíli je spočítána hodnota DRS pro každý subjekt studie. Zobrazit v softwaru R ji můžeme pomocí následujícího příkazu:

```
print(mydata)
```

**Tabulka 3:** Vzhled datasetu s DRS [zdroj: vlastní]

Typ.lecby	Vek	Muz	Hypertenze	ICHS	DM	Rytmus	DRS
0	47	1	1	0	0	1	0.140745903
0	66	1	1	0	0	1	0.492516061
0	57	1	1	0	0	0	0.294692179
0	37	1	0	0	0	1	0.101922236
0	58	0	0	0	0	1	0.480850429
1	68	1	1	0	0	0	0.539254827
1	67	0	0	1	1	0	0.634855495
1	59	1	0	0	1	0	0.577046983
1	69	1	1	1	1	0	0.509488530
1	58	1	1	1	0	0	0.194864782

### 2.3.7.2 Párování DRS

Pro párování je potřeba otevřít balíček `MatchIT`, pomocí příkazu:

```
library(MatchIt)
```

Pomocí následující příkazu se provede párování podle metody `nearest`, což je metoda nejbližších sousedů. `Caliper` je vzdálenost, v případě této práce byla zvolena hodnota



0,025 standardní odchylky podle doporučení Wisse – viz metody párování DRS. Párování je provedeno přiřazením hodnoty DRS z konvenční skupiny (typ léčby) s hodnotou DRS v ablační skupině (typ léčby), podle výše uvedených pravidel. Nově vzniklý dataset je pojmenován `m.out`. Příkazem `print(m.out)` je možné si v softwaru R vypsát souhrnné informace o počtu spárovaných a vyřazených subjektů.

```
m.out <- matchit(Typ.lecby ~ DRS, data = mydata, method = "nearest",
caliper = 0.025)
m.data <- match.data(m.out)
print(m.out)
```

Následující příkazy seřadí výsledky párování do tabulky podle (distance) vzdálenosti. Poslední příkaz vypíše tabulku v softwaru R, ukázka tabulky je vzhledem k rozsahu umístěna v Příloze A. Hlavička tabulky je pro přehlednost upravena tak, že pro konvenční léčbu je za každý popis sloupečku přidáno označení 0, pro ablační léčbu je přidáno označení 1.

```
m.matrix <- m.out$match.matrix
control.data <- mydata[m.matrix,]
control.data$Radek <- as.vector(m.matrix)
treatment.data <- mydata[row.names(m.matrix),]
treatment.data$Radek <- row.names(m.matrix)
colnames(control.data) <- paste(colnames(control.data), "0", sep = "")
colnames(treatment.data) <- paste(colnames(treatment.data),
"1", sep = "")
result <- cbind(control.data, treatment.data)

result$DRS.delta <- abs(result$DRS0 - result$DRS1)
result$distance0 <- m.data[m.matrix, "distance"]
result$distance1 <- m.data[row.names(m.matrix), "distance"]
result$distance.delta <- abs(result$distance0 - result$distance1)
result <- result[with(result, order(distance.delta)),]

result <- result[!is.na(result$Typ.lecby0),]

print(result)
```

Z dat je možné dále vytvářet grafy, nebo dále zpracovávat. [40, 41]

### 2.3.7.3 Shrnutí příkazů v softwaru R

Úprava příkazů se doporučuje provádět v textovém editoru a vyvolávat změny pomocí příkazu `source("C:\\Users\\Soňa\\Documents\\drs\\drs2.r")`. Do závorky za `source` je potřeba napsat „cestu“ vedoucí k souboru. V tomto případě disk C -> Soňa -> Dokumenty -> DRS -> drs2.r. Export dat ze softwaru R do souboru .csv se provádí pomocí příkazu `write.table(result, "vysledkyDRSparovani.csv", sep = ";", row.names = FALSE)`.

Kompletní výčet příkazů je vypsán níže.

```
mydata <- read.csv("drs\\upravenadata2.csv", sep="\t")
mydata$Muz <- factor(mydata$Muz)
mydata$Hypertenze <- factor(mydata$Hypertenze)
mydata$ICHS <- factor(mydata$ICHS)
mydata$DM <- factor(mydata$DM)
mydata$Rytmus <- factor(mydata$Rytmus)

# DRS
mylogit <- glm(Rytmus ~ Vek + Muz + Hypertenze + ICHS + DM, data =
mydata[mydata$Typ.lecby == 0,], family = "binomial")
print(summary(mylogit))
mydata$DRS <- predict(mylogit, newdata = mydata, type = "response")
# parovani
library(MatchIt)
m.out <- matchit(Typ.lecby ~ DRS, data = mydata, method = "nearest",
caliper = 0.025)
m.data <- match.data(m.out)
print(m.out)

# tabulka paru, serazena podle distance
m.matrix <- m.out$match.matrix
control.data <- mydata[m.matrix,]
control.data$Radek <- as.vector(m.matrix)
treatment.data <- mydata[row.names(m.matrix),]
treatment.data$Radek <- row.names(m.matrix)
colnames(control.data) <- paste(colnames(control.data), "0",
sep = "")
colnames(treatment.data) <- paste(colnames(treatment.data), "1",
sep = "")
result <- cbind(control.data, treatment.data)

result$DRS.delta <- abs(result$DRS0 - result$DRS1)
```

```

result$distance0 <- m.data[m.matrix,"distance"]
result$distance1 <- m.data[row.names(m.matrix),"distance"]
result$distance.delta <- abs(result$distance0 - result$distance1)
result <- result[with(result, order(distance.delta)),]

result <- result[!is.na(result$Typ.lecby0),]

print(result)

```

#### 2.3.7.4 Výpočet p-hodnoty

Testování statistické významnosti je prováděno vždy kvůli možnosti zobecnění z náhodného výběru na celou populaci. Statistická významnost neznamená existenci příčinného vztahu (dosažení malé výsledné p-hodnoty) ve sledované náhodné veličině (např. efektu léčby), pouze ukazuje, že pozorovaný rozdíl není ve smyslu stanovené hypotézy náhodný.

P-hodnota neboli statistická významnost je definována jako nejmenší hladina významnosti testu, při níž na daných datech ještě zamítáme nulovou hypotézu. Čím nižší je p-hodnota testu, tím menší je pravděpodobnost, že nulová hypotéza platí.

Výpočet se p-hodnoty v R softwaru se provádí v balíčku R Commander následujícím způsobem:

```
library(Rcmdr)
```

Pokud je proměnná binární (0 nebo 1) používá se pro výpočet p-hodnoty two-sample proportions test. Nejprve je ale třeba převést binární proměnné na faktory. To se provede následujícím způsobem: data → manage variables in active data set → convert numeric variables to factor.

Pro proměnné s nominální hodnotou se využívá two-sample Wilcoxon test pokud není normální rozložení a independent sample t-test pokud je normální rozdělení. Normalita se zjistí pomocí testu Shapiro testu normality.

## 2.4 Hodnocení nákladové efektivity

HTA poskytuje kvalifikované informace o klinické účinnosti, cenové efektivitě a širším dopadu zdravotnických technologií především pro pracovníky s rozhodovací pravomocí.

Cílem nákladového hodnocení je číselné vyjádření, která technologie je z hlediska nákladů a klinického efektu nejvýhodnější. Při měření přínosů a kvality mluvíme o výstupech (outputs), nebo efektech (effects). Zatímco náklady měříme vždy v peněžních jednotkách, jednotlivé efekty u nákladových analýz se liší jednotkami.

Jednotlivé nákladové analýzy dělíme na:

- analýzu minimalizace nákladů – Cost-minimization analysis CMA,
- analýzu nákladů a přínosů – Cost-benefit analysis CBA,
- analýzu nákladové efektivity – Cost-effectiveness analysis CEA,
- analýzu užitečnosti nákladů – Cost-utility analysis CUA,
- analýza nákladů na onemocnění – Cost-of-illness (COI),
- analýza nákladů a důsledků – Cost-consequence analysis (CCA),
- analýza dopadů na rozpočet – Budget-impact analysis (BIA). [5, 35]

### 2.4.1 Uvažované náklady

HTA se také zabývá identifikací a kvantifikací nákladů. Náklady ve zdravotnictví jsou definovány jako spotřeba zdrojů při produkovaní zdravotnických služeb v peněžním vyjádření. Náklady jsou rozděleny na:

- fixní náklady – náklady, které se nemění s množstvím produkované péče,
- variabilní náklady – náklady, které se mění s množstvím produkované péče,
- marginální náklady – náklady na dodatečnou diagnostickou nebo terapeutickou péči.

Pro potřeby ekonomického hodnocení náklady dělíme na:

- přímé – náklady, které představují veškeré zdroje spotřebované pro poskytování zdravotní péče,
- nepřímé – náklady, které souvisejí se ztrátou produktivity pacienta z důvodu morbidit či mortality (např. absence v zaměstnání, invalidita, předčasné úmrtí),
- nevyčíslitelné náklady – náklady spojené s bolestí, utrpením nebo strádáním [38].

## 2.4.2 Analýza nákladové efektivity – CEA

Analýza nákladové efektivity (anglicky cost effectiveness analysis) spočívá ve výpočtu nákladů, tedy ceny, k efektu. V čitateli jsou náklady, ve jmenovateli efekt. Je to metoda porovnávající dvou nebo více alternativních programů měřením vynaložených nákladů a vyvolaných důsledků.

Ukazatelem CEA je kritérium efektivity, které můžeme sledovat buď pomocí nákladů na jednotku výstupu (nákladová efektivnost) nebo pomocí efektivity na peněžní jednotku nákladů (kde efektivnost je převrácená hodnota nákladů).

$$CEA = \frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B} \quad (2.5)$$

kde  $C_A$  je současná hodnota nákladů programu A,  $C_B$  je současná hodnota nákladů programu B,  $E_A$  je naturální efekt výdajového programu A a  $E_B$  je naturální efekt výdajového programu B.

Rozhodování při zavádění nového léku, metody nebo technologie je velmi složité a většinou nelze jednoznačně na první pohled určit, která z nich je efektivnější. Nejčastěji se v praxi setkáváme se situací, kdy je nový lék, metoda nebo technologie klinicky výhodnější, avšak její náklady ty současné převyšují. Objasnit výhodnost či nevýhodnost pak pomáhá řešit koeficient ICER (incremental costeffectiveness ratio), který je definován jako poměr rozdílu nákladů daných léčebných intervencí a rozdílu jejich klinických efektů. Následující vzorec tedy vyjadřuje výši nákladů na jednotku efektu navíc.

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} \quad (2.6)$$

kde  $C_1$  jsou náklady na stávající technologii,  $C_2$  náklady na novou technologii,  $E_1$  klinický efekt stávající technologie a  $E_2$  klinický efekt nové technologie.

## 2.4.3 Senzitivní analýza

Senzitivní analýza nebo analýza citlivosti je nezbytnou součástí nákladového hodnocení zdravotnických technologií. Každý odhad nákladů i klinických účinků je prováděn s určitou nejistotou. Výpočet 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 [39].

#### **2.4.4 Perspektiva hodnocení**

V každé HTA studii je nutné uvést, z jaké perspektivy je studie prováděna, tedy z jakého pohledu jsou posuzovány náklady a účinky. Může to být například z pohledu plátce zdravotní péče (zdravotní pojišťovny), poskytovatele péče (nemocnice), pacienta nebo jeho rodiny, státního rozpočtu, nebo celé společnosti. Nejrozsáhlejší pohled poskytuje perspektiva celospolečenská, nejčastěji se však studie posuzují z pohledu plátce zdravotní péče. Tato diplomová práce bude rovněž hodnotit perspektivu z pohledu plátce zdravotní péče. [36]

## 3 Výsledky

V následující kapitole jsou popsány výsledky výpočtu DRS skóre jak metodou unexposed-only disease risk score, tak metodou full-cohort disease score. Je zhodnocen vliv na vyváženost souboru. Dále jsou uvedeny výsledky výpočtu nákladové analýzy v původním souboru a souborech upravených oběma metodami.

### 3.1 Výsledky DRS

Původní data obsahovala celkem 615 subjektů, z toho 228 bylo léčeno konvenční metodou a 387 ablační metodou. V souboru léčených konvenční metodou bylo zahrnuto 155 mužů (68 %), 73 žen (32 %), průměrný věk byl 66 let, hypertenzí trpělo 150 subjektů (66 %), ischemickou chorobou srdeční trpělo 56 subjektů (25 %) a onemocněním diabetes mellitus trpělo 61 subjektů (27 %). V souboru léčených ablační metodou bylo 274 mužů (71 %), 108 žen (29 %), průměrný věk byl 58 let, hypertenzí trpělo 234 subjektů (60 %), ischemickou chorobou srdeční 176 subjektů (45 %) a onemocněním diabetes mellitus trpělo 53 subjektů (14 %).

**Tabulka 4:** Shrnutí původního souboru pacientů [zdroj: vlastní]

	Konvenční typ léčby		Ablační typ léčby	
	Počet	Procenta	Počet	Procenta
Průměrný věk	66 let		58 let	
Pohlaví muži	155	68	274	71
Pohlaví ženy	73	32	108	29
Hypertenze	150	66	234	60
ICHS	56	25	176	45
DM	61	27	53	14
<b>Celkový počet</b>	<b>228</b>		<b>387</b>	

Po aplikaci metody unexposed-only DRS na původní data došlo k nespárování 37 subjektů v konvenční léčbě a 196 subjektů v ablační léčbě. Výsledný soubor po párování obsahoval 191 subjektů ve skupině konvenční i ablační léčby. Průměrný věk v konvenčním typu léčby zůstal po párování 66 let, v ablačním typu léčby se po párování změnil z 58 na 59 let. Počet mužů se v konvenčním typu léčby změnil ze 155 na 132 (69 %) subjektů, v ablačním typu léčby z 274 na 136 (71 %) subjektů. Počet subjektů trpících hypertenzí se po párování v konvenčním typu léčby změnil ze 150 na 125 (65 %), v ablačním typu léčby z 234 na 72 (48 %) subjektů. Ischemickou chorobou srdeční po párování trpělo v konvenční skupině 49 (26 %) a v ablační skupině 72 (38 %) subjektů. Subjektů trpících onemocněním diabetes mellitus po párování bylo 49 (26 %) v konvenčním typu léčby a 27 (14 %) v ablačním typu léčby.

Po aplikaci metody full-cohort DRS na původní data došlo k vytvoření 150 párů subjektů. Ze skupiny konvenční léčby fibrilace síní se nespárovalo 78 subjektů, ze skupiny ablační léčby fibrilace síní se nespárovalo 237 subjektů. V konvenčním typu léčby se průměrný věk změnil ze 66 let na 62, počet mužů klesl ze 155 na 114 (76 %), počet subjektů trpících hypertenzí se ze 150 změnil na 94 (63 %), z původních 56 subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční po párování zůstalo 33 (22 %). Diabetem mellitus původně trpělo 61 subjektů, po párování 28 (19 %). V souboru zahrnující subjekty, kteří absolvovali ablační léčbu, se průměrný věk změnil z 58 na 62 let. Počet mužů se z původních 274 změnil na 95 (63 %), hypertenzí v původní souboru trpělo 234 subjektů, po spárování 94 (63 %), z původních 176 subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční jich po spárování trpělo 37 (25 %), před vyvážením se diabetes mellitus vyskytoval u 53 subjektů, po vyvážení u 31 (21 %).

V následující tabulce číslo 5 je shrnut počet spárovaných subjektů a vyřazených subjektů po použití metody unexposed-only DRS a full-cohort DRS.

**Tabulka 5:** Počet spárovaných a vyřazených subjektů [zdroj: vlastní]

	Unexposed-only DRS		Full-cohort DRS	
	Konvenční	Ablační	Konvenční	Ablační
Původní počet	228	387	228	387
Spárováno	191	191	150	150
Vyřazeno	37	196	78	237

V tabulce číslo 6 je popsána četnost jednotlivých proměnných v původním souboru dat včetně p-hodnoty. Čím dále je p-hodnota vzdálena od 1, tím vyšší je statistická významnost dané proměnné. Naopak to ale svědčí o rozdílnosti porovnávaných skupin. Při porovnávání četnosti v původním souboru dat nelze počítat rozdíl, skupina léčená konvenčně totiž obsahuje 228 subjektů a skupina léčených ablačně 387 subjektů.

**Tabulka 6:** Četnost proměnných v původním souboru [zdroj: vlastní]

	Původní data		
	Konvenční typ	Ablační typ	p-hodnota
Průměrný věk	66	58	2,2 e-16
Pohlaví	155	274	0,4623
Hypertenze	150	234	0,1879
ICHS	56	176	2,4 e-07
DM	61	53	5,7 e-05



Absolutní rozdíl mezi konvenčním a ablačním typem léčby po aplikaci metody unexposed-only DRS včetně p-hodnoty je popsán v tabulce číslo 7. P-hodnota u průměrného věku se z původní hodnoty  $2,2 \cdot 10^{-16}$  zvýšila na  $2,4 \cdot 10^{-10}$ , u pohlaví se z 0,4623 zvýšila na 0.6547, u subjektů trpících hypertenzí se snížila z 0,1879 na 0.000653, u ischemické choroby srdeční se z původní hodnoty  $2,4 \cdot 10^{-7}$  p-hodnota zvýšila na 0.01142 a u diabetu mellitu se p-hodnota z původních  $5,7 \cdot 10^{-5}$  zvýšila na 0.004808. Kromě proměnné hypertenze kde došlo ke snížení, se p-hodnota u všech proměnných zvýšila.

**Tabulka 7:** Četnost proměnných v unexposed-only DRS souboru  
[zdroj: vlastní]

	Unexposed-only DRS			
	Konvenční typ	Abláční typ	ABS rozdíl	p-hodnota
Průměrný věk	66	59	7	$2,4 \cdot 10^{-10}$
Pohlaví	132	136	4	0.6547
Hypertenze	125	92	33	0.000653
ICHS	49	72	23	0.01142
DM	49	27	22	0.004808

Vyvážení po aplikaci metody full-cohort DRS je popsáno v tabulce číslo 8. U průměrného věku se původní p-hodnota zvýšila z  $2,2 \cdot 10^{-16}$  na 0.8782, u pohlaví se po vyvážení z původní hodnoty 0,4623 snížila na 0.01702. U subjektů trpících hypertenzí se p-hodnota z 0,1879 zvýšila na 1, u ischemické choroby srdeční došlo z původních  $2,4 \cdot 10^{-7}$  ke zvýšení na 0.5851 a u diabetu mellitu se hodnota před vyvážením  $5,7 \cdot 10^{-5}$  zvýšila na 0.663. Kromě proměnné pohlaví ke došlo ke snížení p-hodnoty oproti původní, se p-hodnoty přiblížily, v případě hypertenze vyrovnaly 1.

**Tabulka 8:** Četnost proměnných ve full-cohort DRS souboru [zdroj: vlastní]

	Full-cohort DRS			
	Konvenční typ	Abláční typ	ABS rozdíl	p-hodnota
Průměrný věk	62	62	0	0.8782
Pohlaví	114	95	19	0.01702
Hypertenze	94	94	0	1
ICHS	33	37	4	0.5851
DM	28	31	3	0.663

V následující tabulce číslo 9 je shrnuto procentuální vyjádření proměnných před vyvážením, včetně absolutního rozdílu. Procentuální rozdíl v pohlaví byl mezi subjekty léčenými konvenční metodou a subjekty léčenými ablační metodou před vyvážením 3 %, u subjektů trpících hypertenzí 6 %, ICHS 20 % a diabetem mellitus 13 %.

**Tabulka 9:** Procentuální vyjádření proměnných v původním souboru [zdroj: vlastní]

	<b>Původní data</b>		
	<b>Konvenční</b>	<b>Abláční</b>	<b>ABS rozdíl</b>
Pohlaví	68 %	71 %	3 %
Hypertenze	66 %	60 %	6 %
ICHS	25 %	45 %	20 %
DM	27 %	14 %	13 %

Tabulka číslo 10 shrnuje procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS. Po vyvážení pohlaví byl procentuální rozdíl 2 %, u subjektů trpících hypertenzí 17 %, ICHS 12 % a u onemocnění diabetes mellitus 12 %.

**Tabulka 10:** Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS [zdroj: vlastní]

	<b>Unexposed-only DRS</b>		
	<b>Konvenční</b>	<b>Abláční</b>	<b>ABS rozdíl</b>
Pohlaví	69 %	71 %	2 %
Hypertenze	65 %	48 %	17 %
ICHS	26 %	38 %	12 %
DM	26 %	14 %	12 %

Tabulka číslo 11 shrnuje procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS. Po vyvážení byl rozdíl mezi konvenční a ablační metodou léčby u pohlaví 13 %, u hypertenze 0 %, u ICHS 3 % a u diabetu mellitu 2 %.

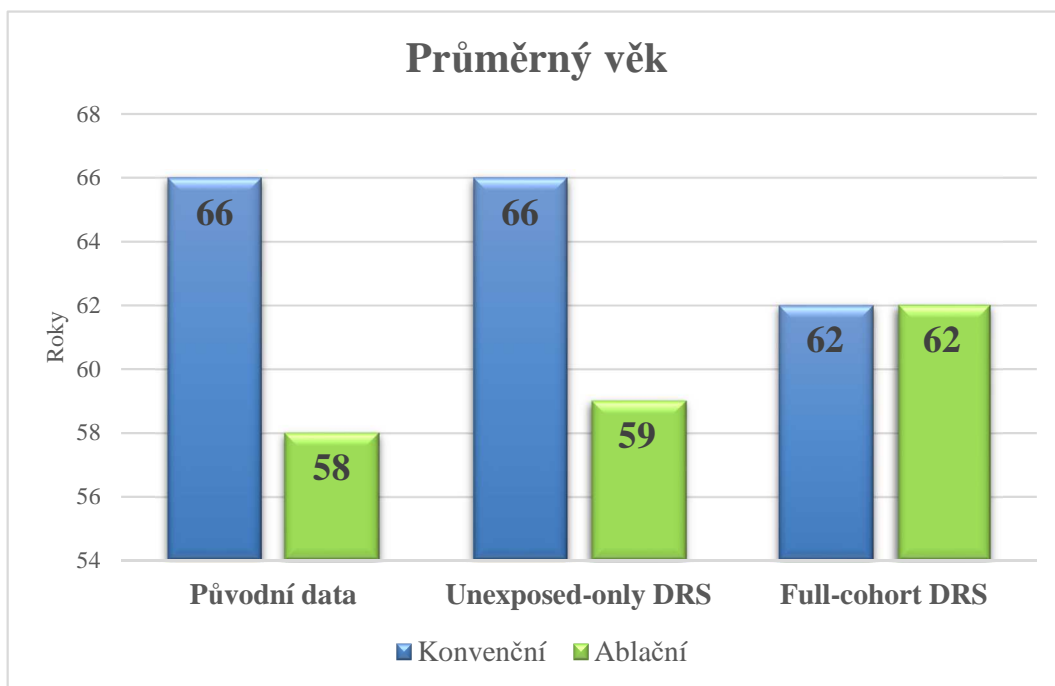
**Tabulka 11:** Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS [zdroj: vlastní]

	<b>Full-cohort DRS</b>		
	<b>Konvenční</b>	<b>Abláční</b>	<b>ABS rozdíl</b>
Pohlaví	76 %	63 %	13 %
Hypertenze	63 %	63 %	0 %
ICHS	22 %	25 %	3 %
DM	19 %	21 %	2 %

### 3.1.1 Grafické vyjádření výsledků DRS jednotlivých proměnných

#### Průměrný věk

Na obrázku číslo 7 je znázorněno vyvážení průměrného věku. U konvenčního typu léčby se z původního věku 66 let metodou unexposed-only DRS průměrný věk nezměnil, metodou full-cohort DRS se průměrný věk snížil na 62 let. U ablačního typu léčby se průměrný věk u 1. metody změnil z 58 na 59 let, u 2. metody na 62 let.



**Obrázek 7:** Graf vyvážení průměrného věku, vyjádřeno v letech [zdroj: vlastní]

Rozdíl let v souboru upraveném metodou unexposed-only DRS se změnil z původních 8 let na 7, v souboru upraveném metodou full-cohort DRS se vyrovnal na 62 let. Metodou full-cohort DRS tedy došlo k lepšímu vyvážení souboru. Shrnutí je patrné v tabulce číslo 12.

**Tabulka 12:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Průměrný věk [zdroj: vlastní]

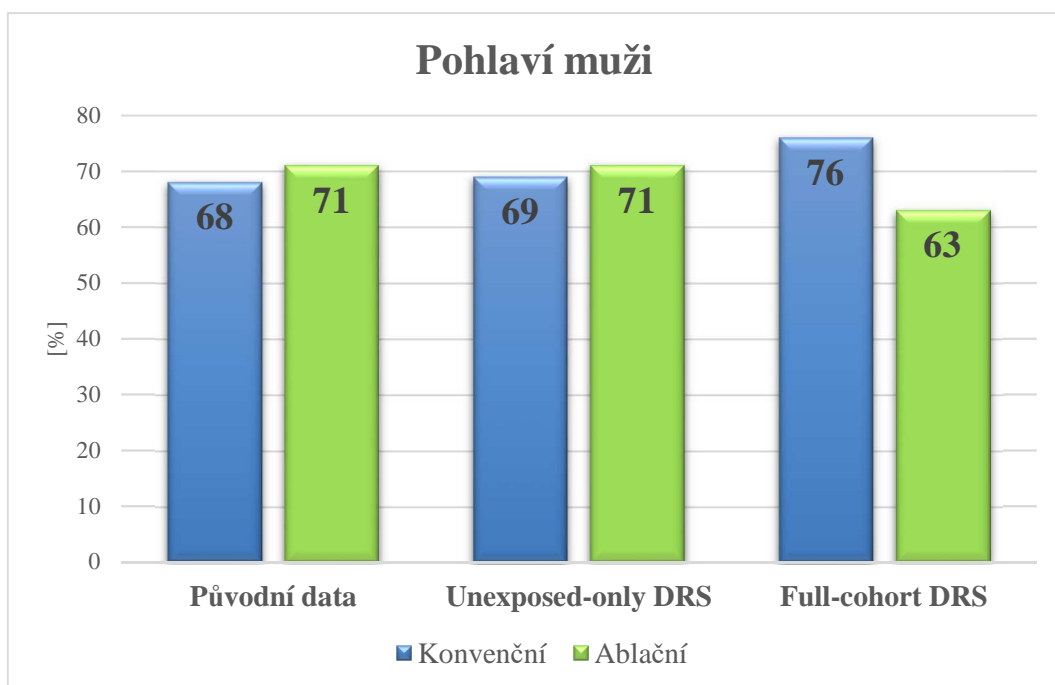
	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	8 let	7 let	0
Zlepšení / zhoršení o		+ 1 rok	+ 8 let

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

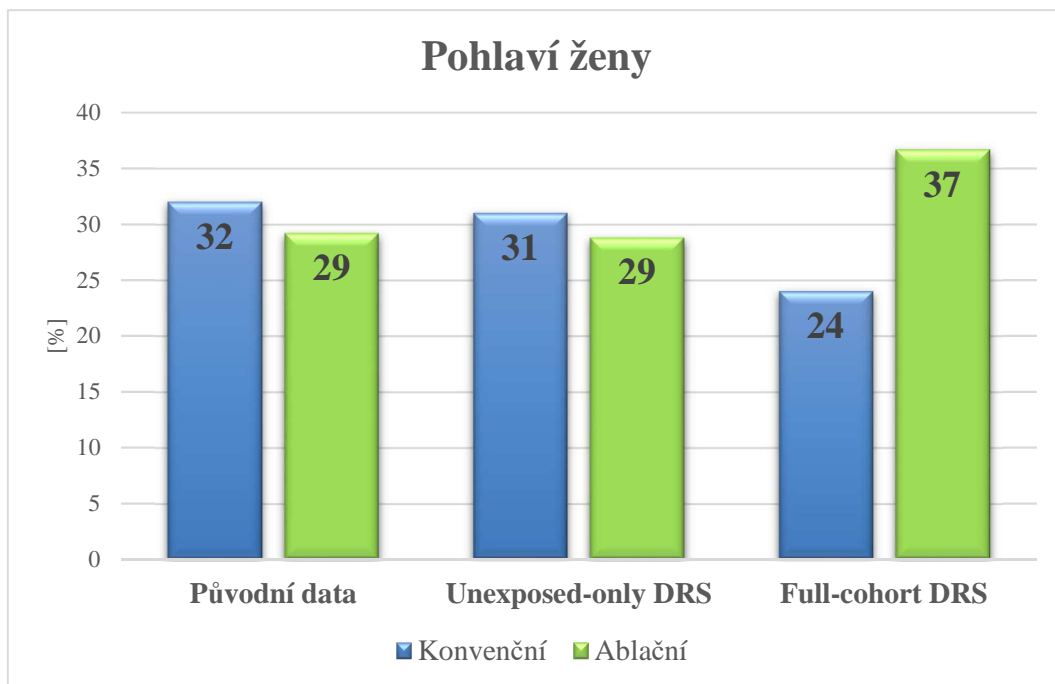
## Pohlaví

Na obrázku číslo 8 je představeno vyvážení mužů v souborech. Metodou unexposed-only DRS se původních 68 % vyvážilo na 69 %, metodou full-cohort DRS na 76 % v konvenčním typu léčby. V ablačním typu léčby se původních 71 % při použití metody unexposed-only DRS nezměnilo, metodou full-cohort DRS se soubor vyvážil na 63 %.

Vyvážení ženského pohlaví je znázorněno na obrázku grafu číslo 9. Metodou unexposed-only DRS došlo ke změně z původních 32 % na 31 % ve skupině léčené konvenčně, ve skupině léčené ablační metodou zůstalo stejné. Při použití full-cohort DRS metody se počet žen z původních 32 % změnil na 24 % ve skupině léčené konvenční metodou a ve skupině léčené ablační metodou se původní počet žen změnil z 29 % na 37 %.



**Obrázek 8:** Graf vyvážení pohlaví – muži, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]



**Obrázek 9:** Graf vyvážení pohlaví – ženy, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

Metodou unexposed-only DRS došlo k zlepšení vyvážení pohlaví o 1 %, metodou full-cohort DRS došlo ke zhoršení vyvážení pohlaví o 10 %. Při vyvažování pohlaví se tedy více uplatnila metoda unexposed-only DRS. Shrnutí zlepšení nebo zhoršení rozdílu rozložení subjektů v jednotlivých souborech shrnuje následující tabulka číslo 13.

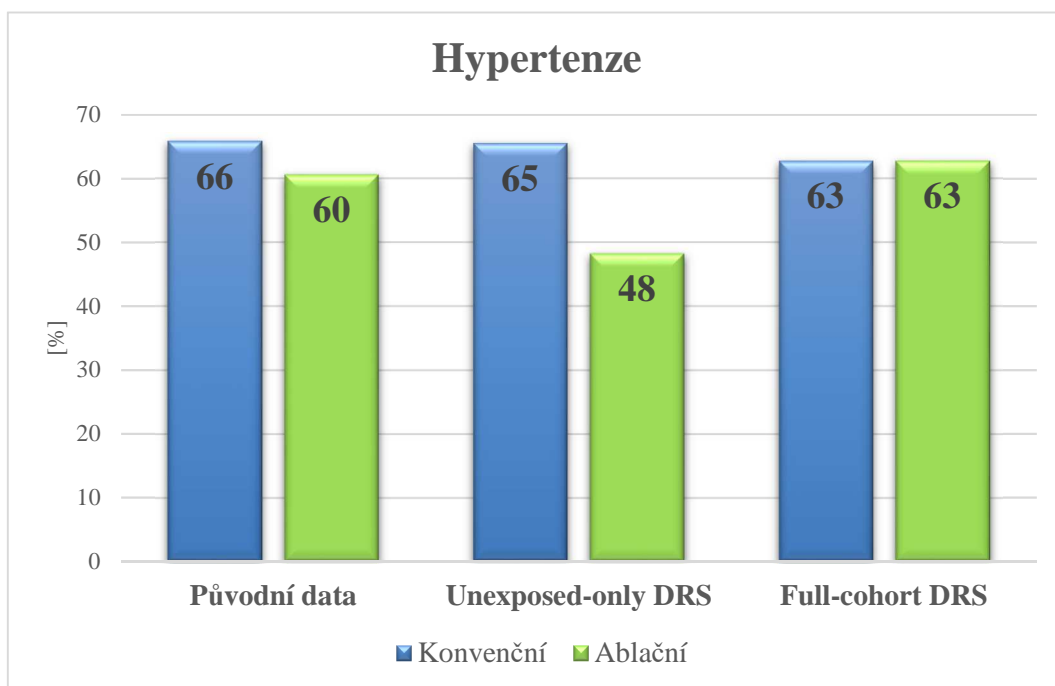
**Tabulka 13:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Pohlaví [zdroj: vlastní]

	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	3 %	2 %	13 %
Zlepšení / zhoršení o		+ 1 %	- 10 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

## Hypertenze

Na obrázku grafu 10 jsou popsány změny ve vyvažování subjektů trpících hypertenzí. Po aplikaci unexposed-only DRS se počet subjektů léčených konvenční metodou z původních 66 % snížil na 65 %, u subjektů léčených ablační metodou se snížil z 60 % na 48 %. Po aplikaci full-cohort DRS se původní počet 66 % subjektů léčených konvenčním typem léčby změnil na 63 %, u ablačního typu léčby se z původního počtu 60 % zvýšil počet na 63 %.



**Obrázek 10:** Graf vyvážení hypertenze, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

Rozdíl v jednotlivých typech léčby byl v původním souboru 6 %. Po aplikaci unexposed-only DRS se tento rozdíl zvýšil na 17 %. Vyvážení souboru se tedy po aplikaci této metody zhoršilo o 11 %. Aplikací metody full-cohort DRS se rozdíl v počtu subjektů léčených konvenční a ablační metodou vyrovnal. V případě vyvážení subjektů trpících hypertenzí se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS, jak shrnuje tabulka číslo 14.

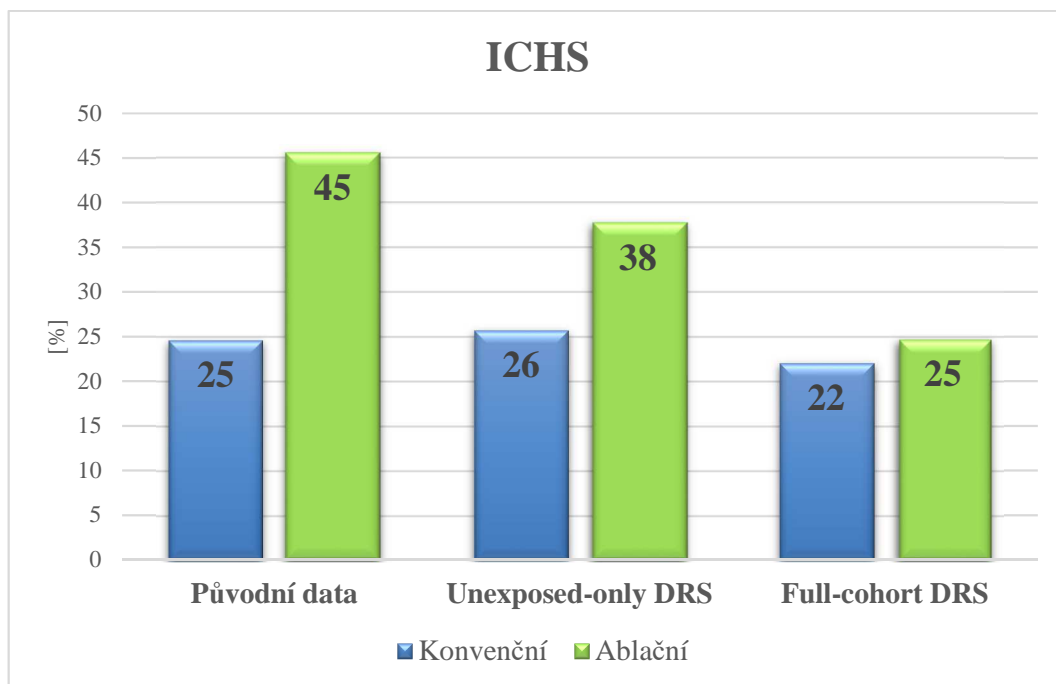
**Tabulka 14:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Hypertenze [zdroj: vlastní]

	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	6 %	17 %	0 %
Zlepšení / zhoršení o		- 11 %	+ 6 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

### Ischemická choroba srdeční

Na následujícím obrázku číslo 11 je znázorněno vyvážení souboru subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční. Původní soubor před vyvážením zahrnoval 25 % subjektů, po použití metody unexposed-only DRS 26 % subjektů a po použití metody full-cohort DRS 22 % subjektů léčených konvenčním typem léčby. V původním souboru léčených ablačním typem léčby bylo zahrnuto 45 % subjektů, po použití metody unexposed-only DRS 38 % subjektů a po použití metody full-cohort DRS 25 % subjektů.



**Obrázek 11:** Graf vyvážení ischemické choroby srdeční, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

Rozdíl mezi konvenčním typem léčby a ablačním typem léčby byl před vyvážením v původním souboru 20 %, po použití metody unexposed-only DRS se změnil na 12 % a metodou full-cohort DRS se změnil na 3 %. Metodou unexposed-only DRS došlo ke zlepšení o 8 % a metodou full-cohort DRS o 17 %. V případě vyvážení subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS, což je shrnuto v tabulce číslo 15.

**Tabulka 15:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné ICHS [zdroj: vlastní]

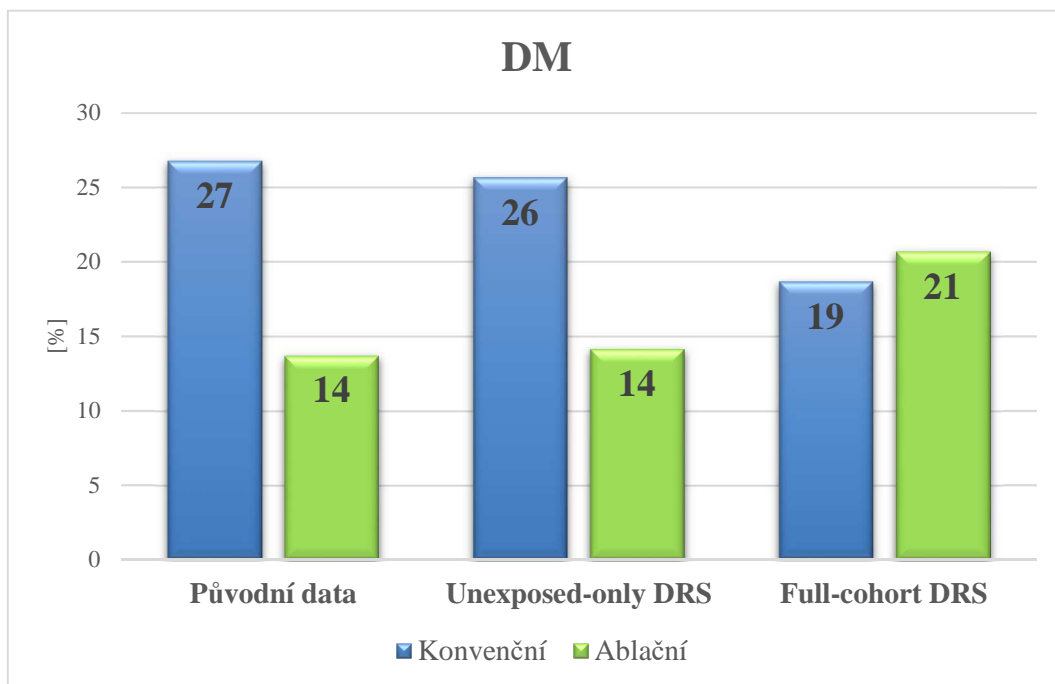
	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	20 %	12 %	3 %
Zlepšení / zhoršení o		+ 8 %	+ 17 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

## Diabetes mellitus

Vyvážení subjektů trpících onemocněním diabetes mellitus je znázorněno na obrázku číslo 12. V původním souboru diabetem trpělo 27 % subjektů, po aplikaci unexposed-only DRS se počet subjektů snížil na 26 % a po aplikaci full-cohort DRS se počet subjektů snížil na 19 % ve skupině léčené konvenčním typem. Ve skupině léčené ablační metodou se počet subjektů trpících diabetem z původních 14 % při použití metody unexposed-only DRS nezměnil, při použití metody full-cohort DRS se počet subjektů zvýšil na 21 %.

Tabulka číslo 16 shrnuje rozdíl procentuálního zastoupení subjektů v souborech.



**Obrázek 12:** Graf vyvážení diabetu mellitu, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

V původní souboru dat byl rozdíl mezi skupinou léčenou konvenční a ablační metodou 13 %, po úpravě dat metodou unexposed-only DRS se rozdíl zmenšil o 1 % na 12 % a při použití metody full-cohort DRS se rozdíl zmenšil o 10 % na 3 %. Při vyvážení proměnné diabetes mellitus se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS.

**Tabulka 16:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Diabetes mellitus [zdroj: vlastní]

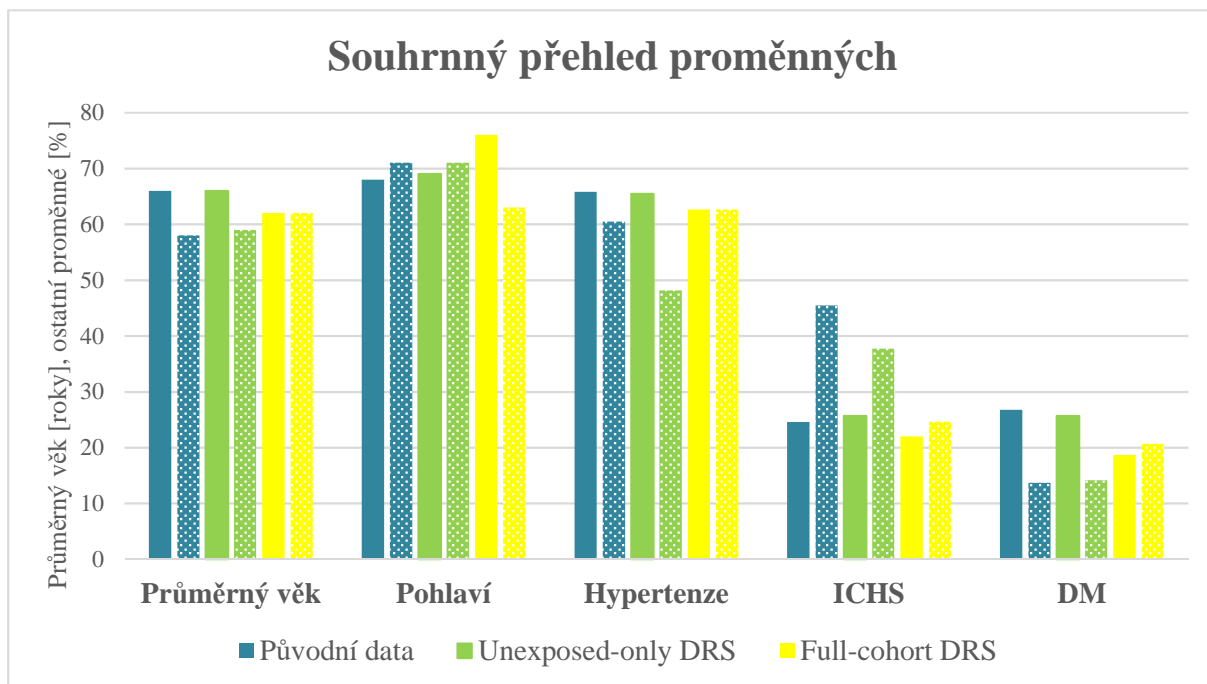
	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	13 %	12 %	3 %
Zlepšení / zhoršení o		+ 1 %	+ 10 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení



### 3.1.2 Shrnutí

Jak metodou unexposed-only DRS, tak metodou full-cohort DRS došlo při vyvažování původního souboru ke zlepšení poměrů u jednotlivých proměnných. Na následujícím obrázku číslo 13 je znázorněno souhrnné vyvážení jednotlivých proměnných. Plnou barvou je vyznačen konvenční typ léčby, strukturovanou barvou ablační typ léčby. Úspěšnost vyvážení značí přibližující se rozdíl mezi konvenční a ablační léčbou (plnou a strukturovanou stejnou barvou). Číselné hodnoty jednotlivých sloupečků jsou vypsány v tabulce číslo 6, 7 a 8 a procentuální hodnoty v tabulce číslo 9, 10 a 11.



**Obrázek 13:** Souhrnný přehled proměnných v jednom grafu [zdroj: vlastní]

Metoda unexposed-only DRS se lépe uplatnila při vyvažování pohlaví, metoda full-cohort DRS byla výhodnější u proměnných: průměrný věk, hypertenze, ICHS a DM. U proměnné pohlaví metoda full-cohort DRS původní soubor nevyvážila.

**Tabulka 17:** Přehled výhodnosti jednotlivých metod DRS při vyvažování původního souboru [zdroj: vlastní]

	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
Průměrný věk	-	+
Pohlaví	+	-
Hypertenze	-	+
ICHS	-	+
DM	-	+

Poznámka: + = výhodnější metoda při vyvažování, - = méně výhodná metoda

## 3.2 Výsledky výpočtu nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity – CEA byla počítána nejprve s použitím původních dat, poté se soubory dat upravenými metodou unexposed-only DRS a full-cohort DRS.

Nákladová data společně s klinickými zpracovala Mgr. Veronika Bulková, Ph. D. ve své disertační práci a jsou uvedena v tabulce číslo 18 pro konvenční typ léčby a v tabulce číslo 19 pro ablační typ léčby. Nákladová data byla hodnocena z perspektivy plátce zdravotního pojištění (pojišťovny), z toho důvodu není započítán počet dnů pracovní neschopnosti. [43]

Náklady na konvenční léčbu byly stanoveny na 42 877 Kč na 1 pacienta za 1 rok, na metodu katéetrové ablace (ablační metoda) na 259 000 Kč.

**Tabulka 18:** Náklady na léčbu 1 pacienta 1 rok před ablací (konvenční léčba) [43]

<b>Náklady na léčbu 1 pacienta za 1 rok před ablací</b>			
<b>Výkon</b>	<b>Cena / 1 položku [Kč]</b>	<b>N. položek / 1 pac. / 1 rok</b>	<b>Cena / 1 pac. / 1 rok</b>
Cílené vyšetření kardiologem	304	5,2	1 581
Antiarytmická a antikoagulační léčba	3 726		3 726
Hospitalizace pro FS	5 481	4,2	23 020
Počet dní neschopnosti	454,9	14,2	6 460
Elektrická kardioverze	1 080	1,4	1 512
Léčba CMP	4 048	0,08	324
Negativní koronarografie	44 375	0,19	8 431
Implantace PM	88 600	0,02	1 772
Ošetření u praktického lékaře			725
Stomatologie			829
Doprava			126
Záchranná služba			89
ZP poukazy			410
Lázně, ozdravovny			332
<b>Celkem péče na 1 pacienta</b>			<b>49 337 Kč</b>

**Tabulka 19:** Náklady na katetrizační ablací (ablační léčba) [43]

<b>Náklady na katetrizační ablací</b>			
<b>Výkon</b>	<b>Cena / 1 položku [Kč]</b>	<b>N. položek / 1 pac. / 1 rok</b>	<b>Cena / 1 pac. / 1 rok</b>
Katetrová ablace pro FS	185 000	1,4	<b>259 000 Kč</b>

Pro výpočet analýzy nákladové efektivity je jako výstup použit sinusový rytmus ze souboru původních dat a souborů upravených metodou unexposed-only DRS a full-cohort DRS. Sinusový rytmus byl zvolen na základě doporučení Mgr. Bulkové Ph. D., protože je to předpokládaný výsledek léčby fibrilace síní.

Vstupní data pro výpočet analýzy nákladové efektivity jsou shrnuta v tabulce číslo 20.

**Tabulka 20:** Vstupní data pro výpočet CEA [zdroj: vlastní]

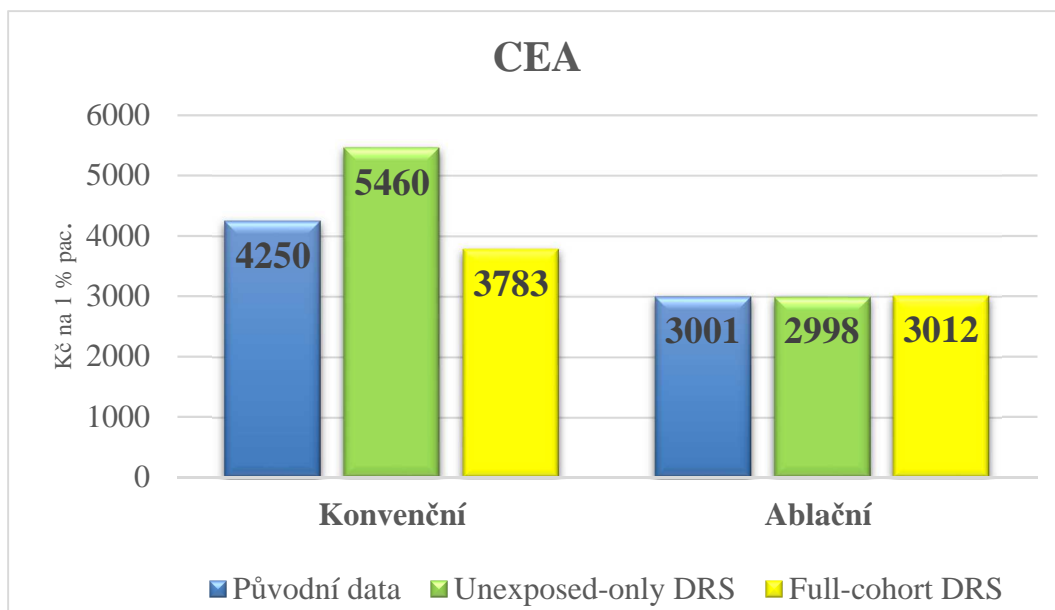
	Původní data		Unexposed-only DRS		Full-cohort DRS	
	Konvenční	Ablační	Konvenční	Ablační	Konvenční	Ablační
Sinusový rytmus [počet]	23	334	15	165	17	129
Efekt [%]	10,1	86,3	7,9	86,4	11,3	86,0
CEA	4250	3001	5460	2998	3783	3011

Poznámka: Hodnota efektu je stanovena jako podíl pac. se sinusovým rytmem k celkovému počtu členů dané skupiny, vynásoben 100 pro získání procent. Hodnota CEA je stanovena jako podíl nákladů a efektu v Kč/%.

V původním souboru dat dosáhlo sinusového rytmu na konci sledování 23 subjektů z 228 v konvenčním typu léčby a 334 z 387 subjektů v ablačním typu léčby. Ve skupině vyvážené metodou unexposed-only DRS mělo z celkových 191 subjektů na konci sledování sinusový rytmus 15 subjektů léčených konvenční metodou a 165 subjektů léčených ablační metodou. Z celkových 150 subjektů, které zahrnoval soubor vyvážený metodou full-cohort DRS mělo na konci sledování sinusový rytmus 17 subjektů léčených konvenční metodou a 129 subjektů léčených ablační metodou.

Efekt pro výpočet nákladové analýzy byl stanoven jako podíl sinusového rytmu a celkového počtu subjektů dané léčby vyjádřený v procentech. V původních datech byl efekt pro konvenční léčbu stanoven na 10,1 % a pro ablační léčbu 86,3 %. V souboru unexposed-only DRS byl pro metodu konvenční léčby efekt 7,9 % a pro metodu ablační léčby 86,4 %. Metodou full-cohort DRS byl efekt v konvenční léčbě stanoven na 11,3 % a 86,0 % v ablační léčbě.

Hodnoty CEA byla stanovena jako podíl nákladů (viz tabulka 18 pro konvenční léčbu a tabulka 19 pro ablační léčbu) a efektu. Výsledek je interpretován jako množství peněz potřebné k tomu, aby bylo 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Ve skupině léčené konvenční metodou je potřeba 4250 Kč, pro soubor vyvážený metodou unexposed-only DRS 5460 Kč a pro soubor vyvážený metodou full-cohort DRS 3783 Kč. Ve skupině léčené ablační metodou je potřeba 3001 Kč, v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS 2998 Kč a pro soubor upravený metodou full-cohort DRS 3012 Kč. Výsledky jsou zobrazeny v obrázku číslo 14.

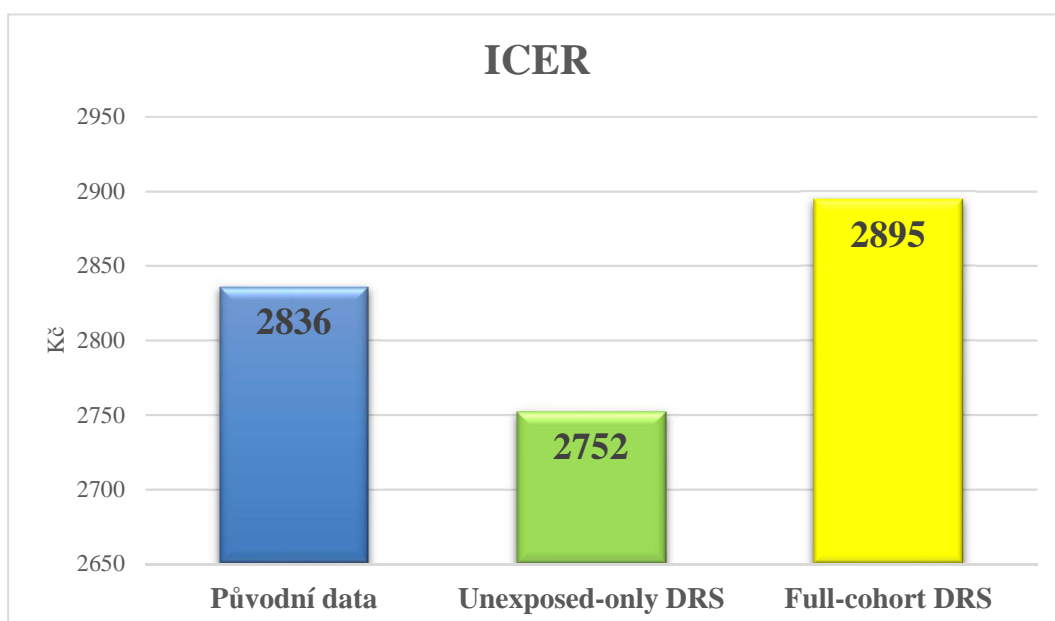


**Obrázek 14:** Graf vyjadřující výsledky nákladové analýzy, vyjádřeno v korunách na 1 % pacientů se sinusovým rytmem [zdroj: vlastní]

### 3.2.1 Výpočet koeficientu ICER

Koeficient ICER je definován jako poměr rozdílu nákladů daných léčebných intervencí a rozdílu jejich klinických efektů. Vypovídá o tom, kolik je potřeba peněz, aby bylo možné přejít z jedné intervence na druhou (z konvenční léčby na ablační metodu).

Hodnoty jsou shrnuty v obrázku číslo 15. Pro původní soubor dat byla hodnota ICER 2836 Kč, pro soubor vyvážený metodou unexposed-only DRS byla 2752 Kč. A pro soubor upravený metodou full-cohort DRS 2895 Kč.



**Obrázek 15:** Graf vyjadřující výsledky výpočtu ukazatele ICER, vyjádřeno v korunách [zdroj: vlastní]

## 4 Diskuze

V praktické části diplomové práce byl zhodnocen vliv metody disease risk score na vytváření vyvážených patientských souborů. Protože tato metoda není v české literatuře nijak popsána, vycházelo se při zpracování diplomové práce pouze z literatury zahraniční. Nicméně ani v zahraniční literatuře není problematika používání metody disease risk score pro vytváření vyvážených souborů nijak rozšířená. Pravděpodobně díky mnohem častějšímu a více propracovanému používání další metody pro vyvažování souborů, a to propensity skóre.

Při sestavování vhodného modelu pro výpočet a párování disease risk score bylo potřeba vyřešit několik vzniklých problémů. Vzhledem k nedostatečné literatuře se jako největší problém jeví nalezení vhodného poměru k párování. Nakonec bylo využito doporučení podle studie Wysse [16], který jako caliper (vzdálenost) doporučoval použít hodnotu 0,25 nebo 0,025 směrodatné odchylky. Při výpočtu byly použity obě hodnoty u obou metod a jako výhodnější se jeví hodnota 0,025. K párování pak byla dále použita metoda nearest, což je metoda nejbližších sousedů. Protože původní soubor dat obsahoval rozdílný počet subjektů v kontrolní (konvenční typ léčby) a intervenční (ablační typ léčby) skupině nebylo možné ve statistickém software R použít metodu optimal, který se podle dostupné literatury jeví jako výhodnější. [41]

Při řešení praktické části byly porovnávány 2 metody výpočtu DRS. První porovnávaná metoda byla unexposed-only disease risk score, která pro odhad modelu využívá pouze kontrolní skupinu a kterou ve své studii *The prognostic analogue of the propensity score* doporučoval Hansen [17] a ve studii *On the joint use of propensity and prognostic scores in estimation of the average treatment effect on the treated: a simulation study* doporučoval Leacy [18]. Druhá metoda full-cohort disease risk score, která pro odhad modelu využívá celý soubor a kterou ve své studii *Use of disease risk scores in pharmacoepidemiologic studies* doporučoval Arbogast. [15]

Obě tyto metody byly aplikovány na původní soubor pacientů, který se zabýval problematikou léčby fibrilace síní konvenčním typem léčby a ablačním typem léčby. Soubor zahrnoval 228 pacientů léčených konvenční metodou a 387 pacientů léčených ablační metodou. V souboru bylo určeno několik zavádějících faktorů jako věk, pohlaví a přidružené onemocnění jako hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus. Ve skupině léčené konvenčně byl průměrný věk 66 let, bylo zde 68 % mužů, 66 % pacientů trpělo hypertenzí, 25 % ischemickou chorobou srdeční a 27 % diabetem mellitus. Ve skupině léčené ablační metodou byl průměrný věk 58 let, počet mužů byl 71 %, 60 % pacientů trpělo hypertenzí, 45 % ischemickou chorobou srdeční a 14 % diabetem mellitus. Rozdíl mezi pacienty léčenými konvenčně a pacienty léčenými ablační metodou v průměrném věku byl 8 let, v pohlaví 3 %, v počtu pacientů trpících hypertenzí 6 %, ischemickou chorobou srdeční 20 % a diabetem mellitus 13 %. Jak je ze souhrnu

souboru patrné, jedná se o nevyvážený soubor pacientů, kde mohou výše zmíněné zavádějící faktory zkreslit výsledek.

Po aplikaci metody unexposed-only DRS se rozdíl u konvenčních a ablačních pacientů v průměrném věku snížil na 7 let (zlepšení o 1 rok), rozdíl v pohlaví se snížil na 2 % (zlepšení o 1 %), rozdíl počtu pacientů trpících hypertenzí se zvýšil na 17 % (zhoršení o 11 %), u ischemické choroby srdeční se rozdíl snížil na 12 % (zlepšení o 8 %) a u onemocnění diabetes mellitus se rozdíl snížil na 12 % (zlepšení o 1 %). U průměrného věku, pohlaví, počtu pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční a diabetem mellitus se soubor pacientů vyvážil, u pacientů trpících hypertenzí se naopak rozdíl zhoršil a k vyvážení nedošlo.

Po aplikaci metody full-cohort DRS se rozdíl v průměrném věku u pacientů léčených konvenční metodou a pacientů léčených ablační metodou vyrovnal (zlepšení o 8 let). Při vyvažování pohlaví došlo u této metody ke zhoršení rozdílu na 13 % (zhoršení o 10 %), rozdíl v počtu pacientů trpících hypertenzí se vyrovnal (zlepšení o 6 %), u onemocnění ischemickou chorobou srdeční se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 17 %) a u onemocnění diabetu mellitus se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 10 %). Vyvážením souboru metodou full-cohort DRS došlo ke zlepšení poměrů mezi pacienty léčenými konvenční metodou a ablační metodou u proměnných průměrný věk, hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus. U proměnné pohlaví došlo k výraznému zhoršení vyvážení, pravděpodobně z toho důvodu, že v původním souboru byla tato proměnná již poměrně vyvážená a metodou full-cohort DRS došlo k nespárování většího počtu subjektů než v metodě unexposed-only DRS.

Při porovnávání, kterou metodou bylo dosaženo lepšího vyvážení původního souboru byla uplatněna hodnota p-hodnoty. P-hodnota udává statistickou významnost, čím je dále od 1 a bližší k 0, tím je porovnávaný rozdíl statisticky významnější. Cílem vyvažování je tedy přiblížit p-hodnotu co nejbližše k hodnotě 1. Při vyvažování průměrného věku se metodou unexposed-only DRS původní hodnota  $2,2 \cdot 10^{-16}$  zvýšila na  $2,4 \cdot 10^{-10}$  a metodou full-cohort DRS se hodnota zvýšila na 0,8782. Metodou full-cohort DRS tedy došlo k lepšímu vyvážení souboru. U pohlaví se původní hodnota 0,4623 metodou unexposed-only DRS zvýšila na 0,6547 a metodou full-cohort DRS se snížila na 0,000653. Při vyvažování pohlaví se jako výhodnější uplatnila metoda unexposed-only DRS. U pacientů trpících hypertenzí se původní hodnota 0,1879 metodou unexposed-only DRS změnila na 0,000653 a metodou full-cohort DRS na 1. V případě hypertenze se jako výhodnější metoda k vyvážení prokázala metoda full-cohort DRS. U ischemické choroby srdeční se původní hodnota  $2,4 \cdot 10^{-7}$  po aplikaci metody unexposed-only DRS zvýšila na 0,01142 a po použití metody full-cohort DRS se zvýšila na 1. U pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční bylo použití metody full-cohort DRS výhodnější. U poslední proměnné onemocnění diabetes mellitus se původní hodnota  $5,7 \cdot 10^{-5}$  po použití metody unexposed-only DRS zvýšila na 0,004808 a po použití metody full-cohort DRS

se původní hodnota zvýšila na 0.663. Při vyvažování proměnné diabetes mellitus se také lépe uplatnila metoda full-cohort DRS.

Podle výsledků p-hodnoty došlo aplikací obou metod k vyvážení původního souboru. Metodou unexposed-only DRS došlo k lepšímu vyvážení souboru pouze u proměnné pohlaví, u proměnných průměrný věk, hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS. U proměnné ischemická choroba srdeční došlo dokonce k vyvážení na p-hodnotu 1 a u průměrného věku se p-hodnota hodnotě 1 velice přiblížila (0,8782). Výsledky vyvážení se tedy shodují s doporučením, které ve své studii doporučuje Arbogast. [15] Ten vysvětluje, že pokud jsou proměnné silně spjaty jak s expozicí, tak výstupem (nemocí) je použití full-cohort DRS metody nejlepší. Jako následující metodu pro vyvážení doporučuje propensity skóre a až jako poslední unexposed-only DRS. Ale pokud by proměnné byly silně spjaty s expozicí ale jen mírně s výstupem (nemocí) doporučuje naopak použít metodu unexposed-only DRS.

Analýza nákladové efektivity byla počítána jako podíl pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování a nákladů na danou léčbu. Celkové náklady na konvenční léčbu byly stanoveny na 42 877 Kč na jednoho pacienta za rok. Náklady na ablační léčbu byly stanoveny na 259 000 Kč na jednoho pacienta za rok. Sinusový rytmus byl zvolen na základě doporučení Mgr. Bulkové Ph.D., jakožto žádaný výsledek na konci léčby. Počet pacientů se sinusovým rytmem byl v původním souboru ve skupině léčené konvenční metodou 23 z celkových 288 pacientů a ve skupině léčené ablační metodou 334 z celkových 387 pacientů. Výsledek analýzy nákladové efektivity vyšel v původním souboru 4250 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem pro soubor pacientů léčených konvenční metodou a 3001 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem léčených ablační metodou. V souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS bylo 15 pacientů z celkových 191 pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování ve skupině léčené konvenčně a 165 pacientů z celkových 191 pacientů ve skupině léčené ablační metodou. Výsledek analýzy nákladové efektivity vyšel pro soubor vyvážený metodou unexposed-only DRS 5460 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem pro skupinu léčenou konvenční metodou a 2998 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem léčených ablační metodou. V souboru vyváženém metodou full-cohort DRS bylo 17 pacientů z celkových 150 pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování ve skupině léčených konvenční metodou a 129 pacientů z celkových 150 pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování ve skupině léčené ablační metodou. Výsledek analýzy nákladové efektivity byl u pacientů léčených konvenčně 3783 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem a u pacientů léčených ablační metodou 3012 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Z daných výsledků vyplývá, že v souboru pacientů léčených konvenční metodou hodnotu nákladové analýzy ovlivnila jak metoda unexposed-only DRS tak metoda full-cohort DRS. Metodou unexposed-only došlo ke zvýšení hodnoty CEA o 1210 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Metodou full-cohort DRS došlo ke snížení hodnoty CEA o 467 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Při porovnávání výsledků nákladové

analýzy ve skupině léčené ablační metodou došlo ve skupině vyvážené metodou unexposed-only DRS ke snížení hodnoty CEA o 3 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem a u metody full-cohort DRS o zvýšení hodnoty CEA o 11 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. I v této skupině obě metody hodnoty CEA ovlivnily, i když v obou případech pouze v řádu korun. Ve skupině léčené ablační metodou došlo k tak malému ovlivnění výsledků pravděpodobně proto, že samotnou léčbou se u většiny pacientů srovná srdeční rytmus na normální sinusový, oproti tomu ve skupině léčené konvenční metodou k takovému úspěchu nedochází a častěji přerývá fibrilace síní. Více k této problematice se lze dočíst v disertační práci Mgr. Bulkové Ph.D. [43]

Při zpracování analýzy nákladové efektivity byl počítán i koeficient ICER, který hodnotí kolik je potřeba vynaložit prostředků k tomu, aby se mohlo přejít z jednoho typu léčby na druhý. V případě zde uváděných dat z konvenční léčby na ablační. V původním souboru dat byla tato hodnota stanovena na 2836 Kč, v souboru upraveném metodou unexposed-only DRS na 2752 Kč a v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS na 2845 Kč. Metodou unexposed-only DRS tedy došlo ke snížení tohoto koeficientu o 84 Kč a metodou full-cohort DRS došlo ke zvýšení o 11 Kč. Vyvážením původního souboru tedy došlo k ovlivnění hodnot i tohoto koeficientu.

Z daných výsledků vyvážení dat pro potřeby analýzy nákladové efektivity i koeficientu ICER vypovídá, že metoda disease risk score je vhodná k využití pro potřeby HTA a úpravu analyzovaných dat.

V praktické části diplomové práce byla zpracována data týkající se konvenčního a ablačního typu léčby fibrilace síní. Jako outcome byl zvolen rytmus na konci sledování, který se buď upravil na normální srdeční rytmus – sinus síní nebo zůstal jako fibrilace síní. Autor práce si plně uvědomuje, že nelze z klinického hlediska ani srovnávání nákladů tyto dva výsledky porovnávat, nicméně cílem této práce je zhodnotit vliv metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a vliv této metody na analýzu nákladové efektivity. Protože je bohužel velký problém se získáním adekvátních dat jak klinických, tak nákladových, jsou tyto data pro potřeby této práce dostačující.

V návaznosti na tuto práci bych doporučovala porovnat jak metodou unexposed-only DRS, tak metodou full-cohort DRS s propensity skóre a dalšími dostupnými metodami pro vytváření vyvážených patientských souborů.



## 5 Závěr

Hlavním cílem diplomové práce bylo využití metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity. Dílčími cíli práce pak bylo analyzovat možné postupy řešení nevyvážených patientských souborů v klinických studiích, metodu porovnat s ostatními metodami jako je například propensity score. Aplikovat tuto metodu na konkrétní příklad onemocnění a dále data použít v analýze nákladové efektivity. Na závěr provést porovnání výsledků s aplikací a bez aplikace metody a zhodnocení vlivu výsledků na hodnoty nákladové efektivity.

V teoretické části byla popsána problematika klinických registrů, epidemiologických studií, podrobněji se bylo věnováno zavádějícím faktorům a zkreslení. Byla popsána metoda disease risk score, porovnána s ostatními metodami a bylo popsáno několik studií věnující se této problematice. V praktické části byla metoda aplikována na soubor pacientů trpících fibrilací síní. K vyvážení souboru byl použit dvojitý způsob výpočtu disease risk score a to: unexposed-only DRS a full-cohort DRS. Jako zavádějící faktory byl zvolen věk, pohlaví a onemocnění hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus. V původní souboru bylo 228 pacientů léčeno konvenční metodou léčby fibrilace síní a 387 pacientů léčených ablační metodou léčby fibrilace síní. Po použití metody unexposed-only DRS by bylo vyvážené 191 pacientů z obou skupin léčby a po použití metody full-cohort DRS 150 pacientů v obou skupinách.

Jako výhodnější se ukázala metoda full-cohort DRS, po které se rozdíl v průměrném věku vyrovnal (zlepšení o 8 let oproti původnímu souboru). U pohlaví došlo ke zhoršení rozdílu na 13 % (zhoršení o 10 %), u pacientů trpících hypertenzí se vyrovnal (zlepšení o 6 %), u ICHS se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 17 %) a u diabetu mellitu se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 10 %). Touto metodou došlo ke zlepšení poměrů u proměnných průměrný věk, hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus.

Výsledek analýzy nákladové efektivity (CEA) vyšel u konvenční léčby po vyvážení metodou unexposed-only DRS 5460 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (zvýšení o 1210 Kč na 1 %) a 3783 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (snížení o 467 Kč na 1 %) po vyvážení metodou full-cohort DRS. U ablační léčby vyšel po vyvážení metodou unexposed-only DRS na 2998 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (snížení o 3 Kč na 1 %) a na 3012 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (zvýšení o 11 Kč na 1 %) po vyvážení metodou full-cohort DRS.

Protože při zpracovávání rešerše současného stavu nebyla nalezená žádná studie řešící tuto problematiku v České republice, je přínos této práce v možném rozšíření povědomí o této problematice.

## Seznam použité literatury

- [1] SACKETT, D.L., ROSENBERG, W.M.C., GRAY, J.A.M., et al. *Evidence Based Medicine : What It Is and What It Isn't*. BMJ. 1996, 312, pp. 71–72.
- [2] <https://www.mojemedicina.cz/pro-lekare/leciva/evidence-based-medicine/teorie-a-zdroje-pro-evidence-based-medicine/>
- [3] SACKETT, D. L., et al. *Evidence Based Medicine : How Practice and Teach EBM*. 2nd rev. edition. New York (NY, USA): Churchill Livingstone, 2000, 261 s. ISBN 0-44306240-4.
- [4] GOODMAN C. S. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [online]. 2014. [cit. 2016-05-30]. Dostupné z: [https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA\\_101\\_FINAL\\_7-23-14.pdf](https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf)
- [5] KNEPPO, P a kol. *Hodnocení zdravotnických přístrojů*. 1.vyd. České vysoké učení technické v Praze, 2014. ISBN 978-80-01-05430-7.
- [6] Registry.cz. *Registry.cz* [online]. Brno: Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, 2016 [cit. 2016-05-28]. Dostupné z: <http://www.registry.cz/index.php?pg=it-reseni>
- [7] *Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování: Národní zdravotní registry*. In: Sběrka zákonů 2011. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/zdravotni-sluzby\\_6102\\_1786\\_11.html](http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/zdravotni-sluzby_6102_1786_11.html)
- [8] GÖPFERTO VÁ, Dana, a další. *Epidemiologie, průvodce epidemiologickou metodou*. Praha : Triton, 1999. 80-7254-037-8.
- [9] BENCKO, Vladimír. *Statistické metody v epidemiologii*. Praha: Karolinum, 2003. Biomedicínská statistika. ISBN 80-246-0765-4.
- [10] HOLČÍK, Jiří, KOMENDA, Martin (eds.) a kol. *Matematická biologie: e-learningová učebnice* [online]. 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2015. ISBN 978-80-210-8095-9. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analyza-a-hodnoceni-biologickych-dat--regresni-modelovani--modelovaci-strategie-a-overeni-predpokladu-modelu--kauzalita--zavadejici-faktor#obr1>
- [11] ROTHMAN, Kenneth J. a Sander GREENLAND. *Causation and Causal Inference in Epidemiology*. DOI: 10.2105/AJPH.2004.059204. ISBN 10.2105/AJPH.2004.059204. Dostupné také z: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2004.059204>

- [12] 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/>
- [13] KUMAMARU, Hiraku, Joshua J. GAGNE, Robert J. GLYNN, Soko SETOGUCHI a Sebastian SCHNEEWEISS. *Comparison of high-dimensional confounder summary scores in comparative studies of newly marketed medications: note II*. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.011. ISBN 10.1016/j.jclinepi.2016.02.011. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435616001426>
- [14] STURMER, T., Joshua J. GAGNE, Robert J. GLYNN, Soko SETOGUCHI a Sebastian SCHNEEWEISS. Analytic Strategies to Adjust Confounding using Exposure Propensity Scores and Disease Risk Scores: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Short-term Mortality in the Elderly. DOI: 10.1093/aje/kwi106. ISBN 10.1093/aje/kwi106. Dostupné také z: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwi106>
- [15] ARBOGAST, P. G a W. A RAY. *Use of disease risk scores in pharmacoepidemiologic studies*. DOI: 10.1177/0962280208092347. ISBN 10.1177/0962280208092347. Dostupné také z: <http://smm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0962280208092347>
- [16] WYSS, Richard, Alan R. ELLIS, M. Alan BROOKHART, Michele JONSSON FUNK, Cynthia J. GIRMAN, Ross J. SIMPSON a Til STÜRMER. *Matching on the disease risk score in comparative effectiveness research of new treatments*. DOI: 10.1002/pds.3810. ISBN 10.1002/pds.3810. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.3810>
- [17] HANSEN, B. B., Alan R. ELLIS, M. Alan BROOKHART, Michele JONSSON FUNK, Cynthia J. GIRMAN, Ross J. SIMPSON a Til STÜRMER. *The prognostic analogue of the propensity score*. DOI: 10.1093/biomet/asn004. ISBN 10.1093/biomet/asn004. Dostupné také z: <http://biomet.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/biomet/asn004>
- [18] LEACY, Finbarr P., Elizabeth A. STUART, M. Alan BROOKHART, Michele JONSSON FUNK, Cynthia J. GIRMAN, Ross J. SIMPSON a Til STÜRMER. *On the joint use of propensity and prognostic scores in estimation of the average treatment effect on the treated: a simulation study*. DOI: 10.1002/sim.6030. ISBN 10.1002/sim.6030. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.6030>
- [19] GLYNN, Robert J., Joshua J. GAGNE a Sebastian SCHNEEWEISS. *Role of disease risk scores in comparative effectiveness research with emerging*

- therapies*. DOI: 10.1002/pds.3231. ISBN 10.1002/pds.3231. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.3231>
- [20] 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. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/rosenbaum\\_1983.pdf](http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/rosenbaum_1983.pdf)
- [21] ŘEHÁKOVÁ, B. *Nebojte se logistické regrese*. *Sociologický časopis*. [online] 2000; 36(4):475-492-[cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://sreview.soc.cas.cz/uploads/5f6961faa17dd98a67cfb71a5205469d297369f5\\_372\\_475REHAK.pdf](http://sreview.soc.cas.cz/uploads/5f6961faa17dd98a67cfb71a5205469d297369f5_372_475REHAK.pdf)
- [22] 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. 2016-05-31]. Dostupné-z: <http://80.www.science-direct.com/dialog.cvut.cz/science/article/pii/S089543560400163>
- [23] *Propensity Score Matching in Observational Studies*. *University of Manitoba* [online]. [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://umanitoba.ca/faculties/health\\_sciences/medicine/units/community\\_health\\_sciences/departamental\\_units/mchp/protocol/media/propensity\\_score\\_matching.pdf](http://umanitoba.ca/faculties/health_sciences/medicine/units/community_health_sciences/departamental_units/mchp/protocol/media/propensity_score_matching.pdf)
- [24] ISHIHARA, S. Oncological benefit of lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer treated without preoperative chemoradiotherapy: a multicenter retrospective study using propensity score analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016, 1-7. Dostupné také z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27240821>
- [25] TU, Hung-Pin, Yi-Ching TUNG, Wen-Chan TSAI, et al. Alcohol-related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: A nationwide population-based cohort study. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.02.024. ISBN 10.1016/j.jbspin.2016.02.024. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X16300343>
- [26] KÁBA, Bohumil a Libuše SVATOŠOVÁ. *Statistika*. Druhé. Praha: Reprografické studie PEF ČZU v Praze, 2008, 302 s. ISBN 978-80-213-0746-9.
- [27] CEPEDA, M. S. *Comparison of Logistic Regression versus Propensity Score When the Number of Events Is Low and There Are Multiple Confounders*. DOI: 10.1093/aje/kwg115. ISBN 10.1093/aje/kwg115. Dostupné také z: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwg115>
- [28] BORZÌ, V., S. FRASSON, G. GUSSONI, et al. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016, 1-7. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.020. ISBN 10.1016/j.diabres.2016.01

- .020. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716000693>
- [29] WANG, Chih-Hung, Wen-Jone CHEN, Wei-Tien CHANG, et al. The association between timing of tracheal intubation and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016, 1-7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.012. ISBN 10.1016/j.resuscitation.2016.05.012. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957216300752>
- [30] QASSEM, Tarik, Paul BEBBINGTON, Nicola SPIERS, Sally MCMANUS, Rachel JENKINS a Simon DEIN. *Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys*. DOI: 10.1007/s00127-014-0960-7. ISBN 10.1007/s00127-014-0960-7. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-014-0960-7>
- [31] KAFOROU, Myrsini, Victoria J. WRIGHT, Tolu ONI, et al. Detection of Tuberculosis in HIV-Infected and -Uninfected African Adults Using Whole Blood RNA Expression Signatures: A Case-Control Study. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001538. ISBN 10.1371/journal.pmed.1001538. Dostupné také z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001538>
- [32] CURTIS, Jeffrey R., Fenglong XIE, Lang CHEN, et al. Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high- versus lower-risk rheumatoid arthritis patients: A Case-Control Study. DOI: 10.1002/acr.21805. ISBN 10.1002/acr.21805. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21805>
- [33] TOH, Sengwee, Christian HAMPP, Marsha E. REICHMAN, et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Case-Control Study. DOI: 10.7326/M15-2568. ISBN 10.7326/M15-2568. Dostupné také z: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M15-2568>
- [34] ARBOGAST PG, SEEGER JD, *Summary Variables in Observational Research: Propensity Scores and Disease Risk Scores*. Effective Health Care Program Research Report No. 33. AHRQ Publication No. 11(12)- EHC055-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2012. Dostupné také z <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>.
- [35] 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

- [36] PRÁZNIVCOVÁ, L., STRNAD S. *Farmakoekonomika pro lékaře, farmaceuty a manažery zdravotnických zařízení*. Praha: MAXDORF s.r.o., 2005. ISBN 80-7345-048-8
- [37] MIELCOVÁ, Elena, Radmila STOKLASOVÁ a Jaroslav RAMÍK. *Statistické programy: Lineární regrese* [online]. str. 50-63 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: <http://mdg.vsb.cz/wiki/public/Exce>
- [38] VLČEK, J.; MÜLLEROVÁ, H.; MACEK, K.. *Farmakoepidemiologie: Farmakoekonomika; Farmakoinformatika: základy pro farmaceuty*. Panax, 1999.
- [39] PROKEŠ, M. Analýza senzitivity a její místo ve farmakoekonomické studii. *Farmakoekonomika* [online]. 2010(1): 4-9 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: [http://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika\\_2010\\_1.pdf](http://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika_2010_1.pdf)
- [40] LOGIT REGRESSION: R DATA ANALYSIS EXAMPLES. *Introduction to SAS: UCLA: Statistical Consulting Group - Institute for Digital Research and Education* [online]. 2017 [cit. 2017-05-13]. Dostupné z: <http://stats.idre.ucla.edu/r/dae/logit-regression/>
- [41] HO, Daniel E., Kosuke IMAI, Gary KING a Elizabeth A. STUART. *MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference* [online]. In: . 2011, 44 stran [cit. 2017-05-13]. Dostupné z: <https://r.iq.harvard.edu/docs/matchit/2.4-20/matchit.pdf>
- [42] KESELY, Ladislav. *Srovnání logistické regrese a rozhodovacích stromů při tvorbě skóringových modelů* [online]. Praha, 2014 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://www.quantitative.cz/data/files/a-comparison-of-logistic-regression-and-decision-trees-for-scoring-model-design-ladislav-kesely-2014.pdf>. Diplomová práce. Vysoká škola ekonomická v Praze. Vedoucí práce Doc. RNDr. Jiří Witzany, Ph.D.
- [43] BULKOVÁ, Veronika. *Hodnocení kvality života a nákladů na léčbu u pacientů s fibrilací síní*. [online]. Olomouc, 2011 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://theses.cz/id/h34urv/Bulkova.pdf>. Disertační práce (Ph.D.). Universita Palackého v Olomouci. Lékařská fakulta. Vedoucí práce Doc. Mgr. Kateřina Ivanová, Ph.D.

# Seznam tabulek a obrázků

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Vybrané studie využívající disease risk skóre .....	30
Tabulka 2: Vzhled datasetu použitého v softwaru R .....	39
Tabulka 3: Vzhled datasetu s DRS .....	40
Tabulka 4: Shrnutí původního souboru pacientů .....	47
Tabulka 5: Počet spárovaných a vyřazených subjektů .....	48
Tabulka 6: Četnost proměnných v původním souboru .....	48
Tabulka 7: Četnost proměnných v unexposed-only DRS souboru .....	49
Tabulka 8: Četnost proměnných ve full-cohort DRS souboru .....	49
Tabulka 9: Procentuální vyjádření proměnných v původním souboru .....	50
Tabulka 10: Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS .....	50
Tabulka 11: Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS .....	50
Tabulka 12: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Průměrný věk .....	51
Tabulka 13: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Pohlaví .....	53
Tabulka 14: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Hypertenze .....	54
Tabulka 15: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné ICHS .....	55
Tabulka 16: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Diabetes mellitus .....	56
Tabulka 17: Přehled výhodnosti jednotlivých metod DRS .....	57
Tabulka 18: Náklady na léčbu 1 pacienta 1 rok před ablací (konvenční léčba) .....	58
Tabulka 19: Náklady na katetrizační ablací (ablační léčba) .....	58
Tabulka 20: Vstupní data pro výpočet CEA .....	59
Tabulka 21: Tabulka párů DRS .....	73

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Haynesova pyramida důkazů .....	12
Obrázek 2: Tradiční typy klinických studií .....	13
Obrázek 3: Kouření jako zavádějící faktor .....	21
Obrázek 4: Graf využití propensity score .....	25
Obrázek 5: Graf využití regresní analýzy .....	26
Obrázek 6: Graf využití disease risk score .....	29
Obrázek 7: Graf vyvážení průměrného věku, vyjádřeno v letech .....	51
Obrázek 8: Graf vyvážení pohlaví – muži, vyjádřeno v procentech .....	52
Obrázek 9: Graf vyvážení pohlaví – ženy, vyjádřeno v procentech .....	53
Obrázek 10: Graf vyvážení hypertenze, vyjádřeno v procentech .....	54
Obrázek 11: Graf vyvážení ischemické choroby srdeční, vyjádřeno v procentech .....	55

Obrázek 12: Graf vyvážení diabetu mellitu, vyjádřeno v procentech .....	56
Obrázek 13: Souhrnný přehled proměnných v jednom grafu.....	57
Obrázek 14: Graf vyjadřující výsledky nákladové analýzy .....	60
Obrázek 15: Graf vyjadřující výsledky výpočtu ukazatele ICER .....	60



## Příloha A

**Tabulka 21:** Tabulka párů DRS [zdroj: vlastní]

TL0	V0	M0	H0	I0	DM0	R0	DRS0	TL1	V1	M1	H1	I1	DM1	R1	DRS1
0	68	1	1	0	0	0	0.539254826947989	1	68	1	1	0	0	0	0.539254826947989
0	66	0	0	0	0	1	0.662060189227565	1	66	0	0	0	0	0	0.662060189227565
0	55	1	0	0	0	1	0.379771889319823	1	55	1	0	0	0	0	0.379771889319823
0	61	1	0	0	0	1	0.517824138315613	1	61	1	0	0	0	0	0.517824138315613
0	60	1	1	0	0	1	0.356226241255132	1	60	1	1	0	0	0	0.356226241255132
0	61	1	1	0	0	1	0.377977695203574	1	61	1	1	0	0	0	0.377977695203574
0	65	1	1	0	0	1	0.469144620908994	1	65	1	1	0	0	0	0.469144620908994
0	70	1	1	0	0	1	0.585313363404101	1	70	1	1	0	0	0	0.585313363404101
0	56	1	0	0	0	0	0.40206314650002	1	56	1	0	0	0	0	0.40206314650002
0	63	1	1	0	0	0	0.422904920380017	1	63	1	1	0	0	0	0.422904920380017
0	65	1	1	0	1	1	0.575185103429522	1	65	1	1	0	1	0	0.575185103429522
0	58	1	0	0	0	1	0.447792262596086	1	58	1	0	0	0	0	0.447792262596086
0	63	1	0	0	0	1	0.564294048746329	1	63	1	0	0	0	1	0.564294048746329
0	53	0	0	0	0	1	0.367062733747525	1	53	0	0	0	0	0	0.367062733747525

Poznámka: TL = Typ léčby, V = věk, M = muž, H = hypertenze, I = ICHS, DM = diabetes mellitus, R = rytmus  
 V hlavičce 0 = konvenční typ léčby, 1 = ablační typ léčby



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**  

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**  
**Katedra biomedicínské techniky**

**Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro  
potřeby HTA**

**Use of disease risk score in the evaluation of  
effectiveness for puposes of HTA**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika

Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Autor diplomové práce: Bc. Soňa Žáková

Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský

---

**Kladno 2017**

Katedra biomedicínské techniky

Akademický rok: 2016/2017

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

Student: **Bc. Soňa Žáková**  
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví  
Téma: **Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro potřeby HTA**  
Téma anglicky: Use of disease risk score in the evaluation of effectiveness for purposes of HTA

### Zásady pro vypracování:

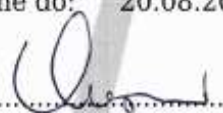
Cílem diplomové práce je využití metod disease risk score vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity. Analyzujte možné postupy řešení nevyvážených patientských souborů v klinických studiích používaných v zahraničí a v ČR. Metodu porovnejte s ostatními metodami jako je například propensity score. Na konkrétním příkladu onemocnění aplikujte metodu disease risk score, a dále data použijte v analýze nákladové efektivity. Závěrem práce proveďte porovnání výsledků s aplikací a bez aplikace metody a zhodnocení vlivu výsledků na hodnoty nákladové efektivity.

### Seznam odborné literatury:

[1] Glynn RJ, Gagne JJ, Schneeweiss S, Role of disease risk scores in comparative effectiveness research with emerging therapies, *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, ročník 21, číslo 2, 2012

Vedoucí: Ing. Vojtěch Kamenský

Zadání platné do: 20.08.2018

  
vedoucí katedry / pracoviště

  
děkan

V Kladně dne 20.02.2017

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro potřeby HTA 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. Soňa Žáková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému vedoucímu práce Ing. Vojtěchu Kamenskému za odborný dohled a podnětné rady, kterými mě provázel po celou dobu vypracovávání práce. Dále svému manželovi Ing. Janu Žákovi za morální podporu a cenné rady. V neposlední řadě Mgr. Veronice Bulkové, Ph. D. za poskytnutí nákladových a klinických dat, bez kterých by tato práce nebyla.

## ABSTRAKT

### Využití disease risk score v hodnocení efektivity pro potřeby HTA

**Cíl práce:** Využití metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity. Aplikovat tuto metodu na konkrétní případ onemocnění a dále data použít v analýze nákladové efektivity.

**Úvod:** Disease risk score je statistická metoda, která se používá k úpravě zavádějících faktorů, které vznikají ve studiích, kde není možné provést rozdělení jednotlivců do souborů pomocí randomizace (náhodné rozdělení). Typickým příkladem takových studií jsou observační studie.

**Metody:** K vytváření vyvážených patientských souborů jsou využity dva způsoby výpočtu disease risk score. Metoda unexposed-only disease risk score, které je počítána pouze v kontrolní skupině souboru a pak dále rozšířena do intervenční skupiny a metoda full-cohort disease risk score, která je počítána z celého souboru najednou. Konvenční a intervenční skupina je pak spárována podle výsledné hodnoty disease risk score. Pro výpočet, párování a další statistické zpracování je použit statistický software R.

**Výsledky:** Původní soubor zahrnoval 228 pacientů léčených konvenční metodou a 387 pacientů léčených ablační metodou. Metodou unexposed-only disease risk score se vyvážilo 191 pacientů a metodou full-cohort disease risk score se vyvážilo 150 pacientů. Jako výhodnější se ukázala metoda full-cohort DRS, po které se rozdíl v průměrném věku zlepšil o 8 let oproti původnímu souboru. U pohlaví došlo zhoršení o 10 %, u pacientů trpících hypertenzí ke zlepšení o 6 %, u ICHS se rozdíl zlepšil o 17 % a diabetu mellitu došlo ke zlepšení o 10 %. Analýza nákladové efektivity se u konvenční léčby po vyvážení metodou unexposed-only DRS zvýšila o 1210 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem a snížila o 467 Kč na 1 % po vyvážení metodou full-cohort DRS. U ablační léčby se po vyvážení metodou unexposed-only DRS snížila o 3 Kč na 1 % a zvýšila o 11 Kč na 1 % po vyvážení metodou full-cohort DRS.

**Závěr:** Jako výhodnější pro vytváření vyvážených patientských souborů se v případě dat použitých v této studii ukázala metoda full-cohort disease risk score.

### Klíčová slova

Disease risk score, analýza nákladové efektivity, hodnocení zdravotnických technologií

## **ABSTRACT**

### **Use of disease risk score in the evaluation of effectiveness for purposes of HTA**

**Thesis goal:** Use of the disease risk score method in creating balanced patient sets and its use in cost and clinical effectiveness assessment. Apply this method to a specific case of the disease and use the data in a cost-effectiveness analysis.

**Intro:** Disease risk score is a statistic method for eliminating confounding factors in studies, where it is not possible to separate subjects into sets using randomization. A typical example of such studies are observational studies.

**Methods:** There are two methods for calculating the disease risk score to create balanced patient sets. The unexposed-only disease risk score method, which is calculated only in the control set and then it is extended to the treated set, and the full-cohort disease risk score method, which is calculated from the whole set at once. Control and treatment sets are then paired according to the resulting disease risk score. Statistical software R is used for calculating, matching and other statistical processing.

**Results:** The original set included 228 patients treated by the conventional method and 387 patients treated by the ablation method. The unexposed-only disease risk score was balanced by 191 patients and 150 patients with the full-cohort disease risk score. The DRS full-cohort method was shown to be more advantageous, after which the difference in the average age was improved by 8 years compared to the original set. Gender has worsened by 10 %, hypertensive patients improved by 6 %, ICHS improved by 17 % and diabetes mellitus improved by 10 %. The cost-effectiveness analysis for conventional treatment after the unexposed-only DRS has increased by 1210 CZK to 1 % of patients with sinus rhythm and decreased by 467 CZK to 1 % after DRS full cohort. For ablation treatment, the unexposed-only DRS balance decreased by 3 CZK to 1 % and increased by 11 CZK to 1 % after DRS full-cohort.

**Conclusion:** The full-cohort disease risk score method was shown to be more advantageous for creating balanced patient files in the data used in this study.

### **Keywords**

Disease risk score, cost-effectiveness analysis, Health Technology Assessment

# Obsah

<b>Seznam symbolů a zkratk</b> .....	<b>9</b>
<b>Úvod</b> .....	<b>10</b>
<b>1 Současný stav problematiky</b> .....	<b>11</b>
1.1 Medicína založená na důkazech - EBM.....	11
1.2 Hodnocení zdravotnických technologií.....	11
1.3 Hierarchie důkazů .....	12
1.4 Klinické registry .....	14
1.4.1 Účel zdravotnických registrů .....	14
1.5 Přehled epidemiologických studií .....	15
1.5.1 Observační studie.....	15
1.5.2 Intervenční studie.....	18
1.6 Realizace epidemiologických studií.....	20
1.7 Zavádějící faktor, zkreslení, náhodná chyba .....	20
1.7.1 Zavádějící faktory .....	20
1.7.2 Systematická chyba (zkreslení, bias) .....	21
1.7.3 Náhodná chyba .....	22
1.8 Disease risk score .....	23
1.8.1 Historie DRS .....	23
1.8.2 Modelování DRS a jeho použití.....	24
1.9 Další metody používané k vytváření vyvážených patientských souborů .....	25
1.9.1 Propensity skóre.....	26
1.9.2 Regresní analýzy .....	27
1.10 Analýza využívání DRS .....	28
1.11 Shrnutí studií .....	32
<b>2 Metody</b> .....	<b>34</b>
2.1 Sběr dat.....	34
2.2 Logistická regrese .....	34
2.3 Výpočet disease risk score .....	36
2.3.1 Výpočet Disease Risk Score .....	36
2.3.2 Hodnocení Disease Risk Score .....	36



2.3.3	Použití Disease Risk Score .....	36
2.3.4	Modeling .....	36
2.3.5	Stratifikace .....	37
2.3.6	Párování Disease Risk Scores .....	37
2.3.7	Výpočet DRS v statistickém programu R .....	39
2.4	Hodnocení nákladové efektivity .....	44
2.4.1	Uvažované náklady .....	44
2.4.2	Analýza nákladové efektivity – CEA .....	45
2.4.3	Senzitivní analýza .....	45
2.4.4	Perspektiva hodnocení .....	46
<b>3</b>	<b>Výsledky .....</b>	<b>47</b>
3.1	Výsledky DRS .....	47
3.1.1	Grafické vyjádření výsledků DRS jednotlivých proměnných .....	51
3.1.2	Shrnutí .....	57
3.2	Výsledky výpočtu nákladové efektivity .....	58
3.2.1	Výpočet koeficientu ICER .....	60
<b>4</b>	<b>Diskuze .....</b>	<b>61</b>
<b>5</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>65</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>66</b>
	<b>Seznam tabulek a obrázků .....</b>	<b>71</b>

## Seznam symbolů a zkratk

Zkratka	Význam
EBM	Medicína založená na důkazech
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
QALY	Quality Adjusted Life Years
DRS	Disease risk score
ICHS	Ischemická choroba srdeční
DM	Diabetes mellitus
ICER	Incremental Costeffectiveness Ratio
CMA	Analýza minimalizace nákladů
CBA	Analýza nákladů a přínosů
CEA	Analýza nákladové efektivity
CUA	Analýza užitečnosti nákladů
COI	Analýza nákladů na onemocnění
CCA	Analýza nákladů a důsledků
BIA	Analýza dopadů na rozpočet

# Úvod

Disease risk score je statistická metoda, která se používá k úpravě zavádějících faktorů, které vznikají ve studiích, kde není možné provést rozdělení jednotlivců do souborů pomocí randomizace (náhodné rozdělení). Typickým příkladem takových studií jsou observační studie. Automatické databáze jsou stále častěji užívány ve farmakoepidemiologických studiích. Tyto databáze zahrnují záznamy předepisovaných léků a návštěvy poskytovatelů lékařské péče, které mohou vytvořit velmi detailní měření z obou skupin – intervenčních a kontrolních. Kontrolní skupina může tvořit potenciální zkreslení. Často je možné sledovat den za dnem změny v těchto proměnných, pokud je to patřičné pro potřeby studie. Nicméně, zatímco tyto informace jsou rozhodující pro úspěch studie, potenciálně velmi rozsáhlé počty medikací a komorbidit (současný výskyt více nemocí), které mají být zachyceny, mohou klást výzvy, jak nejlépe zahrnout mnoho proměnných ve statistických analýzách, které zkoumají asociaci mezi výstupy studie a vystavení zájmu.

Předkládaná diplomová práce se zaměřuje na vytváření vyvážených patientských souborů v těchto observačních studiích pomocí metody disease risk score. Teoretický základ práce se zaměřuje na analýzu klinických registrů a epidemiologických studií, podrobněji se věnuje zavádějícím faktorům a zkreslení. Následně je popsáno disease risk score a porovnáno s ostatními metodami, jako propensity score a regresní analýzy. Při analýze současného stavu ve světě je popsáno několik studií využívajících tyto metody. Při zpracování rešerše v České republice nebyla nalezená žádná publikovaná studie věnující se této problematice, to představuje využití této práce. V praktické části diplomové práce je metoda disease risk score aplikována na soubor pacientů trpících fibrilací síní. Jsou použity dva modely disease risk score – unexposed-only disease risk score a full-cohort disease score. Soubory dat získané vyvážením pomocí těchto metod jsou dále použity pro výpočet a vyhodnocení analýzy nákladové efektivity. Závěrem je zhodnocen význam metody disease risk score pro potřeby HTA.

Hlavním cílem předkládané diplomové práce je využití metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity.

Dílejšími cíli práce pak je analyzovat možné postupy řešení nevyvážených patientských souborů v klinických studiích používaných v zahraničí a v České republice. Metodu porovnat s ostatními metodami jako je například propensity score. Aplikovat metodu disease risk score na konkrétní příklad onemocnění a dále data použít v analýze nákladové efektivity. Na závěr provést porovnání výsledků s aplikací a bez aplikace metody a zhodnocení vlivu výsledků na hodnoty nákladové efektivity.

# 1 Současný stav problematiky

Následující kapitoly popisují současný stav využití disease risk score, které upravuje výskyt zavádějících faktorů. Zavádějící faktory se vyskytují ve studiích, kde jednotliví členové nejsou rozřazeni do souborů pomocí randomizace.

## 1.1 Medicína založená na důkazech - EBM

Evidence based medicine (EBM) neboli medicínu založenou na důkazech lze definovat jako: „vědomé, zřetelné a soudné používání nejlepších současných důkazů při rozhodování o péči o jednotlivé pacienty“ [1, 2]. Podle Sacketta [2, 3] je EBM definováno jako: „*Důsledné používání nejlepších současných vědeckých důkazů pocházejících z výsledků publikovaného klinického a epidemiologického výzkumu při péči o pacienty.*“ Hlavní důraz je kladen na rovnováhu mezi rizikem a prospěchem přinášeným diagnostickými testy a na alternativními způsoby léčby, respektující individualitu každého pacienta. [2]

Medicína založená na důkazech má přímý vliv na kvalitu péče o pacienty, týká se klinického lékařství a klinického rozhodování. Podklady pro toto rozhodování vychází z publikovaných i nepublikovaných výsledků lékařského výzkumu provedeného dle přísné metodologie a na velkém počtu pacientů. Podle EBM se dobrý lékař při výběru léčby řídí svou klinickou zkušeností a v danou chvíli nejlepšími dostupnými fakty. Ani jedno z těchto dvou kritérií by nemělo převažovat. [3]

## 1.2 Hodnocení zdravotnických technologií

Health technology assessment (HTA) neboli hodnocení zdravotnických technologií je systematické hodnocení vlastností, účinků nebo jiných vlivů zdravotnické technologie. Pomocí standardizovaných postupů hodnotí bezpečnost, účinnost a nákladovou efektivitu zdravotnických technologií. HTA vychází ze základů EBM. Mezi zdravotnické technologie se řadí léky, zdravotnické prostředky, lékařské přístroje, diagnostické a terapeutické metody, opatření v oblasti veřejného zdraví, organizace zdravotnictví a klinické praxe. [4, 5]

HTA vzájemně porovnává klinické výsledky, prokázané pomocí EBM, a náklady na jejich dosažení. Podle Goodmana [4] lze podle původu a charakteru použitých dat metody HTA dělit na tři skupiny:

- sběr primárních dat, shromažďující data z klinických studií,
- sekundární metody zpracovávající existující data,

- metody ekonomické analýzy, ve kterých jsou vedle klinických dat vyhledávány i nákladová data, následně je pak vyhodnocen poměr ceny a klinických výsledků.

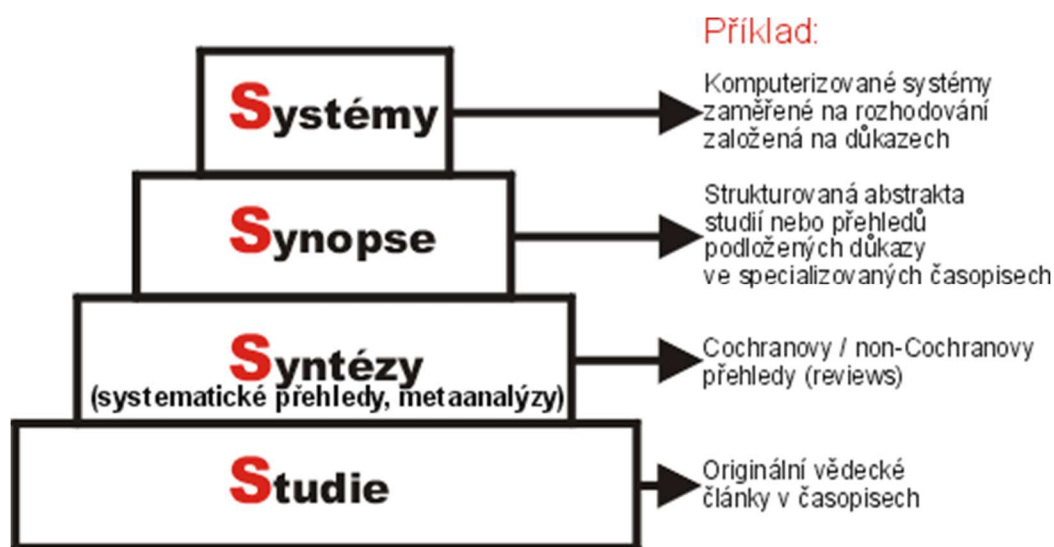
HTA získává údaje z publikovaných článků a klinických studií. Pro EBM jsou nejvýznamnější primární data z randomizovaných studií. U těchto typů studií je však třeba zvážit jejich dostupnost a proveditelnost z hlediska časových i finančních možností. K získání relevantních dat můžeme dále použít další typy studií (observační, aj.) nebo data z klinických registrů. [4, 5]

V následujících kapitolách bude popsána problematika sběru dat z klinických registrů a z epidemiologických studií.

### 1.3 Hierarchie důkazů

Podle hodnoty přisuzované v EBM lze informační prameny rozdělit do pyramidy hierarchie důkazů. Tradičně se k zobrazení používají dva druhy pyramid.

Prvním možným přístupem znázornění medicínských pramenů je Haynesova pyramida (obrázek 1), označovaná také jako 4S, kritériem je efektivita při vyhledávání důkazů. [3]



Obrázek 1: Haynesova pyramida důkazů [3]

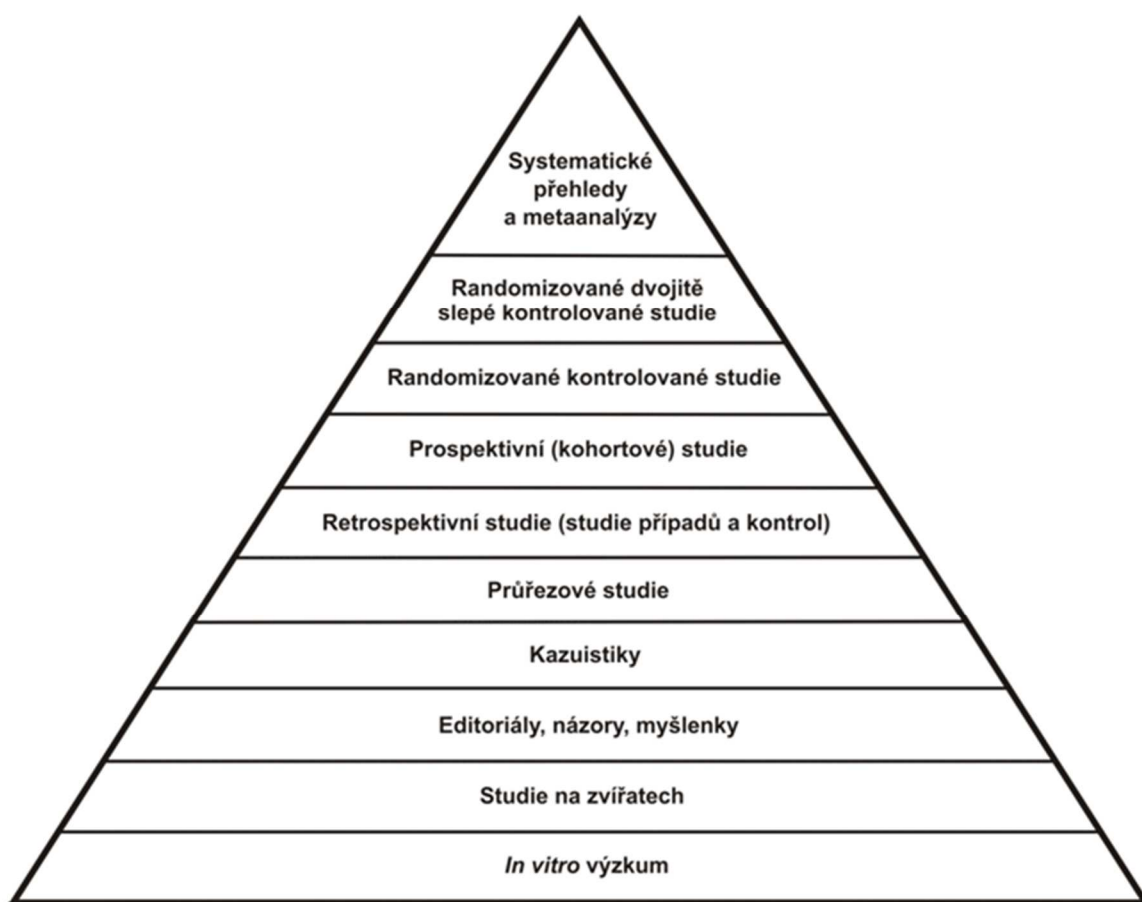
Za nejefektivnější zdroj jsou považovány systémy, které obsahují výběr všech relevantních informačních pramenů z nižších úrovní. Jsou pravidelně aktualizovány, nabízeny ve stručné a přehledné formě, je zde možnost propojení na zdrojové dokumenty a data pacientů. Tyto systémy nejsou ještě zcela dostupné a nejvíce se jim podobá systém UpToDate a Clinical Evidence.

Synopse a syntézy se nachází na pomezí primárních a sekundárních pramenů. Synopse jsou strukturované abstrakty vybraných syntéz nebo studií, doplněné o nezávislé hodnocení a doporučení. Jsou publikovány v databázích a specializovaných časopisech.

Syntézy jsou od synopsí odlišné tím, že vznikají zpracováním výsledků většího počtu původních studií ke konkrétnímu klinickému problému.

Základnu tvoří klinické studie, které jsou získávány z oborových i multidisciplinárních bibliografických databází, ale také z odborných časopisů a registrů klinických studií, kde lze získat informace o studiích, které nebyly dosud publikovány.

Tyto prameny lze považovat za nové, neboť vznikly přímo pro potřeby EBM. Existují zde i prameny tradiční, které lze také seřadit do pyramidy podle jejich významnosti. Tradiční prameny blíže specifikující nejnižší stupeň Haynesovy pyramidy (studie). [3]



**Obrázek 2: Tradiční typy klinických studií [3]**

## 1.4 Klinické registry

Klinické registry jsou databáze o lidech (sběr záznamů), kteří onemocněli nějakou chorobou, mají vrozenou poruchu nebo jsou pod lékařským dohledem. Slouží k poskytování informací o lidech s daným onemocněním. Podle uspořádání konkrétního registru z něj mají užitek pacienti, lékaři i vědci. Pacienti mají přístup k informacím z registru, týkajících se jejich onemocnění. Lékaři získávají lepší přehled o pacientech a dostávají pravidelně zprávy o množství pacientů zapojených v celém projektu. Vědci po souhrnném vyhodnocení nasbíraných dat získají statisticky významné informace (účinnost daného postupu, epidemiologie daného onemocnění, aj.)

Klinické registry se od klinických studií liší tím, že v klinických studiích se jedné skupině pacientů podá například experimentální lék, zatímco druhá skupina pacientů získává standardní lék, nebo nedostává žádný. V klinických registrech dostávají pacienti nejlepší možnou léčbu dle rozhodnutí jejich ošetřujícího lékaře. [6]

### 1.4.1 Účel zdravotnických registrů

Klinický registr představuje vhodnou platformu pro shromažďování medicínských údajů na národní, tak i mezinárodní úrovni. Elektronické registry jsou dnes považovány za efektivní způsob, kterým lze získat sběr komplexních informací o pacientech tak, aby byla umožněna jejich pozdější snadná interpretace, statistická analýza či spolupráce s dalšími informačními systémy. [6]

Účel zdravotnických registrů [7]:

- sběr informací k hodnocení zdravotního stavu obyvatelstva a jeho vývoje, ke sledování incidence společensky závažných nemocí a jejich důsledků,
- slouží jako podklad pro hodnocení účelnosti diagnostických a léčebných postupů a podporu nebo usměrnění jejich rozvoje s návazně možnou podporou vybavenosti zdravotnických zařízení přístrojovou technikou,
- sledovat vývoj, příčiny a důsledky nejenom závažných onemocnění, a to včetně důsledků ekonomických, a jejich dopady do sociální sféry a ekonomiky sociálního systému,
- evidence a sledování pacientů, včetně zemřelých, s vybranými společensky závažnými nemocemi, sledování výskytu, vývoje, příčin a důsledků těchto nemocí a návaznosti další péče, a evidence a sledování pacientů s úrazy,
- statistická a vědecká zpracování dat registrů zaměřená zejména na analýzy zdravotního stavu obyvatel a kvalitu a využívání zdravotní péče s cílem zlepšovat zdraví populace.

## 1.5 Přehled epidemiologických studií

Podle Göpfertové a kol. [8] je epidemiologie vědní obor zabývající se studiem nemocí a rozložením nemocí nebo poruch zdraví v populaci. Hlavním cílem epidemiologie je získání znalostí o příčinných souvislostech mezi expozicí určitému faktoru a rozvojem onemocnění. Hlavním úkolem je sledování a analyzování zdravotního stavu populace, které se děje prostřednictvím epidemiologických studií.

Studie neboli experiment je sada pozorování provedena v kontrolovaných podmínkách. Epidemiologické studie můžeme rozdělit na observační a intervenční, obě skupiny se pak dále dělí, viz kapitoly níže. [8, 9]

### 1.5.1 Observační studie

Observační neboli pozorovací studie jsou charakteristické tím, že výzkumníci žádným způsobem nezasahují do chodu studie, pouze zaznamenávají a následně statisticky vyhodnocují získaná data. Observační studie se dále dělí na deskriptivní a analytické. [8]

#### 1.5.1.1 Deskriptivní studie

Tyto studie nejčastěji sledují incidenci (počet nově se vyskytujících případů onemocnění v určitém časovém období), prevalenci (poměr počtu všech existujících případů daného onemocnění k počtu obyvatel v dané lokalitě a ve sledovaném časovém období) a úmrtnost na danou nemoc ve skupinách populace. K získání informací jsou využity celé řady informačních zdrojů např. demografické a zdravotnické statistiky, registry nemocí, hlášení nemocných, pitevní protokoly, chorobopisy, záznamy zdravotních pojišťoven a další. Deskriptivní studie se velmi často používají k vyjádření hypotéz, které hledají vysvětlení vlivu různých faktorů a ukazují na možné příčinné vztahy mezi těmito faktory a rozvojem onemocnění. [8, 9]

Mezi deskriptivní studie patří:

- kazuistiky a série případů,
- korelační studie,
- průřezové studie.

#### Kazuistiky a série případů

Kazuistika (někdy také klinické pozorování) je popis konkrétního případu onemocnění. I přestože kazuistiky nemohou přinést skutečný důkaz příčinné souvislosti, mohou mít pozitivní vliv na další výzkum dané problematiky. Série případů je pak rozšíření kazuistik o další případy, které léčil jeden lékař nebo určité oddělení, nebo které se vyskytly v určité lokalitě v dané časové období. Pro kazuistiku i sérií případů platí, že



souvislost může být pouze náhodná a že nepřítomnost kontrolní skupiny může daný kauzální stav buď zastřít, nebo navodit asociaci tam, kde žádná není. [8, 9]

### Korelační studie

Korelace znamená lineární závislost mezi dvěma proměnnými, tedy nemocí a rizikovým faktorem. Korelační studii je tedy možné popsat jako porovnání frekvence nemoci a předpokládaného rizikového faktoru mezi různými populacemi nebo populačními skupinami za určité časové období, nebo porovnání frekvence nemoci v jedné populační skupině v různých časových obdobích. Hlavní výhodou této studie je fakt, že mohou být provedeny rychle a levně s využitím dostupných (existujících) dat. Nevýhodou je nemožnost kontrolovat vliv potenciálních zavádějících faktorů. Dále pak nemožnost prokázat vztah mezi expozicí rizikového faktoru a nemocí u konkrétní osoby. Další nevýhodou pak je to, že korelační data reprezentují pouze průměrnou hladinu expozice a ne skutečné individuální hodnoty. [8, 9]

### Průřezové studie

Průřezová studie zjišťuje prevalenci určitého onemocnění u jednotlivců z vymezených skupin populace. Většinou je tato informace získávána z náhodného vzorku populace. Sleduje se aktuální stav závislosti mezi výskytem nemoci a potenciální příčinou k určitému datu. Tyto studie jsou vhodné pro sledování znaků, které se nemění v čase (věk, pohlaví, krevní skupina, aj.) a onemocnění, které mají chronický charakter a lze je tedy studii zachytit. Prevalenční studie nemohou přinést důkaz o kauzálním vztahu, protože nesplňují požadavek průkazu temporality (časové sekvence). [8, 9]

### Shrnutí deskriptivních studií:

- snadné, rychlé a opakovatelné studie. Výsledky přinášejí hypotézy o etiologii a rizikových faktorech vzniku nemocí a stimulují další epidemiologický výzkum,
- jsou získány informace o populačních celcích, ale ne o jednotlivcích (korelační studie),
- chybí odpovídající kontrolní skupina (kazuistiky a série pozorování),
- není možnost zjistit časový vztah mezi expozicí a nemocí (průřezová studie).

### 1.5.1.2 Analytické studie

Analytické studie prověřují hypotézy, které vyplynuly z deskriptivních studií a jsou zaměřeny na objektivní posouzení příčinných vztahů mezi expozicí určitému faktoru a následným onemocněním. Společným znakem analytických studií je nutnost vytvořit odpovídající (jednu nebo více) kontrolní skupinu. Teprve tento předpoklad umožňuje statistické testování získaných údajů a objektivní posouzení sledovaných příčinných vztahů.

Mezi analytické studie patří:

- studie případů a kontrol,
- studie kohortové.

#### Studie případů a kontrol

Principem studií případů a kontrol je porovnání proporce expozice (prevalence) určitému faktoru mezi skupinou osob nemocných (případů) a skupinou osob zdravých (kontrol) Tato studie má vždy retrospektivní charakter – osoby jsou do studie vybírány podle toho, jestli u nich vzniklo nebo nevzniklo studované onemocnění a zpětně jsou pak dohledávány expozice rizikovým faktorům. Tyto studie jsou vhodné pro chronická onemocnění, pro nemoci s dlouhou latencí a pro nemoci vzácně se vyskytující. Výhody jsou časová a finanční nenáročnost, možnost rychlého opakování studie a možnost sledování více potenciálních rizikových faktorů najednou. Nevýhodou je fakt, že expozice rizikovému faktoru i rozvoj nemoci se odehrál v minulosti, není tedy možnost doplnění nebo znovu ověření údajů, pokud není dokumentace pacienta zcela kompletní. Dále pak je při retrospektivním pátrání velice obtížné určit časový interval mezi expozicí a vznikem onemocnění. A není možné detailně studovat biologický mechanismus rozvoje nemoci, protože do studované skupiny jsou vybrány pouze jasně definované, manifestní případy. [8, 9]

#### Kohortové studie

Kohortou je v literatuře většinou označována populační skupina mající nějakou společnou charakteristiku, která je sledována po určité časové období. V kohortových studiích jsou sledovány a porovnávány skupiny zdravých osob, rozdělené na základě přítomnosti (základní skupina) nebo absence (kontrolní skupina) suspektního rizikového faktoru. V době expozice musí být všechny vybrané subjekty zdravé (nesmí trpět studovanou nemocí). Kohortové studie se provádí retrospektivně i prospektivně. Výhody této studie jsou minimalizace možností zkreslení výsledků výběrovou chybou; jasná demonstrace časové sekvence mezi přítomností (nepřítomností) faktorů a následným vznikem nemoci; možnost stanovení časového intervalu mezi expozicí a následkem; detailní studium biologického mechanismu rozvoje nemoci; tyto studie jsou vhodné u vzácných expozic; mohou posoudit vícečetné následky jediné expozice. Nevýhodou pak

je časová a finanční náročnost z důvodu potřeby dlouhodobého sledování velkého počtu osob; je zde riziko zkreslení výsledků změnou ve sledovaných skupinách (přestěhují se, ovlivní svoje životní návyky, nechť dále spolupracovat, úmrtí z jiné příčiny, aj.); nejsou vhodné u vzácných onemocnění. [8, 9]

### **1.5.2 Intervenční studie**

Intervenční studie jsou charakteristické přímým zásahem organizátora studie do podmínek studie. Organizátor určuje expozici a rozděluje sledované osoby do základní (exponované osoby) a kontrolní skupiny (neexponované osoby). Z etických důvodů jsou tyto studie užívány především pro pozitivní expozici (nové léky nebo léčba, preventivní zákroky, aj.).

Účastníci studie se rozdělují do jednotlivých skupin náhodně. Náhodné rozdělení je označováno jako randomizace. Randomizace může probíhat několika způsoby, od nejjednoduššího házení mincí až po tabulky náhodných čísel. Takto náhodné rozdělení prakticky vylučuje výběrovou chybu, a pokud je dostatečný počet účastníků studie zajišťuje shodnou frekvenci výskytu sledovaných faktorů jak v kontrolní, tak i v experimentální skupině. Zároveň jde o nejlepší možnou prevenci výskytu známých i neznámých zavádějících faktorů. [8, 9]

Intervenční studie dělíme na:

- klinické kontrolované studie,
- terénní kontrolované studie.

#### Klinické kontrolované studie

Klinické kontrolované studie mají za cíl prokázat účinnost nového léku či léčebného postupu, jsou prováděny na souboru pacientů s určitým onemocněním. Výběr experimentální skupiny se děje tzv. restrikcí, kdy jsou pacienti přiřazeny podle demografických, medicínských ale i jiných kritérií, naopak jsou vyloučeni pacienti s atypickým průběhem nemoci, špatnou prognózou léčby nebo předpokladem kontraindikace nové léčby. Ze vzniklého souboru pacientů jsou pak vybráni jedinci, kteří jsou ochotni zúčastnit se studie, a testuje se jejich spolupráce. Účast na studii je dobrovolná a lze ji kdykoli ukončit. Je nutný podpis účastníka tzv. informovaný souhlas.

Po rozdělení subjektů do experimentální a kontrolní skupiny se přistupuje k vlastní intervenci a účastníci dostávají buď například nový lék (léčbu) nebo jsou ošetřováni stávající léčbu nebo dostávají tzv. placebo (látka lišící se od zkoumané jen nepřítomností aktivní substance).

Zaslepení studie se užívá ke snížení ovlivnění účinku řadou subjektivních faktorů (především informační bias v hodnocení účinku). Zaslepení se může provádět v několika

úrovních jako jednoduchou zaslepenou studii (pacient neví, jestli užívá lék nebo placebo), dvojitě zaslepenou (pacient ani lékař nezná informace) nebo trojitě zaslepenou (pacient, lékař ani hodnotitel nemá informace). Za zlatý standard se v praxi považuje dvojitě zaslepená studie. [8, 9]

#### Terénní kontrolované studie

V těchto skupinách je intervenční zákrok (terapeutický, preventivní) uplatňován u větších populačních skupin. Uplatňují se zde stejné principy zaslepení studie. Studie mohou být jak randomizované, tak nerandomizované. Většinou se používají pro hodnocení prevence infekčních nemocí očkováním, nebo hromadně se vyskytujících nemocí neinfekčního původu. [8, 9]

#### **Hodnocení výsledků intervenčních studií**

Při hodnocení výsledků se obvykle vyhodnocuje zdravotní efekt intervence. Změnu zdravotního stavu lze hodnotit jak subjektivně, tak objektivně. Mezi objektivní metody patří laboratorními metodami měřené fyziologické funkce a posuzování stavu příslušnou kompetentní osobou. Subjektivní interpretace zdravotního stavu pacientem přináší také cenné informace. K tomuto hodnocení se používá dotazníková metoda, kde pacient pomocí dichotomických (ano, ne) nebo stupňovitých otázek (zcela – částečně – vůbec ne; 1-5) odpovídá na současný zdravotní stav nebo změnu stavu před a po intervenci. Zjišťuje se funkční omezení, přítomnost symptomů nemoci a dopad na aktivity denního života. Pro subjektivní hodnocení se dále používá metoda QALY (Quality Adjusted Life Year), která hodnotí délku a kvalitu života. [8, 9]

#### **Limitace intervenčních studií**

Nejzávažnější limitací intervenčních studií jsou etické problémy. Z tohoto hlediska nelze provádět intervence, u kterých se předpokládá negativní dopad na lidské zdraví. Na jedné straně vždy hrozí odpírání efektivní intervence kontrolní skupině, na straně druhé poskytování neúčinné nebo škodlivé intervence skupině experimentální. Proto pokud má být nový lék nebo terapie testována v randomizované studii, musí existovat dostatečná naděje o její účinnosti. Před každou intervenční studií je potřeba souhlas etické komise a podepsaný informovaný souhlas účastníkem studie.

Provádění těchto studií je také omezeno organizačními, časovými a finančními problémy. Především k provádění terénních studií je třeba velké množství subjektů, které je třeba sledovat dostatečně dlouho v několika centrech, někdy i státech.

Velmi častým nedostatkem, který může vést k znehodnocení studie, je špatná spolupráce subjektů. Ta se může týkat jak kontrolní, tak experimentální skupiny. [8, 9]

## 1.6 Realizace epidemiologických studií

Při realizaci studií je postupováno podle jasně definovaných bodů [9]:

- definovat hypotézy a cíle studie,
- vymežit cílovou (referenční) populaci,
- určit typ studie a metody sběru dat,
- stanovit rozsah výběru,
- provést pilotní studii,
- instruovat pracovníky zapojené do studie a zajistit provádění sběru dat a dalších operací v souladu s protokolem,
- zabezpečit úplnost odpovědí,
- sumarizovat a vyčistit nasbíraná data,
- data adekvátně statisticky analyzovat,
- získané poznatky interpretovat a případně zobecnit a výsledky publikovat.

## 1.7 Zavádějící faktor, zkreslení, náhodná chyba

Hlavním úkolem epidemiologa je posouzení kauzality mezi expozicí a nemocí. Hodnocení přítomnosti validní asociace (odvozená závislost expozice a nemoci) není snadné, protože řada epidemiologických výzkumů je prováděna na živých lidech. Epidemiologové tak nemohou dosáhnout stejné hladiny přesnosti jako je tomu například u pokusů v laboratoři. Výsledky epidemiologické studie mohou odrážet skutečný efekt expozice na rozvoj nemoci, mohou mít ale také jiné alternativní vysvětlení. [8, 10]

Důvody alternativního vysvětlení mohou být následující:

- zavádějící faktor,
- zkreslení,
- náhodná chyba.

### 1.7.1 Zavádějící faktory

Zavádějící faktory jsou takové faktory, které mohou ovlivnit výsledek epidemiologické studie jak nadhodnocením, tak podhodnocením výsledku. Tyto faktory jsou nezávisle spojeny jak s expozicí, tak s následkem.

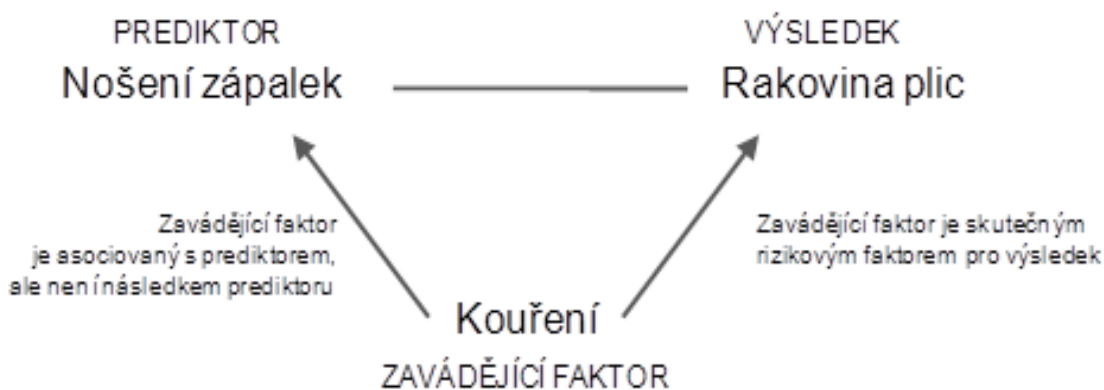
V randomizovaných studiích je intervence přiřazena náhodně, ale v observačních studiích může být určena mnoha faktory. Pokud tyto faktory mohou ovlivnit výsledek léčby, je nutné je považovat za zavádějící faktory. Zaváděcí faktory jsou často vnímány jako hlavní nedostatek observačních studií. [10]

Zavádějícím faktorem mohou být faktory z povolání, životní styl (pravidelný sport, zdravý životní styl, kouření), genetické faktory, sociální faktory, pohlaví, věk, aj.

Podle Rothmana jsou 3 nutné charakteristiky zavádějícího faktoru [11]:

- Zavádějící faktor musí být skutečnou příčinou výsledku.
- Zavádějící faktor musí být ve zkoumaném souboru asociován se studovanou expozicí.
- Zavádějící faktor nesmí být důsledkem studované expozice (nesmí být součástí kauzální dráhy mezi expozicí a výsledkem).

Klasickým příkladem zavádějících faktorů je nošení zápalek a rakoviny plic. Samozřejmě je skutečnou příčinou rakoviny plic kouření, problém je ten, že kouření je spojeno s nošením zápalek. Proto je potřeba uvést i asociaci mezi nošením zápalek a rakovinou plic, ale kauzální interpretace této spojitosti by byla chybná [10].



Obrázek 3: Kouření jako zavádějící faktor [10]

### 1.7.2 Systematická chyba (zkreslení, bias)

Systematická chyba někdy také zkreslení nebo bias je další vysvětlení pro pozorovaný vztah mezi expozicí a nemocí. Tato chyba se může vyskytnout v kterékoli fázi studie. Systematických chyb je velké množství, pro praxi jsou nejdůležitější dvě skupiny chyb, a to chyba výběrová a chyba informační. [8, 10]

#### Výběrová chyba (selekční bias)

Jednou z možností, jak může dojít ke vzniku této chyby, je využívání dobrovolníků. Dobrovolníci se většinou liší od ostatních svým životním stylem (preferují zdravý životní styl, naslouchají radám lékaře, pečlivěji dodržují pokyny). Za dobrovolníka lze považovat člověka, který je ochotný vyplňovat dotazníky, poskytovat rozhovory, vést záznamy o svém zdravotním stavu nebo se podrobovat různým vyšetřením. Dobrovolníci tak nepředstavují průměrnou populaci.

Další možností výběrové chyby především u retrospektivních studií je fakt, že hodnotitel již předpokládá zdravotní následek zkoumané expozice a do studie zařazuje (vědomě či nevědomě) osoby, o kterých ví, že byly v minulosti exponovány. Dalším příkladem pak může být špatný výběr kontrolní skupiny. [8]

#### Informační chyba (informační bias)

Informační chyba nastává, pokud dochází k odlišnému hodnocení informací pro kontrolní a základní skupinu. Může vzniknout jak vinou vyšetřovatele (osoby sbírající a hodnotící data), tak neúplnými informacemi od osob zařazených do studie, ale také nesprávnými nebo nestandardizovanými technikami vyšetření. Tato chyba se může týkat informací o expozici rizikového faktoru, údajů o nemoci, nebo jejich příznacích. [8]

### **1.7.3 Náhodná chyba**

Náhodná chyba vzniká při potřebě vztáhnout získaná data ze sledovaného vzorku na celou populaci. Působení náhodné chyby v epidemiologických studiích úzce souvisí s velikostí vzorku. Čím větší je sledovaný vzorek, tím je vliv náhodné chyby menší. Na druhou stranu zvolit sledovaný vzorek příliš velký, také není žádoucí. Roli zde pak budou hrát faktory etické, ekonomické a provozní. Náhodu nelze vyloučit nikdy a výsledek každé studie je nutné považovat pouze za nejlepší možný odhad skutečného stavu. [10]

## 1.8 Disease risk score

Nerandomizované srovnávací studie mohou poskytnout důležité informace o účinnosti a bezpečnosti nově uváděných léků nebo léčby na trh, jak zkušenosti s těmito produkty rostou v běžně prováděné péči. Klinické databáze zdravotních záznamů se velice hodí pro tyto studie, protože nabízejí snadno dostupné informace o širokém použití těchto produktů (lék nebo léčba) napříč celou populací mimo kontrolovaný systém uzavřené studie. Nevýhodou těchto studií je výskyt zavádějících faktorů. K výskytu zavádějících faktorů dochází proto, že není provedeno náhodné rozdělení jedinců k jednotlivým skupinám (exponovaných a neexponovaných léků nebo léčbě) jako je tomu u randomizované studie. Ke kontrole zavádějících faktorů se užívá několik statistických metod, jako je regresní analýza, propensity score nebo disease risk score. [12, 13]

Podle Kamamury a kol. [13] disease risk score (zkratka DRS) odhaduje pravděpodobnost nebo míru výskytu onemocnění (nebo výstupu), s předpokladem, že jsou všichni členové studie neexponovaní, bez ohledu na jejich skutečný stav expozice. Jinými slovy lze říct, že odhaduje pravděpodobnost výskytu onemocnění při nepřítomnosti expozice. Asociace mezi expozicí a nemocí (nebo výstupem) je následně odhadnuta úpravou pomocí disease risk score namísto jednotlivých proměnných.

Podle Stürmera a kol. [14] DRS snižuje počet proměnných shrnutím předpovídajících informací o riziku onemocnění všech potenciálních zavádějících faktorů v modelu závisícím na více proměnných podmíněných pro neexponované. DRS pak může být použit jako souhrnný zavádějící faktor, který pak může být kontrolován pomocí stratifikace nebo multivariabilního modelu výstupů. A stejně tak, jako je účel randomizace, vytvořit skupinu pro srovnání, které mají stejné riziko onemocnění. DRS dosahuje této srovnatelnosti na základě multivariabilní distribuce zjištěných zavádějících faktorů.

### 1.8.1 Historie DRS

Disease risk score bylo poprvé navrženo Miettinem roku 1976. Bylo popsáno jako vícerozměrné (multivariabilní) skóre zavádějících faktorů nebo skóre výstupních faktorů. Tato metoda dovoľovala kontrolovat zavádějící faktory použitím jednoduchých stratifikačních analýz. A tím se vyhnula použití více komplikované regresní analýzy. Pro sestavení skóre byl prvně přizpůsoben regresní model vztahující se na exponované jedince studie. Poté bylo skóre vypočítáno jako přizpůsobená hodnota z regresního modelu pro každý exponovaný subjekt studie, která byla namodelována na neexponované subjekty (přizpůsobená hodnota může být monotónní funkcí odhadu  $P[D/E]$ ). Subjekty byly poté uskupeny do vrstev podle skóre a byl vypočítán vrstevnatý odhad podle expozice.

Naneštěstí DRS bylo potlačeno následujícími studiemi jeho statistických vlastností. Pike a kol [15] vyšetřili DRS v kontextu studií případů a kontrol. Teoreticky



demonstrovali, že pro multivariabilní diskriminantní analýzu a logistickou regresi použití DRS jak bylo definováno Miettinem může přehánět statistickou významnost měření efektu pro exponovanou skupinu. Dále zveřejnili simulaci výsledků studie, v kterých zvážili exponované subjekty a 2 zavádějící faktory v simulovaném vzorku 100 případů a 100 kontrol. Zhodnotili alternativní stupeň korelace (v rozsahu 0 do 0,7) mezi exponovanými a zavádějícími faktory. [15]

## 1.8.2 Modelování DRS a jeho použití

DRS je vhodný nástroj pro kontrolu zavádějících faktorů u nové léčby s malým počtem pacientů nebo rychle se měnících faktorů ovlivňujících léčbu. Podle Wysse a kol. [16] jsou faktory ovlivňující riziko onemocnění stabilnější v čase než faktory ovlivňující léčbu. DRS tedy modeluje kovariaci (míra vzájemné vazby mezi dvěma náhodnými veličinami) spojenou s potenciálními výstupy nebo léčbou kontrolní skupiny. Bohužel v praxi nejsou potenciální výstupy pozorovány u všech členů studované populace, ale pouze u členů užívajících kontrolní léčbu. Následkem toho musí být DRS modelováno nepřímou pro každou léčbu individuálně.

DRS je typicky odhadnuto jedním ze dvou způsobů. [16]

1. „unexposed-only DRS“ – přizpůsobení regresního modelu v kohortě léčených kontrolní léčbou a následné rozšíření tohoto modelu do předpokládaných rizik onemocnění celé kohorty.
2. „Full-cohort“ DRS – přizpůsobení regresního modelu v celé kohortě jako funkce základních kovariátů a léčby, pak odhadnutí DRS pro každou skupinu individuálně po nastavení léčebného statusu na 0.

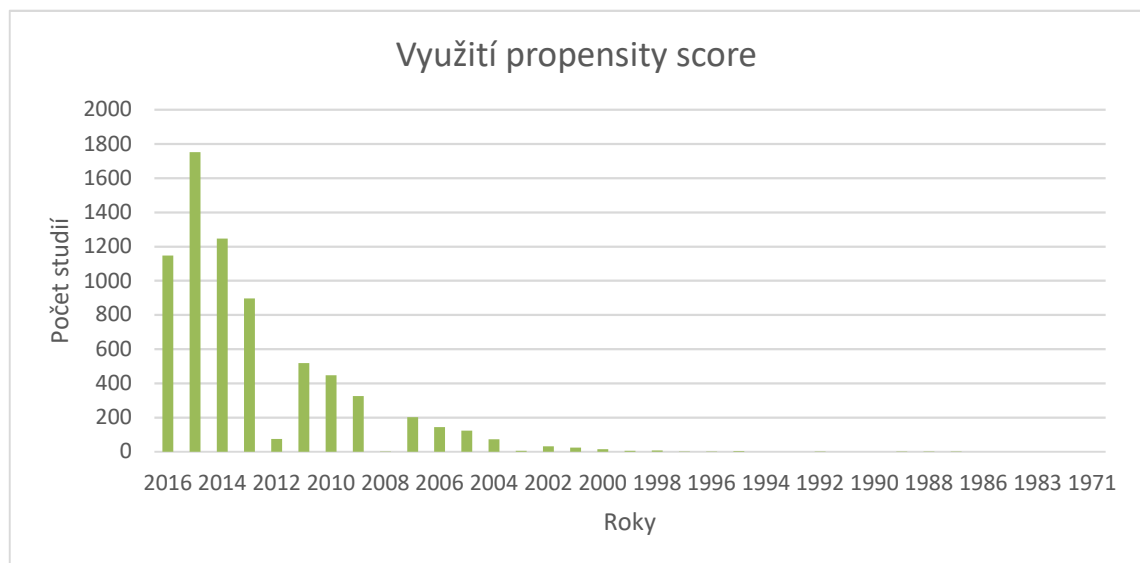
Přizpůsobení DRS do celé kohorty přináší výhody zvětšení rozsahu vzorku, na druhou stranu představuje přidané obtíže, v tom, že požaduje přesné modelování vztahu mezi léčbou a výstupy. I malá nepřesná specifikace ve full-cohort DRS modelu může představit bias (zkreslení), které vede k odhadnutým skóre, která nejsou pomocná nebo nesou informaci o léčebném efektu. Následkem toho Hansen [16, 17] doporučil užívání pouze kontrolní skupiny pro přizpůsobení DRS modelu. Leacy a Stuart [16, 18] vysvětlili, že používání pouze kontrolní skupiny při modelování DRS vede k odolnějšímu modelu vůči nepřesné specifikaci. Na druhou stranu přizpůsobení DRS pouze mezi kontrolní skupiny může vést k přeučení, které vede k přecenění rizik onemocnění u skupiny pacientů s vysokým rizikem a podcenění rizik onemocnění u skupiny pacientů s nízkým rizikem. Takové přeučení může vést k zjevnému efektu léčebné různorodosti přes rozdělení rizik onemocnění a potenciálního bias celkových odhadů efektů.

K obejití těchto problémů Hansen i Glynn a kol. [17, 19] navrhli použití kontrol z období před aktuální studií, která byla použita pro přizpůsobení DRS modelu. Glynn a kol. [19] navrhli, že odhadnutí DRS modelu s historickými daty může být výhodné zejména ve farmako-epidemiologických studiích, které používají rozsáhlé zdravotnické

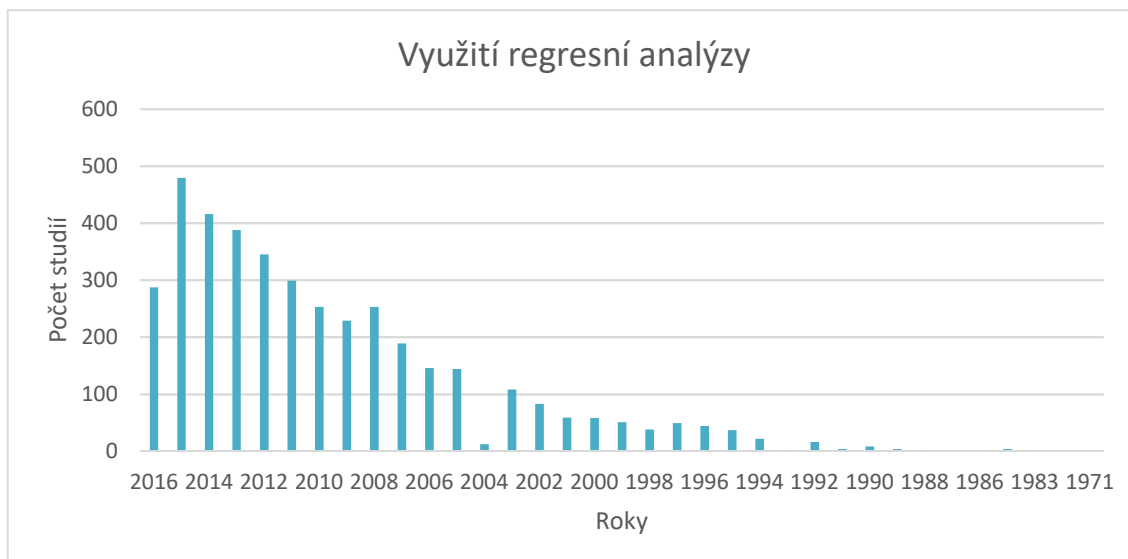
databáze k zhodnocení nově zveřejněné léčby nebo vyvíjejících se léků. Modelování DRS s historickými daty se může vyhnout problémům s odhadem stejných vzorků, ale může také vést k přizpůsobení rizik modelů, které nejsou zobecnitelné pro celou populaci. Tato strategie předpokládá, že efekty rizikových faktorů na výstupy pozorování jednotlivců a programovací pokyny se nemění v čase. Porušení těchto předpokladů může vést k nepřesným odhadům rizik onemocnění, pokud jsou aplikována na celou kohortu. [16]

## 1.9 Další metody používané k vytváření vyvážených patientských souborů

Jedna z prvních metod, která se používala pro úpravu zavádějících faktorů a vytváření vyvážených patientských souborů byla regresní analýza. V poslední době se však více zaměřuje na propensity score. V následujících 2 grafem je shrnuto využití Propensity score a regresní analýzy v současné literatuře. Počet studií byl vyhledán na pubmed.com. Jako klíčová slova bylo použito „propensity score“ a „Regression models“ v názvu nebo abstraktu. Počet studií propensity score bylo 7043, počet studií využívajících regresní analýzu bylo 4034.



**Obrázek 4:** Graf využití propensity score [zdroj: vlastní]



**Obrázek 5:** Graf využití regresní analýzy [zdroj: vlastní]

### 1.9.1 Propensity skóre

Propensity score poprvé zavedl Rosenbaum a Rubin [21] roku 1983 a je definováno jako „*podmíněná pravděpodobnost zařazení do určité léčby na daném vektoru pozorovaných proměnných*“. Jinými slovy lze říct, že propensity score je pravděpodobnost zařazení pacienta do určité expozice na základě pozorovaných proměnných.

Hlavním cílem použití analýzy pomocí propensity score je identifikovat pacienty se stejnou pravděpodobností obdržet léčbu. V první řadě je třeba určit, které proměnné jsou klinicky významné a je důležité je zahrnout do výpočtu. Následně je stanovena hodnota propensity score. V praxi se nejčastěji stanovuje pomocí logistické regrese. Regresní modely hledají vztah mezi závislou proměnnou a skupinou nezávislých proměnných. Logistická regrese odhaduje pravděpodobnost závislé proměnné (nějakého jevu) na základě nezávisle proměnných (určitých známých skutečností), které mohou ovlivnit výskyt daného jevu. [21]

Hlavní výhodou propensity score je, že jsou všechny vstupní proměnné shrnuty do jednoho čísla, podle kterého mohou být soubory jednoduše porovnávány. Jsou tak odstraněny odlišné charakteristiky jednotlivých členů souborů, které způsobují zkreslení. [22]. Nevýhodou použití propensity score je, že není ke všem pacientům v léčené skupině vždy nalezen odpovídající pacient z kontrolní skupiny, to způsobuje zmenšení souboru. [23] Na rozdíl od DRS přesné modelování propensity score pro nový lék nebo léčbu může být obtížné, pokud je exponovaný soubor příliš malý nebo faktory ovlivňující léčbu se mění příliš rychle. [16]

Propensity score použil například Ishishara a kol. [24] ve studii **Oncological benefit of lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer treated without preoperative chemoradiotherapy: a multicenter retrospective study using propensity score analysis**. Tato studie se zabývala problematikou lymfatických uzlin při kolorektálním karcinomu. 96 % z 1238 pacientů bylo léčeno bez předoperační chemoterapie. Propensity score bylo použito pro vyvážení jednotlivých souborů.

Tu a kol. [25] použil propensity score ve své studii **Alcohol-related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: A nationwide population-based cohort study**, kde se zabýval příjmem alkoholu, který vede k hyperurikémii (zvýšená hladina kyseliny močové v krvi), což může způsobit DNU. V záznamech Taiwan National Health Insurance Research Database bylo identifikováno 11 675 případů nemocí související s alkoholem. Kontrolní skupinu tvořilo 23 350 případů bez nemoci související s alkoholem. Propensity score bylo opět použito pro vyvážení jednotlivých souborů.

## 1.9.2 Regresní analýzy

Regresní analýza se zabývá jednostrannými závislostmi. Jedná se o situaci, kdy proti sobě stojí vysvětlující (nezávisle) proměnná v úloze „příčin“ a vysvětlovaná (závisle) proměnná v úloze „následků“. Dává odpovědi na otázky typu: jaký vztah existuje mezi proměnnými X a Y (lineární, kvadratický atd.), lze proměnnou Y odhadnout pomocí proměnné X a s jakou chybou? [26]

Statistická analýza má v těchto souvislostech následující cíle: [26]

- poskytnout číselné míry vztahu dvou proměnných podobným způsobem, jako průměr a směrodatná odchylka popisující chování jedné proměnné,
- najít vzorce pro optimální predikci proměnné, kterou považujeme za závisle proměnnou,
- ohodnotit chybu predikce,
- ověřovat různé hypotézy o zkoumaném vztahu.

Regresní analýzy se dále dělí na: [26, 21]

- jednoduchá lineární regrese – zkoumání vztahu dvou náhodných veličin X a Y,
- nelineární regresní modely – pokud vztah mezi X a Y nelze popsat přímkou,
- logistická regrese – pokud vysvětlovaná proměnná není spojitá,
- vícenásobná regrese – vliv více proměnných na jednu proměnnou

- mnohonásobná regrese – při působení mnoha různých faktorů, kdy je jedna závisle proměnná a několik nezávisle proměnných.

Při hledání vhodného typu regresní funkce se opíráme hlavně o matematicko-statistická kritéria (míry těsnosti, směrodatné chyby regresních koeficientů, různé testy apod.), která nám zpravidla z velkého okruhu různých typů regresních funkcí umožní vybrat tu nejvhodnější. Velmi často se při hledání vhodného typu funkce postupuje tak, že se analyzuje zvláště závislost mezi závisle proměnnou  $Y$  a jednotlivými vysvětlujícími proměnnými  $X_1, X_2, \dots, X_k$  a výslednou regresní funkci pak konstruuje jako součet jednoduchých regresních funkcí. Vícenásobné funkce mohou být stanoveny buď jako lineární nebo jako nelineární. [26]

Podle Cepeda [27] je logistická regrese běžně používanou metodou pro kontrolu nerovnováhy mezi skupinami. Její hlavní výhodou je možnost ovládat mnoho proměnných současně. Problém nastává, pokud je do modelu zahrnuto příliš mnoho proměnných. Odhad z takového modelu pak může být nesprávný.

Borzi a kol. [28] použil mnohonásobnou logistickou regresy ve studii **Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study**. Cílem studie bylo zhodnotit incidenci hypoglykemie a přidanych rizik u pacientů s onemocněním diabetem mellitus 2. typu přijatých do IMU. Logistická regrese byla použita pro souvislost mezi výskytem hypoglykemie a rizikovými faktory.

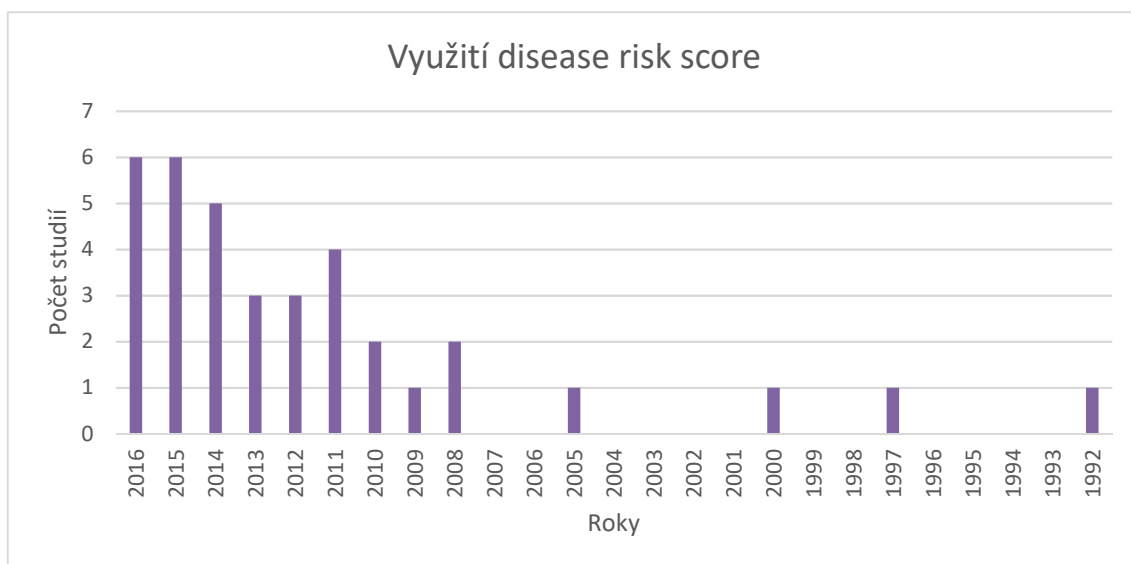
Wang a kol. [29] ve studii **The Association between Timing of Tracheal Intubation and Outcomes of Adult In-Hospital Cardiac Arrest: A Retrospective Cohort Study** použil mnohonásobnou regresní analýzu pro vyhodnocení asociace mezi nezávislými proměnnými a výsledky. Jedná se o retrospektivní observační studii hodnotící ideální načasování tracheální intubace u pacientů se srdeční zástavou.

## 1.10 Analýza využívání DRS

Kapitola analýza současného stavu popisuje využívání disease risk score ve světě a v České republice. Studie byly vyhledávány v databázi Pubmed.com. Klíčová slova při vyhledávání byla „disease risk score“ nebo „infection risk score“ hledaná v názvu a abstraktu, přičemž byly vyřazeny studie obsahující slovo Cardiovascular a Framingham. Studie obsahující spojení Cardiovascular disease risk score nebo Framingham disease risk score, hodnotí přímo riziko kardiovaskulárním onemocnění, k analýze dat ale většinou používají regresní analýzy, místo metody DRS.

Po zadání výše popsaných kritérií bylo nalezeno 36 studií, jejichž rozložení v letech je znázorněno na obrázku číslo 6. Všechny studie byly vypracovány v zahraničí. Nebyla nalezena ani jedna studie provedená v České republice.

Při porovnání jednotlivých metod (disease risk score, propensity score a regresní analýzy) se nejčastěji pro úpravu zavádějících faktorů používá propensity score. Podle Wyse [16] ale užití propensity score není vhodné pro zkoumání nové léčby (léku), pokud je soubor užívající novou léčbu (lék) malý, nebo pokud se faktory ovlivňující léčbu mění velmi rychle. Podle Wyse [16] je právě pro tyto případy vhodné použít disease risk score.



**Obrázek 6:** Graf využití disease risk score [vlastní zdroj]

**Tabulka 1:** Vybrané studie využívající disease risk skóre k úpravě zavádějících faktorů

Název	Soubor pacientů	Použitá metoda	Výsledky	Výstup
<b>Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys [30]</b>	26 091 pacientů 93,2 % bílé populace 2,1 % černé populace	DRS pro kontrolu zavádějících faktorů	Výskyt psychózy u bílých pacientů byl 5,2 na 1 000 osob  Výskyt psychózy u černých obyvatel byl 14,5 na 1 000 obyvatel	U černých obyvatel je větší výskyt psychózy
<b>Detection of Tuberculosis in HIV-Infected and – Uninfected African Adults Using Whole Blood RNA Expression Signatures: A Case-Control Study [31]</b>	300 z Jižní Ameriky, z toho 157 HIV pozitivních a 143 HIV negativních  236 z Malawi, z toho 116 HIV pozitivní a 120 HIV negativní	DRS jako nástroj pro testování TBC náhradou za RNA vyšetření, které je finančně a vědomostně náročné	<b>DRS v testovací skupině</b> TB od LTBI (senzitivita 95 %, 95 % CI [87 až 100]; specifická 90 %, 95 % CI [80 až 97])  TB od OD (sensitivita 93 %, 95 % CI [83-100], specifická 88 %, 95 % CI [74-97]).  <b>V kontrolní skupině</b> LTBI jedinců (citlivost 95 %, 95 % CI [85-100], specifická 94 %, 95 % CI [84-100])  OD pacientů (citlivost 100 %, 95 % CI [100-100], specifická 96 %, 95 % CI [93-100]).	DRS je možno použít pro vyšetření aktivní TBC.

<p><b>Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high – versus lower-risk rheumatoid arthritis patients. [32]</b></p>	<p>11 657 pacientů s revmatoidní artritidou</p>	<p>DRS bylo použito pro úpravu zavádějících faktorů – věku, demografie, typu pojištění, dávek glukokortikoidů a doprovodných onemocnění</p>	<p>Zvýšené riziko bylo pozorováno u 14,2 na 100 osob starších 65 let a 4,8 na 100 osob mladších 65 let. Nejvyšší riziko bylo pozorováno u pacientů léčených Infliximabem.</p>	<p>U pacientů léčených Infliximabinem, Etanerceptinem a Adalimumabinem bylo pozorováno zvýšené riziko závažných infekcí</p>
<p><b>Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic (k dispozici pouze abstrakt) [33]</b></p>	<p>78 553 pac. užívajících Saxagliptin 298 124 pac. užívajících Sitagliptin  Kontrolní léky – pioglitazone, sulfonyleureas, insulin</p>	<p>DRS – stratifikační analýza  DRS – stratifikační poměr rizika</p>	<p><b>Stratifikační analýza –</b>  0.83 (CI, 0.70 na 0.99) pro saxagliptin vs. sitagliptin; 0.63 (CI, 0.47 na 0.85) pro saxagliptin vs. Pioglitazone; 0.69 (CI, 0.54 na 0.87) pro saxagliptin vs. Sulfonyleureas; 0.61 (CI, 0.50 na 0.73) pro saxagliptin vs. insulin  <b>Stratifikační poměr rizika –</b>  0.74 (CI, 0.64 to 0.85) for sitagliptin versus pioglitazone, 0.86 (CI, 0.77 to 0.95) for sitagliptin versus sulfonyleureas, and 0.71 (CI, 0.64 to 0.78) for sitagliptin versus insulin</p>	<p>Riziko užívání Saxagliptinu a Sitagliptinu je stejné jako u ostatních kontrolních léků</p>



## 1.11 Shrnutí studií

Studie Qassem [30] **Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys** si klade 3 následující cíle. Určit výskyt psychózy u černé populace ve velké Británii v porovnání s bílou rasou. Kontrolu zavádějících faktorů, zejména věk, společenskou třídu a postavení v zaměstnání. Odhadnout dopad střídání v poměru lidí z černé populace na výskytu psychózy. Tato studie hodnotí data získaná z menších výzkumů probíhajících v letech 1997, 2000 a 2007. Sloučením dat byl získán vzorek 26 000 černých jedinců. Věkový rozsah byl 16-64 v roce 1993, 16-74 v roce 2000 a 16 a více v roce 2007. Z dotazníků byl podle etnického původu soubor rozdělen na 93,2 % bílé populace, 2,1 % černé populace a 4 % smíšené populace. U 0,7 % účastníků chyběla informace o etnickém původu. Sociální třídy byly rozděleny do 3 skupin: společenská třída I a II, společenská třída III a společenská třída IV a V. Podle zaměstnanosti byl soubor rozdělen do zaměstnaný, nezaměstnaný a ekonomicky neaktivní. Nezaměstnanost byla 2x vyšší u černé etnické menšiny, ekonomicky neaktivní se nelišili. Dále byli respondenti dotazováni na konzumaci drog, jako marihuany, kokainu, amfetaminu, LSD, aj. Do analýzy byly zahrnuty osoby, které se v posledním roce setkali s jednou z následujících situací: v současné době na antipsychotické léčbě; pobyt v nemocnici nebo ve specializovaných oddělení kvůli problémům s duševním zdravím v posledních 3 měsících; kladná odpověď na sluchovou halucinaci. Pro účely analýzy se předpokládá, že pokud účastníci nesplňující některou z těchto podmínek, nemají psychózu. Vzhledem k tomu, že je ve studii použito poměrně mnoho zavádějících faktorů a malé množství osob černé menšiny, bylo pro kontrolu těchto zavádějících faktorů použito Disease risk score.

Kaforoua a kol. [31] vypracovali studii **Detection of Tuberculosis in HIV-Infected and – Uninfected African Adults Using Whole Blood RNA Expression Signatures: A Case-Control Study**. Tato studie se zabývá výskytem aktivní TBC (tuberkulózy) v zemích jižní Afriky. Aktivní TBC je těžko diagnostikovatelná, zejména u osob HIV pozitivních. Do studie bylo přijato 300 pacientů z Jižní Afriky a 236 pacientů z Malawi. Obě skupiny byly rozděleny na HIV pozitivní a HIV negativní pacienty a každá skupina se dále dělila na pac. s TBC, latentní TBC (LTBI) a TBC spojenou s jiným onemocněním (OD). Členové jednotlivých skupin pak byly pomocí randomizace rozděleny do kontrolní skupiny (80 %) a testovací skupiny (20 %). DRS bylo použito pro přepis RNA transkripce. Pro každého jednotlivce bylo počítáno DRS skóre, s použitím minimální transkripce vybrané sady pro TBC proti latentní TBC a TBC proti TBC s ostatním onemocněním. Skóre je odvozeno pomocí sčítání celkové intenzity ve více regulované transkripci a odčítání celkové intenzity v méně regulované transkripci. Práh pro klasifikaci byl vypočítán jako vážený průměr z DRS v každé třídě (skupině pacientů) s váhami určenými jako obrácený standard odchylky skóre v každé třídě. Informace, kterou DRS požaduje pro klasifikaci, může být odvozena ze samotného datasetu, který

dovoluje nezaujatou aplikaci použitím vyjádření dat získaných použitím dalších seskupení platformy nebo neseskupených technologií. Sensitivita a specificita skóre DRS byla vyhodnocena na testovací skupině a validního datasetu. Z Výsledků vyplývá, že DRS, jak bylo použito v této studii, může sloužit pro testování TBC.

Curtis [32] ve své studii **Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high – versus lower-risk rheumatoid arthritis patients: A Case-Control Study** posuzuje, jestli se u pacientů léčených pro revmatoidní artritidu anti-tumor nekrotizujícím faktorem (anti-TNF) liší výskyt závažných infekcí než u pacientů léčených jinou metodou. DRS bylo vytvořeno na základě věku, demografie, typu pojištění, dávek glukokortikoidů a doprovodných onemocnění. Následně bylo DRS použito pro nové uživatele Infliximabu, Etanerceptu a Adalimumabu a porovnáno pozorované jednoleté riziko onemocnění mezi sebou navzájem. Poté bylo DRS odhadnuto pro soubor neexponovaný anti-TNF. Zvýšené riziko bylo pozorováno u 14,2 na 100 osob starších 65 let a 4,8 na 100 osob mladších 65 let. Nejvyšší riziko bylo pozorováno u pacientů léčených Infliximabem.

## 2 Metody

V následující kapitola jsou popsány metody, které jsou použity při zpracování praktické části diplomové práce.

### 2.1 Sběr dat

V praktické části diplomové práce jsou zpracována retrospektivní data získaná ve spolupráci s Mgr. Veronikou Bulkovou Ph. D., která příslušná data (klinická i nákladová) sbírala pro potřeby zpracování své disertační práce. [43]

U jednotlivých pacientů byla zpracována anonymizovaná klinická data jako: věk, pohlaví, typ zaměstnání (pracující, důchodce, invalidní důchodce), typ fibrilace síní (paroxysmální, permanentní), doba trvání onemocnění, antikoagulační léčba, přidružené nemoci (hypertenze, ischemická choroba srdeční, diabetes mellitus, cévní mozková příhoda, palpitace, dušnost, nevykonnost, únava, bolesti na hrudi).

Za zavádějící (zkreslující faktory) byl vybrán věk, pohlaví, hypertenze, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční. Jako outcomes byl zvolen rytmus na konci sledování. Rytmus na konci sledování, pohlaví, hypertenze, diabetes mellitus a ischemická choroba srdeční jsou binární data (nabývají hodnoty 1 nebo 0), věk je číselná hodnota.

Na získaná data byla aplikována metoda DRS – metoda logistické regrese. Nákladová analýza byla nejprve provedena při použití původních dat, poté byla provedena znovu po úpravě dat metodou DRS. Jednotlivé výsledky byly vzájemně porovnány.

K řešení regresní analýzy jsou využity dostupné statistické nástroje.

### 2.2 Logistická regrese

Regresní metody se řadí mezi nejčastěji využívané postupy k analýze dat. Cílem regresních analýz je nalézt co nejmenší, nejúspěšnější a zároveň smysluplný model, který popisuje vztah mezi závislou (jinak také vysvětlovanou nebo predikovanou) proměnnou a skupinou nezávislých proměnných (vysvětlujících, predikujících). Logistickou regresí volíme v případě, že vysvětlovaná proměnná není spojitá.

I když byla logistická regrese původně vyvinuta pro situace, kdy je vysvětlovaná proměnná binární (nabývá pouze dvou hodnot), existují dnes již metody a programy, které si poradí i s případy, kdy kategorizovaná závislá proměnná binární není.

Vysvětlující proměnné se mohou ve všech případech vyskytovat jako kategorizované (faktory – vyžadují speciální zacházení, kategorizované kovariáty), tak spojitě (kovariáty).

Binární závislá proměnná znamená, že proměnná  $Y$  nabývá hodnot 0 nebo 1 (1 v případě, že daný jev nastal, 0 v případě, že daný jen nenastal). [21]

Matematické vyjádření logistické regrese v momentě, kdy je dána jedna vysvětlující proměnná je popsána v následujícím vzorci:

$$E(Y|x) = \pi(x) = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 x}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 x}} \quad (2.1)$$

kde  $\pi(Y|x) = E(Y|x) = P(Y = 1|x)$  značí pravděpodobnost, že vysvětlovaná proměnná  $Y$  dosáhne hodnoty 1 při dané hodnotě vysvětlující proměnné  $x$ . Proměnná nabývá hodnot v intervalu mezi 0 a 1 a je tedy vhodná pro modelování pravděpodobnosti.

Za účelem linearizace modelu logistické regrese se provádí následující tzv. logit transformace:

$$g(x) = \log \left[ \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right] = \beta_0 + \beta_1 x \quad (2.2)$$

kde  $\log(z)$  značí přirozený logaritmus argumentu  $z$ . Je tedy vidět, že proměnná  $g(x)$  může nabývat hodnot mezi  $-\infty$  a  $+\infty$  v závislosti na konkrétních hodnotách proměnné  $x$ .

Podíl  $\left[ \frac{\pi(x)}{1 - \pi(x)} \right]$  se nazývá šance. Dalo by se tedy říct, že šance je určitým vyjádřením pravděpodobnosti, která udává podíl pravděpodobnosti úspěchu k pravděpodobnosti neúspěchu. Výraz je tedy logaritmem šance, označovaný jako logit. [21, 42]

## 2.3 Výpočet disease risk score

### 2.3.1 Výpočet Disease Risk Score

Vzhledem k tomu, že disease risk score odhaduje pravděpodobnost výskytu při absenci vystavení, je navrhována následující metoda pro výpočet tohoto skóre. Za prvé, je vybrán vhodný model spojující kovariáty na výstupu (např. logistická regrese pro dvojitý výstup s fixní odezvou). Kovariáty jsou typicky rozděleny na základě a priori získaných klinických znalostí jejich očekávané asociace s expozicí a výstupem. To je potom použito pro sestavení modelu v neexponované skupině, z které může být odhadnuta pravděpodobnost výskytu onemocnění. Tato odhadnutá pravděpodobnost, počítána pro každého člena kohorty pod odhadem z neexponovaných, je odhadnuté disease risk score. [34]

### 2.3.2 Hodnocení Disease Risk Score

Disease risk score je často kategorizováno do skupin tak, že nejmenší skupina se skládá z pacientů bez rizikových faktorů a zbývající skupiny obsahující související percentily (například kvantily a decily) mezi pacienty s alespoň jedním rizikovým faktorem. Regresní modely jsou poté přizpůsobeny k tomuto kategorizovanému rizikovému skóre na výstupu se skupinou nejnižšího rizika jako referent. Poté jsou stanovena odds ratio (OR – poměr šancí) nebo hazard ratio (HR) nebo relativ risk (RR – relativní riziko) pro další kategorie, aby se zjistilo, jestli jsou dostupné. Pokud jsou některé sporné poté je DRS model přezkoumán, aby stanovil problém. V opačném případě je použit v regresní analýze. [34]

### 2.3.3 Použití Disease Risk Score

Disease risk score je preferováno pro studie zkoumající otázky zahrnutí mnohonásobných expozic a jednoho výstupu. Je to preferovaná shrnující metoda, pokud je expozice vzácná nebo se skládá z mnohonásobných úrovní a výstup je běžný. Také pokud je různorodý efekt léčby napříč několika medikacemi a komorbiditami. [34]

### 2.3.4 Modeling

Disease risk score může být zahrnuto jako kovariát v regresním modelu vztahující expozici k výstupu místo individuálních kovariátů užívaných k odhadu DRS. To bude značně redukovat stupeň volnosti v regresním modelu. DRS může být zadáno jako nepřetržitá proměnná, nicméně typicky jsou použity kvantily, protože v praktické aplikaci, DRS není často lineárně vztaženo k expozici nebo výstupu. U středně rizikové populace, kde jsou proměnné stanoveny při setkání s lékařskou péčí, podstatný zlomek populace nemusí mít žádné setkání s lékařskou péčí, a tedy budou mít stejně odhadnuté

rizikové skóre. Tato skupina může sloužit jako referenční, z které bude DRS odhadnuto. [34]

### 2.3.5 Stratifikace

Disease risk score může být také použito pro vrstevnatou analýzu. Jak již bylo zmíněno výše, DRS je často kategorizováno do skupin, ve kterých nejnižší skupina obsahuje kohortu členů v nejnižší rizikové vrstvě. A zbývající skupiny jsou odpovídající percentily mezi kohortou členů s nejméně jedním rizikovým faktorem. Každá vrstva obsahuje kohortu členů se stejným nebo podobným rizikem. Například nejnižší vrstva bude obsahovat kohortu členů s žádným rizikovým faktorem.

Běžná otázka ve farmako-epidemiologických studiích při řešení bezpečnosti léků je, jestli se riziko přiznaného léku liší podle pacientova základního rizika pro výstup studie. DRS poskytuje přirozenou cestu, která zkoumá tento typ efektu modifikace.

Výhodou stratifikace (vrstvení) je, že je zřejmé, že rovnováha kovariát získaných z použití DRS může být explicitně dokázána. Další výhodou je, že mnoho čtenářů zkoumající výsledky bude buď obeznámeny s technikou stratifikace nebo snadno pochopí postup a bude moci lépe interpretovat výsledky analýzy.

Nevýhoda stratifikace je taková, že aby byla zřejmá, vyžaduje mnoho tabulek, tím se stává nepraktická pro prezentaci. Dále zbytkové zavádějící faktory v jednotlivých vrstvách mohou způsobovat zkreslení.

### 2.3.6 Párování Disease Risk Scores

Párování neboli matching disease risk score je v současné literatuře velice málo popsaná problematika. Konkrétní řešení je tedy popsáno na studii Wysse a spol. Matching of disease risk score in comparative effectiveness research of new treatments.

Wysse simuloval kauzální scénář, který byl motivovaný empirickým příkladem porovnávající Dabigatran s Warfarinem v prevenci infarktu myokardu a smrtelnosti ze všech příčin mezi novými uživateli. Simuloval 100 základních kovariát. Jako ve většině farmakoepidemiologických studiích hlavní z těchto základních kovariát byly dichotomické. Simuloval dichotomickou léčbu a dichotomické výstupy podle rovnice (2.3) a (2.4):

$$\text{logit}(E[T|X_i]) = \alpha_0 + \alpha_1 X_1 + \dots + \alpha_{100} X_{100} \quad (2.3)$$

$$\text{logit}(E[Y|X_i, T]) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_{100} X_{100} + \beta_T T + \beta_{\text{int}} X_1 T \quad (2.4)$$

Wyss zvažoval scénáře, kde použil různé velikosti vzorků a sílu asociací mezi kovariátou léčby a kovariátou výstupu. Zvažovali také scénáře zahrnující heterogenitu léčebného efektu, protože v přítomnosti heterogenity může nekompletní párování způsobit odhad, který je jiný než průměrný léčebný efekt v plně léčené populaci. Pro všechny

scénáře, hodnota pro  $\alpha_0$  a  $\beta_0$  v rovnici (2.3) a (2.4) byla vybrána tak, že základní prevalence pro léčbu i výstup byla 30 %.

V prvním scénáři, zvažovali konstantní léčebný efekt ( $\beta_T = 0$  a  $\beta_{int} = 0$ ) a vybrané hodnoty pro koeficient  $\alpha_1$  až  $\alpha_{100}$  a  $\beta_1$  až  $\beta_{100}$  takové, že efekty na kovariátech léčby i výstupu byly slabé. Ve druhém a třetím scénáři, znovu zvažovali konstantní léčebný efekt, ale vybraná hodnota pro  $\alpha_1$  až  $\alpha_{100}$  a  $\beta_1$  až  $\beta_{100}$  umožňovala střední až silný efekt. Ve čtvrtém scénáři vybraná hodnota pro koeficient umožňovala střední efekt pro léčbu i výstup a také zahrnovala heterogenitu léčebného efektu.

Povolili, aby koeficienty byly jak pozitivní, tak negativní, aby odpovídaly praktickým podmínkám, kde základní kovariáty způsobují zkreslení v obou směrech (negativní i pozitivní). Pro každý z osmi scénářů zvažovali velikost vzorku 10 000 a 1 000.

Navrhli DRS v simulované historické kontrolní skupině a PS v původní simulované kohortě. Pro každý scénář historická kontrolní skupina se skládala z 10 000 jednotlivců, aby byla podobná původní kohortě bez léčby. Odhadli PS i DRS použitím logistické regrese, která obsahovala hlavní efekty pro všechny ze základních kovariátů  $X_1$  až  $X_{100}$ . Protože skutečný PS model rovnice (2.3) a skutečný DRS model (tj. výsledek modelu rovnice (2.4) s léčbou nastavenou na 0), byly simulovány jako funkce pouze hlavních efektů  $X_1$  až  $X_{100}$ , tato simulace porovnávala PS a DRS v situaci, kde oba sestrojené modely byly korektně specifikovány.

Implementovali odhadované PS a DRS použitím párování nejbližších sousedů 1:1 ve specifikované nejbližší možné vzdálenosti. Párování bylo provedeno bez nahrazování. Uvažovali 2 nejbližší možné vzdálenosti, nejdříve podle doporučení Rosenbaum a Rubina použili nejmenší možnou vzdálenost 0,25 standardní odchylky odpovídajících PS nebo DRS rozložení na logitové škále, poté opakovali analýzu použitím desetinásobného zmenšení nejmenší možné vzdálenosti na 0,025 standardní odchylky logit odpovídajících PS a DRS rozložení. Zvolili zahrnout velmi malou nejmenší možnou vzdálenost, aby pozorovali citlivost počtu jedinců spárovaných na PS versus DRS, když je nejmenší možná velikost znatelně zmenšená. Změřili výkonost DRS a PS párování spočítáním zkreslení střední kvadratické odchylky a přesnosti efektivních odhadů. Odchylka definovaná jako očekávaná hodnota rozdílu mezi efektivním odhadem a skutečným efektem, byla spočítána jako střední hodnota tohoto rozdílu přes všechny provedené simulace. Pro scénáře zahrnující heterogenitu léčebného efektu, skutečná hodnota průměrného léčebného efektu v léčených byla spočtena simulováním předpokládané odpovědi pod léčbou i kontrolou pro každého jedince v léčené skupině (potenciální výsledky). Tyto potenciální odpovědi byly poté použity pro spočítání skutečné hodnoty pro průměrný léčebný efekt v léčené populaci. Střední kvadratická odchylka byla spočítána jako střední hodnota zkreslení na druhou přes všechny provedené simulace.

K odhadnutí přesnosti jsme odhadli směrodatnou chybu použitím empirické standardní odchylky rozdělení odhadu léčeného efektu ze všech provedených simulací. [16]

### 2.3.7 Výpočet DRS v statistickém programu R

Pro výpočet a zpracování disease risk score je použit statistický software R x64 3.3.3, který slouží pro analýzu a grafické zpracování dat. Je použit rozšiřující balíček „matchIt“, který je potřeba do základního softwaru doinstalovat.

Nejprve je potřeba do softwaru nahrát příslušný dataset, který se skládá z proměnných ve sloupcích a subjektů studie v řádcích. Vzhled datasetu je znázorněn v následující tabulce.

**Tabulka 2:** Vzhled datasetu použitého v softwaru R [zdroj: vlastní]

Typ.lecby	Vek	Muz	Hypertenze	ICHS	DM	Rytmus
0	47	1	1	0	0	1
0	66	1	1	0	0	1
0	57	1	1	0	0	0
0	37	1	0	0	0	1
0	58	0	0	0	0	1
1	68	1	1	0	0	0
1	67	0	0	1	1	0
1	59	1	0	0	1	0
1	69	1	1	1	1	0
1	58	1	1	1	0	0

Nahrání se provede následujícím příkazem:

```
mydata <- read.csv("drs\\upravenadata2.csv", sep="\t"),
```

kde `mydata` je volitelné pojmenování datasetu, `"drs\\upravenadata2.csv"` je místo uložení datasetu a `sep="\t"` je způsob oddělení dat v tabulce, v tomto případě tabulátorem. Je doporučeno nahrávat data ve formátu `.csv`. Dále je potřeba specifikovat u proměnných muž, hypertenze, ICHS, DM a rytmus, že hodnota 0 a 1 nejsou číselné hodnoty, na kterých by se daly provádět matematické operace, ale kategorie. To se provede následujícími příkazy:

```
mydata$Muz <- factor(mydata$Muz)
mydata$Hypertenze <- factor(mydata$Hypertenze)
mydata$ICHS <- factor(mydata$ICHS)
mydata$DM <- factor(mydata$DM)
mydata$Rytmus <- factor(mydata$Rytmus)
```



### 2.3.7.1 Výpočet DRS

K výpočtu disease risk score je použita logistická regrese a následující příkaz:

```
mylogit <- glm(Rytmus ~ Vek + Muz + Hypertenze + ICHS + DM, data =  
mydata[mydata$Typ.lecby == 0,], family = "binomial")  
mydata$DRS <- predict(mylogit, newdata = mydata, type = "response")
```

kde `mylogit` je nové pojmenování dat, `glm` je funkce regrese, `binomial` znamená konkrétně logistickou regresi. Za závorku je potřeba napsat outcome (`Rytmus`), za vlnovku všechny proměnné (`Vek + Muz + Hypertenze + ICHS + DM` – přesně, jak jsou pojmenovány v datasetu). `Data = mydata` (`mydata` je libovolně zvolený název dat – viz výše) [`mydata$Typ.lecby == 0,`] udává, že je počítán pouze konvenční typ léčby, což je bráno jako kontrolní skupina. V této práci jsou navrženy dva modely. V prvním případě se počítá disease risk score v celém souboru, tzv. full-cohort DRS, pak se příkaz [`mydata$Typ.lecby == 0,`] nepoužívá. V druhém případě se DRS počítá pouze z kontrolní skupiny unexposed-only DRS, kdy je tento příkaz uplatněn. `mydata$DRS` je nové pojmenování datasetu, již s hodnotou DRS, kterou získáme pomocí funkce `predict`. V této chvíli je spočítána hodnota DRS pro každý subjekt studie. Zobrazit v softwaru R ji můžeme pomocí následujícího příkazu:

```
print(mydata)
```

**Tabulka 3:** Vzhled datasetu s DRS [zdroj: vlastní]

Typ.lecby	Vek	Muz	Hypertenze	ICHS	DM	Rytmus	DRS
0	47	1	1	0	0	1	0.140745903
0	66	1	1	0	0	1	0.492516061
0	57	1	1	0	0	0	0.294692179
0	37	1	0	0	0	1	0.101922236
0	58	0	0	0	0	1	0.480850429
1	68	1	1	0	0	0	0.539254827
1	67	0	0	1	1	0	0.634855495
1	59	1	0	0	1	0	0.577046983
1	69	1	1	1	1	0	0.509488530
1	58	1	1	1	0	0	0.194864782

### 2.3.7.2 Párování DRS

Pro párování je potřeba otevřít balíček `MatchIT`, pomocí příkazu:

```
library(MatchIt)
```

Pomocí následující příkazu se provede párování podle metody `nearest`, což je metoda nejbližších sousedů. `Caliper` je vzdálenost, v případě této práce byla zvolena hodnota

0,025 standardní odchylky podle doporučení Wisse – viz metody párování DRS. Párování je provedeno přiřazením hodnoty DRS z konvenční skupiny (typ léčby) s hodnotou DRS v ablační skupině (typ léčby), podle výše uvedených pravidel. Nově vzniklý dataset je pojmenován `m.out`. Příkazem `print(m.out)` je možné si v softwaru R vypsát souhrnné informace o počtu spárovaných a vyřazených subjektů.

```
m.out <- matchit(Typ.lecby ~ DRS, data = mydata, method = "nearest",
caliper = 0.025)
m.data <- match.data(m.out)
print(m.out)
```

Následující příkazy seřadí výsledky párování do tabulky podle (distance) vzdálenosti. Poslední příkaz vypíše tabulku v softwaru R, ukázka tabulky je vzhledem k rozsahu umístěna v Příloze A. Hlavička tabulky je pro přehlednost upravena tak, že pro konvenční léčbu je za každý popis sloupečku přidáno označení 0, pro ablační léčbu je přidáno označení 1.

```
m.matrix <- m.out$match.matrix
control.data <- mydata[m.matrix,]
control.data$Radek <- as.vector(m.matrix)
treatment.data <- mydata[row.names(m.matrix),]
treatment.data$Radek <- row.names(m.matrix)
colnames(control.data) <- paste(colnames(control.data), "0", sep = "")
colnames(treatment.data) <- paste(colnames(treatment.data),
"1", sep = "")
result <- cbind(control.data, treatment.data)

result$DRS.delta <- abs(result$DRS0 - result$DRS1)
result$distance0 <- m.data[m.matrix, "distance"]
result$distance1 <- m.data[row.names(m.matrix), "distance"]
result$distance.delta <- abs(result$distance0 - result$distance1)
result <- result[with(result, order(distance.delta)),]

result <- result[!is.na(result$Typ.lecby0),]

print(result)
```

Z dat je možné dále vytvářet grafy, nebo dále zpracovávat. [40, 41]

### 2.3.7.3 Shrnutí příkazů v softwaru R

Úprava příkazů se doporučuje provádět v textovém editoru a vyvolávat změny pomocí příkazu `source("C:\\Users\\Soňa\\Documents\\drs\\drs2.r")`. Do závorky za `source` je potřeba napsat „cestu“ vedoucí k souboru. V tomto případě disk C -> Soňa -> Dokumenty -> DRS -> drs2.r. Export dat ze softwaru R do souboru .csv se provádí pomocí příkazu `write.table(result, "vysledkyDRSparovani.csv", sep = ";", row.names = FALSE)`.

Kompletní výčet příkazů je vypsán níže.

```
mydata <- read.csv("drs\\upravenadata2.csv", sep="\t")
mydata$Muz <- factor(mydata$Muz)
mydata$Hypertenze <- factor(mydata$Hypertenze)
mydata$ICHS <- factor(mydata$ICHS)
mydata$DM <- factor(mydata$DM)
mydata$Rytmus <- factor(mydata$Rytmus)

# DRS
mylogit <- glm(Rytmus ~ Vek + Muz + Hypertenze + ICHS + DM, data =
mydata[mydata$Typ.lecby == 0,], family = "binomial")
print(summary(mylogit))
mydata$DRS <- predict(mylogit, newdata = mydata, type = "response")
# parovani
library(MatchIt)
m.out <- matchit(Typ.lecby ~ DRS, data = mydata, method = "nearest",
caliper = 0.025)
m.data <- match.data(m.out)
print(m.out)

# tabulka paru, serazena podle distance
m.matrix <- m.out$match.matrix
control.data <- mydata[m.matrix,]
control.data$Radek <- as.vector(m.matrix)
treatment.data <- mydata[row.names(m.matrix),]
treatment.data$Radek <- row.names(m.matrix)
colnames(control.data) <- paste(colnames(control.data), "0",
sep = "")
colnames(treatment.data) <- paste(colnames(treatment.data), "1",
sep = "")
result <- cbind(control.data, treatment.data)

result$DRS.delta <- abs(result$DRS0 - result$DRS1)
```

```

result$distance0 <- m.data[m.matrix,"distance"]
result$distance1 <- m.data[row.names(m.matrix),"distance"]
result$distance.delta <- abs(result$distance0 - result$distance1)
result <- result[with(result, order(distance.delta)),]

result <- result[!is.na(result$Typ.lecby0),]

print(result)

```

#### 2.3.7.4 Výpočet p-hodnoty

Testování statistické významnosti je prováděno vždy kvůli možnosti zobecnění z náhodného výběru na celou populaci. Statistická významnost neznamená existenci příčinného vztahu (dosažení malé výsledné p-hodnoty) ve sledované náhodné veličině (např. efektu léčby), pouze ukazuje, že pozorovaný rozdíl není ve smyslu stanovené hypotézy náhodný.

P-hodnota neboli statistická významnost je definována jako nejmenší hladina významnosti testu, při níž na daných datech ještě zamítáme nulovou hypotézu. Čím nižší je p-hodnota testu, tím menší je pravděpodobnost, že nulová hypotéza platí.

Výpočet se p-hodnoty v R softwaru se provádí v balíčku R Commander následujícím způsobem:

```
library(Rcmdr)
```

Pokud je proměnná binární (0 nebo 1) používá se pro výpočet p-hodnoty two-sample proportions test. Nejprve je ale třeba převést binární proměnné na faktory. To se provede následujícím způsobem: data → manage variables in active data set → convert numeric variables to factor.

Pro proměnné s nominální hodnotou se využívá two-sample Wilcoxon test pokud není normální rozložení a independent sample t-test pokud je normální rozdělení. Normalita se zjistí pomocí testu Shapiro testu normality.

## 2.4 Hodnocení nákladové efektivity

HTA poskytuje kvalifikované informace o klinické účinnosti, cenové efektivitě a širším dopadu zdravotnických technologií především pro pracovníky s rozhodovací pravomocí.

Cílem nákladového hodnocení je číselné vyjádření, která technologie je z hlediska nákladů a klinického efektu nejvýhodnější. Při měření přínosů a kvality mluvíme o výstupech (outputs), nebo efektech (effects). Zatímco náklady měříme vždy v peněžních jednotkách, jednotlivé efekty u nákladových analýz se liší jednotkami.

Jednotlivé nákladové analýzy dělíme na:

- analýzu minimalizace nákladů – Cost-minimization analysis CMA,
- analýzu nákladů a přínosů – Cost-benefit analysis CBA,
- analýzu nákladové efektivity – Cost-effectiveness analysis CEA,
- analýzu užitečnosti nákladů – Cost-utility analysis CUA,
- analýza nákladů na onemocnění – Cost-of-illness (COI),
- analýza nákladů a důsledků – Cost-consequence analysis (CCA),
- analýza dopadů na rozpočet – Budget-impact analysis (BIA). [5, 35]

### 2.4.1 Uvažované náklady

HTA se také zabývá identifikací a kvantifikací nákladů. Náklady ve zdravotnictví jsou definovány jako spotřeba zdrojů při produkovaní zdravotnických služeb v peněžním vyjádření. Náklady jsou rozděleny na:

- fixní náklady – náklady, které se nemění s množstvím produkované péče,
- variabilní náklady – náklady, které se mění s množstvím produkované péče,
- marginální náklady – náklady na dodatečnou diagnostickou nebo terapeutickou péči.

Pro potřeby ekonomického hodnocení náklady dělíme na:

- přímé – náklady, které představují veškeré zdroje spotřebované pro poskytování zdravotní péče,
- nepřímé – náklady, které souvisejí se ztrátou produktivity pacienta z důvodu morbidit či mortality (např. absence v zaměstnání, invalidita, předčasné úmrtí),
- nevyčíslitelné náklady – náklady spojené s bolestí, utrpením nebo strádáním [38].

## 2.4.2 Analýza nákladové efektivity – CEA

Analýza nákladové efektivity (anglicky cost effectiveness analysis) spočívá ve výpočtu nákladů, tedy ceny, k efektu. V čitateli jsou náklady, ve jmenovateli efekt. Je to metoda porovnávající dvou nebo více alternativních programů měřením vynaložených nákladů a vyvolaných důsledků.

Ukazatelem CEA je kritérium efektivity, které můžeme sledovat buď pomocí nákladů na jednotku výstupu (nákladová efektivnost) nebo pomocí efektivity na peněžní jednotku nákladů (kde efektivnost je převrácená hodnota nákladů).

$$CEA = \frac{C_A}{E_A} < \frac{C_B}{E_B} \quad (2.5)$$

kde  $C_A$  je současná hodnota nákladů programu A,  $C_B$  je současná hodnota nákladů programu B,  $E_A$  je naturální efekt výdajového programu A a  $E_B$  je naturální efekt výdajového programu B.

Rozhodování při zavádění nového léku, metody nebo technologie je velmi složité a většinou nelze jednoznačně na první pohled určit, která z nich je efektivnější. Nejčastěji se v praxi setkáváme se situací, kdy je nový lék, metoda nebo technologie klinicky výhodnější, avšak její náklady ty současné převyšují. Objasnit výhodnost či nevýhodnost pak pomáhá řešit koeficient ICER (incremental costeffectiveness ratio), který je definován jako poměr rozdílu nákladů daných léčebných intervencí a rozdílu jejich klinických efektů. Následující vzorec tedy vyjadřuje výši nákladů na jednotku efektu navíc.

$$ICER = \frac{\Delta C}{\Delta E} = \frac{C_2 - C_1}{E_2 - E_1} \quad (2.6)$$

kde  $C_1$  jsou náklady na stávající technologii,  $C_2$  náklady na novou technologii,  $E_1$  klinický efekt stávající technologie a  $E_2$  klinický efekt nové technologie.

## 2.4.3 Senzitivní analýza

Senzitivní analýza nebo analýza citlivosti je nezbytnou součástí nákladového hodnocení zdravotnických technologií. Každý odhad nákladů i klinických účinků je prováděn s určitou nejistotou. Výpočet 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 [39].

#### **2.4.4 Perspektiva hodnocení**

V každé HTA studii je nutné uvést, z jaké perspektivy je studie prováděna, tedy z jakého pohledu jsou posuzovány náklady a účinky. Může to být například z pohledu plátce zdravotní péče (zdravotní pojišťovny), poskytovatele péče (nemocnice), pacienta nebo jeho rodiny, státního rozpočtu, nebo celé společnosti. Nejrozsáhlejší pohled poskytuje perspektiva celospolečenská, nejčastěji se však studie posuzují z pohledu plátce zdravotní péče. Tato diplomová práce bude rovněž hodnotit perspektivu z pohledu plátce zdravotní péče. [36]

### 3 Výsledky

V následující kapitole jsou popsány výsledky výpočtu DRS skóre jak metodou unexposed-only disease risk score, tak metodou full-cohort disease score. Je zhodnocen vliv na vyváženost souboru. Dále jsou uvedeny výsledky výpočtu nákladové analýzy v původním souboru a souborech upravených oběma metodami.

#### 3.1 Výsledky DRS

Původní data obsahovala celkem 615 subjektů, z toho 228 bylo léčeno konvenční metodou a 387 ablační metodou. V souboru léčených konvenční metodou bylo zahrnuto 155 mužů (68 %), 73 žen (32 %), průměrný věk byl 66 let, hypertenzí trpělo 150 subjektů (66 %), ischemickou chorobou srdeční trpělo 56 subjektů (25 %) a onemocněním diabetes mellitus trpělo 61 subjektů (27 %). V souboru léčených ablační metodou bylo 274 mužů (71 %), 108 žen (29 %), průměrný věk byl 58 let, hypertenzí trpělo 234 subjektů (60 %), ischemickou chorobou srdeční 176 subjektů (45 %) a onemocněním diabetes mellitus trpělo 53 subjektů (14 %).

**Tabulka 4:** Shrnutí původního souboru pacientů [zdroj: vlastní]

	Konvenční typ léčby		Ablační typ léčby	
	Počet	Procenta	Počet	Procenta
Průměrný věk	66 let		58 let	
Pohlaví muži	155	68	274	71
Pohlaví ženy	73	32	108	29
Hypertenze	150	66	234	60
ICHS	56	25	176	45
DM	61	27	53	14
<b>Celkový počet</b>	<b>228</b>		<b>387</b>	

Po aplikaci metody unexposed-only DRS na původní data došlo k nespárování 37 subjektů v konvenční léčbě a 196 subjektů v ablační léčbě. Výsledný soubor po párování obsahoval 191 subjektů ve skupině konvenční i ablační léčby. Průměrný věk v konvenčním typu léčby zůstal po párování 66 let, v ablačním typu léčby se po párování změnil z 58 na 59 let. Počet mužů se v konvenčním typu léčby změnil ze 155 na 132 (69 %) subjektů, v ablačním typu léčby z 274 na 136 (71 %) subjektů. Počet subjektů trpících hypertenzí se po párování v konvenčním typu léčby změnil ze 150 na 125 (65 %), v ablačním typu léčby z 234 na 72 (48 %) subjektů. Ischemickou chorobou srdeční po párování trpělo v konvenční skupině 49 (26 %) a v ablační skupině 72 (38 %) subjektů. Subjektů trpících onemocněním diabetes mellitus po párování bylo 49 (26 %) v konvenčním typu léčby a 27 (14 %) v ablačním typu léčby.



Po aplikaci metody full-cohort DRS na původní data došlo k vytvoření 150 párů subjektů. Ze skupiny konvenční léčby fibrilace síní se nespárovalo 78 subjektů, ze skupiny ablační léčby fibrilace síní se nespárovalo 237 subjektů. V konvenčním typu léčby se průměrný věk změnil ze 66 let na 62, počet mužů klesl ze 155 na 114 (76 %), počet subjektů trpících hypertenzí se ze 150 změnil na 94 (63 %), z původních 56 subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční po párování zůstalo 33 (22 %). Diabetem mellitus původně trpělo 61 subjektů, po párování 28 (19 %). V souboru zahrnující subjekty, kteří absolvovali ablační léčbu, se průměrný věk změnil z 58 na 62 let. Počet mužů se z původních 274 změnil na 95 (63 %), hypertenzí v původní souboru trpělo 234 subjektů, po spárování 94 (63 %), z původních 176 subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční jich po spárování trpělo 37 (25 %), před vyvážením se diabetes mellitus vyskytoval u 53 subjektů, po vyvážení u 31 (21 %).

V následující tabulce číslo 5 je shrnut počet spárovaných subjektů a vyřazených subjektů po použití metody unexposed-only DRS a full-cohort DRS.

**Tabulka 5:** Počet spárovaných a vyřazených subjektů [zdroj: vlastní]

	Unexposed-only DRS		Full-cohort DRS	
	Konvenční	Ablační	Konvenční	Ablační
Původní počet	228	387	228	387
Spárováno	191	191	150	150
Vyřazeno	37	196	78	237

V tabulce číslo 6 je popsána četnost jednotlivých proměnných v původním souboru dat včetně p-hodnoty. Čím dále je p-hodnota vzdálena od 1, tím vyšší je statistická významnost dané proměnné. Naopak to ale svědčí o rozdílnosti porovnávaných skupin. Při porovnávání četnosti v původním souboru dat nelze počítat rozdíl, skupina léčená konvenčně totiž obsahuje 228 subjektů a skupina léčených ablačně 387 subjektů.

**Tabulka 6:** Četnost proměnných v původním souboru [zdroj: vlastní]

	Původní data		
	Konvenční typ	Ablační typ	p-hodnota
Průměrný věk	66	58	2,2 e-16
Pohlaví	155	274	0,4623
Hypertenze	150	234	0,1879
ICHS	56	176	2,4 e-07
DM	61	53	5,7 e-05

Absolutní rozdíl mezi konvenčním a ablačním typem léčby po aplikaci metody unexposed-only DRS včetně p-hodnoty je popsán v tabulce číslo 7. P-hodnota u průměrného věku se z původní hodnoty  $2,2 \cdot 10^{-16}$  zvýšila na  $2,4 \cdot 10^{-10}$ , u pohlaví se z 0,4623 zvýšila na 0.6547, u subjektů trpících hypertenzí se snížila z 0,1879 na 0.000653, u ischemické choroby srdeční se z původní hodnoty  $2,4 \cdot 10^{-7}$  p-hodnota zvýšila na 0.01142 a u diabetu mellitu se p-hodnota z původních  $5,7 \cdot 10^{-5}$  zvýšila na 0.004808. Kromě proměnné hypertenze kde došlo ke snížení, se p-hodnota u všech proměnných zvýšila.

**Tabulka 7:** Četnost proměnných v unexposed-only DRS souboru [zdroj: vlastní]

	Unexposed-only DRS			
	Konvenční typ	Abláční typ	ABS rozdíl	p-hodnota
Průměrný věk	66	59	7	$2,4 \cdot 10^{-10}$
Pohlaví	132	136	4	0.6547
Hypertenze	125	92	33	0.000653
ICHS	49	72	23	0.01142
DM	49	27	22	0.004808

Vyvážení po aplikaci metody full-cohort DRS je popsáno v tabulce číslo 8. U průměrného věku se původní p-hodnota zvýšila z  $2,2 \cdot 10^{-16}$  na 0.8782, u pohlaví se po vyvážení z původní hodnoty 0,4623 snížila na 0.01702. U subjektů trpících hypertenzí se p-hodnota z 0,1879 zvýšila na 1, u ischemické choroby srdeční došlo z původních  $2,4 \cdot 10^{-7}$  ke zvýšení na 0.5851 a u diabetu mellitu se hodnota před vyvážením  $5,7 \cdot 10^{-5}$  zvýšila na 0.663. Kromě proměnné pohlaví ke došlo ke snížení p-hodnoty oproti původní, se p-hodnoty přiblížily, v případě hypertenze vyrovnaly 1.

**Tabulka 8:** Četnost proměnných ve full-cohort DRS souboru [zdroj: vlastní]

	Full-cohort DRS			
	Konvenční typ	Abláční typ	ABS rozdíl	p-hodnota
Průměrný věk	62	62	0	0.8782
Pohlaví	114	95	19	0.01702
Hypertenze	94	94	0	1
ICHS	33	37	4	0.5851
DM	28	31	3	0.663

V následující tabulce číslo 9 je shrnuto procentuální vyjádření proměnných před vyvážením, včetně absolutního rozdílu. Procentuální rozdíl v pohlaví byl mezi subjekty léčenými konvenční metodou a subjekty léčenými ablační metodou před vyvážením 3 %, u subjektů trpících hypertenzí 6 %, ICHS 20 % a diabetem mellitus 13 %.

**Tabulka 9:** Procentuální vyjádření proměnných v původním souboru [zdroj: vlastní]

	<b>Původní data</b>		
	<b>Konvenční</b>	<b>Abláční</b>	<b>ABS rozdíl</b>
Pohlaví	68 %	71 %	3 %
Hypertenze	66 %	60 %	6 %
ICHS	25 %	45 %	20 %
DM	27 %	14 %	13 %

Tabulka číslo 10 shrnuje procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS. Po vyvážení pohlaví byl procentuální rozdíl 2 %, u subjektů trpících hypertenzí 17 %, ICHS 12 % a u onemocnění diabetes mellitus 12 %.

**Tabulka 10:** Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS [zdroj: vlastní]

	<b>Unexposed-only DRS</b>		
	<b>Konvenční</b>	<b>Abláční</b>	<b>ABS rozdíl</b>
Pohlaví	69 %	71 %	2 %
Hypertenze	65 %	48 %	17 %
ICHS	26 %	38 %	12 %
DM	26 %	14 %	12 %

Tabulka číslo 11 shrnuje procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS. Po vyvážení byl rozdíl mezi konvenční a ablační metodou léčby u pohlaví 13 %, u hypertenze 0 %, u ICHS 3 % a u diabetu mellitu 2 %.

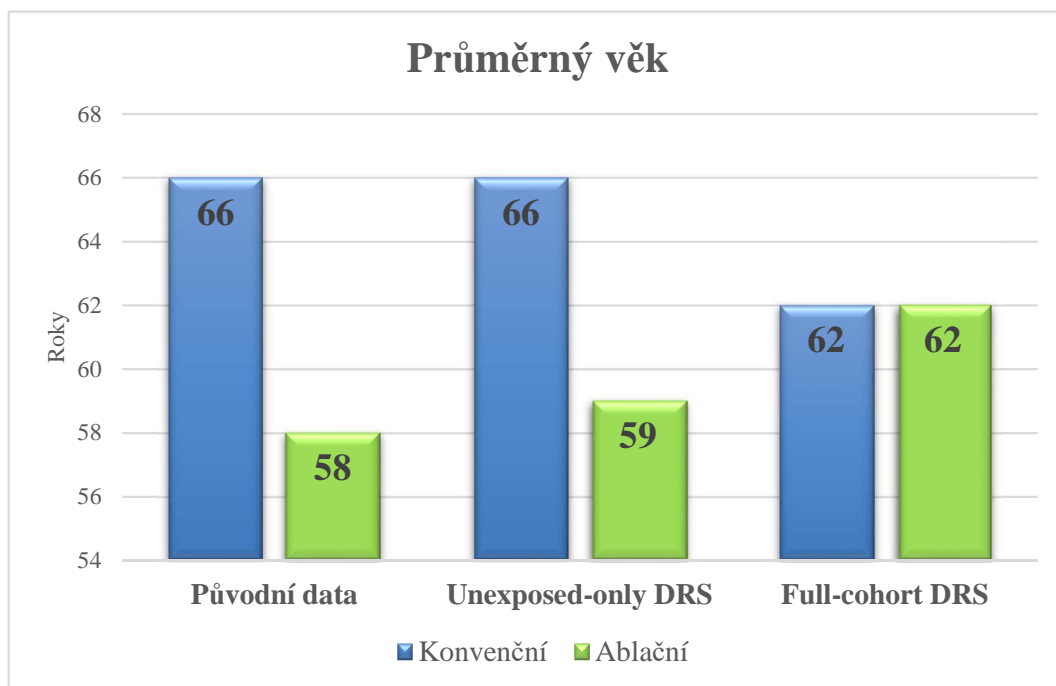
**Tabulka 11:** Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS [zdroj: vlastní]

	<b>Full-cohort DRS</b>		
	<b>Konvenční</b>	<b>Abláční</b>	<b>ABS rozdíl</b>
Pohlaví	76 %	63 %	13 %
Hypertenze	63 %	63 %	0 %
ICHS	22 %	25 %	3 %
DM	19 %	21 %	2 %

### 3.1.1 Grafické vyjádření výsledků DRS jednotlivých proměnných

#### Průměrný věk

Na obrázku číslo 7 je znázorněno vyvážení průměrného věku. U konvenčního typu léčby se z původního věku 66 let metodou unexposed-only DRS průměrný věk nezměnil, metodou full-cohort DRS se průměrný věk snížil na 62 let. U ablačního typu léčby se průměrný věk u 1. metody změnil z 58 na 59 let, u 2. metody na 62 let.



**Obrázek 7:** Graf vyvážení průměrného věku, vyjádřeno v letech [zdroj: vlastní]

Rozdíl let v souboru upraveném metodou unexposed-only DRS se změnil z původních 8 let na 7, v souboru upraveném metodou full-cohort DRS se vyrovnal na 62 let. Metodou full-cohort DRS tedy došlo k lepšímu vyvážení souboru. Shrnutí je patrné v tabulce číslo 12.

**Tabulka 12:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Průměrný věk [zdroj: vlastní]

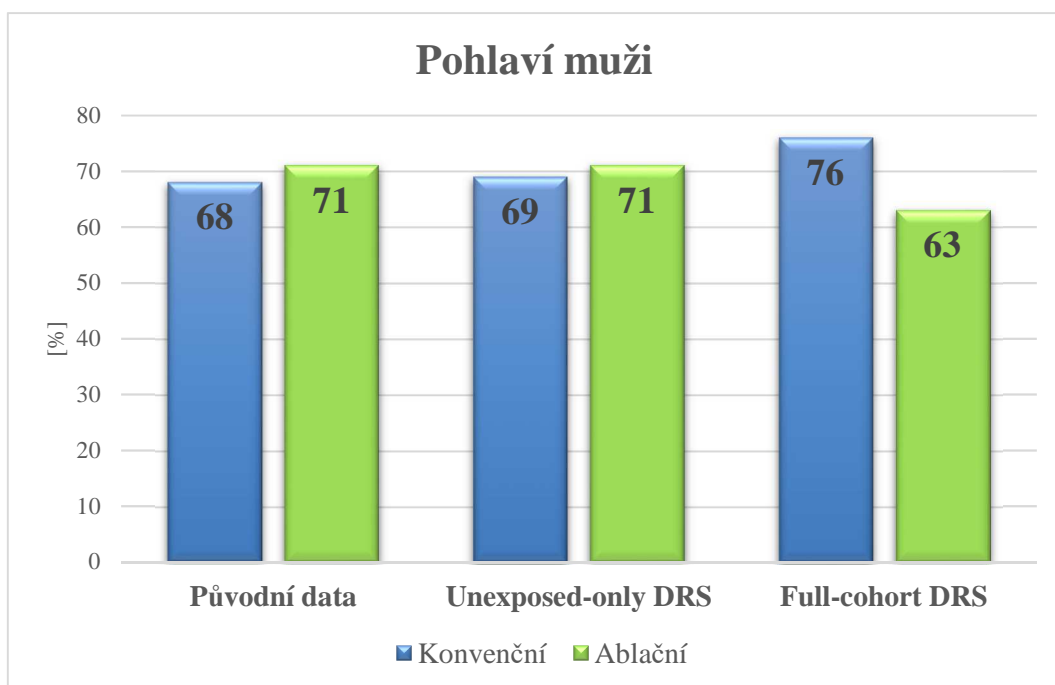
	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	8 let	7 let	0
Zlepšení / zhoršení o		+ 1 rok	+ 8 let

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

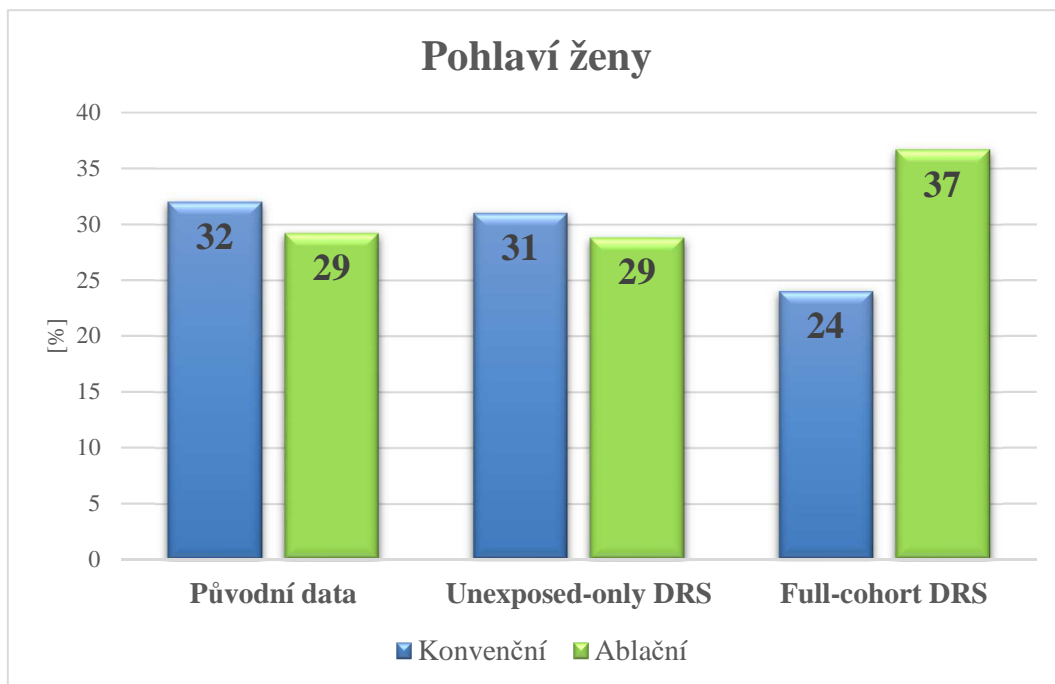
## Pohlaví

Na obrázku číslo 8 je představeno vyvážení mužů v souborech. Metodou unexposed-only DRS se původních 68 % vyvážilo na 69 %, metodou full-cohort DRS na 76 % v konvenčním typu léčby. V ablačním typu léčby se původních 71 % při použití metody unexposed-only DRS nezměnilo, metodou full-cohort DRS se soubor vyvážil na 63 %.

Vyvážení ženského pohlaví je znázorněno na obrázku grafu číslo 9. Metodou unexposed-only DRS došlo ke změně z původních 32 % na 31 % ve skupině léčené konvenčně, ve skupině léčené ablační metodou zůstalo stejné. Při použití full-cohort DRS metody se počet žen z původních 32 % změnil na 24 % ve skupině léčené konvenční metodou a ve skupině léčené ablační metodou se původní počet žen změnil z 29 % na 37 %.



**Obrázek 8:** Graf vyvážení pohlaví – muži, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]



**Obrázek 9:** Graf vyvážení pohlaví – ženy, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

Metodou unexposed-only DRS došlo k zlepšení vyvážení pohlaví o 1 %, metodou full-cohort DRS došlo ke zhoršení vyvážení pohlaví o 10 %. Při vyvažování pohlaví se tedy více uplatnila metoda unexposed-only DRS. Shrnutí zlepšení nebo zhoršení rozdílu rozložení subjektů v jednotlivých souborech shrnuje následující tabulka číslo 13.

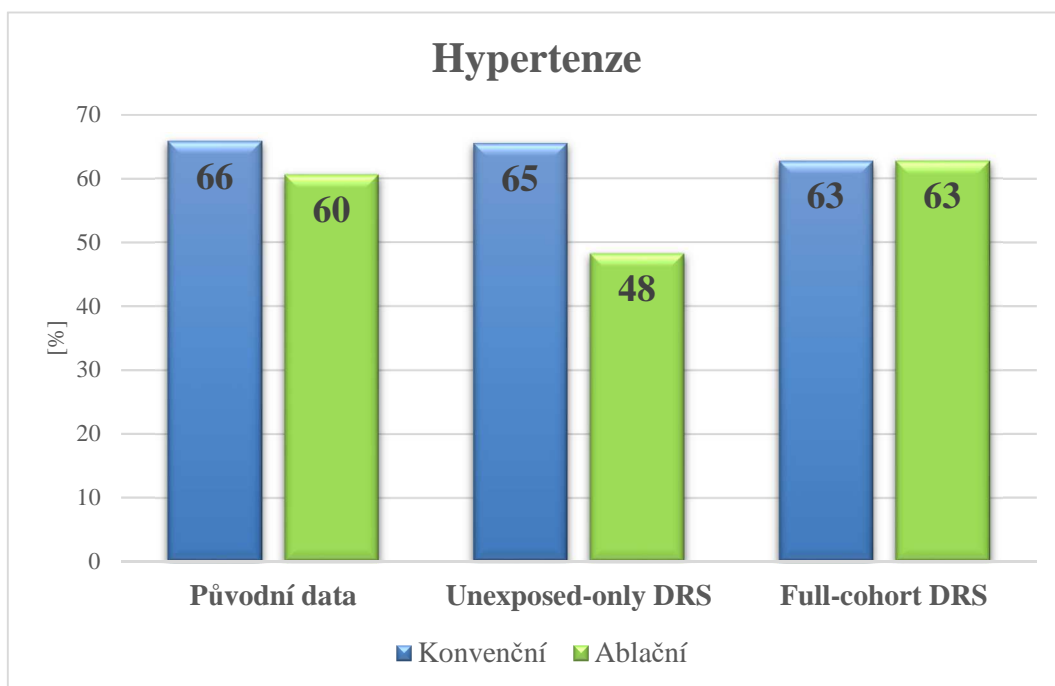
**Tabulka 13:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Pohlaví [zdroj: vlastní]

	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	3 %	2 %	13 %
Zlepšení / zhoršení o		+ 1 %	- 10 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

## Hypertenze

Na obrázku grafu 10 jsou popsány změny ve vyvažování subjektů trpících hypertenzí. Po aplikaci unexposed-only DRS se počet subjektů léčených konvenční metodou z původních 66 % snížil na 65 %, u subjektů léčených ablační metodou se snížil z 60 % na 48 %. Po aplikaci full-cohort DRS se původní počet 66 % subjektů léčených konvenčním typem léčby změnil na 63 %, u ablačního typu léčby se z původního počtu 60 % zvýšil počet na 63 %.



**Obrázek 10:** Graf vyvážení hypertenze, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

Rozdíl v jednotlivých typech léčby byl v původním souboru 6 %. Po aplikaci unexposed-only DRS se tento rozdíl zvýšil na 17 %. Vyvážení souboru se tedy po aplikaci této metody zhoršilo o 11 %. Aplikací metody full-cohort DRS se rozdíl v počtu subjektů léčených konvenční a ablační metodou vyrovnal. V případě vyvážení subjektů trpících hypertenzí se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS, jak shrnuje tabulka číslo 14.

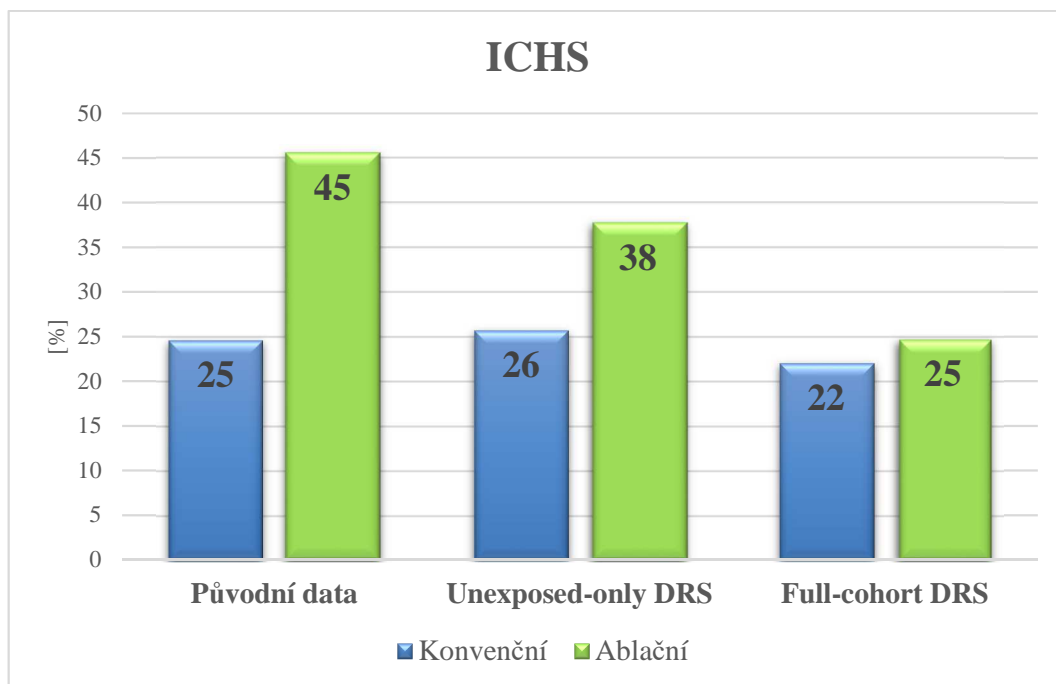
**Tabulka 14:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Hypertenze [zdroj: vlastní]

	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	6 %	17 %	0 %
Zlepšení / zhoršení o		- 11 %	+ 6 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

### Ischemická choroba srdeční

Na následujícím obrázku číslo 11 je znázorněno vyvážení souboru subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční. Původní soubor před vyvážením zahrnoval 25 % subjektů, po použití metody unexposed-only DRS 26 % subjektů a po použití metody full-cohort DRS 22 % subjektů léčených konvenčním typem léčby. V původním souboru léčených ablačním typem léčby bylo zahrnuto 45 % subjektů, po použití metody unexposed-only DRS 38 % subjektů a po použití metody full-cohort DRS 25 % subjektů.



**Obrázek 11:** Graf vyvážení ischemické choroby srdeční, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

Rozdíl mezi konvenčním typem léčby a ablačním typem léčby byl před vyvážením v původním souboru 20 %, po použití metody unexposed-only DRS se změnil na 12 % a metodou full-cohort DRS se změnil na 3 %. Metodou unexposed-only DRS došlo ke zlepšení o 8 % a metodou full-cohort DRS o 17 %. V případě vyvážení subjektů trpících ischemickou chorobou srdeční se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS, což je shrnuto v tabulce číslo 15.

**Tabulka 15:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné ICHS [zdroj: vlastní]

	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	20 %	12 %	3 %
Zlepšení / zhoršení o		+ 8 %	+ 17 %

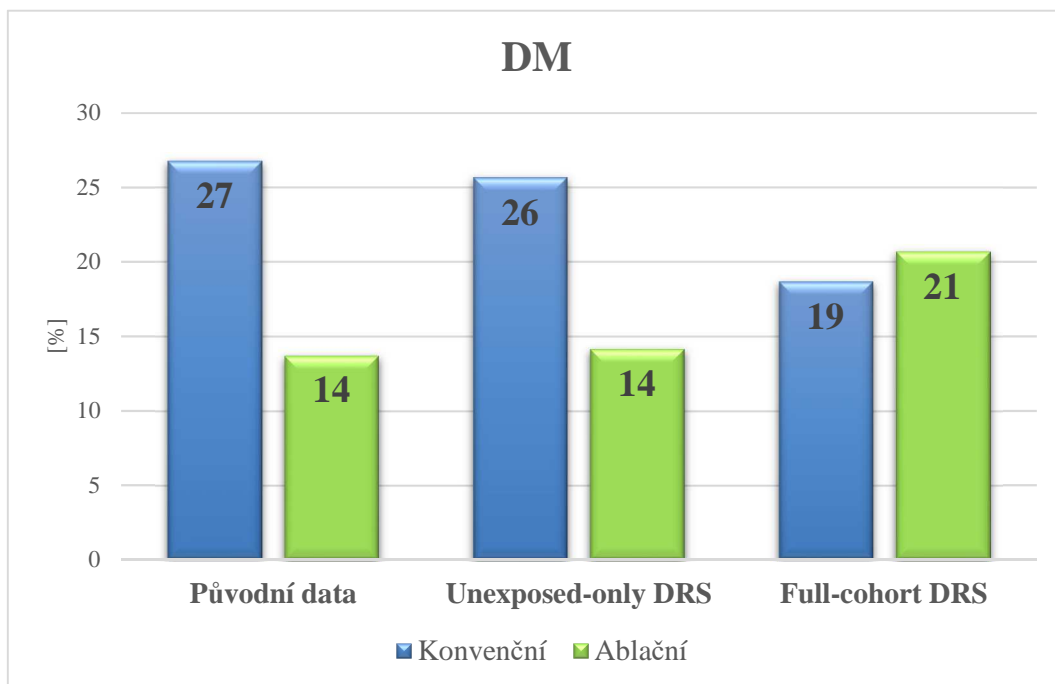
Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení



## Diabetes mellitus

Vyvážení subjektů trpících onemocněním diabetes mellitus je znázorněno na obrázku číslo 12. V původním souboru diabetem trpělo 27 % subjektů, po aplikaci unexposed-only DRS se počet subjektů snížil na 26 % a po aplikaci full-cohort DRS se počet subjektů snížil na 19 % ve skupině léčené konvenčním typem. Ve skupině léčené ablační metodou se počet subjektů trpících diabetem z původních 14 % při použití metody unexposed-only DRS nezměnil, při použití metody full-cohort DRS se počet subjektů zvýšil na 21 %.

Tabulka číslo 16 shrnuje rozdíl procentuálního zastoupení subjektů v souborech.



**Obrázek 12:** Graf vyvážení diabetu mellitu, vyjádřeno v procentech [zdroj: vlastní]

V původní souboru dat byl rozdíl mezi skupinou léčenou konvenční a ablační metodou 13 %, po úpravě dat metodou unexposed-only DRS se rozdíl zmenšil o 1 % na 12 % a při použití metody full-cohort DRS se rozdíl zmenšil o 10 % na 3 %. Při vyvážení proměnné diabetes mellitus se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS.

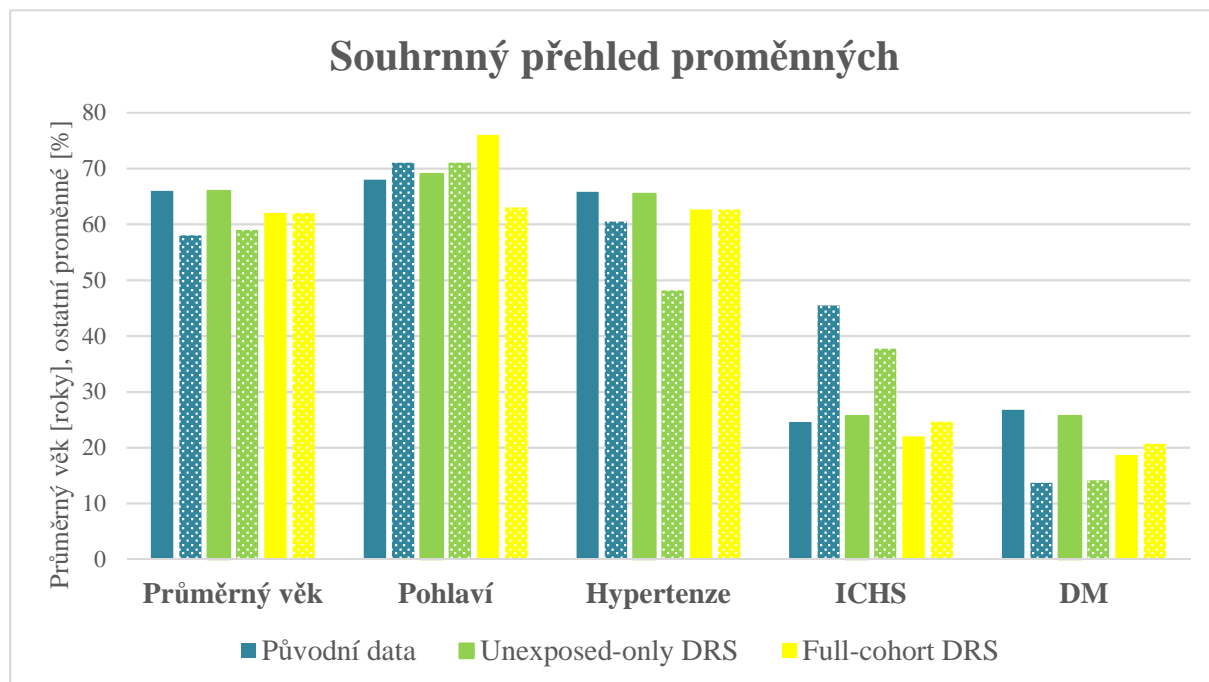
**Tabulka 16:** Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Diabetes mellitus [zdroj: vlastní]

	Původní soubor	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
ABS rozdíl mezi K a A	13 %	12 %	3 %
Zlepšení / zhoršení o		+ 1 %	+ 10 %

Poznámka: ABS = absolutní rozdíl, K = konvenční typ léčby, A = ablační typ léčby, + = zlepšení, - = zhoršení

### 3.1.2 Shrnutí

Jak metodou unexposed-only DRS, tak metodou full-cohort DRS došlo při vyvažování původního souboru ke zlepšení poměrů u jednotlivých proměnných. Na následujícím obrázku číslo 13 je znázorněno souhrnné vyvážení jednotlivých proměnných. Plnou barvou je vyznačen konvenční typ léčby, strukturovanou barvou ablační typ léčby. Úspěšnost vyvážení značí přibližující se rozdíl mezi konvenční a ablační léčbou (plnou a strukturovanou stejnou barvou). Číselné hodnoty jednotlivých sloupečků jsou vypsány v tabulce číslo 6, 7 a 8 a procentuální hodnoty v tabulce číslo 9, 10 a 11.



**Obrázek 13:** Souhrnný přehled proměnných v jednom grafu [zdroj: vlastní]

Metoda unexposed-only DRS se lépe uplatnila při vyvažování pohlaví, metoda full-cohort DRS byla výhodnější u proměnných: průměrný věk, hypertenze, ICHS a DM. U proměnné pohlaví metoda full-cohort DRS původní soubor nevyvážila.

**Tabulka 17:** Přehled výhodnosti jednotlivých metod DRS při vyvažování původního souboru [zdroj: vlastní]

	Unexposed-only DRS	Full-cohort DRS
Průměrný věk	-	+
Pohlaví	+	-
Hypertenze	-	+
ICHS	-	+
DM	-	+

Poznámka: + = výhodnější metoda při vyvažování, - = méně výhodná metoda

### 3.2 Výsledky výpočtu nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity – CEA byla počítána nejprve s použitím původních dat, poté se soubory dat upravenými metodou unexposed-only DRS a full-cohort DRS.

Nákladová data společně s klinickými zpracovala Mgr. Veronika Bulková, Ph. D. ve své disertační práci a jsou uvedena v tabulce číslo 18 pro konvenční typ léčby a v tabulce číslo 19 pro ablační typ léčby. Nákladová data byla hodnocena z perspektivy plátce zdravotního pojištění (pojišťovny), z toho důvodu není započítán počet dnů pracovní neschopnosti. [43]

Náklady na konvenční léčbu byly stanoveny na 42 877 Kč na 1 pacienta za 1 rok, na metodu katérové ablace (ablační metoda) na 259 000 Kč.

**Tabulka 18:** Náklady na léčbu 1 pacienta 1 rok před ablací (konvenční léčba) [43]

<b>Náklady na léčbu 1 pacienta za 1 rok před ablací</b>			
<b>Výkon</b>	<b>Cena / 1 položku [Kč]</b>	<b>N. položek / 1 pac. / 1 rok</b>	<b>Cena / 1 pac. / 1 rok</b>
Cílené vyšetření kardiologem	304	5,2	1 581
Antiarytmická a antikoagulační léčba	3 726		3 726
Hospitalizace pro FS	5 481	4,2	23 020
Počet dní neschopnosti	454,9	14,2	6 460
Elektrická kardioverze	1 080	1,4	1 512
Léčba CMP	4 048	0,08	324
Negativní koronarografie	44 375	0,19	8 431
Implantace PM	88 600	0,02	1 772
Ošetření u praktického lékaře			725
Stomatologie			829
Doprava			126
Záchranná služba			89
ZP poukazy			410
Lázně, ozdravovny			332
<b>Celkem péče na 1 pacienta</b>			<b>49 337 Kč</b>

**Tabulka 19:** Náklady na katetrizační ablací (ablační léčba) [43]

<b>Náklady na katetrizační ablací</b>			
<b>Výkon</b>	<b>Cena / 1 položku [Kč]</b>	<b>N. položek / 1 pac. / 1 rok</b>	<b>Cena / 1 pac. / 1 rok</b>
Katérová ablace pro FS	185 000	1,4	<b>259 000 Kč</b>

Pro výpočet analýzy nákladové efektivity je jako výstup použit sinusový rytmus ze souboru původních dat a souborů upravených metodou unexposed-only DRS a full-cohort DRS. Sinusový rytmus byl zvolen na základě doporučení Mgr. Bulkové Ph. D., protože je to předpokládaný výsledek léčby fibrilace síní.

Vstupní data pro výpočet analýzy nákladové efektivity jsou shrnuta v tabulce číslo 20.

**Tabulka 20:** Vstupní data pro výpočet CEA [zdroj: vlastní]

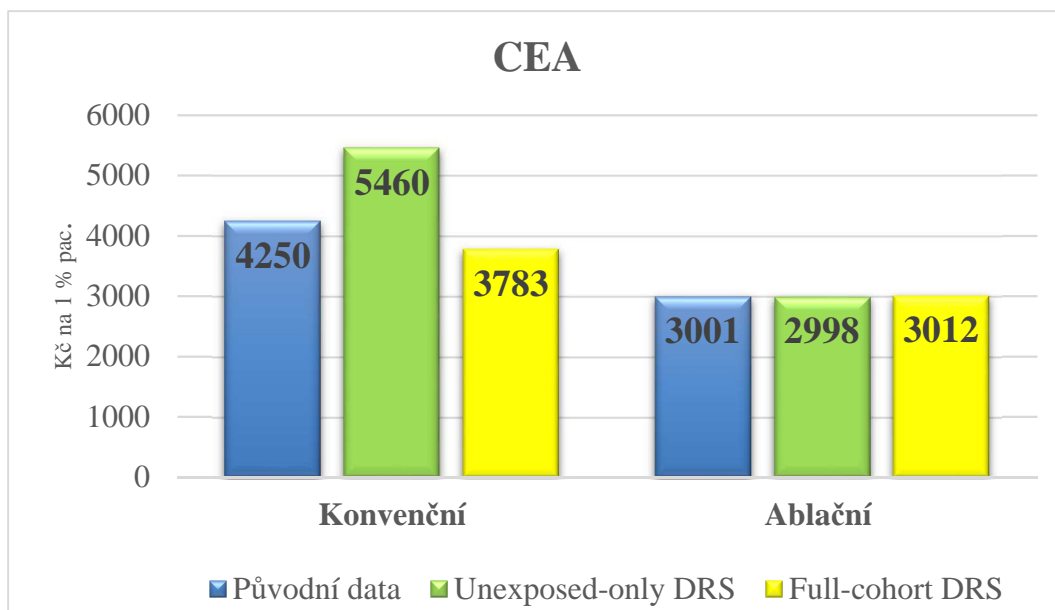
	Původní data		Unexposed-only DRS		Full-cohort DRS	
	Konvenční	Ablační	Konvenční	Ablační	Konvenční	Ablační
Sinusový rytmus [počet]	23	334	15	165	17	129
Efekt [%]	10,1	86,3	7,9	86,4	11,3	86,0
CEA	4250	3001	5460	2998	3783	3011

Poznámka: Hodnota efektu je stanovena jako podíl pac. se sinusovým rytmem k celkovému počtu členů dané skupiny, vynásoben 100 pro získání procent. Hodnota CEA je stanovena jako podíl nákladů a efektu v Kč/%.

V původním souboru dat dosáhlo sinusového rytmu na konci sledování 23 subjektů z 228 v konvenčním typu léčby a 334 z 387 subjektů v ablačním typu léčby. Ve skupině vyvážené metodou unexposed-only DRS mělo z celkových 191 subjektů na konci sledování sinusový rytmus 15 subjektů léčených konvenční metodou a 165 subjektů léčených ablační metodou. Z celkových 150 subjektů, které zahrnoval soubor vyvážený metodou full-cohort DRS mělo na konci sledování sinusový rytmus 17 subjektů léčených konvenční metodou a 129 subjektů léčených ablační metodou.

Efekt pro výpočet nákladové analýzy byl stanoven jako podíl sinusového rytmu a celkového počtu subjektů dané léčby vyjádřený v procentech. V původních datech byl efekt pro konvenční léčbu stanoven na 10,1 % a pro ablační léčbu 86,3 %. V souboru unexposed-only DRS byl pro metodu konvenční léčby efekt 7,9 % a pro metodu ablační léčby 86,4 %. Metodou full-cohort DRS byl efekt v konvenční léčbě stanoven na 11,3 % a 86,0 % v ablační léčbě.

Hodnoty CEA byla stanovena jako podíl nákladů (viz tabulka 18 pro konvenční léčbu a tabulka 19 pro ablační léčbu) a efektu. Výsledek je interpretován jako množství peněz potřebné k tomu, aby bylo 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Ve skupině léčené konvenční metodou je potřeba 4250 Kč, pro soubor vyvážený metodou unexposed-only DRS 5460 Kč a pro soubor vyvážený metodou full-cohort DRS 3783 Kč. Ve skupině léčené ablační metodou je potřeba 3001 Kč, v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS 2998 Kč a pro soubor upravený metodou full-cohort DRS 3012 Kč. Výsledky jsou zobrazeny v obrázku číslo 14.

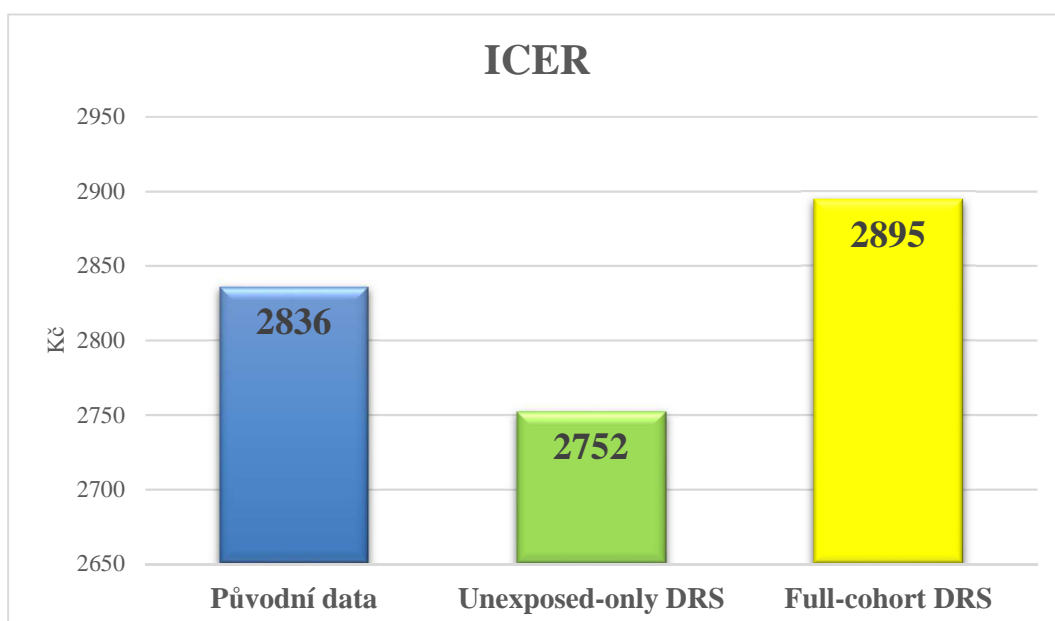


**Obrázek 14:** Graf vyjadřující výsledky nákladové analýzy, vyjádřeno v korunách na 1 % pacientů se sinusovým rytmem [zdroj: vlastní]

### 3.2.1 Výpočet koeficientu ICER

Koeficient ICER je definován jako poměr rozdílu nákladů daných léčebných intervencí a rozdílu jejich klinických efektů. Vypovídá o tom, kolik je potřeba peněz, aby bylo možné přejít z jedné intervence na druhou (z konvenční léčby na ablační metodu).

Hodnoty jsou shrnuty v obrázku číslo 15. Pro původní soubor dat byla hodnota ICER 2836 Kč, pro soubor vyvážený metodou unexposed-only DRS byla 2752 Kč. A pro soubor upravený metodou full-cohort DRS 2895 Kč.



**Obrázek 15:** Graf vyjadřující výsledky výpočtu ukazatele ICER, vyjádřeno v korunách [zdroj: vlastní]

## 4 Diskuze

V praktické části diplomové práce byl zhodnocen vliv metody disease risk score na vytváření vyvážených patientských souborů. Protože tato metoda není v české literatuře nijak popsána, vycházelo se při zpracování diplomové práce pouze z literatury zahraniční. Nicméně ani v zahraniční literatuře není problematika používání metody disease risk score pro vytváření vyvážených souborů nijak rozšířená. Pravděpodobně díky mnohem častějšímu a více propracovanému používání další metody pro vyvažování souborů, a to propensity skóre.

Při sestavování vhodného modelu pro výpočet a párování disease risk score bylo potřeba vyřešit několik vzniklých problémů. Vzhledem k nedostatečné literatuře se jako největší problém jeví nalezení vhodného poměru k párování. Nakonec bylo využito doporučení podle studie Wysse [16], který jako caliper (vzdálenost) doporučoval použít hodnotu 0,25 nebo 0,025 směrodatné odchylky. Při výpočtu byly použity obě hodnoty u obou metod a jako výhodnější se jeví hodnota 0,025. K párování pak byla dále použita metoda nearest, což je metoda nejbližších sousedů. Protože původní soubor dat obsahoval rozdílný počet subjektů v kontrolní (konvenční typ léčby) a intervenční (ablační typ léčby) skupině nebylo možné ve statistickém software R použít metodu optimal, který se podle dostupné literatury jeví jako výhodnější. [41]

Při řešení praktické části byly porovnávány 2 metody výpočtu DRS. První porovnávaná metoda byla unexposed-only disease risk score, která pro odhad modelu využívá pouze kontrolní skupinu a kterou ve své studii *The prognostic analogue of the propensity score* doporučoval Hansen [17] a ve studii *On the joint use of propensity and prognostic scores in estimation of the average treatment effect on the treated: a simulation study* doporučoval Leacy [18]. Druhá metoda full-cohort disease risk score, která pro odhad modelu využívá celý soubor a kterou ve své studii *Use of disease risk scores in pharmacoepidemiologic studies* doporučoval Arbogast. [15]

Obě tyto metody byly aplikovány na původní soubor pacientů, který se zabýval problematikou léčby fibrilace síní konvenčním typem léčby a ablačním typem léčby. Soubor zahrnoval 228 pacientů léčených konvenční metodou a 387 pacientů léčených ablační metodou. V souboru bylo určeno několik zavádějících faktorů jako věk, pohlaví a přidružené onemocnění jako hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus. Ve skupině léčené konvenčně byl průměrný věk 66 let, bylo zde 68 % mužů, 66 % pacientů trpělo hypertenzí, 25 % ischemickou chorobou srdeční a 27 % diabetem mellitus. Ve skupině léčené ablační metodou byl průměrný věk 58 let, počet mužů byl 71 %, 60 % pacientů trpělo hypertenzí, 45 % ischemickou chorobou srdeční a 14 % diabetem mellitus. Rozdíl mezi pacienty léčenými konvenčně a pacienty léčenými ablační metodou v průměrném věku byl 8 let, v pohlaví 3 %, v počtu pacientů trpících hypertenzí 6 %, ischemickou chorobou srdeční 20 % a diabetem mellitus 13 %. Jak je ze souhrnu

souboru patrné, jedná se o nevyvážený soubor pacientů, kde mohou výše zmíněné zavádějící faktory zkreslit výsledek.

Po aplikaci metody unexposed-only DRS se rozdíl u konvenčních a ablačních pacientů v průměrném věku snížil na 7 let (zlepšení o 1 rok), rozdíl v pohlaví se snížil na 2 % (zlepšení o 1 %), rozdíl počtu pacientů trpících hypertenzí se zvýšil na 17 % (zhoršení o 11 %), u ischemické choroby srdeční se rozdíl snížil na 12 % (zlepšení o 8 %) a u onemocnění diabetes mellitus se rozdíl snížil na 12 % (zlepšení o 1 %). U průměrného věku, pohlaví, počtu pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční a diabetem mellitus se soubor pacientů vyvážil, u pacientů trpících hypertenzí se naopak rozdíl zhoršil a k vyvážení nedošlo.

Po aplikaci metody full-cohort DRS se rozdíl v průměrném věku u pacientů léčených konvenční metodou a pacientů léčených ablační metodou vyrovnal (zlepšení o 8 let). Při vyvažování pohlaví došlo u této metody ke zhoršení rozdílu na 13 % (zhoršení o 10 %), rozdíl v počtu pacientů trpících hypertenzí se vyrovnal (zlepšení o 6 %), u onemocnění ischemickou chorobou srdeční se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 17 %) a u onemocnění diabetu mellitus se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 10 %). Vyvážením souboru metodou full-cohort DRS došlo ke zlepšení poměrů mezi pacienty léčenými konvenční metodou a ablační metodou u proměnných průměrný věk, hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus. U proměnné pohlaví došlo k výraznému zhoršení vyvážení, pravděpodobně z toho důvodu, že v původním souboru byla tato proměnná již poměrně vyvážená a metodou full-cohort DRS došlo k nespárování většího počtu subjektů než v metodě unexposed-only DRS.

Při porovnávání, kterou metodou bylo dosaženo lepšího vyvážení původního souboru byla uplatněna hodnota p-hodnoty. P-hodnota udává statistickou významnost, čím je dále od 1 a bližší k 0, tím je porovnávaný rozdíl statisticky významnější. Cílem vyvažování je tedy přiblížit p-hodnotu co nejbližše k hodnotě 1. Při vyvažování průměrného věku se metodou unexposed-only DRS původní hodnota  $2,2 \cdot 10^{-16}$  zvýšila na  $2,4 \cdot 10^{-10}$  a metodou full-cohort DRS se hodnota zvýšila na 0,8782. Metodou full-cohort DRS tedy došlo k lepšímu vyvážení souboru. U pohlaví se původní hodnota 0,4623 metodou unexposed-only DRS zvýšila na 0,6547 a metodou full-cohort DRS se snížila na 0,000653. Při vyvažování pohlaví se jako výhodnější uplatnila metoda unexposed-only DRS. U pacientů trpících hypertenzí se původní hodnota 0,1879 metodou unexposed-only DRS změnila na 0,000653 a metodou full-cohort DRS na 1. V případě hypertenze se jako výhodnější metoda k vyvážení prokázala metoda full-cohort DRS. U ischemické choroby srdeční se původní hodnota  $2,4 \cdot 10^{-7}$  po aplikaci metody unexposed-only DRS zvýšila na 0,01142 a po použití metody full-cohort DRS se zvýšila na 1. U pacientů trpících ischemickou chorobou srdeční bylo použití metody full-cohort DRS výhodnější. U poslední proměnné onemocnění diabetes mellitus se původní hodnota  $5,7 \cdot 10^{-5}$  po použití metody unexposed-only DRS zvýšila na 0,004808 a po použití metody full-cohort DRS

se původní hodnota zvýšila na 0.663. Při vyvažování proměnné diabetes mellitus se také lépe uplatnila metoda full-cohort DRS.

Podle výsledků p-hodnoty došlo aplikací obou metod k vyvážení původního souboru. Metodou unexposed-only DRS došlo k lepšímu vyvážení souboru pouze u proměnné pohlaví, u proměnných průměrný věk, hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus se lépe uplatnila metoda full-cohort DRS. U proměnné ischemická choroba srdeční došlo dokonce k vyvážení na p-hodnotu 1 a u průměrného věku se p-hodnota hodnotě 1 velice přiblížila (0,8782). Výsledky vyvážení se tedy shodují s doporučením, které ve své studii doporučuje Arbogast. [15] Ten vysvětluje, že pokud jsou proměnné silně spjaty jak s expozicí, tak výstupem (nemocí) je použití full-cohort DRS metody nejlepší. Jako následující metodu pro vyvážení doporučuje propensity skóre a až jako poslední unexposed-only DRS. Ale pokud by proměnné byly silně spjaty s expozicí ale jen mírně s výstupem (nemocí) doporučuje naopak použít metodu unexposed-only DRS.

Analýza nákladové efektivity byla počítána jako podíl pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování a nákladů na danou léčbu. Celkové náklady na konvenční léčbu byly stanoveny na 42 877 Kč na jednoho pacienta za rok. Náklady na ablační léčbu byly stanoveny na 259 000 Kč na jednoho pacienta za rok. Sinusový rytmus byl zvolen na základě doporučení Mgr. Bulkové Ph.D., jakožto žádaný výsledek na konci léčby. Počet pacientů se sinusovým rytmem byl v původním souboru ve skupině léčené konvenční metodou 23 z celkových 288 pacientů a ve skupině léčené ablační metodou 334 z celkových 387 pacientů. Výsledek analýzy nákladové efektivity vyšel v původním souboru 4250 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem pro soubor pacientů léčených konvenční metodou a 3001 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem léčených ablační metodou. V souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS bylo 15 pacientů z celkových 191 pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování ve skupině léčené konvenčně a 165 pacientů z celkových 191 pacientů ve skupině léčené ablační metodou. Výsledek analýzy nákladové efektivity vyšel pro soubor vyvážený metodou unexposed-only DRS 5460 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem pro skupinu léčenou konvenční metodou a 2998 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem léčených ablační metodou. V souboru vyváženém metodou full-cohort DRS bylo 17 pacientů z celkových 150 pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování ve skupině léčených konvenční metodou a 129 pacientů z celkových 150 pacientů se sinusovým rytmem na konci sledování ve skupině léčené ablační metodou. Výsledek analýzy nákladové efektivity byl u pacientů léčených konvenčně 3783 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem a u pacientů léčených ablační metodou 3012 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Z daných výsledků vyplývá, že v souboru pacientů léčených konvenční metodou hodnotu nákladové analýzy ovlivnila jak metoda unexposed-only DRS tak metoda full-cohort DRS. Metodou unexposed-only došlo ke zvýšení hodnoty CEA o 1210 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Metodou full-cohort DRS došlo ke snížení hodnoty CEA o 467 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. Při porovnávání výsledků nákladové



analýzy ve skupině léčené ablační metodou došlo ve skupině vyvážené metodou unexposed-only DRS ke snížení hodnoty CEA o 3 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem a u metody full-cohort DRS o zvýšení hodnoty CEA o 11 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem. I v této skupině obě metody hodnoty CEA ovlivnily, i když v obou případech pouze v řádu korun. Ve skupině léčené ablační metodou došlo k tak malému ovlivnění výsledků pravděpodobně proto, že samotnou léčbou se u většiny pacientů srovná srdeční rytmus na normální sinusový, oproti tomu ve skupině léčené konvenční metodou k takovému úspěchu nedochází a častěji přerývá fibrilace síní. Více k této problematice se lze dočíst v disertační práci Mgr. Bulkové Ph.D. [43]

Při zpracování analýzy nákladové efektivity byl počítán i koeficient ICER, který hodnotí kolik je potřeba vynaložit prostředků k tomu, aby se mohlo přejít z jednoho typu léčby na druhý. V případě zde uváděných dat z konvenční léčby na ablační. V původním souboru dat byla tato hodnota stanovena na 2836 Kč, v souboru upraveném metodou unexposed-only DRS na 2752 Kč a v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS na 2845 Kč. Metodou unexposed-only DRS tedy došlo ke snížení tohoto koeficientu o 84 Kč a metodou full-cohort DRS došlo ke zvýšení o 11 Kč. Vyvážením původního souboru tedy došlo k ovlivnění hodnot i tohoto koeficientu.

Z daných výsledků vyvážení dat pro potřeby analýzy nákladové efektivity i koeficientu ICER vypovídá, že metoda disease risk score je vhodná k využití pro potřeby HTA a úpravu analyzovaných dat.

V praktické části diplomové práce byla zpracována data týkající se konvenčního a ablačního typu léčby fibrilace síní. Jako outcome byl zvolen rytmus na konci sledování, který se buď upravil na normální srdeční rytmus – sinus síní nebo zůstal jako fibrilace síní. Autor práce si plně uvědomuje, že nelze z klinického hlediska ani srovnávání nákladů tyto dva výsledky porovnávat, nicméně cílem této práce je zhodnotit vliv metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a vliv této metody na analýzu nákladové efektivity. Protože je bohužel velký problém se získáním adekvátních dat jak klinických, tak nákladových, jsou tyto data pro potřeby této práce dostačující.

V návaznosti na tuto práci bych doporučovala porovnat jak metodou unexposed-only DRS, tak metodou full-cohort DRS s propensity skóre a dalšími dostupnými metodami pro vytváření vyvážených patientských souborů.

## 5 Závěr

Hlavním cílem diplomové práce bylo využití metody disease risk score při vytváření vyvážených patientských souborů a jejich využití v hodnocení nákladové a klinické efektivity. Dílčími cíli práce pak bylo analyzovat možné postupy řešení nevyvážených patientských souborů v klinických studiích, metodu porovnat s ostatními metodami jako je například propensity score. Aplikovat tuto metodu na konkrétní příklad onemocnění a dále data použít v analýze nákladové efektivity. Na závěr provést porovnání výsledků s aplikací a bez aplikace metody a zhodnocení vlivu výsledků na hodnoty nákladové efektivity.

V teoretické části byla popsána problematika klinických registrů, epidemiologických studií, podrobněji se bylo věnováno zavádějícím faktorům a zkreslení. Byla popsána metoda disease risk score, porovnána s ostatními metodami a bylo popsáno několik studií věnující se této problematice. V praktické části byla metoda aplikována na soubor pacientů trpících fibrilací síní. K vyvážení souboru byl použit dvojitý způsob výpočtu disease risk score a to: unexposed-only DRS a full-cohort DRS. Jako zavádějící faktory byl zvolen věk, pohlaví a onemocnění hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus. V původní souboru bylo 228 pacientů léčeno konvenční metodou léčby fibrilace síní a 387 pacientů léčených ablační metodou léčby fibrilace síní. Po použití metody unexposed-only DRS by bylo vyvážené 191 pacientů z obou skupin léčby a po použití metody full-cohort DRS 150 pacientů v obou skupinách.

Jako výhodnější se ukázala metoda full-cohort DRS, po které se rozdíl v průměrném věku vyrovnal (zlepšení o 8 let oproti původnímu souboru). U pohlaví došlo ke zhoršení rozdílu na 13 % (zhoršení o 10 %), u pacientů trpících hypertenzí se vyrovnal (zlepšení o 6 %), u ICHS se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 17 %) a u diabetu mellitu se rozdíl snížil na 3 % (zlepšení o 10 %). Touto metodou došlo ke zlepšení poměrů u proměnných průměrný věk, hypertenze, ischemická choroba srdeční a diabetes mellitus.

Výsledek analýzy nákladové efektivity (CEA) vyšel u konvenční léčby po vyvážení metodou unexposed-only DRS 5460 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (zvýšení o 1210 Kč na 1 %) a 3783 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (snížení o 467 Kč na 1 %) po vyvážení metodou full-cohort DRS. U ablační léčby vyšel po vyvážení metodou unexposed-only DRS na 2998 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (snížení o 3 Kč na 1 %) a na 3012 Kč na 1 % pacientů se sinusovým rytmem (zvýšení o 11 Kč na 1 %) po vyvážení metodou full-cohort DRS.

Protože při zpracovávání rešerše současného stavu nebyla nalezená žádná studie řešící tuto problematiku v České republice, je přínos této práce v možném rozšíření povědomí o této problematice.

## Seznam použité literatury

- [1] SACKETT, D.L., ROSENBERG, W.M.C., GRAY, J.A.M., et al. *Evidence Based Medicine : What It Is and What It Isn't*. BMJ. 1996, 312, pp. 71–72.
- [2] <https://www.mojemedicina.cz/pro-lekare/leciva/evidence-based-medicine/teorie-a-zdroje-pro-evidence-based-medicine/>
- [3] SACKETT, D. L., et al. *Evidence Based Medicine : How Practice and Teach EBM*. 2nd rev. edition. New York (NY, USA): Churchill Livingstone, 2000, 261 s. ISBN 0-44306240-4.
- [4] GOODMAN C. S. *HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment*. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); [online]. 2014. [cit. 2016-05-30]. Dostupné z: [https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA\\_101\\_FINAL\\_7-23-14.pdf](https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf)
- [5] KNEPPO, P a kol. *Hodnocení zdravotnických přístrojů*. 1.vyd. České vysoké učení technické v Praze, 2014. ISBN 978-80-01-05430-7.
- [6] Registry.cz. *Registry.cz* [online]. Brno: Institut biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity, 2016 [cit. 2016-05-28]. Dostupné z: <http://www.registry.cz/index.php?pg=it-reseni>
- [7] *Zákon č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování: Národní zdravotní registry*. In: Sběrka zákonů 2011. Dostupné z: [http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/zdravotni-sluzby\\_6102\\_1786\\_11.html](http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/zdravotni-sluzby_6102_1786_11.html)
- [8] GÖPFERTO VÁ, Dana, a další. *Epidemiologie, průvodce epidemiologickou metodou*. Praha : Triton, 1999. 80-7254-037-8.
- [9] BENCKO, Vladimír. *Statistické metody v epidemiologii*. Praha: Karolinum, 2003. Biomedicínská statistika. ISBN 80-246-0765-4.
- [10] HOLČÍK, Jiří, KOMENDA, Martin (eds.) a kol. *Matematická biologie: e-learningová učebnice* [online]. 1. vydání. Brno: Masarykova univerzita, 2015. ISBN 978-80-210-8095-9. Dostupné z: <http://portal.matematickabiologie.cz/index.php?pg=analyza-a-hodnoceni-biologickych-dat--regresni-modelovani--modelovaci-strategie-a-overeni-predpokladu-modelu--kauzalita--zavadejici-faktor#obr1>
- [11] ROTHMAN, Kenneth J. a Sander GREENLAND. *Causation and Causal Inference in Epidemiology*. DOI: 10.2105/AJPH.2004.059204. ISBN 10.2105/AJPH.2004.059204. Dostupné také z: <http://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.2004.059204>

- [12] 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/>
- [13] KUMAMARU, Hiraku, Joshua J. GAGNE, Robert J. GLYNN, Soko SETOGUCHI a Sebastian SCHNEEWEISS. *Comparison of high-dimensional confounder summary scores in comparative studies of newly marketed medications: note II*. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2016.02.011. ISBN 10.1016/j.jclinepi.2016.02.011. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435616001426>
- [14] STURMER, T., Joshua J. GAGNE, Robert J. GLYNN, Soko SETOGUCHI a Sebastian SCHNEEWEISS. Analytic Strategies to Adjust Confounding using Exposure Propensity Scores and Disease Risk Scores: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs and Short-term Mortality in the Elderly. DOI: 10.1093/aje/kwi106. ISBN 10.1093/aje/kwi106. Dostupné také z: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwi106>
- [15] ARBOGAST, P. G a W. A RAY. *Use of disease risk scores in pharmacoepidemiologic studies*. DOI: 10.1177/0962280208092347. ISBN 10.1177/0962280208092347. Dostupné také z: <http://smm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/0962280208092347>
- [16] WYSS, Richard, Alan R. ELLIS, M. Alan BROOKHART, Michele JONSSON FUNK, Cynthia J. GIRMAN, Ross J. SIMPSON a Til STÜRMER. *Matching on the disease risk score in comparative effectiveness research of new treatments*. DOI: 10.1002/pds.3810. ISBN 10.1002/pds.3810. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.3810>
- [17] HANSEN, B. B., Alan R. ELLIS, M. Alan BROOKHART, Michele JONSSON FUNK, Cynthia J. GIRMAN, Ross J. SIMPSON a Til STÜRMER. *The prognostic analogue of the propensity score*. DOI: 10.1093/biomet/asn004. ISBN 10.1093/biomet/asn004. Dostupné také z: <http://biomet.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/biomet/asn004>
- [18] LEACY, Finbarr P., Elizabeth A. STUART, M. Alan BROOKHART, Michele JONSSON FUNK, Cynthia J. GIRMAN, Ross J. SIMPSON a Til STÜRMER. *On the joint use of propensity and prognostic scores in estimation of the average treatment effect on the treated: a simulation study*. DOI: 10.1002/sim.6030. ISBN 10.1002/sim.6030. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.6030>
- [19] GLYNN, Robert J., Joshua J. GAGNE a Sebastian SCHNEEWEISS. *Role of disease risk scores in comparative effectiveness research with emerging*

- therapies*. DOI: 10.1002/pds.3231. ISBN 10.1002/pds.3231. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/pds.3231>
- [20] 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. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/rosenbaum\\_1983.pdf](http://www.stat.cmu.edu/~ryantibs/journalclub/rosenbaum_1983.pdf)
- [21] ŘEHÁKOVÁ, B. *Nebojte se logistické regrese*. *Sociologický časopis*. [online] 2000; 36(4):475-492-[cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://sreview.soc.cas.cz/uploads/5f6961faa17dd98a67cfb71a5205469d297369f5\\_372\\_475REHAK.pdf](http://sreview.soc.cas.cz/uploads/5f6961faa17dd98a67cfb71a5205469d297369f5_372_475REHAK.pdf)
- [22] 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. 2016-05-31]. Dostupné-z: <http://80.www.science-direct.com/dialog.cvut.cz/science/article/pii/S089543560400163>
- [23] *Propensity Score Matching in Observational Studies*. *University of Manitoba* [online]. [cit. 2016-05-31]. Dostupné z: [http://umanitoba.ca/faculties/health\\_sciences/medicine/units/community\\_health\\_sciences/departamental\\_units/mchp/protocol/media/propensity\\_score\\_matching.pdf](http://umanitoba.ca/faculties/health_sciences/medicine/units/community_health_sciences/departamental_units/mchp/protocol/media/propensity_score_matching.pdf)
- [24] ISHIHARA, S. Oncological benefit of lateral pelvic lymph node dissection for rectal cancer treated without preoperative chemoradiotherapy: a multicenter retrospective study using propensity score analysis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016, 1-7. Dostupné také z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27240821>
- [25] TU, Hung-Pin, Yi-Ching TUNG, Wen-Chan TSAI, et al. Alcohol-related diseases and alcohol dependence syndrome is associated with increased gout risk: A nationwide population-based cohort study. DOI: 10.1016/j.jbspin.2016.02.024. ISBN 10.1016/j.jbspin.2016.02.024. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1297319X16300343>
- [26] KÁBA, Bohumil a Libuše SVATOŠOVÁ. *Statistika*. Druhé. Praha: Reprografické studie PEF ČZU v Praze, 2008, 302 s. ISBN 978-80-213-0746-9.
- [27] CEPEDA, M. S. *Comparison of Logistic Regression versus Propensity Score When the Number of Events Is Low and There Are Multiple Confounders*. DOI: 10.1093/aje/kwg115. ISBN 10.1093/aje/kwg115. Dostupné také z: <http://aje.oupjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwg115>
- [28] BORZÌ, V., S. FRASSON, G. GUSSONI, et al. Risk factors for hypoglycemia in patients with type 2 diabetes, hospitalized in internal medicine wards: Findings from the FADOI-DIAMOND study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016, 1-7. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.020. ISBN 10.1016/j.diabres.2016.01

.020. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168822716000693>

- [29] WANG, Chih-Hung, Wen-Jone CHEN, Wei-Tien CHANG, et al. The association between timing of tracheal intubation and outcomes of adult in-hospital cardiac arrest: A retrospective cohort study. *International Journal of Colorectal Disease*. 2016, 1-7. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2016.05.012. ISBN 10.1016/j.resuscitation.2016.05.012. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300957216300752>
- [30] QASSEM, Tarik, Paul BEBBINGTON, Nicola SPIERS, Sally MCMANUS, Rachel JENKINS a Simon DEIN. *Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys*. DOI: 10.1007/s00127-014-0960-7. ISBN 10.1007/s00127-014-0960-7. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00127-014-0960-7>
- [31] KAFOROU, Myrsini, Victoria J. WRIGHT, Tolu ONI, et al. Detection of Tuberculosis in HIV-Infected and -Uninfected African Adults Using Whole Blood RNA Expression Signatures: A Case-Control Study. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001538. ISBN 10.1371/journal.pmed.1001538. Dostupné také z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001538>
- [32] CURTIS, Jeffrey R., Fenglong XIE, Lang CHEN, et al. Use of a disease risk score to compare serious infections associated with anti-tumor necrosis factor therapy among high- versus lower-risk rheumatoid arthritis patients: A Case-Control Study. DOI: 10.1002/acr.21805. ISBN 10.1002/acr.21805. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/acr.21805>
- [33] TOH, Sengwee, Christian HAMPP, Marsha E. REICHMAN, et al. Risk for Hospitalized Heart Failure Among New Users of Saxagliptin, Sitagliptin, and Other Antihyperglycemic Drugs: A Case-Control Study. DOI: 10.7326/M15-2568. ISBN 10.7326/M15-2568. Dostupné také z: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/M15-2568>
- [34] ARBOGAST PG, SEEGER JD, *Summary Variables in Observational Research: Propensity Scores and Disease Risk Scores*. Effective Health Care Program Research Report No. 33. AHRQ Publication No. 11(12)- EHC055-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. May 2012. Dostupné také z <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm>.
- [35] 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

- [36] PRÁZNIVCOVÁ, L., STRNAD S. *Farmakoekonomika pro lékaře, farmaceuty a manažery zdravotnických zařízení*. Praha: MAXDORF s.r.o., 2005. ISBN 80-7345-048-8
- [37] MIELCOVÁ, Elena, Radmila STOKLASOVÁ a Jaroslav RAMÍK. *Statistické programy: Lineární regrese* [online]. str. 50-63 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: <http://mdg.vsb.cz/wiki/public/Exce>
- [38] VLČEK, J.; MÜLLEROVÁ, H.; MACEK, K.. *Farmakoepidemiologie: Farmakoekonomika; Farmakoinformatika: základy pro farmaceuty*. Panax, 1999.
- [39] PROKEŠ, M. Analýza senzitivity a její místo ve farmakoekonomické studii. *Farmakoekonomika* [online]. 2010(1): 4-9 [cit. 2016-12-11]. Dostupné z: [http://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika\\_2010\\_1.pdf](http://farmakoekonomika.cz/wp-content/uploads/2014/09/Farmakoekonomika_2010_1.pdf)
- [40] LOGIT REGRESSION: R DATA ANALYSIS EXAMPLES. *Introduction to SAS: UCLA: Statistical Consulting Group - Institute for Digital Research and Education* [online]. 2017 [cit. 2017-05-13]. Dostupné z: <http://stats.idre.ucla.edu/r/dae/logit-regression/>
- [41] HO, Daniel E., Kosuke IMAI, Gary KING a Elizabeth A. STUART. *MatchIt: Nonparametric Preprocessing for Parametric Causal Inference* [online]. In: . 2011, 44 stran [cit. 2017-05-13]. Dostupné z: <https://r.iq.harvard.edu/docs/matchit/2.4-20/matchit.pdf>
- [42] KESELY, Ladislav. *Srovnání logistické regrese a rozhodovacích stromů při tvorbě skóringových modelů* [online]. Praha, 2014 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://www.quantitative.cz/data/files/a-comparison-of-logistic-regression-and-decision-trees-for-scoring-model-design-ladislav-kesely-2014.pdf>. Diplomová práce. Vysoká škola ekonomická v Praze. Vedoucí práce Doc. RNDr. Jiří Witzany, Ph.D.
- [43] BULKOVÁ, Veronika. *Hodnocení kvality života a nákladů na léčbu u pacientů s fibrilací síní*. [online]. Olomouc, 2011 [cit. 2017-05-15]. Dostupné z: <http://theses.cz/id/h34urv/Bulkova.pdf>. Disertační práce (Ph.D.). Universita Palackého v Olomouci. Lékařská fakulta. Vedoucí práce Doc. Mgr. Kateřina Ivanová, Ph.D.

# Seznam tabulek a obrázků

## Seznam tabulek

Tabulka 1: Vybrané studie využívající disease risk skóre .....	30
Tabulka 2: Vzhled datasetu použitého v softwaru R .....	39
Tabulka 3: Vzhled datasetu s DRS .....	40
Tabulka 4: Shrnutí původního souboru pacientů .....	47
Tabulka 5: Počet spárovaných a vyřazených subjektů .....	48
Tabulka 6: Četnost proměnných v původním souboru .....	48
Tabulka 7: Četnost proměnných v unexposed-only DRS souboru .....	49
Tabulka 8: Četnost proměnných ve full-cohort DRS souboru .....	49
Tabulka 9: Procentuální vyjádření proměnných v původním souboru .....	50
Tabulka 10: Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou unexposed-only DRS .....	50
Tabulka 11: Procentuální vyjádření proměnných v souboru vyváženém metodou full-cohort DRS .....	50
Tabulka 12: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Průměrný věk .....	51
Tabulka 13: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Pohlaví .....	53
Tabulka 14: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Hypertenze .....	54
Tabulka 15: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné ICHS .....	55
Tabulka 16: Zlepšení / zhoršení vyvážení u proměnné Diabetes mellitus .....	56
Tabulka 17: Přehled výhodnosti jednotlivých metod DRS .....	57
Tabulka 18: Náklady na léčbu 1 pacienta 1 rok před ablací (konvenční léčba) .....	58
Tabulka 19: Náklady na katetrizační ablací (ablační léčba) .....	58
Tabulka 20: Vstupní data pro výpočet CEA .....	59
Tabulka 21: Tabulka párů DRS .....	73

## Seznam obrázků

Obrázek 1: Haynesova pyramida důkazů .....	12
Obrázek 2: Tradiční typy klinických studií .....	13
Obrázek 3: Kouření jako zavádějící faktor .....	21
Obrázek 4: Graf využití propensity score .....	25
Obrázek 5: Graf využití regresní analýzy .....	26
Obrázek 6: Graf využití disease risk score .....	29
Obrázek 7: Graf vyvážení průměrného věku, vyjádřeno v letech .....	51
Obrázek 8: Graf vyvážení pohlaví – muži, vyjádřeno v procentech .....	52
Obrázek 9: Graf vyvážení pohlaví – ženy, vyjádřeno v procentech .....	53
Obrázek 10: Graf vyvážení hypertenze, vyjádřeno v procentech .....	54
Obrázek 11: Graf vyvážení ischemické choroby srdeční, vyjádřeno v procentech .....	55



Obrázek 12: Graf vyvážení diabetu mellitu, vyjádřeno v procentech .....	56
Obrázek 13: Souhrnný přehled proměnných v jednom grafu.....	57
Obrázek 14: Graf vyjadřující výsledky nákladové analýzy .....	60
Obrázek 15: Graf vyjadřující výsledky výpočtu ukazatele ICER .....	60

## Příloha A

**Tabulka 21:** Tabulka párů DRS [zdroj: vlastní]

TL0	V0	M0	H0	I0	DM0	R0	DRS0	TL1	V1	M1	H1	I1	DM1	R1	DRS1
0	68	1	1	0	0	0	0.539254826947989	1	68	1	1	0	0	0	0.539254826947989
0	66	0	0	0	0	1	0.662060189227565	1	66	0	0	0	0	0	0.662060189227565
0	55	1	0	0	0	1	0.379771889319823	1	55	1	0	0	0	0	0.379771889319823
0	61	1	0	0	0	1	0.517824138315613	1	61	1	0	0	0	0	0.517824138315613
0	60	1	1	0	0	1	0.356226241255132	1	60	1	1	0	0	0	0.356226241255132
0	61	1	1	0	0	1	0.377977695203574	1	61	1	1	0	0	0	0.377977695203574
0	65	1	1	0	0	1	0.469144620908994	1	65	1	1	0	0	0	0.469144620908994
0	70	1	1	0	0	1	0.585313363404101	1	70	1	1	0	0	0	0.585313363404101
0	56	1	0	0	0	0	0.40206314650002	1	56	1	0	0	0	0	0.40206314650002
0	63	1	1	0	0	0	0.422904920380017	1	63	1	1	0	0	0	0.422904920380017
0	65	1	1	0	1	1	0.575185103429522	1	65	1	1	0	1	0	0.575185103429522
0	58	1	0	0	0	1	0.447792262596086	1	58	1	0	0	0	0	0.447792262596086
0	63	1	0	0	0	1	0.564294048746329	1	63	1	0	0	0	1	0.564294048746329
0	53	0	0	0	0	1	0.367062733747525	1	53	0	0	0	0	0	0.367062733747525

Poznámka: TL = Typ léčby, V = věk, M = muž, H = hypertenze, I = ICHS, DM = diabetes mellitus, R = rytmus  
 V hlavičce 0 = konvenční typ léčby, 1 = ablační typ léčby