



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

**FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ**

**Katedra biomedicínské techniky**

**Klinicko ekonomické zhodnocení diagnostických přístupů k  
průkazu infekce *Chlamydia trachomatis***

**Clinical and economic evaluation of diagnostic approaches for detection of  
*Chlamydia trachomatis* infection**

Diplomová práce

Studijní program: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví

Vedoucí práce: Ing. Anna Erfányuková

Konzultant: MUDr. Hana Zákoucká (externí)

**Bc. Gvozdeva Viktoriya**

---

**Kladno 2020**



# ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Gvozdeva** Jméno: **Viktoriya** Osobní číslo: **453335**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**  
Studijní program: **Systémová integrace procesů ve zdravotnictví**

## II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

**Klinicko ekonomické zhodnocení diagnostických přístupů k průkazu infekce Chlamydia trachomatis**

Název diplomové práce anglicky:

**Clinical and economic evaluation of diagnostic approaches for detection of Chlamydia trachomatis infection**

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je klinicko ekonomické zhodnocení efektivity přímé a nepřímé detekce Chlamydia trachomatis. V rámci diplomové práce analyzujte současný stav přístupů k průkazu infekce Chlamydie trachomatis v ČR a ve světě. S využitím vhodné metody HTA dále přímé a nepřímé metody detekce zhodnoťte z hlediska citlivosti, specifity a nákladovosti. Výstupem práce bude porovnání jednotlivých diagnostických přístupů a empirická zkušenost s citlivostí vybraných testů.

Seznam doporučené literatury:

- [1] JORGENSEN, James H., Michael A. PFALLER a Karen C. CARROLL, Manual of clinical microbiology. 11th edition, Washington, DC: ASM Press, 2015, ISBN 9781555817374
- [2] MCBRIDE, Reviewed by William John Hannan, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases 7th edition, Sexual Health, ročník 7, číslo 2, 2010, DOI: 10.1071/SHv7n2\_BR3. ISSN 1448-5028
- [3] Kanga, Ismat, et al., Screening for Chlamydia Trachomatis and Neisseria Gonorrhoeae During Pregnancy: A Health Technology Assessment [Internet]. Economic Analysis, Health Technology Assessment Report, No. 148, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2018

Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

**Ing. Anna Erfányuková**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

**MUDr. Hana Zákoucká**

Datum zadání diplomové práce: **25.09.2020**

Platnost zadání diplomové práce: **18.09.2022**

Doc. Ing.  
Martin  
Rožánek, Ph.D.  
Digitálně podepsal  
Doc. Ing. Martin  
Rožánek, Ph.D.  
Datum: 2021.03.03  
22:27:30 +01:00

doc. Ing. Martin Rožánek, Ph.D.  
podpis vedoucí(ho) katedry

prof. MUDr. Jozef  
Rosina, Ph.D.,  
MBA  
Digitálně podepsal prof.  
MUDr. Jozef Rosina, Ph.D.,  
MBA  
Datum: 2021.03.04 13:23:30  
+01'00'

prof. MUDr. Jozef Rosina, Ph.D., MBA  
podpis děkana(ky)

### III. PŘEVZETÍ ZADÁNÍ

Student(ka) bere na vědomí, že je povinen(a) vypracovat diplomovou práci samostatně, bez cizí pomoci, s výjimkou poskytnutých konzultací. Seznam použité literatury, jiných pramenů a jmen konzultantů je třeba uvést v diplomové práci.

26. 3. 2021

Datum převzetí zadání



Podpis studenta(ky)

## PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Klinicko ekonomické zhodnocení diagnostických přístupů k průkazu infekce *Chlamydia trachomatis*“ vypracovala samostatně a použila k tomu úplný výčet citací použitých pramenů, které uvádím v seznamu přiloženém k diplomové práci.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 Zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 13. 5. 2021

.....

Bc. Gvozdeva Viktoriya

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala své vedoucí této diplomové práce paní Ing. Anně Erfányukové za odborné vedení, pomoc, trpělivost a veškerý čas, který mi poskytla. Dále děkuji paní MUDr. Haně Zakoucké za odborné konzultace, cenné rady a připomínky k mé diplomové práci. V neposlední řadě děkuji MUDr. Emilovi Pavlíkovi za psychickou podporu nejen při psaní práce ale i v průběhu celého studia.

## ABSTRAKT

### **Klinicko ekonomické zhodnocení diagnostických přístupů k průkazu infekce *Chlamydia trachomatis*:**

V diplomové práci je rozebráno přímé a nepřímé stanovení *C.trachomatis* a dále sestavena literární rešerše na základě už existujících odborných článků a guidelines. Náklady na zdravotní péči spojenou s touto infekcí lze podle zahraničních studií pro populaci velikosti České republiky odhadnout na cca 5,6 milionů Kč ročně. Bohužel vzhledem k často asymptomatickému průběhu onemocnění (70-80 % případů) nelze diagnózu stanovit na základě prostého klinického vyšetření. Je nutné volit mezi přímým a nepřímým průkazem infekce. Přesto, že je klinickými studiemi prokázán význam přímé diagnostiky metodou detekce nukleové kyseliny a tato metoda je považována za zlatý standard, dochází často v klinické praxi k nesprávné volbě nepřímého průkazu infekce pomocí detekce protilátek a tím selhání testu, zvýšení nákladů a poškození zdraví pacienta. Pomocí Analýzy nákladové efektivity byli vypočítané přímé náklady z pohledu zdravotnického zařízení (Národní referenční laboratoř pro chlamydie) a jsou porovnané s přímými náklady z pohledu zdravotní pojišťovny. Přímé náklady na provedení metody PCR z pohledu zdravotnického zařízení tedy činí 2346,96 Kč, z pohledu zdravotní pojišťovny 1566,55 Kč. Citlivost sérologického vyšetření při detekci infekce *Chlamydia trachomatis* ve srovnání s průkazem nukleové kyseliny mikroba se lišila podle typu infekce. U infekce biovarem *lymphogranuloma venereum Chlamydia trachomatis* byla téměř srovnatelná s přímým průkazem 93,62 %; u více než 58x častější infekce sérovary D–K *Chlamydia trachomatis* byla pouhých 46,77 %. Dale byl vypočítán ICER, kolik musí dopláct zdravotní zařízení a zdravotní pojišťovna za každé procento citlivosti PCR testu oproti nepřímé imunofluorescence. V případě onemocnění LGV zdravotní zařízení zaplatí 211,61 Kč, a zdravotní pojišťovna 147,49 Kč. Za každé procento citlivosti v případě sérovaru D-K zaplatí zdravotnické zařízení 18,09 Kč a zdravotní pojišťovna 12,15 Kč. Výsledky práce objektivizovaly předpoklady převzaté ze zahraniční odborné literatury (v ČR nebyla v posledních 20 letech tato data hodnocena) a potvrdily nutnost důsledného vyžadování správné klinické praxe a její podporu v oblasti laboratorní diagnostiky.

### **Klíčová slova**

*Chlamydia trachomatis*, *lymphogranuloma venereum*, citlivost, mikroimunofluorescence, polymerázová řetězová reakce, sérovar, náklady

## ABSTRACT

### **Clinical and economic evaluation of diagnostic approaches for detection of *Chlamydia trachomatis* infection:**

This master thesis describes direct and indirect determination of *C.trachomatis* and further compiles a theoretical research based on existing scientific articles and guidelines. According to foreign studies, the cost of health care associated with this infection can be estimated at approximately 5,6 million CZK per year for a Czech Republic population size. Unfortunately, due to often asymptomatic course of the disease (in 70-80 % of cases), the diagnosis cannot be based on a simple clinical examination. It is necessary to select either direct or indirect laboratory method of determination to confirm infection incidence. Although clinical studies have demonstrated the importance of direct diagnostics of nucleic acid detection, which is considered as the gold standard, the usage of indirect method of antibody detection is falsely chosen instead. The antibody detection method often leads to the test failure, increased costs, and damage to patient's health. Utilizing the Cost Effectiveness analysis, costs were calculated from the medical facility (National Reference Laboratory for Chlamydia) perspective and compared with the costs of the health insurance company. The final costs of performing the direct PCR method from the medical facility and health insurance company perspective therefore amount to CZK 2346,96 and CZK 1566,55, respectively. The sensitivity of serological test for the *Chlamydia trachomatis* detection compared to the detection of microbic nucleic acid varied according to the infection type. In the *Lymphogranuloma venereum* (LGV) type of *Chlamydia trachomatis* infection, the sensitivity was nearly comparable to the direct detection method result of 93,62 %. However, in more than 58 times more frequent infection with the D-K serovar of *Chlamydia trachomatis* the sensitivity resulted in only 46,77 %. Furthermore, the ICER was calculated to state additional expenses for each sensitivity percent of the PCR test against indirect immunofluorescence. In case of LGV, the medical facility and the health insurance company pay extra CZK 211,61 and CZK 147,49, respectively. In case of the D-K serovar, each sensitivity percent costs the medical facility and the health insurance company CZK 18,09 and CZK 12,15, respectively. The results of this thesis confirmed the assumptions taken from foreign scientific literature (in the Czech Republic, these data have not been evaluated in the last 20 years) and signified the need for consistent requirements on good clinical practice and its support in the field of laboratory diagnostics.

### **Keywords**

*Chlamydia trachomatis*, *Lymphogranuloma venereum*, sensitivity, microimmunofluorescence, polymerase chain reaction, serovar, costs

# Obsah

<b>Seznam symbolů a zkratk.....</b>	<b>6</b>
<b>1 Úvod .....</b>	<b>7</b>
<b>2 Přehled současného stavu.....</b>	<b>9</b>
2.1 Preanalytická fáze .....	11
2.1.1 Přímá detekce .....	11
2.1.2 Nepřímá detekce .....	11
2.2 Diagnostika.....	12
2.2.1 Přímá detekce .....	12
2.2.2 Nepřímá detekce .....	12
2.3 Systematický přezkum .....	13
2.3.1 Zkoumání přímých nákladů na systém zdravotní péče spojený se screeningem chlamydií.....	18
2.4 Souhrnná kapitola.....	22
<b>3 Cíle práce.....</b>	<b>23</b>
<b>4 Metody .....</b>	<b>24</b>
4.1 Sběr klinických dat.....	24
4.2 Metody průkazu infekce <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	25
4.2.1 Přímý průkaz – PCR.....	25
4.2.2 Nepřímý průkaz – MIFT .....	25
4.3 Statistické zhodnocení laboratorních metod .....	26
4.4 Analýza nákladů.....	29
4.5 Analýza nákladové efektivity.....	31
4.6 Rozhodovací strom.....	33
<b>5 Výsledky.....</b>	<b>34</b>
5.1 Hodnocení klinických dat.....	34
5.2 Statistické zpracování dat získaných laboratorními vyšetřeními .....	34
5.3 Analýza nákladů .....	39
5.3.1 Osobní náklady .....	39
5.3.2 Přístroje.....	39
5.3.3 Spotřební materiál .....	41



5.3.4	Přímé náklady z pohledu zdravotnického zařízení a zdravotní pojišťovny .....	42
5.4	Analýza nákladové efektivity .....	43
5.5	Rozhodovací strom.....	44
<b>6</b>	<b>Diskuse .....</b>	<b>46</b>
<b>7</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>49</b>
<b>8</b>	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>50</b>
	<b>Příloha A: LGV pozitivní pacienti testování v NRL/CHLA 2013-2016.....</b>	<b>60</b>
	<b>Příloha B: Chlamydia trachomatis D-K pozitivní pacienti testováni v NRL/CHLA 2013-2021 .....</b>	<b>63</b>

## Seznam symbolů a zkratek

Zkratka	Význam
CPN	<i>Chlamydia pneumoniae</i>
CTR	<i>Chlamydia trachomatis</i>
DFA	Deterministic finite-state automaton
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EHP	Evropský hospodářský prostor
EIA	Enzyme Immunoassay
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
EU	Evropská unie
GST	Proteomická studie fůzních proteinů
LGV	Lymphogranuloma venereum
LPS	Lipopolyscharidovému antigenu
MIF	Imunofluorescence
MOMP	Mouse monoclonal antibody specific
NAAT	Nucleic acid amplification test
ORF	Open reading frame
PCR	Polymerase chain reaction
PIA	Proteome immunoassays
PID	Pelvic inflammatory disease
POCT	Point of care tests
QALY	Quality-adjusted life year (počet získaných let života)
RDT	Rapid diagnostic test
SARA	Smad Anchor for Receptor Activation, a protein
STI	Sexually transmitted infections
TN	Tubulární neplodnost
UNDP	United Nations Development Programme
UNFPA	United Nations Population Fund
WHO	World Health Organization

# 1 Úvod

Tradiční přístup k laboratornímu diagnostickému testování na infekce *C. trachomatis* spočíval v inokulaci buněčné kultury vzorkem odebraným z urogenitálního traktu pacientů. Technologie detekce antigenů a hybridizace nukleových kyselin byly vyvinuty v osmdesátých a devadesátých letech 20. století a nacházejí široké uplatnění v diagnostice díky menším nárokům na náklady, odbornost, zachování životaschopnosti během přepravy a času potřebnému k dosažení výsledků. V poslední dekádě byly vyvinuty technologie amplifikace nukleových kyselin a použití těchto testů nás naučilo, že kultivace není tak citlivá a že prevalence infekce *C. trachomatis* je ve většině populací vyšší, než se dříve předpokládalo.

Nepřímý průkaz chlamydiové infekce je založen na stanovení titru protilátek metodami ELISA a Imunoblot, případně imunofluorescence (MIF). V začátku onemocnění je detekován nejprve titer protilátek proti rodově společnému lipopolysacharidu a teprve v průběhu dalších týdnů se tvoří druhově specifické protilátky anti-MOMP, které ve třídě IgM svědčí pro časnou fázi přímoinfekce, ve třídě IgA o akutní nebo perzistující infekci a IgG protilátky přetrvávající i roky jsou důkazem již prodělané infekce. U dětí do 2 let věku, pro nevyzrálou B-lymfocytů, je nedostatečná tvorba protilátek proti LPS a druhově specifické protilátky jsou zde nezastupitelné. Průkaz proteinů tepelného šoku chHsp může svědčit pro vlekle probíhající onemocnění, chronicitu a perzistenci infekce. Nepřímá vyšetření chlamydiových infekcí dokreslují celkový klinický obraz pacientů, samotná nemohou vypovídat o stavu chlamydiové infekce a měla by se provádět vždy společně s vyšetřeními na přímý průkaz chlamydií, a to vše za úzké spolupráce klinika a mikrobiologa (1).

Diagnostický přístup je významně ovlivněn klinickými projevy a druhem chlamydie, kterou chceme přímo nebo nepřímo prokázat. Nepřímý průkaz infekce pomocí detekce protilátek je u *C. trachomatis* (CTR) určen pro chronicky aktivně probíhající onemocnění, kde očekáváme spornou nebo žádnou přítomnost CTR na periférii, např. poruchy fertility v souvislosti se zánětlivým postižením vejcovodů, Reiterův syndrom apod. Vzhledem k vysokému pozadí rodových protilátek vyvolaných běžným kontaktem s *C. pneumoniae* (CPN) je vhodné použít pro testování metody prokazující protilátky proti druhovým antigenům (MIF, ELISA, Western blot).

Průkaz nukleové kyseliny *C. trachomatis* v klinickém materiálu je podle WHO považován za zlatý standard v diagnostice tohoto patogenu. Klíčovým krokem diagnostického procesu je účinná a sensitivní izolace DNA. V diagnostických laboratořích se především kvůli ceně běžně využívá manuálních metod izolace nukleových kyselin. Stále vyšší požadavky na standardizaci a kvalitu výsledků poskytovaných diagnostickými laboratořemi vedou k zavádění automatických provozů (2).

Nedávný přehled existujících programů screeningu chlamydií v Evropě ukázal značné rozdíly v řízení a prováděném screeningu chlamydií (3). Přestože se v klinické praxi a při pilotních studiích vyskytuje mnoho screeningových aktivit, existuje jen málo organizovaných screeningových programů, i když několik zemí zvažuje implementaci. Stávající screeningové programy, jako je britský národní screeningový program a americký program prevence neplodnosti, jsou organizovány jako dobrovolné. V Nizozemsku je pilotní proaktivní program systematického screeningu. V České republice je diagnostika *C. trachomatis* založená na klinické rozvaze ošetřujícího lékaře a pravidlech surveillance infekčních nemocí (Vyhláška 473/2008 Sb.).

Důkazy o dopadu screeningu na jednotlivce a na úroveň veřejného zdraví jsou omezené. Ačkoli existuje mnoho studií, které ukazují souvislost mezi infekcí chlamydií a neplodností, většina z těchto studií je retrospektivní, průřezová a ve vybraných populacích pacientů. Důkazy o dopadu screeningu by měly přednostně vycházet z kvalitních klinických studií.

V rámci současného stavu problematiky byla provedena analýza současného stavu přístupů k detekci *C. trachomatis*. Na základě získaných informací ze studií vyplývá, že senzitivita a specifita přímé diagnostiky CTR je vynikající, oproti diagnostice nepřímé. Z čehož rovněž vyplývá využití amplifikační techniky pozitivita DNA/RNA jako standardu pro diagnostické postupy *C. trachomatis*. Samotné sérologické vyšetření k detekci genitální infekce chlamydiemi není vhodné.

V rámci současného stavu problematiky byly dále analyzovány studie nákladové efektivity identifikace *Chlamydia trachomatis* při provádění přímé a nepřímé diagnostiky na bázi PCR testem a sérologie. V tomto výzkumu všechna ekonomická hodnocení předpokládala de facto, že screening na *C. trachomatis* byl účinný, a poté souhlasil s hypotézou, že screening asymptomatických žen na *C. trachomatis* je nákladově efektivní a ve skutečnosti minimalizuje náklady ve všech scénářích, které jsou v současné době nabízeny. Z lékařského hlediska je toto zjištění nepřekvapivé. Předpokládanými důsledky infekce *C. trachomatis* jsou zánětlivá onemocnění pánve (PID), mimoděložní těhotenství a neplodnost, což to vše může být velmi nákladné z hlediska zdravotní péče a ztráty produktivity.

Kapitola metody popisuje metodické přístupy, jež jsou v rámci výzkumné části práce aplikovány. Kapitola blíže specifikuje způsob provedení přímé a nepřímé detekce *C. trachomatis*, včetně způsobu sběru a typu dat a statistického zpracování dat. Je zde rovněž nastaven přístup pro stanovení nákladové efektivity screeningových metod z perspektivy zdravotnického zařízení a pojišťovny.

## 2 Přehled současného stavu

Do konce 90.let byla diagnostika *C. trachomatis* do značné míry závislá na tradičních metodách, jako je kultivace, přímý enzymový imunotest (EIA), a přímé barvení fluorescenčními protilátkami. *C. trachomatis* je intracelulární gramnegativní bakterie. Infekce může být bez příznaků u 80 % žen, což může ztěžovat diagnostiku a detekci (4). Chlamydie má nejvyšší prevalenci mezi mladými muži a ženami. Ve světě více než 13,5 % žen ve věku 25 let má infekce dolních močových cest a pohlavních orgánů, tento podíl se snižuje na 4,9 % u žen starších (5).

U jedinců ve věku 15–49 let se vyskytuje přibližně 131 milionů nových případů chlamydiové infekce ročně, s mírou výskytu 38 na 1000 žen a 33 na 1000 mužů. Mezi neviróvými sexuálně přenášenými infekcemi jde o nejdražší infekci, která stojí zdravotní systém země velikosti České republiky na nákladech za zdravotní péči přibližně 5,6 milionů korun ročně (6).

Má-li být dosaženo kontroly chlamydiové infekce, její častý asymptomatický průběh vyžaduje screening. Ve Švédsku byly od 80. let zavedeny postupy snižující výskyt infekce a incidence chlamydiové infekce a výskyt jejích komplikací klesl. Kvůli závažnosti komplikací infekce chlamydiemi a jejich důsledkům na zdraví a dopadům na ekonomiku hlediska ekonomického zdraví, nyní několik dalších zemí, včetně Spojeného království, Francie, Holandska, a Finska, přijalo opatření ke snížení prevalence této infekce.

Podle odhadů WHO z roku 2015 je urogenitální chlamydiová infekce (etiologické agens: *Chlamydia trachomatis* sérovary D-K, CTR) nejčastější bakteriální pohlavně přenosnou infekcí a každý rok se celosvětově vyskytuje přibližně 131 milionů nových případů (6).

Hluboký pánevní zánět je celosvětově velkým zdravotním, sociálním a ekonomickým problémem. Důležité jsou i jeho prozánětlivé následky (tubulární sterilita a mimoděložní těhotenství). V evropských studiích byla u 60 % případů jako původce salpingitis diagnostikována CTR.

Chlamydiové infekce jsou v České republice nadále podceňovány, není zaveden rutinní screening a přetrvává jejich vysoká incidence. Příznaky infekce u žen jsou nejčastěji poševní výtok a dysurie (maximálně však u 20–30 % infikovaných pacientek). Poměrně časté je i postkoitální krvácení. Chlamydiální záněty pánevních orgánů jsou provázeny bolestmi v pánevní, děložní a adnexální oblasti. U mužů je infekce obtížně odlišitelná od gonokokové uretritidy. Přesná prevalence v České republice není známa, ale údaje z okolních států udávají výskyt u 5–15 % osob celkové populace. Nejrizikovější skupinou je sexuálně aktivní mládež (zvláště dívky) do 20 let a dospělí (především ženy) ve věku 20–24 let. Nejčastější je výskyt u adolescentních dívek a mladých žen.

Účinnost profylaktické léčby byla studována u žen podstupujících umělé přerušení těhotenství (UPT). Metaanalýza ukázala, že počet infekcí po zákroku lze snížit na polovinu (RR 0,58; CI 0,47–0,71) a že profylaxe má být upřednostňována před screeningem a léčbou. V randomizované studii srovnávající profylaxi proti chlamydiím, kapavce a bakteriální vaginóze versus strategie screeningu a léčby byla zhodnocena antibiotická profylaxe jako stejně účinná jako politika screeningu a léčby při minimalizaci infekcí po potratu a zvýšení nákladů je efektivní.

ECDC provedlo v roce 2012 systematický průzkum vyhledávacího testování chlamydií v členských státech a pokrýval třináct klíčových ukazatelů napříč sedmi doménami. Zpráva z průzkumu porovnává odpovědi z 28 zúčastněných členských států EU / EHP s hlášenou činností v roce 2007.

Celkově došlo od roku 2007 k výraznému pokroku ve vývoji a provádění politiky kontroly chlamydií v Evropě. Došlo k nárůstu podílu zemí s organizovanými činnostmi v oblasti kontroly chlamydií. Další zvýšení se týká podílu zemí, které v tomto případě zahrnují depistáž a nabízejí oportunní testování alespoň jedné skupině obyvatel. Posílení kontrolních činností však není konzistentní ve všech zemích a stále přetrvávají výrazné odchylky ve vykazované kontrole chlamydií ve všech členských státech EU / EHP (7).

Hodnocení je základní součástí jakékoli strategie intervence v oblasti veřejného zdraví, a proto by mělo být součástí běžné strategie kontroly chlamydií. Hodnocení zohledňuje širší perspektivu a je podkladem při rozhodování, zda by kontrolní zásah, nebo program intervencí, měl pokračovat, změnit se, nebo být přerušen. Hodnocení a jeho zjištění jsou specifické pro jednotlivé služby. Hodnocení strategie kontroly chlamydií lze obecně rozdělit na tyto složky:

- 1) šíření a provádění / zavádění strategie;
- 2) provedení intervence (včetně podpory zdraví, klinických služeb a dozoru);
- 3) dopad strategie na EU a stav populace.

Aby byl screeningový program efektivní, musí používat nejpřesnější dostupný diagnostický test. V současné době existuje shoda ohledně toho, který diagnostický nástroj použít jako screeningové zařízení nebo kterou metodu odběru vzorků použít. Za „Zlatý standard“ pro detekci chlamydií se považují amplifikační metody (PCR atd.), které mají vysokou senzitivitu i specifitu. Tyto testy mají další výhodu v tom, že jsou účinné pro použití u neinvazivních vzorků, jako jsou moč a vulvální výtěry.

Vysoce přesné testy amplifikace nukleových kyselin (NAAT) jsou k dispozici v rozvinutém světě, ale vyžadují robustní laboratorní infrastrukturu a vyškolený personál. Tyto NAAT nejsou dostupné ani přístupné pacientům v rozvojovém světě. Testy určené pro provádění v ordinaci lékaře (POCT), které jsou cenově dostupné, citlivé, specifické, uživatelsky přívětivé, rychlé, dodávané koncovým uživatelům, nevyžadující přístrojové vybavení, mohou mít významný dopad na správu STI za méně náročných podmínek

(5). Pomocí přesných a rychlých CTR POCT by mohli být pacienti okamžitě diagnostikováni a při pozitivitě neprodleně účinně vhodně léčeni. Předcházelo by se tím komplikacím a dalšímu přenosu infekce a vznikl by prostor k poradenství a zjištění kontaktů. Komerčně jsou dnes k dispozici jednoduché rychlé POCT pro diagnostiku a screening infekcí CTR, ale o jejich spolehlivosti jsou k dispozici jen omezené údaje. Diagnostická iniciativa WHO STI pro zdraví a výzkum, včetně zvláštního programu UNDP / UNFPA / UNICEF/ WHO / Světové banky zaměřené na vývoj a výzkum v oblasti lidské reprodukce, usiluje o usnadnění a podporu přístupu ke kvalitním hodnoceným STI POCT v rámci národních programů STI poskytováním poradenství členským státům WHO a dalším příslušným institucím veřejného zdraví ohledně spolehlivosti a provozních charakteristik nových komerčně dostupných diagnostických testů STI, které lze použít ve všech zemích.

## **2.1 Preanalytická fáze**

### **2.1.1 Přímá detekce**

Pro diagnostiku očních infekcí se odebírá výtěr ze spojivkového vaku nebo stěr z rohovky. Pro průkaz chlamydií při infekcích urogenitálního traktu je třeba provést výtěry tak, aby bylo odebráno co nejvíce buněčného materiálu (epitelií). Při infekci ženského urogenitálního traktu je často vhodné k vyšetření odeslat výtěr cervixu spolu s výtěrem uretry. Odběr uretrálních vzorků se provádí tamponem šroubovým vsunutím do hloubky 3-4 cm; pacient by neměl před odběrem nejméně 2 h močit. Průkaz v první porci moči je účinnou neinvazivní formou detekce chlamydií u mužů i žen, ale při chronických infekcích je zatížen rizikem falešné negativity z důvodu často velmi nízké koncentrace v tomto materiálu (chlamydie se při kolonizaci uretry mohou, ale nemusí do moči uvolňovat). U žen existuje reálné riziko přítomnosti infekce pouze v cervixu a díky tomu falešně negativního nálezu v moči. Na vyšetření se odebírá prvních 15 ml moče (není nutná ranní moč, ale je třeba dodržet odstup od posledního močení nejméně 2 hodiny, stejně jako u výtěru z uretry), vzorek se do vyšetření uchovává v chladu (+4 °C); při delším uchování je možné moč zamrazit. Pro stanovení chlamydiové kontaminace spermatu je třeba vyšetřit minimálně 200 µl ejakulátu. Při odběru vzorků je třeba vždy dodržovat zásady sterility, vložit je do zkumavky bez transportního média a uchovat nebo transportovat při +4 °C do 24 h. V případě delšího uchování zamrazit na -20 °C. Vyšetření krve není pro přímou diagnostiku zpravidla přínosné.

### **2.1.2 Nepřímá detekce**

K průkazu protilátek je možné využít sérum nebo plasmu odebrané venepunkcí periferní žíly za aseptických podmínek. Materiál je nutné separovat od krevních elementů

nejpozději do 72 hodin po odběru. Skladování je možné při chladničkové teplotě (4 °C) do 5 dnů, při delším odstupu je nutné uložení při -20°C.

## 2.2 Diagnostika

Testování na chlamydii je indikováno u pacientů s urogenitálními, anorektálními a očními příznaky. Diagnostické postupy pro detekci infekcí CTR zahrnují přímé i nepřímé metody. Lokalizované infekce byly obecně vyšetřovány testy pro přímou detekci patogenu, jako je kultivace na buněčných liniích, testy na antigeny (EIA, přímé fluorescenční protilátky (DFA) a imunochromatografie RDT), testy hybridizace a amplifikace nukleových kyselin. Nepřímé metody závisí na detekci protilátky proti *C. trachomatis* a mohou být použity pro diagnostické vyhodnocení chronické nebo invazivní infekce (PID, LGV) a po infekčních komplikacích, jako je sexuálně získaná reaktivní artritida (SARA). Za těchto podmínek patogeny překročily epitel a nemusí být detekovatelné ve výtěrech. Sérologie je nevhodná pro diagnostiku akutních infekcí dolních genitálií a análního traktu, protože protilátková odpověď je detekovatelná až po týdnech až měsících a je často méně výrazná.

### 2.2.1 Přímá detekce

Pro detekci chlamydií existují kultivační metody, enzymové imunotesty a metody detekce nukleových kyselin (NAT), ale NAT je nejlepší s ohledem na její detekční citlivost a specifitu. Nejpřesnější metodou stanovení je DNA amplifikační diagnostika, z níž se v poslední době používá především RealTime PCR metoda. Podle klinických studií PCR diagnostika umožňuje detekovat minimálně o 15 % více pozitivních případů než kultivační vyšetření. RealTime PCR detekci lze provádět z klinického materiálu jako je moč, vaginální a cervikální stěry, sperma nebo stěry z močové trubice, biopsie tkání aj. V současné době je možné kombinací různých cílů v jedné reakci detekovat nejen přítomnost patogenních druhů, ale také sérotyp. Ten byl původně stanovován reakcí se specifickým fluorescenčně značeným antisérem, předpokladem testu byla kultivace *C. trachomatis*. Molekulární metody jsou rychlé a vhodné i pro detekci genů antibiotické rezistence, která se v dnešní době musí případně provádět na buněčných kulturách. Hodnota těchto nových testů v diagnostických a epidemiologických studiích, jako je identifikace incidence trachomu, okulourogenitálních infekcí nebo lymphogranuloma venereum, je nesporná.

### 2.2.2 Nepřímá detekce

Testování na protilátek proti chlamydiím není použitelné pro diagnostiku lokálních epiteliálních infekcí a infekcí dolních močových cest a pohlavních orgánů, protože protilátky jsou prokazatelné až se zpožděním několika týdnů, titry protilátek mohou být nízké a mnoho sérologických testů není schopno rozlišit protilátky proti různým druhům



chlamydií. Na druhé straně může být sérologie užitečná při diagnostice chronických a invazivních infekcí (PID, LGV, SARA). Ve většině těchto případů jsou bakterie nezjistitelné v anogenitálních výtěrech nebo moči a pro vyhodnocení původce chlamydiové infekce mohou být použity sérologické údaje (8). Protože přetrvávající infekce CTR a komplikace ascendentních infekcí jsou obvykle spojeny s pozitivní protilátkovou odpovědí, negativní sérologie s největší pravděpodobností vylučuje zapojení chlamydií. Na druhé straně pozitivní sérologie nepředstavuje jednoznačný důkaz přítomné chlamydiové infekce (9).

Proteomická studie fúzních proteinů GST představující 908 z 918 známých ORF genomu CTR identifikovala 27 imunitně dominantních proteinů, které reagovaly s více než 50 % lidských sér u pacientů s potvrzenou infekcí CTR. V jiné studii byla proteomika použita ke srovnání profilů protilátek u pacientů s tubární neplodností (TN) a normální plodností. Bylo identifikováno pět proteinů, které byly reaktivní pouze v séru od pacientů s TN (10). Reaktivita proti těmto proteinům byla také detekována v některých sérech od pacientů s akutní infekcí, ale tato séra vykazují dodatečnou reaktivitu proti jiným proteinům, které nebyly pozorovány v séru pacientů s chronickými infekcemi. Tyto výsledky jsou slibné, což ukazuje na různou reaktivitu protilátek při akutní a chronické CTR infekci, která by mohla být použita k charakterizaci konkrétních panelů protilátek jako možných markerů pro různá stádia infekce (11).

### 2.3 Systematický přezkum

Databáze MEDLINE, PubMed, GLOBAL HEALTH, byly využity pro účely této práce. Hledané výrazy byly následující: (chlamydia AND Chlamydia trachomatis AND C. trachomatis) AND (rychlý test \* NEBO rychlé stanovení \* NEBO diagnostika \*) AND (vyhodnocení NEBO výkonové charakteristiky NEBO validace NEBO výkon NEBO citlivost NEBO specifická NEBO senzitivita). Výrazy byly hledány jak v češtině, tak i v angličtině.

Nejprve byla identifikována systematická review. Pokud k tomuto tématu nebylo zveřejněno žádné systematické review, byly identifikovány případové studie, průřezové nebo kohortové studie.

Kromě toho, byly prověřeny referenční seznamy WHO Globální strategie zdravotnického sektoru a pokyny Evropského centra pro prevenci a kontrolu nemocí.

Do studie byly zahrnuty pouze systematické recenze a metaanalýzy zveřejněné v anglickém jazyce po roce 2000, protože diagnostická technologie pro amplifikaci nukleových kyselin nebyla do té doby rutinně plošně zavedena. Intervence se musí zaměřit na screening a cenu vyšetření chlamydií. Další parametry vyhledávání byly stanoveny následovně:

- zaměření intervence na screening a cenu vyšetření chlamydií

- počet testů na chlamydie
- rychlost testování
- opakování zkoušky a / nebo rychlost léčby chlamydie

Zlepšení kontroly chlamydiové infekce nutně nevyžadují změny typu kontrolních zásahů, ale často ji lze dosáhnout posílením stávajících intervencí.

V ideálním případě by se hodnocení mělo zaměřit na výsledky dosažené strategií kontroly chlamydií. Definování vhodných procesních a výstupních opatření pro komponenty strategie kontroly chlamydií může být náročné kvůli nejistotám v důkazní bázi. Například, cíl procesu, který se dívá na část testované cílové skupiny, může poskytnout informace o absorpci intervence, ale nemusí být spojen s prevalencí v populaci.

Tato literární rešerše zahrnovala všechny metody pro diagnostiku urogenitální chlamydiové infekce. Cílem bylo poskytnout přehled údajů o přesnosti diagnostických testů pro detekci asymptomatické infekce chlamydií.

V Tabulce 2.1 jsou uvedeny studie které znázorňují, že přímá diagnostika je mnohem citlivější a efektivnější, například ve studii Gaydos et al. (12) citlivost testu je téměř 100 %. Tyto výsledky ukazují, že přímá diagnostika (RT-PCR) může být použita k přesnému testování pacientů a případně i v místě péče, čímž se potenciálně zlepší úsilí o kontrolu chlamydií. V diplomové práci bude vyhodnocena citlivost sérologických metod v porovnání s pozitivním průkazem patogenního agens a možnost vymezení přítomnosti aktivní infekce z výsledků provedených vyšetření a informací zjištěných na základě studií.

Tabulka 2.1 - Seznam zpracovaných studií na základě literární rešerše

Autoři studie a rok	Země studie	Použitý test	Typ vzorku	Referenční test	Velikost vzorku a populace	Citlivost (95 %)	Specificita (95 % CI)
Bartelsman et al. 2015 (13)	Amsterdam, Netherlands	Gramovo barvení Uretrální výtěr (včetně asymptomatických)	Uretrální tampon	APTIMA CT assay (Hologic, USA)	7185 „vysoce rizikových“ mužů, symptomatických i asymptomatických	83.8 % (81.2–86.1 %)	74.1 % (73.0–75.2 %)
Pond et al. 2015 (14)	London, UK	Gramovo barvení Uretrální výtěr	Uretrální tampon	BD Viper Qx System (BD, USA)	208 symptomatických pacientů (průměrný věk 31 let)	93.7 % (67.7–99.6 %)	-
Gaydos et al. 2013 (12)	USA	Cepheid GeneXpert CT/NG (NAAT)	Endocervikální výtěr	Aptima Combo 2 assay (Hologic, USA) & ProbeTec ET System (BD, USA)	1722 sexuálně aktivních žen, symptomatických a asymptomatických, na klinikách OB-GYN, STD, dospívajících, veřejného zdraví nebo plánování rodiny	97.4 % (91.0–99.7)	99,6 % (99.1–99.8 %)

Hurly et al. 2014 (15)	Port Vila, Vanuatu	Chlamydia Rapid Test, Diagnostics for the Real World (SAS)	Vaginální výtěr	COBAS TaqMan Analyzer CT assay (Roche, USA)	223 žen ve věku 18+, na klinice reprodukčního zdraví, těhotné ženy nejsou vyloučeny	74.2 % (61.5–84.5 %)	95.7 % (91.3– 98.2 %)
Nuñez-Forero et al. 2016 (16)	Bogota, Colombia	ACON Chlamydia Rapid Test Device (immunoassay)	Endocervikální výtěr	COBAS AMPLICOR Analyzer CT/NG assay (Roche, USA)	229 sexuálně aktivních žen, věk 14–49 let, bez příznaků UTI (bez těhotných žen)	22.7 % (2.9–42.5 %)	100 % (99.7– 100 %)
Pond et al. 2015 (14)	London, UK	Automated Urine Průtoková cytometrie první ranní moči	Moč	BD Viper Qx System (BD, USA)	208 symptomatických pacientů (průměrný věk 31 let)	93.7 % (67.7–99.6 %)	-
Van Dommelen et al. 2010 (17)	Maastricht, Netherlands	Handilab-C (detekce enzymů)	Vaginální výtěr (sebraný)	COBAS AMPLICOR Analyzer CT/NG assay (Roche, USA)	735 žen ve věku 16+, na klinice STI	22.5 % (13.0–31.7 %)	88.9 % (86.4– 91.3 %)

Van Dommelen et al. 2010 (17)	Maastricht, Netherlands	Test Biorapid Chlamydia Ag (detekce antigenu)	Vaginální výtěr (sebraný)	COBAS AMPLICOR Analyzer CT/NG assay (Roche, USA)	763 žen ve věku 16+, na klinice STI	17.1 % (8.9–25.2 %)	93.7 % (91.9–95.5 %)
Farr et al., 2016 (18)	Austria, Vienna	ELISA, BioTest	Sérum	-	3763 těhotných žen ve věku 18+	24.5 % (12.0–22 %)	26 % (23.0–32.8 %)
Kh Shamsur et al., 2019 (19)	Auburn, AL, USA	ELISA	Sérum	-	185 dárců krve	-	43,3 %
Kh Shamsur et al., 2019 (19)	Auburn, AL, USA	MIF	Sérum	-	185 dárců krve	-	61 %
Hufnagel et al., 2019 (20)	Maastricht, Netherlands	PIA	Sérum	-	232 žen a mužů	-	48.5 %
Miralpeix et al., 2019 (21)	Barcelona, Spain	Multivariační analýza	Sérum	-	93 žen ve věku 18–56 let	44 %	23 %

### 2.3.1 Zkoumání přímých nákladů na systém zdravotní péče spojený se screeningem chlamydií

Současné postupy screeningu v Evropě a Severní Americe se liší. Například ve Švédsku existuje politika aktivované detekce a zaměřená na ženy mladší 25 let, zatímco v České republice neexistuje žádný formální screeningový program. Většina důkazů, které podporují screening na *Chlamydia trachomatis* (CTR), jako způsob, jak zabránit zánětlivému onemocnění pánve (PID) a komplikacím zejména v oblasti fertility, je odvozena z epidemiologických dat. Jediná randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) screeningu na CTR byla provedená ve Spojených státech a bylo prokázáno, že selektivní screening snížil výskyt PID o 56 % během 1 roku sledování. Řada studií (5), (24-26), (11) hodnotila nákladovou efektivitu screeningu na asymptomatickou CTR. Tato recenze se pokouší tyto studie zhodnotit a vydat doporučení pro budoucí praxi a výzkum. Nedávný přehled literatury vydaný Evropským střediskem pro prevenci a kontrolu nemocí (ECDC) uvedl, že 9 z 10 studií zahrnutých do přezkumu shledalo, že alespoň jedna screeningová strategie byla nákladově efektivní (22). Před hodnocením studie byly nominovány následující typy ekonomických hodnocení:

- Analýza nákladové efektivity (včetně minimalizace nákladů), s jednorozměrným výsledkem, jako je PID,
- Analýza nákladů a užitku, kde byla zkoumána kvalita a zlepšení zdravotního stavu obyvatel – žádná z nalezených studií nespádaly do této kategorie,
- Analýza nákladů a přínosů, kde byly přínosy oceňovány a porovnávány s náklady a přínosy alternativní strategie.

Tabulka 2.2 - Přímé náklady na péči spojenou se screeningem chlamydií

Autor (rok), země	Zaměření screeningu	Náklady (EUR)	
		PID*	TFI*
Adams et al. (2007), Anglie (23)	Ženy, které změnily v posledních 6 měsících partnera, ženy a muži 20+	171	6752
Roberts et al. (2007), Anglie (24)	Ženy a muži ve věku 12-62 let	3635	546
De Vries et al. (2006), Nizozemsko (25)	Heterosexuální populace 100 000 mužů a žen s poměrem pohlaví 1: 1 a rovnoměrnou věkovou distribucí nad 15 až 29 let.	917	1605
Deogan et al. (2010), Švédsko (26)	1 480 osob testováno (864 žen a 616 mužů)	680	2401
Ong et al. (2015), Austrálie (27)	Těhotné ženy ve věku 16-25 let	242	-
Tuite et al. (2012), Kanada (28)	Roky 1991 a 2009 u populace ve věku 10 až 39 let.	1082	-

\*PID – Zánětlivá onemocnění pánve (Pelvic Inflammatory Disease)

\*TFI – Tubulární faktor neplodnosti (Tubal factor infertility)

Z těchto 6 článků uvedených v Tabulce 2.2 byly extrahované údaje o nákladech. Ve všech uvedených člancích PID je častým následkem infekce CTR, proto se přímo zahrnuje do screeningových programů většiny zemí. Ve všech uvedených studiích byla používána přímá diagnostika CTR. Mnoho národních směrnic zahrnuje (každoroční) screening mladých (<25 let) sexuálně aktivních žen jako správnou lékařskou praxi. Vhodnost screeningu pro prevenci nemocí se obvykle posuzuje podle Wilsonových a Jungnerových principů, a to jsou: prospěch (přínos), nepoškození, zamezení rizik, autonomie a spravedlnost. Screening chlamydií byl posouzen jako splňující tato kritéria buď celá, nebo částečně (29). V systematickém přezkumu (30) však byly zjištěny kritické otázky týkající se účinnosti screeningu chlamydií, protože v dostupné literatuře nebyl nalezen žádný důkaz podporující oportunní screening.

Výskyt *C. trachomatis* v populacích je explicitně modelován pomocí matematických návrhů. Také jen málo studií se pokusilo kvantifikovat zdravotní výsledky z hlediska kvality a kvantity prožitých let života (QALY), což by umožnilo srovnání screeningu chlamydií s jinými intervencemi ve zdravotnictví nebo s jednoznačnými prahovými hodnotami nákladové efektivity, jak bylo nyní stanoveno v zemích jako USA, Velká Británie a Nizozemsko.

Například De Vries (31) odhadl, že screening chlamydií každé 2 roky v Nizozemsku by stál 3300 EUR za získanou QALY, zatímco Adams (23) odhadl, že by toto prověření ve Spojeném království stálo 27 000 EUR, pokud by se provádělo každoročně, tato periodicita byla navržena podle doporučení Národního screeningového programu Chlamydia ve Velké Británii. Obě studie zkoumaly screening mužů i žen ve struktuře populačně dynamického modelu. Hu a jeho team (32) zjistili poměry nákladové efektivity a vyšlo jim méně než 10 000 USD na QALY pro celou řadu specifických screeningových strategií pouze pro mladé ženy. Jejich model byl však založen spíše na statické než na preferované populačně dynamické struktuře.

*Tabulka 2.3 - Předpoklady a výsledky nákladové efektivity screeningu na C. trachomatis*

<b>Autoři</b>	<b>Pravděpodobnost TN</b>	<b>Podíl (%)</b>	<b>Náklady na jednotku produkce (EUR)</b>
Townshend and Turner (11)	0,10	62	3598
Welte (33)	0,11	5,6	5400
Evenden (34)	0,12	17	4284
Adams (23)	0,11	24	18489
De Vries (31)	0,11	6,8	5400
Roberts (35)	0,18	24	11481

Pravděpodobnost vzniku tubulární neplodnosti (TN), vyjádřeno jako riziko po zánětlivém onemocnění pánve, není-li uvedeno jinak; podíl související s průměrem TN na diskontovaných úsporách nákladů, jako procento celkových úspor nákladů na všechny zvažované komplikace; přepočtené náklady na případ TN, pouze zdravotní náklady, není-li uvedeno jinak (vše, jak je uvedeno v člancích nebo převzato od autorů).

Tento podíl byl přesně definován jako odhadovaná úspora nákladů při sníženém počtu případů TN dělená všemi úsporami odhadovanými v příslušných dokumentech.

Ze studie De Vries (31) můžeme navíc dospět k závěru, že podíl QALY, který lze přičíst průměrné tubulární neplodnosti na celkovém počtu získaných QALY, se pohybuje od 27 do 33 %. Tento rozsah odpovídá diskontním sazbám uplatňovaným na QALY ve výši 4 a 1,5 % respektive, přičemž 4 % odráží předchozí nizozemský pokyn pro diskontování a 1,5 % odráží aktualizovaný pokyn, který je nyní v platnosti (36).

V modelu pro hodnocení nákladové efektivity u žen, které podstoupí UPT, se ukázalo, že při prevalenci chlamydií 4,8 %, profylaxe poskytuje úspory nákladů oproti screen-and-treat. Nevýhodou univerzální profylaxe je, že infikované ženy zůstávají bez kontroly a nelze jim nabídnout benefity takové, jako léčba partnerů. Proto byla navržena třetí strategie zahrnující profylaxi v době potratu s následným vyšetřením kapavky a chlamydií, aby se zajistilo odpovídající sledování výsledků léčby a ošetření partnera.



V České republice se testování na CTR nedělá v rámci běžného screeningu, například v těhotenství. Testování na CTR se provádí na základě klinického obrazu pacienta, případně epidemiologické anamnézy. Diagnóza se optimálně může stanovit dvěma odlišnými přístupy: PCR (polymerázová řetězová reakce) či průkaz specifického lipopolysacharidu a MOMP antigenu pomocí metody ELISA nebo přímou imunofluorescencí. Náklady na vyšetření se vystavují podle platného seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami a s pravidly pro jejich vykazování stanoví vyhláškou MZ ČR, a to na základě zmocnění z § 17 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění. Izolace DNA extrahumánního genomu z limitovaného množství vzorku se hodnotí za 331 bodů a polymerázová řetězová reakce izolátu nebo transkriptu nukleové kyseliny včetně detekce amplifikačního produktu se hodnotí podle platného číselníku za 1075 bodů.

Závěrem lze říct, že primární prevence prostřednictvím bezpečnějších sexuálních praktik, pozornost zaměřená na sexuální zdraví a řádné poradenství zůstávají základním kamenem v prevenci pohlavních chorob. Účinná vakcína zatím není k dispozici. Včasná diagnóza a správná léčba zabrání dalšímu přenosu a rozvoji následků. To bude vyžadovat zásahy zvyšující ochotu pacientů k využívání zdravotní péče a správné řízení případů (diagnóza, poradenství a léčba partnerů). Profylaktická léčba, jak se ukázalo, byla nákladově efektivní při UPT, ale zůstává zatížena nadměrným podáním antibiotické léčbě bez objektivního průkazu indikace. Tento přístup dlouhodobě odporuje antibiotické politice rozvinutých zemí.

Pro analýzu nákladové efektivity by se měly použít existující a nové důkazy, simulace, které lze provádět v rámci dynamických matematických modelů, a to i přes relativní složitost přístupů. Zejména dynamické přístupy výslovně modelují šíření chlamydií v populacích s tou výhodou, že účinnost screeningu není odhadnuta pouze ve skutečně testované populaci, ale navíc jsou výsledky rozšířeny na populace, které nejsou testovány, ale potenciálně nepřímo chráněny. Modelování tohoto nepřímého ochranného účinku – často označeného jako ochrana populace – je zásadní pro zlepšení odhadů nákladové efektivity. Relevance dynamického matematického modelování byla prokázána pro screening chlamydií, ale platí i pro další intervence u infekčních chorob, například očkování.

## 2.4 Souhrnná kapitola

Analýza, která byla provedena v současném stavu, prokazuje potřebu zkušenosti a opatrnosti při interpretaci studijních ekonomických hodnocení chlamydií. Při zvažování nebo uplatňování zjištěných informací ze studií, musíme brát v úvahu, zda následky související s chlamydiovou infekcí a jejich odhady na náklady použité v analýzách dostatečně odrážejí perspektivu ekonomických hodnocení a jsou také vhodné pro následující interpretaci.

Na pracoviště národní referenční laboratoře pro chlamydie v praxi jasně vidím, že terénní lékaři nemají ve směru testování dostatečné znalosti a není žádný státem organizovaný nařízený screening chlamydiové infekce, přestože toto onemocnění má velký vliv na morbiditu a náklady na zdravotní systém a často dochází k chybnému indikování metodických přístupů. Urolog, gynekolog a kožní lékař jsou tři nejčastější odbornosti, které s chlamydií se setkávají s problematikou chlamydií, ale zároveň mají limit na náklady na péči poskytovanou pacientům podle věku a diagnózy. Pokud se odchýlí od standardizovaného průměru, jsou zdravotní pojišťovnou sankcionováni za zvýšení nákladů na zdravotní péči. Mohou samozřejmě vznést objektivní námitky, ale zdravotní pojišťovny to většinou neuznají. Z těchto důvodů si lékaři často vybírají levné testy, i když nejsou nejlépe vypovídající. Vzhledem k tomu že máme s tím dlouhodobé zkušenosti, tak bychom chtěli připravit metodické doporučení, jak by měli lékaři postupovat.

Na základě provedené analýzy tematiky můžu říct, že provedení analýzy nákladu přímého a nepřímého stanovení je důležité. Metodika mé práce popisuje specifické kroky k dosažení hlavního cíle diplomové práce, a to je klinicko-ekonomické zhodnocení efektivity přímé a nepřímé detekce *Chlamydia trachomatis*.

### **3 Cíle práce**

Tato diplomové práce si klade za cíl provést klinicko-ekonomické zhodnocení efektivity přímé a nepřímé detekce *Chlamydia trachomatis*.

V práci bude vyhodnocena citlivost sérologických metod v porovnání s pozitivním průkazem patogenního agens a možnost vymezení přítomnosti aktivní infekce z výsledků provedených vyšetření.

Z pohledu ekonomického zhodnocení budou v diplomové práci vyčísleny náklady potřebné pro stanovení diagnózy na základě detekce CTR nebo protilátek a dále náklady na zdravotní systém.

## 4 Metody

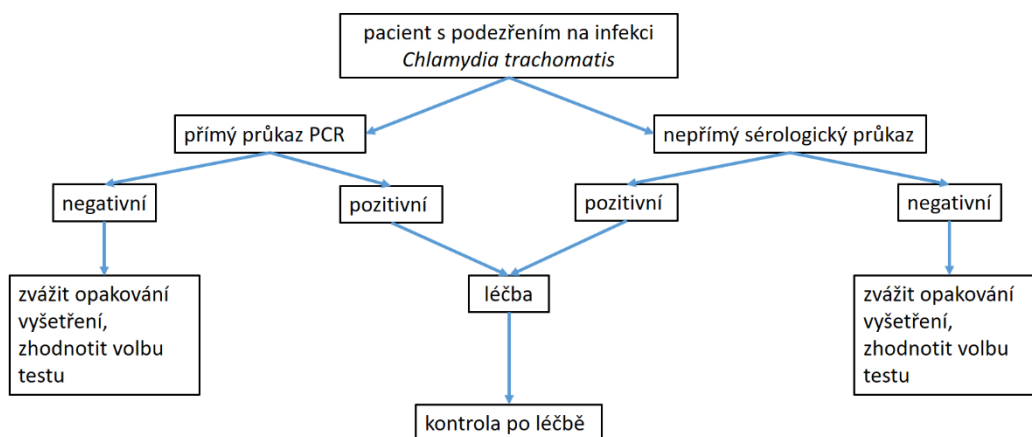
Cílem této kapitoly je popsání metod, jež jsou v rámci výzkumné části práce aplikovány. Metody výzkumné části této diplomové práce zčásti vycházejí z provedené literární rešerše a jsou navrženy na základě metodiky již uskutečněných zahraničních studií nákladové efektivity, způsobu sběru a typu dat, popis průběhu přímého a nepřímého stanovení a taky statistického zpracování dat.

### 4.1 Sběr klinických dat

V diplomové práci budou retrospektivně a prospektivně zpracována data pacientů, kteří absolvovali vyšetření v SZÚ, NRL pro chlamydie (NRL/CHLA). Data byla sbírána retrospektivně v období let 2013–2016 a prospektivně v období let 2019 – 2021. Základním kritériem výběru je prokázaná infekce *Chlamydia trachomatis*. Data jsou anonymizovaná.

U vybraných pacientů/vzorků byla sledována následující kritéria:

- věk pacienta,
- pohlaví,
- diagnóza,



Obrázek 4.1 - Přístup k testování na *Chlamydia trachomatis*

## 4.2 Metody průkazu infekce *Chlamydia trachomatis*

### 4.2.1 Přímý průkaz – PCR

Ve své diplomové práci jsem použila jednu z přímých metod – real-time PCR aktuálně považovanou za zlatý standard přímého průkazu infekce *Chlamydia trachomatis*. Výběr diagnostické metody vychází z publikovaných studií a skladby pacientů vyšetřovaných v Národní referenční laboratoři pro chlamydie. Základem diagnostiky je přímý průkaz agens metodou PCR (37). Vysoká specifita (> 98 %) a především vysoká senzitivita (> 95 %) této metody umožňuje i u asymptomatických infekcí zachyt malého množství bakterií ve vzorku (amplifikace cílové sekvence genomu až  $10^9$ ). Vyšetření jsme provedli z moče, výtěrů uretry, cervixu uteri, rekta na přístroji CFX96 Touch Real-Time PCR Detection System (38). PCR je založeno na použití primerů pro 207 nukleotidový cíl lokalizovaný na kryptickém plazmidu CT a primerů pro cíl lokalizovaný v genomické DNA CTR. V každém běhu jsou také použity primery pro vnitřní kontrolu (IC) poskytnuté výrobcem. IC je konstruována jako syntetický DNA plazmid s vazebnými oblastmi primeru identickými s oblastmi cílové sekvence CTR (37). Postup PCR testu zahrnuje cyklické (celkem 40 cyklů) střídání několika fází zajišťujících denaturaci DNA, annealing primerů, elongaci oligonukleotidů. Pro každou fázi je typická určitá teplota a délka trvání umožňující optimální průběh reakce. Program zadržení po dobu dvou minut při 50 ° C a pět minut při teplotě 95 ° C, po kterém následoval cyklus 35 při teplotě 91 ° C, 62 ° C a 72 ° C po dobu 10, 50 a 30 sekund, a poté udržovací program po dobu pěti minut při 95 ° C (39). Přítomnost specifických amplifikačních produktů je detekována prostřednictvím hybridizačních sond se světelnou, barevnou identifikací v reálném čase (37).

### 4.2.2 Nepřímý průkaz – MIFT

Nepřímá diagnostika je založena na sérologickém průkazu protilátek. Aktivita chlamydiové infekce se většinou stanovuje na základě séropozitivity ve třídách IgA a IgM (40). Imunoglobuliny A jsou spíše než pro akutní stadia primoinfekcí typické pro chronické perzistující infekce a reinfekce. IgM se vyskytují hlavně v akutní fázi primární infekce (sérokonzverzi lze většinou prokázat už v 1. týdnu po začátku klinických příznaků) a poté vymizí. Občas však také mohou dlouhodobě přetrvávat u chronických infekcí nebo se znovu objevit při reinfekci. Samotné IgG protilátky v nízkých až středních titrech jsou považovány za anamnestické a obvykle je lze prokazovat po léta. Jejich trvale vysoké hladiny však mohou signalizovat i chronickou fázi onemocnění (u osob s defekty v tvorbě IgA). Pro chronickou perzistující chlamydiovou infekci jsou ale nejtypičtější vysoké hladiny IgA a IgG, prokazovány bývají rovněž cirkulující imunokomplexy obsahující mikrobiální komponenty (chlamydiový lipopolysacharid). Reinfekce je charakterizována rychlou reakcí IgA a vzestupem anamnestických IgG (40). Ve své práci jsem použila nepřímý mikroimunofluorescenční test (MIFT) ve třídě IgG, IgA a IgM.

MIFT – jako antigen v tomto případě slouží čištěná elementární tělíska jednotlivých druhů chlamydií. MIFT je akceptován jako zlatý standard v sérologické diagnostice chlamydiových infekcí, jeho hodnocení však vyžaduje značné zkušenosti, je časově náročné a může být subjektivní. Poměrně často také dochází ke zkříženým reakcím mezi jednotlivými species.

Tabulka 4.1 - Referenční hodnoty přímého a nepřímého průkazů *Chlamydia trachomatis*

Výsledek testu	Přímý průkaz	Nepřímý průkaz
Negativní	Negativní	IgG: < 1:16
		IgA: < 1:16
		IgM: <1:10
Hraniční	-	IgG: 1:16 až ≤ 1:32
Pozitivní	Pozitivní	IgG: ≥ 1:64
		IgA: ≥ 1:16
		IgM: ≥1:10

### 4.3 Statistické zhodnocení laboratorních metod

Aplikací principů podmíněné pravděpodobnosti bude provedeno statistické hodnocení správnosti diagnostických testů, tj. hodnocení, kdy jsou diagnostické schopnosti testu validovány proti skutečně verifikovanému stavu testovaných osob. V rámci diplomové práce budou porovnány výsledky testu (pozitivní/negativní) proti skutečně prokazatelné přítomnosti/nepřítomnosti nemoci.

Zlatým standardem dle WHO (41) je NAAT, včetně polymerázové řetězové reakce (PCR). Všechny ostatní metody diagnostiky CTR, včetně jakéhokoli nového testu, je třeba porovnat s tímto „zlatým“ standardem. Ve své práci proto porovnávám serologický test MIF oproti PCR.

#### Senzitivita

Senzitivita klinického testu se týká schopnosti testu správně identifikovat pacienty s tímto onemocněním. Test se 100 % citlivostí správně identifikuje všechny pacienty s tímto onemocněním. Test s 80 % senzitivitou detekuje 80 % pacientů s onemocněním (skutečně pozitivních), ale 20 % s onemocněním zůstává nezjištěno (falešně negativních). Vysoká senzitivita je zjevně důležitá, pokud se test používá k identifikaci vážného, ale léčitelného onemocnění (42).

Tabulka 4.2 – Matice možných výsledků testů

Sérologie	PCR		
	nemocný/pozitivní	zdravý/negativní	
pozitivní	opravdu pozitivní <b>A</b>	falešně pozitivní <b>B</b>	celkový počet pozitivních testů
negativní	falešně negativní <b>C</b>	opravdu negativní <b>D</b>	celkový počet negativních testů
	celkový počet nemocných	celkový počet zdravých	

V této tabulce dva sloupce označují skutečný stav subjektů, nemocných nebo zdravých. Řádky označují výsledky testu, pozitivní nebo negativní. Buňka A obsahuje skutečné pozitivy, tj. subjekty s onemocněním a pozitivní výsledky testů. Subjekty buňky D jsou zdraví jedinci se správně určeným negativním testem. Dobrý test bude mít minimální počet v buňkách B a C. Buňka B identifikuje jedince bez nemoci, u nichž však test indikuje „nemoc“. Buňka C má falešné negativy (43).

Senzitivitu testu lze pak spočítat dle vzorce (4.1) dosazením výše uvedených parametrů.

$$\text{Senzitivita} = \frac{\text{Opravdu pozitivní}}{\text{Celkový počet nemocných}} = \frac{A}{A+C} \quad (4.1)$$

### Specificita

Schopnost testu správně klasifikovat jedince jako nemocného se nazývá specificitou testu. Citlivost a specificita jsou nepřímo úměrné, což znamená, že se zvyšující se citlivostí klesá specificita testu a naopak. Specificita spočívá v tom, jak test probíhá u lidí, o nichž je známo, že nemají onemocnění. Vysoce specifické testy jsou negativní u naprosté většiny pacientů bez onemocnění (43). Tento parametr také závisí na základní biologii nemoci a vlastnostech testu. I když citlivost i specificita zahrnují test i základní biologii, jsou to v zásadě samostatné koncepty. Specificita ultrazvuku pro žlučové kameny zahrnuje například biologii zdravých lidí (tj. jak často mají pacienti bez žlučových kamenů kal s vysokou hustotou, polypy nebo jiné napodobeniny kamene) a vlastnosti ultrazvukového přístroje, technika nebo hodnotitele, v případně reálné nepřítomnosti žlučových kamenů (42).

Specificitu testu lze pak spočítat dle vzorce (4.2) dosazením parametrů dle matice možných výsledků uvedených v Tabulka 4.2.

$$\text{Specificita} = \frac{\text{Opravdu negativní}}{\text{Celkový počet zdravých}} = \frac{D}{D+B} \quad (4.2)$$

## Hodnocení validity diagnostických testů v biomedicině

Zkoumání vlastností živých systémů je díky jejich různosti většinou zatíženo určitou mírou nejistoty. Většina biologických hodnot se pohybuje ve spojitě škále, ale výsledkem diagnostiky musí být „černobílé“ rozhodnutí, zda určitá diagnóza u nemocného přítomna JE, anebo NENÍ. Je těžko si představit například „osmdesátiprocentní chřipku“ a zejména následně její „osmdesátiprocentní terapii“. Je potřeba si uvědomit i to, že „přehnaně bezpečný systém“, který např. při jakýchkoliv pochybnostech považuje výsledek testu za pozitivní, může být ve výsledku kontraproduktivní, protože vedlejší účinky léčby budou nakonec statisticky pacienty ohrožovat víc než onemocnění samo, o ekonomické stránce takového systému nemluvě (44).

Z tohoto důvodu je nutné vždy stanovit určitou, samozřejmě i tak relativně bezpečnou, míru pravděpodobnosti, kdy už je výsledek „pozitivní“, a kdy ještě „negativní“. To ale naopak znamená, že určitá (byť obvykle malá) část případů správné diagnostice unikne. Výsledek každého diagnostického testu tedy může být následující:

- SP = skutečně pozitivní (test je pozitivní a pacient je skutečně nemocný);
- SN = skutečně negativní (test je negativní a pacient je skutečně zdravý);
- FP = falešně pozitivní (test je pozitivní, ale pacient není nemocný);
- FN = falešně negativní (test je negativní, ale pacient je nemocný) (42).

Jednoduchými výpočty můžeme následně získat běžně používané parametry, popisující validitu daného testu:

- **Pozitivní prediktivní hodnota (PPV)** vyjadřuje, jaká je pravděpodobnost, že pozitivní test označil skutečně nemocného pacienta.

$$PPV = \frac{SP}{(SP+FP)} \quad (4.3)$$

Pokud je PPV 0,95 znamená to, že ze 100 pozitivně testovaných je 95 skutečně nemocných.

- **Negativní prediktivní hodnota (NPV)** vyjadřuje, jaká je pravděpodobnost, že negativní test označil skutečně zdravého pacienta.

$$NPP = \frac{SN}{(SN+FN)} \quad (4.4)$$

Pokud je NPV 0,95 znamená to, že ze 100 negativně testovaných je 95 skutečně zdravých (43) (44).



## 4.4 Analýza nákladů

Identifikace jednotlivých nákladových položek by se dala označit za klíčový bod nákladové studie. Rozbor nákladů bude velmi důležitou součástí praktické části diplomové práce. Na náklady ve zdravotnictví je nahlíženo z několika hledisek a jsou klasifikovány do mnoha skupin. Zdravotnické náklady představují zdroje vyjádřené v monetárních jednotkách spotřebovaných při poskytování zdravotní péče. Jako východisko pro analýzu nákladů bude využito bodové hodnocení diagnostických zdravotních výkonů, které jsem vybrala k porovnání, legislativně stanovené v zákoně č. 48/1997 Sb. „o veřejném zdravotním pojištění“ a prováděcí vyhlášce č. 201/2018 Sb. „o stanovení hodnot bodu, výše úhrad hrazených služeb a regulačních omezení pro rok 2019 a 2020“ v pozdějších novelách. Dále budu vycházet z cen diagnostických kitů které se využívají na pracoviště NRL/CHLA.

Analýza nákladů bude vypracována z pohledu poskytovatele zdravotní péče a z pohledu zdravotní pojišťovny. Pro analýzu budu porovnávat jen přímé zdravotnické náklady.

Přímé náklady tvoří náklady na minutovou sazbu laboranta za rok 2020, amortizace, servis, specifická údržba přístrojů, spotřební materiál.

Vzorem pro výpočet přímých nákladů byl současný kalkulační vzorec, který je používán pro výpočet bodové hodnoty zdravotních výkonů v Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami. Podle tohoto kalkulačního vzorce byly vypočteny hodnoty přímých nákladů (45).

### Výpočet přímých nákladů - "A"

"B" – osobní náklady nositele (nositelů) výkonu

"C" – náklady na jednoúčelové přístroje použité při výkonu

"D" – náklady na zdravotnický materiál přímo spotřebovaný při výkonu

"E" – náklady na léčivé přípravky přímo spotřebované při výkonu.

$$A = B + C + D + E \quad (4.5)$$

### 1. Osobní náklady

Osobní náklady na laboranta, který provádí výkon – B – jsou vypočteny jako součin minutové sazby zdravotního laboranta (F) a čas provádění výkonu (G)

$$B = F \times G \quad (4.6)$$

## 2. Přístroje

Náklady na jednoúčelové přístroje – C – jsou součtem nákladů na amortizaci přístroje (I) a nákladů na specifickou údržbu přístroje (J).

$$C = I + J \quad (4.7)$$

Náklady na amortizaci přístroje – I – jsou podílem ceny přístroje (K) a počtu použití přístroje (L).

$$I = K \div L \quad (4.8)$$

Cena přístroje – K – byla zjištěná u ekonomického oddělení NRL/CHLA a z nákupních faktur. Počet použití přístroje – L – je podílem celkové doby použití přístroje (M) a času výkonu (N).

$$L = M \div N \quad (4.9)$$

Celková doba použití přístroje – M – je součin životnosti přístroje v letech (O), počtu pracovních dnů v roce (P) a čas užívání přístroje (R) při určitém výkonu.

$$M = O \times P \times R \quad (4.10)$$

Životnost přístroje v letech (O) je určena v registračním listu příslušného přístroje. Počet pracovních dnů v roce (P) je stanoven na 250.

Náklady na specifickou údržbu přístroje – J – jsou vypočteny jako součin nákladů na specifickou údržbu přístroje (servis) za jeden rok (S) a životnosti přístroje v letech (O) dělený počtem použití přístroje (L).

$$J = S \times O \div L \quad (4.11)$$

Do hodnoty přímých nákladů na výkon se kalkuluje náklady na jednoúčelové přístroje, použité k výkonu. Jako jednoúčelové přístroje se rozumí přístroje, použité pouze k uvedenému výkonu nebo ke skupině obdobných výkonů.

### **3. Náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál**

Náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál – D – jsou vypočteny jako součin ceny jednotky materiálu (T) a počtu spotřebovaných jednotek materiálu (U).

$$D = T \times U \quad (4.12)$$

Cena jednotky materiálu (T) a počet spotřebovaných jednotek materiálu (U) jsou zjištěné pomocí objednávkových listů a dodávacích faktur. Jako přímo spotřebovaný materiál je kalkulován pouze materiál, který je při výkonu spotřebován obligatorně a v počitatelném množství.

Souhrnný vzorec pro výpočet přímých nákladů je:

$$A = (F \times G \times H) + [K \div (O \times P \times R) \div N] + [(S \times O) \div L] + (T \times U) \quad (4.13)$$

## **4.5 Analýza nákladové efektivity**

V diplomové práci byla použita Cost Effectiveness analysis (CEA) neboli Analýza nákladové efektivity.

Metodicky analýza nákladové efektivity využívá společné datové zdroje jako analýza dopadu do rozpočtu. Pro obě analýzy je potřebné znát náklady na novou intervenci a náklady na stávající intervenci, která je považována za léčebný standard. Rozdíly jsou ve velikosti cílové populace a časovém horizontu. Zatímco CEA může pracovat s hypotetickou velikostí populace, která má shodné vstupní charakteristiky jako populace reálná. CEA volí časový horizont na základě pragmatického uvážení o reálné délce onemocnění (často desítky let při chronických diagnózách) (37).

Principem analýzy nákladové efektivity je vytvoření vztahu mezi náklady a přínosy sledované zdravotnické technologie nebo léčivého přípravku a toto srovnání je pak následně porovnáno s alternativní technologií/léčivým přípravkem. Výsledkem jsou pak vyčíslené náklady na klinickou jednotku (např. získané roky života). Terapeutický mix je definován jakožto procentuální zastoupení intervencí od té nejčastěji užívané po tu nejméně často používanou (náklady na tento mix jsou pak počítány váženým průměrem) (46).

Výpočet analýzy nákladové efektivity je jednou z nákladových metod Health Technology Assessment (HTA). CEA lze hodnotit dvěma způsoby. První spočívá v poměru nákladů a míry efektu, který přináší daná intervence. Tento vztah se nazývá cost-effectiveness ratio dle (46):

$$CEA = \frac{C}{E} \quad (4.14)$$

kde C [Kč] jsou náklady na jednoho pacienta a E [efekt], který přináší daná intervence. Získáme tak hodnotu monetární jednotky na jednotku efektu. Druhou možností výpočtu je podíl efektu dané intervence a nákladů dle vzorce (46):

$$CEA = \frac{E}{C} \quad (4.15)$$

Tímto způsobem získáme hodnotu efektu na jednotku nákladů.

Výsledkem CEA je určení poměru inkrementálních nákladů a přínosů (ICER), který umožňuje posoudit nákladovou efektivitu hodnocené intervence oproti komparátoru. ICER je vyjádřen jako poměr rozdílu celkových nákladů a rozdílu celkových přínosů hodnocené a srovnávané intervence, vypočítáme ho dle vztahu (46):

$$ICER = \frac{(C_1 - C_0)}{(E_1 - E_0)} \quad (4.16)$$

kde C1 a E1 jsou náklady a efekt u hodnocené intervence a C0 a E0 jsou náklady a efekt u komparátoru. ICER vyjadřuje náklady, které je nutno vynaložit za účelem získání jedné jednotky efektu navíc (47).


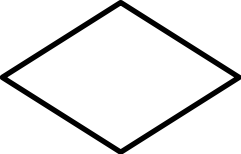
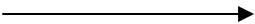
ICER lze použít jako rozhodovací pravidlo například při alokaci zdrojů. Pokud je rozhodující osoba schopna stanovit hodnotu ochoty k placení (willingness to pay), je možné tuto hodnotu použít jako prahovou hodnotu. Pokud je ICER nad touto hodnotou, bude považován za příliš drahý, a proto by neměl být financován, zatímco v případě, že ICER leží pod prahem, může být modalita posouzena jako nákladově efektivní (46) (47).

## 4.6 Rozhodovací strom

V lékařském rozhodování (klasifikace, diagnostika atd.) existuje mnoho situací, kdy je nutné rozhodovat efektivně a spolehlivě. K provádění těchto úkolů jsou nejvhodnější koncepční jednoduché rozhodovací modely. Rozhodovací stromy jsou spolehlivá a efektivní rozhodovací technika, která poskytuje vysokou přesnost klasifikace s jednoduchým znázorněním shromážděných znalostí a byly použity v různých oblastech lékařského rozhodování. Správné rozhodnutí se stává klíčovým faktorem úspěšného dosažení cílů (48).

Rozhodovací strom představuje reprezentaci pojmu, která je velmi blízká reprezentaci pojmu produkčním pravidlem. Konečně je velmi snadné transformovat rozhodovací strom na produkční pravidla. Reprezentace pomocí rozhodovacího stromu vhodná na řešení úkolů, které vyžadují spolupráci s odborníky jiných vědních oborů, a tedy v rozhodnutí jaký test lékař by měl použít. Rozhodovací strom představuje reprezentaci rozhodovací procedury pro klasifikaci příkladů do příslušných tříd. Je to grafová struktura ve formě stromu obsahující kořenový uzel, mezilehlé a listové uzly. Uzly rozhodovacího stromu reprezentují třídy a jeho hrany reprezentují hodnoty testovacího atributu. Z každého uzlu vychází tolik hran, kolik hodnot má testovací atribut v daném uzlu. Rozhodovací stromy jsou důležitým nástrojem pro rozhodování a analýzu rizik a jsou obvykle zobrazeny ve formě grafu nebo seznamu pravidel. Jednou z nejdůležitějších vlastností rozhodovacích stromů je snadnost jejich aplikace. Jelikož mají vizuální povahu, jsou snadno srozumitelné a použitelné (49).

Tabulka 4.3 - Základní symboly vývojového diagramu (vlastní tabulka)

Název	Symbol	Popis
Mezní značka		Označení začátku a konce vývojového diagramu.
Rozhodování		Podmínka, otázka, u které následuje její vyhodnocení a výběr vhodného výstupu.
Spojnice		Určuje směr jednotlivých kroků vývojového diagramu.

## 5 Výsledky

V této kapitole jsou uvedené podrobné výsledky, které jsou důležité pro naplnění stanovených cílů práce. Prezentuje výsledky sběru dat a výpočtů pro posouzení nákladové a diagnostické efektivity obou sledovaných přístupů, a pro zjištění, zda PCR vyšetření má být i nadále považována za test dražší a citlivější, nebo sérologie může být výhodnější jak v ceně, tak i v citlivosti.

### 5.1 Hodnocení klinických dat

V příloze A a B jsou uvedeny dvě tabulky, ve kterých jsou reprezentované výsledky testování na CTR ve dvou různých obdobích. Během roku 2020 až 2021 jsem sbírala data jak retrospektivně, tak i prospektivně. Retrospektivně byla data sbírána od roku 2013 až do 2016, prospektivně data z období 2019-2021. Pacienti jsou ráženi do dvou skupin – Lymphogranuloma venereum (LGV onemocnění, 60 pacientů) a urogenitální chlamydiová infekce sérovary D-K (75 pacientů). Onemocnění LGV je agresivnější, ale v praxi se s ním setkáváme velmi zřídka. Výsledky sérologie ukazují, že přítomnost protilátek je u LGV detekována častěji, než ve formě D-K. Celkem mám vzorek o 135 pacientech, ve skupinách LGV je 12 a D-K je 13 pacientů, kteří měli negativní výsledek PCR testu. Tato disproporce (vyšší počet PCR pozitivních pacientů) je způsobena úkoly kladenými na referenční pracoviště, které se soustřeďuje na řešení pro terénní pracoviště problematických otázek, náročných na kvalitu diagnostiku a četnost provedení testu v čase bez absolutního akcentování ekonomiky provozu.

Tabulka 5.1 – Přehled vyšetřených pacientů

	LGV	D-K	Celkem
PCR pozitivní	47	62	102
PCR negativní	12	13	25
Muži	54	68	122
Ženy	6	7	12

### 5.2 Statistické zpracování dat získaných laboratorními vyšetřeními

Průkaz nukleové kyseliny *C. trachomatis* v klinickém materiálu je podle WHO považován za zlatý standard v diagnostice tohoto patogena. Klíčovým krokem diagnostického procesu je účinná izolace DNA. Na základě vzorce č. 4.1 a 4.2 byla stanovena senzitivita a specifická testu a dále prediktivní hodnota testu dle vzorce č. 4.3 a 4.4.

Tabulka 5.2 – Stanovení senzitivity a specifacity nepřímé imunofluorescence MIF pro skupinu LGV

		PCR			
		pozitivní	negativní		
MIF	pozitivní	44	6	<b>50</b>	celkem pozitivní
	negativní	3	6	<b>9</b>	celkem negativní
		<b>47</b>	<b>12</b>	<b>59</b>	celkem testů
		celkový počet nemocných	celkový počet zdravých		

parametr	
senzitivita testu	93,62 %
specifická testu	50 %
prediktivní hodnota pozitivního testu	88 %
prediktivní hodnota negativního testu	66,67 %

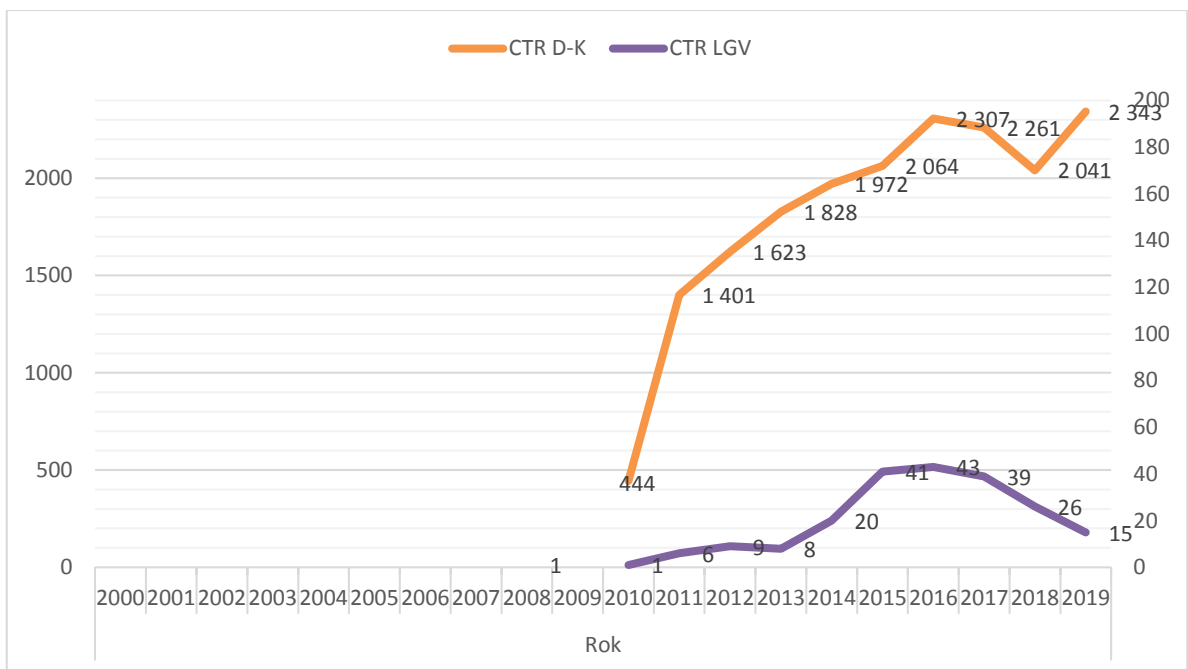
Tabulka 5.3 – Stanovení senzitivity a specifacity nepřímé imunofluorescence MIF pro skupinu D-K

		PCR			
		pozitivní	negativní		
MIF	pozitivní	29	11	<b>40</b>	celkem pozitivní
	negativní	33	2	<b>35</b>	celkem negativní
		<b>62</b>	<b>13</b>	<b>75</b>	celkem testů
		celkový počet nemocných	celkový počet zdravých		

parametr	
senzitivita testu	46,77 %
specifická testu	15,38 %
prediktivní hodnota pozitivního testu	72,50 %
prediktivní hodnota negativního testu	5,71 %

V případě LGV onemocnění test MIF má vysokou senzitivitu, což umožňuje odhalit vysoký podíl skutečně nemocných pacientů, ale bohužel případu LGV onemocnění je

málo, ročně 20–30 případů v celé České republice (Obrázek 5.1). Opačný výsledek máme v případě onemocnění D-K, tam je senzitivita jen 46,77 %, což vede k chybnému stanovení negativity a přináší další zdravotní problémy způsobené aktivitou nerozpoznané infekce. Pozitivní prediktivní hodnota v případě obou odlišných variant infekce je docela vysoká, a vypovídá o pozitivních lidech ve skutečnosti. To tedy znamená, že ve skupinách LGV (88 % pacientů) a v D-K (72,5 % pacientů), kteří byli otestováni sérologickým testem MIF s pozitivním výsledkem, budou skutečně nakaženi. Ovšem platí, že u kvalitních testů musí být co nejvyšší všechny zmíněné hodnoty. Při nízké senzitivitě nám zůstanou někteří nakažení neodhalení, budou se tedy dále volně pohybovat a zvyšovat možnost nákazy ostatních, aniž by o tom věděli. Při nízké specifitě naopak za nakažené označíme mnoho těch, kteří ji ve skutečnosti nemají. Bohužel, prediktivní negativní hodnota se velmi liší, ve skupině LGV pravděpodobnost, že pacient nemá sledovanou nemoc při negativním výsledku testu je 66,67 %, ale ve skupině D-K je jenom 5,71 %.



Obrázek 5.1 - Výskyt hlášených infekcí CTR v ČR 2000-2019 (zdroj: ÚZIS)

Na základě zjištěných nálezů jsme pozorovali rozdíl ve výskytu séropozitivity u PCR potvrzené infekce CTR. Soubor pacientů, který jsme získali jsme rozdělili zhruba na dvě stejné četné poloviny: pro LGV pacienti mladší 35 let a starší 35, a pro D-K mladší 30 a starší 30.



Tabulka 5.4 – Pacienti PCR pozitivní CTR LGV

		Sérologie IgG			
		pozitivní	negativní		
Sérologie IgG	≤ 35 (mladí)	19	3	<b>22</b>	celkem pozitivní
	> 35 (staří)	26	0	<b>26</b>	celkem negativní
		<b>45</b>	<b>3</b>	<b>48</b>	celkem testů

Tabulka 5.5 - Pacienti PCR pozitivní CTR D-K

		Sérologie IgG			
		pozitivní	negativní		
Sérologie IgG	≤ 30 (mladí)	12	18	<b>30</b>	celkem pozitivní
	> 30 (staří)	17	15	<b>32</b>	celkem negativní
		<b>29</b>	<b>33</b>	<b>62</b>	celkem testů

U souboru PCR pozitivní pacientů jsme měli také příležitost posoudit závislost spolehlivosti nepřímého testovacího přístupu (citlivost) na věku probandů. Na základě zjištěných nálezů jsme pozorovali rozdíl ve výskytu séropozitivity u PCR potvrzené infekce CTR ve prospěch starší pacientů.

Zaměřila jsem se také na možnost predikovat etiologického činitele obtíží, respektive rizika infekce, na základě diagnózy uvedené klinickým lékařem. V souboru PCR pozitivních byli diagnózy zastoupeny, ve skupině LGV a D-K.

Tabulka 5.6 – Diagnózy u skupiny LGV

Počet	Číslo diagnózy	Popis diagnózy
6x	N76.0	Zánět pochvy
1x	A51.3	Sekundární syfilis
1x	A63.0	Anogenitální bradavice
5x	A56.3	Chlamydiová infekce řiti a konečníku
24x	Z20.2	Kontakt s infekcemi s převážně sexuálním způsobem přenosu a expozice
23x	A56.0	Chlamydiová infekce dolního pohlavního a močového ústrojí

Tabulka 5.7- Diagnózy u skupiny D-K

Počet	Číslo diagnózy	Popis diagnózy
1x	A54.6	Gonokoková infekce anu a rekta
36x	A56.0	Chlamydiová infekce dolního pohlavního a močového ústrojí
6x	A56.3	Chlamydiová infekce řiti a konečníku
12x	B99	Jiné neurčené infekční onemocnění
3x	Z10.0	Zdravotní prohlídka zaměstnanců
7x	N76.0	Zánět pochvy
1x	Z52.0	Dárce krve
9x	Z20.2	Kontakt s infekcemi s převážně sexuálním způsobem přenosu a expozice

Z uvedeného spektra vyplývá, že predikce etiologického vyvolavatele na základě klinické diagnózy není možné ani u takto úzce specializovaného zdravotního problému.

### 5.3 Analýza nákladů

Ve své práci jsem analyzovala přímé náklady na jednotlivé testy a diagnostické přístupy. Vzorem pro výpočet byl kalkulační vzorec pro výpočet bodových hodnot výkonu, který je zveřejněn na stránkách Ministerstva zdravotnictví České republiky, ten jsem přeměnila podle potřeb. Přímé náklady na izolaci jednoho vzorku, provedení PCR a přímé imunofluorescence pomocí testu MIF. Výpočet nákladů je zpracován jak z pohledu poskytovatele zdravotní péče, tak z pohledu zdravotní pojišťovny. Přímé náklady z pohledu zdravotní pojišťovny byly vzaty ze seznamu zdravotních výkonů a byly přepočítány z bodu na české koruny, 1 bod se rovná 0,85 korunám.

#### 5.3.1 Osobní náklady

Nejprve bylo nutné spočítat, jaká je minutová sazba laboranta, který provádí určitý výkon, a ta se rovná 3,82 Kč/min. Tabulka č. 5.6 podrobně popisuje každý krok výpočtu minutové sazby.

Tabulka 5.8 - Minutová sazba laboranta

položka	počet	jednotky
fond pracovní doby	250	dní
délka dovolené	25	dní
nepřítomnost	5	dní
přítomnost na pracoviště	220	dní
pracovní doba	8	hod
pracovní doba za rok	105600	min
superhrubá mzda na pracoviště NRL/CHLA	403824	rok
<b>minutová sazba</b>	<b>3,82</b>	<b>Kč/min</b>

#### 5.3.2 Přístroje

Dále jsem počítala náklady na jednotlivé přístroje, které se používají u každého výkonu. Výsledky znázorňují tabulky č. 5.7, 5.8, 5.9.

Tabulka 5.9 - Přímé náklady na přístroje, které se využívají při izolaci vzorku na PCR

<b>přístroje</b>	<b>pořizovací cena (kč)</b>	<b>servis (ročně)</b>	<b>náklady na přístroje (kč)</b>
Laminární box Heraguard™ ECO	99750	3548,53	80,69
Mini-HCL100 Termoblok s ohřevem	18285	není	12,19
Vortex mixer PV-1	5245	není	2,10
Centrifuga Eppendorf MiniSpin	11740	není	7,83
Pipeta automatická nastavitelná Transferpette® S   Brand	5514	896,35	5,79

Tabulka 5.10 - Přímé náklady na přístroje, které se využívají při provádění PCR

<b>přístroje</b>	<b>pořizovací cena (kč)</b>	<b>servis (ročně)</b>	<b>náklady na přístroje (kč)</b>
Laminární box Heraguard™ ECO	99750	3548,53	80,69
CFX96 Touch Real-Time PCR Detection Systém	1149500	36251,49	1294,51
Vortex mixer PV-1	5245	není	2,10
Centrifuga Eppendorf MiniSpin	11740	není	7,83
Pipeta automatická nastavitelná Transferpette® S   Brand	5514	896,35	5,79

Tabulka 5.11 - Přímé náklady na přístroje, které se využívají při provádění přímé imunofluorescence MIF testu

přístroje	pořizovací cena (kč)	servis (ročně)	náklady na přístroje (kč)
Laminární box Heraguard™ ECO	99750	3548,53	80,69
Fluorescenční mikroskop Olympus BX53M	272270	5588,39	203,87
Vortex mixer PV-1	5245	není	2,10
IB-01E – Inkubátor s přirozenou cirkulací	25921	2500	27,28
Pipeta automatická nastavitelná Transferpette® S   Brand	5514	896,35	5,79

### 5.3.3 Spotřební materiál

Ve výpočtu přímých nákladů z pohledu zdravotnického zařízení nesmí ani chybět i spotřební materiál, který během práce potřebujeme. Tabulky č. 5.10, 5.11 a 5.12 popisují všechny spotřební materiál který během vyšetření používáme.

Tabulka 5.12 - Přímé náklady na spotřební materiál, který se využívá při izolaci jednoho vzorku na PCR

název spotřebovaného materiálu	počet spotřebovaných jednotek	cena za jednotku (Kč)
Rukavice	2	1,18
Špičky s filtrem	9	1,3
Mikro souprava QIAamp DNA	1	101,64
Kryozkumavka s vnějším šroubovacím uzávěrem	1	8,82
<b>Náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál (Kč)</b>		<b>124,52</b>

Tabulka 5.13 - Přímé náklady na spotřební materiál, který se využívá při provádění PCR jednoho vzorku

název spotřebovaného materiálu	počet spotřebovaných jednotek	cena za jednotku (Kč)
Rukavice	4	1,18
Špičky s filtrem	7	1,3
Allplex™ GU Essential Assay	1	500
Kryozkumavka s vnějším šroubovacím uzávěrem	1	8,82
Rukávy	2	7,5
Malá zkumavka	1	2,5
8tube stripy PCR	1	12,5
Víčka na stripy	1	12,5
<b>Náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál (Kč)</b>		<b>565,14</b>

Tabulka 5.14 - Přímé náklady na spotřební materiál, který se využívá při MIF testu jednoho vzorku

název spotřebovaného materiálu	počet spotřebovaných jednotek	cena za jednotku (Kč)
Rukavice	6	1,18
Špičky s filtrem	4	0,148
Chlamydia MIF – Focus Diagnostics	1	90
Mikrotitrační destička	1	0,065
Krycí skříčka	1	1,5
<b>Náklady na přímo spotřebovaný zdravotnický materiál (Kč)</b>		<b>99,24</b>

### 5.3.4 Přímé náklady z pohledu zdravotnického zařízení a zdravotní pojišťovny

Po vyčíslení nákladů jednotlivých položek lze stanovit celkové přímé náklady všech výkonů potřebných pro stanovení positivity, resp. negativy testu. V Tabulka 5.15 jsou

porovnány celkové přímé náklady z perspektivy zdravotnického zařízení a zdravotní pojišťovny. Bodové hodnoty zdravotní pojišťovny jsem přepočítala jako 1 bod za 0,85 Kč (podle aktuální vyhlášky stanovující hodnotu bodu), v tabulce jsou znázorněny jak bodové hodnoty, tak i cena v českých korunách pro lepší ilustraci.

*Tabulka 5.15 - Přímé náklady z pohledu zdravotnického zařízení a zdravotní pojišťovny*

Výkon	Zdravotní zařízení		Zdravotní pojišťovna	
	Koruny	Body	Koruny	Body
Izolace	342,28	402,68	288,15	339
PCR	2004,68	2358,45	1278,40	1504
Přímá imunofluorescence MIF (tři třídy protilátek)	1420,12	1670,73	920,55	1083

## 5.4 Analýza nákladové efektivity

Jeden z klíčových parametrů hodnocení nákladové efektivity testu jsou přímé náklady na provádění těchto testů. Ve své práci používám ICER, vyjádřený jako přírůstkový poměr nákladové efektivity na procento citlivosti sérologického testu. V následujících tabulkách jsou znázorněny výpočty ICER z perspektivy zdravotnického zařízení a zdravotní pojišťovny pro skupiny LGV a D-K.

*Tabulka 5.16 – Výpočet ICER z perspektivy zdravotnického zařízení*

		Komparátor PCR	Intervence sérologie
<b>Přímé náklady na provedení výkonu (Kč)</b>		2346,96	1420,12
<b>Citlivost</b>	LGV	98 %	93,62 %
	D-K	98 %	46,77 %
<b>ICER</b>	LGV	211,61	
	D-K	18,09	

Tabulka 5.17 - Výpočet ICER z perspektivy zdravotní pojišťovny

		Komparátor PCR	Intervence sérologie
<b>Přímé náklady na provedení výkonu (Kč)</b>		1566,55	920,55
<b>Citlivost</b>	LGV	98 %	93,62 %
	D-K	98 %	46,77 %
<b>ICER</b>	LGV		147,49
	D-K		12,61

Z provedených výpočtů je vidět, že za každé procento citlivosti sérologického testu v případě formy onemocnění LGV jsou náklady zdravotnického zařízení vyšší o 211,61 Kč oproti nákladům, které proplatí zdravotní pojišťovna. Rozdíl v citlivosti testu PCR a MIF je jen 4,38 %, citlivost je přibližně stejná, z čehož vyplývá, že v tomto případě diagnostika pomocí PCR nestojí za to přelácat.

V případě infekce sérotypu D-K výsledná hodnota ICERu vypovídá o tom, že za každé procento citlivosti testu, musí zdravotní pojišťovna zaplatit 12,61 Kč, přičemž rozdíl v citlivosti PCR a MIF je 51,23 %, tedy více jak polovina. V takovém případě i přesto, že jsou náklady na diagnostiku pomocí PCR vyšší v porovnání se sérologickým testem, je vyšší citlivost testu natolik významná, že se vyplatí uhradit náklady za každé procento citlivosti, abychom se mohli vyhnout následujícím komplikacím se zdravím populace.

V situaci, kdy sérologická diagnostika není dostatečně citlivá a přetrvává potřeba detekovat etiologické agens pacientova obtíží, musí lékař provést doplňující vyšetření, tedy PCR test na CTR a celková cena za provedené úkony bude součtem nákladů za oba typy detekce (za sérologii 1420,12 Kč, za PCR 2346,96 Kč, za obojí 3767,08 Kč). To znamená, že na základě výsledku naší studie pro infekci CTR sérotypu D-K se u 51,23 % prodraží vyšetření o cenu serologických testů.

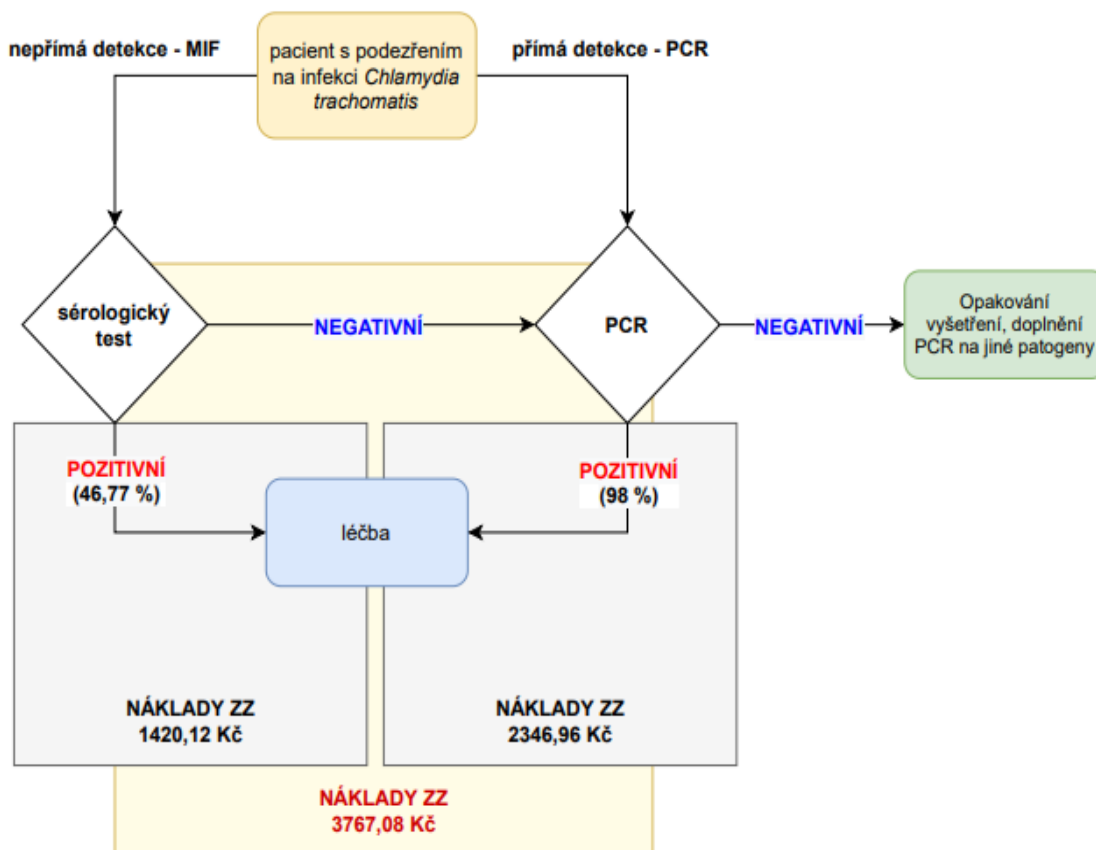
## 5.5 Rozhodovací strom

Cílem níže uvedeného rozhodovacího stromu je přiblížit problém, který existuje v běžné praxi terénních lékařů, kteří se snaží ušetřit prostředky indukovaných nákladů, ale bohužel ne vždy to reálně vychází. Důvodem nejsou jen nedostatečné znalosti v oblasti využití diagnostických metod, ty se ostatně poměrně rychle zlepšují, ale hlavně ekonomický tlak, který je na ambulantní lékaře vyvíjen. Kromě základních ekonomických pravidel provozu vstupuje do hry také uplatňování limitace na vyžádanou péči ze strany plátců péče (zdravotních pojišťoven) a následná sankční opatření. Nasimulujeme běžnou situaci: lékař na pacientovi nevidí žádné příznaky nebo jen zcela



necharakteristické, avšak pacient si stěžuje na to, že má obtíže A tak se pan doktor rozhodne pro laboratorní test a vybere buď přímou detekci nebo nepřímou.

Pokud lékař zvolí nepřímou detekci, indukují náklady za vyšetření tří tříd specifických protilátek ve výši 1083 bodů z pohledu zdravotní pojišťovny a přímé náklady, které bude laboratoř vykazovat na průkaz tří tříd protilátek, jsou 1670,73 bodů. Po obdržení výsledků dostane v případě, že šlo o onemocnění LGV, z 93,62 % pravdivý pozitivní výsledek. U zbylých 6,38 % bude muset doplnit přímé vyšetření, takže za PCR a izolaci vzorku doplatí dalších 1843 bodů. Navíc infekce typu LGV se v ČR vyskytuje extrémně vzácně (20-45 případů za rok) a je tedy málo pravděpodobné, že pacient bude patřit do této skupiny. Pokud se jedná o sérovar D-K, pak pravděpodobnost, že odhalí onemocnění pomocí sérologického testu, je pouze 15,38 %, tedy více než o polovinu menší než u LGV. I v tomto případě bude muset doplnit přímé vyšetření. Infekce CTR D-K je naopak celosvětově i v ČR nejčastější bakteriální sexuálně přenosnou infekcí, v ČR to reprezentuje cca 2500 nových případů ročně hlášených. Reálný odhad skutečného výskytu je 3 - 5x vyšší. Výsledkem je, že pokud lékař zvolí dražší, ale citlivější přímou metodu, ušetří 1670,73 bodů, zatímco v případě nepřímé metody dosáhne správného výsledku při prvním vyšetření maximálně ve 20 % případů.



Obrázek 5.2 – Rozhodovací strom při výběru diagnostického testu z pohledu klinického zdravotnického zařízení

## 6 Diskuse

*C.trachomatis* je jednou z nejčastějších příčin pohlavně přenosných chorob a může vážně ovlivňovat veřejné zdraví. Efektivní epidemiologické šetření počínaje adekvátním vyšetřením a stanovení správné diagnózy. Zvýšený počet infikovaných osob je díky rozšířené promiskuitě, zejména u mladých lidí a provozování nechráněného pohlavního styku. CTR je příčinou mnoha chorob. Způsobuje onemocnění *lymphogranuloma venereum*, trachom, záněty spojivek, urogenitální infekce a novorozenecké infekce. Infekce se projevuje až u 80 % infikovaných osob bezpříznakově. Přenos je uskutečněn sexuálním stykem s infikovanou osobou, dále při průchodu porodními cestami z infikované matky na dítě, nebo také v průběhu intrauterinního života.

PCR je považována za nejcitlivější, konkrétní a specifickou diagnostickou metodu pro detekci infekční agens, včetně *C.trachomatis* to se ukazuje jak ve studii od Gaydos et al. 2013 (12) tak i výsledky které jsme dosáhli pomocí testování.

Výskyt infekcí *Chlamydia trachomatis* v populaci ekonomicky rozvinutých států je v porovnání s ostatními bakteriálními sexuálně přenosnými patogeny extrémně vysoký. Zároveň charakter infekce, která často probíhá jako chronické zánětlivé onemocnění urogenitálního systému vedoucí k trvalým patologicko-anatomickým změnám s vážnými důsledky pro reprodukční zdraví jednotlivce a také, ve svém důsledku, celé populace, vyžaduje medicínskou intervenci. Bohužel přirozený průběh infekce, při němž je 50 % až 70 % (22) případů asymptomatických, respektive oligosymptomatických, znemožňuje jednoznačnou klinickou diagnostiku při vyšetření pacienta. Přes opakovaně publikovaná data (10) (40) o vhodnosti různých diagnostických přístupů se v praxi stále masivně objevuje nesprávné pochopení využití přímého a nepřímého průkazu infekce. Selhání diagnostiky z důvodu chybně zvolené strategie jednak zvyšuje přímé náklady na detekci *Chlamydia trachomatis*, jednak přispívá k nerozpoznání chronicky probíhajících onemocnění. Tento druhý aspekt je zásadní pro nárůst celkových nákladů na řešení komplikací a dopadů na lidské zdraví. Týká se to zejména reprodukčního zdraví, což je extrémně citlivé téma, významné i z populačního hlediska.

Ve své práci jsem rozebrala ekonomické zhodnocení efektivity přímé a nepřímé detekce CTR. Podařilo se mi shromáždit vzorky 135 pacientů s akutní infekcí CTR, z nichž 60 vzorku bylo získáno pomocí retrospektivního šetření v rámci NRL/CHLA a měli klinicky potvrzené onemocnění *lymphogranuloma venereum* (LGV), které je klasickou pohlavní chorobou tropů a subtropů. Původcem jsou zvláště invazivní sérovary *Chlamydia trachomatis* L1, L2 a L3. Zásadní význam pro praxi má i odlišná klinická manifestace – proktitida. Z hlediska diagnostiky je nutné po zachycení *Chlamydia trachomatis* ještě zajistit dourčení sérovaru, které je možné pouze molekulárně genetickými metodami. Zbývajících 75 pacientů mělo potvrzenou CTR sérotypu D-K. Tento typ je původcem zánětů urogenitálního traktu u mužů a žen, avšak postiženy mohou být i oční spojivky, eventuálně i farynx. Pozdní následky – komplikace – se mohou

projevovat u žen jako zánětlivé onemocnění v malé pánvi (PID) to se rozebírá v několika studiích (3) (25) (27) s následnou tubární sterilitou nebo mimoděložními těhotenstvími, Časté jsou rovněž spontánní potraty nebo i předčasné porody. Urogenitální chlamydiové infekce usnadňují šíření viru lidského imunodeficitu (HIV), jelikož pacienti s chlamydiovou infekcí mají větší vnímavost k HIV. Časté infekce CTR jsou považovány za jeden z faktorů vzniku neoplázie děložního čípku.

U všech archivních vzorků jsem provedla sérologické vyšetření přítomnosti specifických protilátek tří tříd (IgM, IgG a IgA) pomocí metody přímé imunofluorescence MIF na tři třídy protilátek. Ve skupině pacientů s onemocněním LGV citlivost serologického testu MIF byla 93,62 %. Na základě tohoto výsledku lze usuzovat, že tato forma onemocnění je velmi agresivní a imunitní systém považuje signály nebezpečí spojené s touto bakterií za významný podnět k tvorbě protilátek. LGV je invazivní onemocnění, které samo o sobě může pacientovi způsobit významnou morbiditu. Z hlediska veřejného zdraví je tedy obzvláště důležitá rychlá diagnostika a léčba LGV, neboť toto onemocnění je spojeno s přenosem HIV, syfilis a viru hepatitidy C. Obrátíme-li pozornost se na výsledky nákladové efektivity, můžeme na základě provedených výpočtů jednoznačně říci, že dopláčet 211,61 Kč navíc za každé procento citlivosti PCR testu nepřináší výrazný benefit, protože i sérologický test poměrně dobře umožňuje diagnostiku infekce (pokud se zaměříme na celkové druhové protilátky). Nesmíme ale zapomenout na skutečnost, že výskyt LGV onemocnění v České republice je jen 25-30 případů ročně z 2500 zachycených a potvrzených infekcí CTR. V případě D-K formy onemocnění je situace mnohem horší. Citlivost sérologického testu MIF dosáhla pouze 46,77 %, což ve srovnání se studií Nun̄ez-Forero et al. 2016 (16) je o 24,07 % vyšší, určitě tady hraje role i velikost vzorku s kterým každý z nás pracoval, specificita testu v této skupině byla jen 15,38 %, což v případě naší studie vypovídá o tom, že nemůžeme spoléhat na přesnost tohoto testu.

Ačkoli v posledních letech došlo k pokroku, v oblasti sérologie *C. trachomatis* přetrvávají některé důležité výzvy, které je třeba řešit, aby se zlepšilo používání a hodnota nových sérologických testů v kontextu veřejného zdraví (21). Při analýze dat bylo zároveň zjištěno, že rozdílná citlivost sérologického stanovení ve srovnání s PCR se projeví v závislosti na věku pacienta., v tabulce 5.4 a 5.5 jsou pacienti s PCR pozitivním testem, u mladších pacientů 30 let séroprevalence je menší než u pacientů starších 30 let. V obou biologicky odlišných skupinách infekcí (*lymphogranuloma venereum* a urogenitální infekce sérovary CTR D-K) byla vyšší prevalence protilátek zjištěna u starších pacientů – starších 30 let u infekcí CTR D–K, respektive starších 35 let u infekcí LGV. Tento jev dobře koresponduje se studii ověřeným efektem opakovaných infekcí získaných v průběhu delšího časového úseku, zejména v případě promiskuitních pacientů. Stejný efekt může mít také delší doba trvání chronické latentní infekce. To naznačuje, že protilátkové odpovědi chronického onemocnění mají delší životnost než odpovědi akutní fáze, které samy o sobě mohou trvat

týdny nebo měsíce (50) (51). Přesto není patrný výraznější vliv na citlivost sérologického vyšetření u infekcí CTR sérovarů D-K.

Přímé náklady z pohledu zdravotnického zařízení NRL/CHLA jsou vyšší než přímé náklady, které proplácí zdravotní pojišťovna, pro přímou diagnostiku PCR rozdíl je 780,41 Kč, pro nepřímé stanovení je 499,57 Kč. To nepochybně souvisí s tím, že množství vzorků, které zpracováváme na našem pracovišti jsou menší než v terénních laboratořích.

Vzhledem k tomu že v České republice za posledních 20 let nebyla hodnocena nákladová stránka na diagnostické testy používané na detekci *Chlamydia trachomatis*, tato práce bude mít obrovský přínos v praxi.

Jeden z dílčích, ale neméně důležitých cílů bylo získat informaci o řešení analýzy nákladovosti diagnostických přístupů k průkazu infekce CTR. Podle zjištěných informací je vidět, že se hodně zemí věnuje tomuto problému. Například ve studii Ditkowsky a et. 2017 (52) se velmi podrobně rozebírá screening těhotných žen, a výsledkem je, že při použití screeningu v těhotenství zdravotní systém ušetří 142 660 milionů USD. Existuje několik výhod rozšiřování nebo zahájení programů screeningu chlamydií mimo odvrácenou morbiditu. Je možné, že se zvýšeným screeningem bude objevena vyšší zátěž chlamydií v populaci, což odhalí, že program bude stále nákladově efektivnější. Práce, kterou jsme realizovali, je první schůdek pro zdravější populaci a efektivnější diagnostiku.

Spočítaný ICER vypovídá o tom, že 18,08 Kč není vysoká částka pro zdraví jedince, ale přináší jistotu, že v 98 % případů bude nemoc odhalena.

Logickým pokračováním této práce by mělo být metodické doporučení pro vyšetření infekci CTR, které bude podporovat přímou detekci metodou PCR. Závěr práce podpořil výsledky mezinárodních studií a zdůraznil rozdíl mezi citlivostí průkazu protilátek a prokázáním nukleové kyseliny.

## **7 Závěr**

Pro diagnostiku chlamydiových sexuálně přenosných infekcí lze volit přímý i nepřímý přístup. Přesto, že je opakovanými studii prokázáno, že metodou volby je vzhledem k citlivosti a specificitě a z nich vyplývající pozitivní a negativní prediktivní hodnoty detekce nukleové kyseliny testem PCR, v praxi se často setkáváme s chybným diagnostickým postupem.

Cílem práce bylo provést klinicko-ekonomické zhodnocení těchto přístupů a podařilo se empiricky prokázat, že užití sérologie k potvrzení infekce CTR je u její epidemiologicky častější a významnější varianty (sérovarů D-K) odborně i ekonomicky nevyhovující a nevýhodné.

Náklady vynaložené na průkaz infekce sérologicky neodpovídají spolehlivosti výsledků vyšetření a zároveň tento přístup vyžaduje u více než 53 % doplnit další laboratorní vyšetření, což zvyšuje náklady a prodlužuje dobu nutnou ke stanovení infekce a zahájení léčby.

## 8 Seznam použité literatury

- (1) *Medicina pro praxi*. [online]. 2011, [cit. 2020-04-20]. ISSN 1214-8687.
- (2) JARČUŠKA, P. Infekcie vyvolané chlamýdiami. *Via practica*. 2009, 2009(64), 147-152.
- (3) VAN DEN BROEK, Ingrid V., Otilia SFETCU, Marianne A. VAN DER SANDE et al. Changes in chlamydia control activities in Europe between 2007 and 2012: a cross-national survey. *The European Journal of Public Health* [online]. 2016, 26(3), 382-388 [cit. 2020-05-18]. ISSN 1101-1262. Dostupné z: doi:10.1093/eurpub/ckv196
- (4) GAYDOS, Charlotte A., M. Rene HOWELL, Barbara PARE et al. Chlamydia trachomatis Infections in Female Military Recruits. *New England Journal of Medicine*. 1998, 339(11), 739-744. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJM199809103391105
- (5) NEWMAN L, ROWLEY J, VANDER HOORN S. *Global estimates of the prevalence and incidence of four curable sexually transmitted infections in 2012 based on systematic review and global* [online]. 2015 [cit. 2020-04-22]. Dostupné z: doi:10:e0143304
- (6) SVENSSON, Lars-Olof, Ivo MARES, Sven-Eric OLSSON a Mari-Louise NORDSTROM. Screening for Chlamydia trachomatis infection in women and aspects of the laboratory diagnostics. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 1991, 70(7-8), 587-590. ISSN 0001-6349. Dostupné z: doi:10.3109/00016349109007921
- (7) *Guidance on chlamydia control in Europe* [online]. 2015. Stockholm, 2016 [cit. 2020-04-21]. ISBN 978-92-9193-737-0. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/chlamydia-control-europe-guidance.pdf>
- (8) GOODHEW, E. Brook, Jeffrey W. PRIEST, Delynn M. MOSS et al. CT694 and pgp3 as Serological Tools for Monitoring Trachoma Programs. *PLoS Neglected Tropical Diseases* [online]. 2012, 6(11) [cit. 2020-06-24]. ISSN 1935-2735. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0001873
- (9) PEELING, Rosanna W., San-Pin WANG, J. Thomas GRAYSTON et al. Chlamydia pneumoniae Serology: Interlaboratory Variation in Microimmunofluorescence Assay Results. *The Journal of Infectious Diseases* [online]. 2000, 181(3), 426-429 [cit. 2020-06-24]. ISSN 0022-1899. Dostupné z: doi:10.1086/315603
- (10) ŁÓJ, Beata, Agnieszka BRODOWSKA, Sylwester CIEĆWIEŻ, Iwona SZYDŁOWSKA, Jacek BRODOWSKI, Marek ŁOKAJ a Andrzej STARCZEWSKI. The role of serological testing for *Chlamydia trachomatis* in differential diagnosis of pelvic pain. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* [online]. 2016, 23(3), 506-510 [cit. 2020-06-24]. ISSN 1232-1966. Dostupné z: doi:10.5604/12321966.1219196

- (11) TOWNSHEND, J. R. P. a H. S. TURNER. Analysing the Effectiveness of Chlamydia Screening. *The Journal of the Operational Research Society* [online]. 2000, 51(7) [cit. 2020-05-18]. ISSN 01605682. Dostupné z: doi:10.2307/253962
- (12) GAYDOS, C. A., B. VAN DER POL, M. JETT-GOHEEN et al. Performance of the Cepheid CT/NG Xpert Rapid PCR Test for Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 2013, 51(6), 1666-1672 [cit. 2020-06-24]. ISSN 0095-1137. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.03461-12
- (13) BARTELSMAN, M, M S VAN ROOIJEN, S ALBA, K VAUGHAN, W R FABER, M STRAETEMANS a H J C DE VRIES. Point-of-care management of urogenital Chlamydia trachomatis via Gram-stained smear analysis in male high-risk patients. Diagnostic accuracy and cost-effectiveness before and after changing the screening indication at the STI Clinic in Amsterdam. *Sexually Transmitted Infections* [online]. 2015, 91(7), 479-484 [cit. 2020-06-24]. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sextrans-2014-051941
- (14) POND, Marcus J, Achyuta V NORI, Sheel PATEL et al. Performance evaluation of automated urine microscopy as a rapid, non-invasive approach for the diagnosis of non-gonococcal urethritis. *Sexually Transmitted Infections* [online]. 2015, 91(3), 165-170 [cit. 2020-06-24]. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sextrans-2014-051761
- (15) HURLY, D S, M BUHRER-SKINNER, S G BADMAN, S BULU, S N TABRIZI, L TARIVONDA a R MULLER. Field evaluation of the CRT and ACON chlamydia point-of-care tests in a tropical, low-resource setting. *Sexually Transmitted Infections* [online]. 2014, 90(3), 179-184 [cit. 2020-06-24]. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sextrans-2013-051246
- (16) NUÑEZ-FORERO, Lilian, Luisa MOYANO-ARIZA, Hernando GAITÁN-DUARTE, Edith ÁNGEL-MÜLLER, Ariel RUIZ-PARRA, Patricia GONZÁLEZ, Andrea RODRÍGUEZ a Jorge E TOLOSA. Diagnostic accuracy of rapid tests for sexually transmitted infections in symptomatic women. *Sexually Transmitted Infections* [online]. 2016, 92(1), 24-28 [cit. 2020-06-24]. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sextrans-2014-051891
- (17) VAN DOMMELEN, L., F. H. VAN TIEL, S. OUBURG et al. Alarmingly poor performance in Chlamydia trachomatis point-of-care testing. *Sexually Transmitted Infections* [online]. 2010, 86(5), 355-359 [cit. 2020-06-24]. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sti.2010.042598
- (18) FARR, Alex, Herbert KISS, Michael HAGMANN, Iris HOLZER, Verena KUERONYA, Peter W. HUSSLEIN a Ljubomir PETRICEVIC. Evaluation of the vaginal flora in pregnant women receiving opioid maintenance therapy: a matched case-control study. *BMC Pregnancy and Childbirth* [online]. 2016, 16(1) [cit. 2020-06-26]. ISSN 1471-2393. Dostupné z: doi:10.1186/s12884-016-1003-z

- (19) RAHMAN, Kh Shamsur a Bernhard KALTENBOECK. Multi-peptide ELISAs overcome cross-reactivity and inadequate sensitivity of conventional *Chlamydia pneumoniae* serology. *Scientific Reports* [online]. 2019, 9(1) [cit. 2020-06-26]. ISSN 2045-2322. Dostupné z: doi:10.1038/s41598-019-51501-5
- (20) HUFNAGEL, Katrin, Bernice HOENDERBOOM, Christoph HARMEL, Juliane K. ROHLAND, Birgit H.B. VAN BENTHEM, Servaas A. MORRÉ a Tim WATERBOER. *Chlamydia trachomatis* Whole-Proteome Microarray Analysis of The Netherlands *Chlamydia* Cohort Study. *Microorganisms* [online]. 2019, 7(12) [cit. 2020-06-26]. ISSN 2076-2607. Dostupné z: doi:10.3390/microorganisms7120703
- (21) MIRALPEIX, Ester, Josep-Maria SOLÉ-SEDEÑO, Sílvia AGRAMUNT, Belen LLOVERAS, Ramon GIMENO, Francesc ALAMEDA, Ramon CARRERAS a Gemma MANCEBO. *Role of Chlamydia trachomatis* serology in conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 [online]. 2019, 147(1), 43-48 [cit. 2020-06-26]. ISSN 0020-7292. Dostupné z: doi:10.1002/ijgo.12903
- (22) EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. *Chlamydia control in Europe: literature review* [online]. Stockholm, 2014 [cit. 2020-06-27].
- (23) ADAMS, E. J, K. M E TURNER, W J. EDMUNDS, T E ROBERTS, N LOW, E. J ADAMS, W J. EDMUNDS a K. M E TURNER. The cost effectiveness of opportunistic chlamydia screening in England. *Sexually Transmitted Infections* [online]. 2007, 83(4), 267-275 [cit. 2020-05-17]. ISSN 1368-4973. Dostupné z: doi:10.1136/sti.2006.024364
- (24) ROBERTS, Tracy E, Suzanne ROBINSON, Pelham M BARTON, Stirling BRYAN, Anne MCCARTHY, John MACLEOD, Matthias EGGER a Nicola LOW. Cost effectiveness of home based population screening for *Chlamydia trachomatis* in the UK: economic evaluation of chlamydia screening studies (ClASS) project. *BMJ* [online]. 2007, 335(7614) [cit. 2020-06-27]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.39262.683345.AE
- (25) DE VRIES, Robin, Jan E.A.M. VAN BERGEN, Lolkje T.W. DE JONG-VAN DEN BERG a Maarten J. POSTMA. Systematic Screening for *Chlamydia trachomatis*: Estimating Cost-Effectiveness Using Dynamic Modeling and Dutch Data. *Value in Health* [online]. 2006, 9(1), 1-11 [cit. 2020-06-27]. ISSN 10983015. Dostupné z: doi:10.1111/j.1524-4733.2006.00075.x
- (26) DEOGAN, Charlotte L., Marta K. HANSSON BOCANGEL, Sarah P. WAMALA a Anna M. MÅNSDOTTER. A cost-effectiveness analysis of the *Chlamydia Monday* - A community-based intervention to decrease the prevalence of chlamydia in Sweden. *Scandinavian Journal of Public Health* [online]. 2010, 38(2), 141-150 [cit. 2020-06-27]. ISSN 1403-4948. Dostupné z: doi:10.1177/1403494809357260



- (27) ONG, JJ, M CHEN, J HOCKING, CK FAIRLEY, R CARTER, L BULFONE a A HSUEH. *Chlamydia screening for pregnant women aged 16–25 years attending an antenatal service: a cost-effectiveness study* [online]. 2015, 123(7), 1194-1202 [cit. 2020-06-27]. ISSN 1470-0328. Dostupné z: doi:10.1111/1471-0528.13567
- (28) TUIITE, Ashleigh R., Gayatri C. JAYARAMAN, Vanessa G. ALLEN a David N. FISMAN. Estimation of the Burden of Disease and Costs of Genital Chlamydia trachomatis Infection in Canada. *Sexually Transmitted Diseases* [online]. 2012, 39(4), 260-267 [cit. 2020-06-27]. ISSN 0148-5717. Dostupné z: doi:10.1097/OLQ.0b013e31824717ae
- (29) LAND, J.A., J.E.A.M. VAN BERGEN, S.A. MORRE a M.J. POSTMA. Epidemiology of Chlamydia trachomatis infection in women and the cost-effectiveness of screening. *Human Reproduction Update* [online]. 2010, 16(2), 189-204 [cit. 2020-05-17]. ISSN 1355-4786. Dostupné z: doi:10.1093/humupd/dmp035
- (30) LOW, Nicola, Nicole BENDER, Linda NARTEY, Aijing SHANG a Judith M. STEPHENSON. Effectiveness of chlamydia screening: systematic review. *International Journal of Epidemiology* [online]. 2009, 38(2), 435-448 [cit. 2020-05-17]. ISSN 1464-3685. Dostupné z: doi:10.1093/ije/dyn222
- (31) DE VRIES, Robin, Jan E.A.M. VAN BERGEN, Lolkje T.W. DE JONG-VAN DEN BERG a Maarten J. POSTMA. Cost-Utility of Repeated Screening for Chlamydia Trachomatis. *Value in Health* [online]. 2008, 11(2), 272-274 [cit. 2020-05-17]. ISSN 10983015. Dostupné z: doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00225.x
- (32) HU, Delphine, Edward W. HOOK a Sue J. GOLDIE. Screening for Chlamydia trachomatis in Women 15 to 29 Years of Age: A Cost-Effectiveness Analysis. *Annals of Internal Medicine* [online]. 2004, 141(7) [cit. 2020-05-17]. ISSN 0003-4819. Dostupné z: doi:10.7326/0003-4819-141-7-200410050-00006
- (33) WELTE, Robert, Maarten POSTMA, Reiner LEIDL a Mirjam KRETZSCHMAR. Costs and Effects of Chlamydial Screening: Dynamic versus Static Modeling. *Sexually Transmitted Diseases* [online]. 2005, 32(8), 474-483 [cit. 2020-05-18]. ISSN 0148-5717. Dostupné z: doi:10.1097/01.olq.0000161181.48687.cf
- (34) EVENDEN, Dave, Paul R. HARPER, Sally C. BRAILSFORD a Veerakathy HARINDRA. System Dynamics modeling of Chlamydia infection for screening intervention planning and cost-benefit estimation. *IMA Journal of Management Mathematics* [online]. 2005, 16(3), 265-279 [cit. 2020-05-18]. ISSN 1471-6798. Dostupné z: doi:10.1093/imaman/dpi022
- (35) ROBERTS, Tracy E, Suzanne ROBINSON, Pelham M BARTON, Stirling BRYAN, Anne MCCARTHY, John MACLEOD, Matthias EGGER a Nicola LOW. Cost effectiveness of home based population screening for Chlamydia trachomatis in the UK: economic

- evaluation of chlamydia screening studies (ClasS) project. *BMJ* [online]. 2007, 335(7614) [cit. 2020-05-18]. ISSN 0959-8138. Dostupné z: doi:10.1136/bmj.39262.683345.AE
- (36) *ISPOR* [online]. 2017 [cit. 2020-05-18]. Dostupné z: <https://tools.ispor.org/PEguidelines/countrydet.asp?c=47&t=2>
- (37) *DEAN*, Deborah, Dennis *FERRERO* a Michael *MCCARTHY*. Comparison of Performance and Cost-Effectiveness of Direct Fluorescent-Antibody, Ligase Chain Reaction, and PCR Assays for Verification of Chlamydial Enzyme Immunoassay Results for Populations with a Low to Moderate Prevalence of Chlamydia trachomatis Infection. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 1998, **36**(1), 94-99 [cit. 2020-11-28]. ISSN 1098-660X. Dostupné z: doi:10.1128/JCM.36.1.94-99.1998
- (38) *PRODUCT* Bio-Rad CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System [online]. [cit. 2020-11-29]. Dostupné z: <https://www.drugtargetreview.com/product/13547/bio-rad-cfx96-touch-real-time-pcr-detection-system/>
- (39) *Understanding PCR* [online]. [cit. 2020-11-29]. ISBN 9780128026830.
- (40) *O'CONNELL*, Catherine M. a Morgan E. *FERONE*. Chlamydia trachomatis Genital Infections. *Microbial Cell* [online]. 2016, **3**(9), 390-403 [cit. 2020-11-29]. ISSN 23112638. Dostupné z: doi:10.15698/mic2016.09.525
- (41) *WHO*. WHO guidelines for the treatment of Chlamydia trachomatis [online]. WHO, 2016 [cit. 2021-05-08]. ISBN 978 92 4 154971 4. Dostupné z: <https://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/chlamydia-treatment-guidelines/en/>
- (42) *BOLIN, Elijah a Wilson LAM*. A Review of Sensitivity, Specificity, and Likelihood Ratios: Evaluating the Utility of the Electrocardiogram as a Screening Tool in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Congenital Heart Disease* [online]. 2013, , - [cit. 2021-05-01]. ISSN 1747079X. Dostupné z: doi:10.1111/chd.12083
- (43) *PARIKH*, Rajul, Annie *MATHAI*, Shefali *PARIKH*, G *CHANDRA SEKHAR* a Ravi *THOMAS*. Understanding and using sensitivity, specificity and predictive values. *Indian Journal of Ophthalmology* [online]. 2008, **56**(1) [cit. 2021-05-01]. ISSN 0301-4738. Dostupné z: doi:10.4103/0301-4738.37595
- (44) *HENDL*, Jan. *Přehled statistických metod: analýza a metaanalýza dat*. 4., rozš. vyd. Praha: Portál, 2012. ISBN 978-80-262-0200-4.
- (45) *KALKULAČNÍ VZOREC PRO VÝPOČET BODOVÉ HODNOTY VÝKONU V SEZNAMU ZDRAVOTNÍCH VÝKONŮ S BODOVÝMI HODNOTAMI*. In: . *Ministerstvo zdravotnictví České Republiky: Ministerstvo zdravotnictví České Republiky*, 2019, ročník 2019, Příloha č.4.

- (46) R., Edlin, McCabe, C., Hulme, C., Hall, P., Wright, J. *Cost Effectiveness Modelling for Health Technology Assessment*. ISBN 978-3-319-15744-3.
- (47) DIEHL, R. a N. LAMPENIUS. Cost-Effectiveness Analysis of Interventions for Tuberculosis Control: DALYs Versus QALYs. *Pharmacoeconomics*. 2014, **32**(7), 617-626. ISSN 1170-7690. Dostupné z: doi:10.1007/s40273-014-0159-5
- (48) PODGORELEC, Vili, Peter KOKOL, Bruno STIGLIC a Ivan ROZMAN. Decision Trees: An Overview and Their Use in Medicine. *Journal of Medical Systems* [online]. 26(5), 445-463 [cit. 2021-05-01]. ISSN 01485598. Dostupné z: doi:10.1023/A:1016409317640
- (49) DJURIS, Jelena, Svetlana IBRIC a Zorica DJURIC. Neural computing in pharmaceutical products and process development. *Computer-Aided Applications in Pharmaceutical Technology* [online]. Elsevier, 2013, , 91-175 [cit. 2021-05-01]. ISBN 9781907568275. Dostupné z: doi:10.1533/9781908818324.91
- (50) RAHMAN, K. Shamsur, Toni DARVILLE, Ali N. RUSSELL et al. Comprehensive Molecular Serology of Human *Chlamydia trachomatis* Infections by Peptide Enzyme-Linked Immunosorbent Assays. *MSphere* [online]. 2018, 3(4), 00253-18 [cit. 2021-05-12]. ISSN 2379-5042. Dostupné z: doi:10.1128/mSphere.00253-18
- (51) GWYN, Sarah E., Lingwei XIANG, Ram Prasad KANDEL, Deborah DEAN, Manoj GAMBHIR a Diana L. MARTIN. Prevalence of *Chlamydia trachomatis*-Specific Antibodies before and after Mass Drug Administration for Trachoma in Community-Wide Surveys of Four Communities in Nepal. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* [online]. 2018, **98**(1), 216-220 [cit. 2021-05-12]. ISSN 0002-9637. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.17-0102
- (52) DITKOWSKY, Jared, Khushal H. SHAH, Margaret R. HAMMERSCHLAG, Stephan KOHLHOFF a Tamar A. SMITH-NOROWITZ. *Cost-benefit* analysis of *Chlamydia trachomatis* screening in pregnant women in a high burden setting in the United States. *BMC Infectious Diseases* [online]. 2017, **17**(1) [cit. 2021-05-12]. ISSN 1471-2334. Dostupné z: doi:10.1186/s12879-017-2248-5

## Seznam tabulek

Tabulka 2.1 - Seznam zpracovaných studií na základě literární rešerše .....	15
Tabulka 2.2 - Přímé náklady na péči spojenou se screeningem chlamydií .....	19
Tabulka 2.3 - Předpoklady a výsledky nákladové efektivity screeningu na <i>C. trachomatis</i> .....	20
Tabulka 4.1 - Referenční hodnoty přímého a nepřímého průkazů <i>Chlamydia trachomatis</i> .....	26
Tabulka 4.2 – Matice možných výsledků testů .....	27
Tabulka 4.3 - Základní symboly vývojového diagramu (vlastní tabulka).....	33
Tabulka 5.1 – Přehled vyšetřených pacientů .....	34
Tabulka 5.2 – Stanovení senzitivity a specifity nepřímé imunofluorescence MIF pro skupinu LGV .....	35
Tabulka 5.3 – Stanovení senzitivity a specifity nepřímé imunofluorescence MIF pro skupinu D-K .....	35
Tabulka 5.4 – Pacienti PCR pozitivní CTR LGV.....	37
Tabulka 5.5 - Pacienti PCR pozitivní CTR D-K .....	37
Tabulka 5.6 – Diagnózy u skupiny LGV .....	38
Tabulka 5.7- Diagnózy u skupiny D-K.....	38
Tabulka 5.8 - Minutová sazba laboranta.....	39
Tabulka 5.9 - Přímé náklady na přístroje, které se využívají při izolaci vzorku na PCR .....	40
Tabulka 5.10 - Přímé náklady na přístroje, které se využívají při provádění PCR .	40
Tabulka 5.11 - Přímé náklady na přístroje, které se využívají při provádění přímé imunofluorescence MIF testu .....	41
Tabulka 5.12 - Přímé náklady na spotřební materiál, který se využívá při izolaci jednoho vzorku na PCR .....	41
Tabulka 5.13 - Přímé náklady na spotřební materiál, který se využívá při provádění PCR jednoho vzorku.....	42
Tabulka 5.14 - Přímé náklady na spotřební materiál, který se využívá při MIF testu jednoho vzorku .....	42
Tabulka 5.15 - Přímé náklady z pohledu zdravotnického zařízení a zdravotní pojišťovny .....	43
Tabulka 5.16 – Výpočet ICER z perspektivy zdravotnického zařízení.....	43

Tabulka 5.17 - Výpočet ICER z perspektivy zdravotní pojišťovny .....	44
--	----



## **Seznam obrázků**

Obrázek 4.1 - Přístup k testování na Chlamydia trachomatis.....	24
Obrázek 5.1 - Výskyt hlášených infekcí CTR v ČR 2000-2019 (zdroj:ÚZIS) .....	36
Obrázek 5.2 – Rozhodovací strom při výběru diagnostického testu z pohledu klinického zdravotnického zařízení .....	45

**Příloha A: LGV pozitivní pacienti testovaní v NRL/CHLA 2013-2016**

Číslo pacienta	Pohlaví	Věk při zachytu	Datum vyšetření PCR	PCR	Datum vyšetření sérologie	MIF G	MIF A	MIF M
Pacient 1	muž	45	19.02.2013	P	19.02.2013	P	P	N
Pacient 2	muž	25	30.05.2014	P	10.06.2014	N	N	N
Pacient 3	muž	28	29.02.2012	P	13.03.2012	P	P	P
Pacient 4	muž	33	19.04.2013	P	14.05.2013	P	N	N
Pacient 5	muž	40	06.06.2013	P	23.06.2013	P	P	N
Pacient 6	muž	35	18.06.2013	P	25.06.2013	P	P	N
Pacient 7	muž	37	17.07.2013	P	30.07.2013	P	P	N
Pacient 8	muž	35	07.11.2013	P	26.11.2013	P	N	N
Pacient 9	muž	42	25.12.2013	N	27.12.2013	N	P	N
Pacient 10	muž	22	27.12.2013	N	27.12.2013	N	P	N
Pacient 11	muž	36	28.03.2014	P	11.04.2014	P	P	N
Pacient 12	muž	33	28.03.2014	N	11.04.2014	N	P	N
Pacient 13	muž	49	19.11.2013	P	22.11.2013	P	P	N
Pacient 14	muž	30	31.12.2013	P	14.01.2014	P	P	nehod.
Pacient 15	muž	47	18.04.2014	P	02.05.2014	P	P	N
Pacient 16	muž	39	15.05.2014	P	06.06.2014	P	N	N
Pacient 17	muž	28	20.06.2014	P	27.06.2014	P	P	P
Pacient 18	žena	26	07.11.2013	P	06.02.2014	P	P	P
Pacient 19	muž	34	18.06.2014	P	01.07.2014	P	P	P
Pacient 20	muž	42	24.06.2014	N	01.07.2014	P	N	P



Pacient 21	muž	47	24.06.2014	N	01.07.2014	N	N	P
Pacient 22	muž	39	03.07.2014	P	11.07.2014	P	P	N
Pacient 23	muž	39	19.08.2014	P	29.08.2014	P	P	N
Pacient 24	muž	43	08.09.2014	P	09.09.2014	P	P	N
Pacient 25	muž	35	24.09.2014	P	02.10.2014	P	P	P
Pacient 26	muž	27	22.10.2014	P	29.10.2014	P	N	N
Pacient 27	muž	32	31.03.2015	P	16.04.2015	P	N	P
Pacient 28	muž	47	07.11.2014	P	20.11.2014	P	P	N
Pacient 29	muž	27	10.12.2014	P	06.01.2015	P	N	P
Pacient 30	muž	43	23.12.2014	P	11.02.2015	P	N	N
Pacient 31	muž	39	20.02.2015	P	10.03.2015	P	N	N
Pacient 32	muž	45	10.03.2015	P	07.04.2015	P	P	N
Pacient 33	muž	38	10.03.2015	P	19.03.2015	P	P	N
Pacient 34	muž	55	10.03.2015	N	19.03.2015	P	P	N
Pacient 35	muž	64	16.03.2015	P	27.03.2015	P	N	N
Pacient 36	muž	49	22.04.2015	P	30.04.2015	P	P	P
Pacient 37	muž	32	30.04.2015	P	11.05.2015	P	N	N
Pacient 38	muž	40	17.06.2015	P	01.07.2015	P	P	N
Pacient 39	muž	46	14.07.2015	P	24.08.2015	P	P	N
Pacient 40	muž	40	14.07.2015	P	25.08.2015	P	P	N
Pacient 41	muž	26	30.07.2015	P	24.08.2015	P	P	P
Pacient 42	muž	41	08.12.2015	P	18.12.2015	P	P	P
Pacient 43	muž	39	01.09.2015	N	04.09.2015	P	P	N
Pacient 44	muž	23	01.09.2015	N	04.09.2015	N	P	N
Pacient 45	muž	41	28.08.2015	P	04.09.2015	P	P	N
Pacient 46	muž	43	08.09.2015	P	08.09.2015	P	N	N

Pacient 47	muž	39	09.09.2015	P	15.10.2015	P	P	N
Pacient 48	muž	37	17.09.2015	P	16.10.2015	P	P	P
Pacient 49	žena	25	18.09.2015	N	07.10.2015	P	N	N
Pacient 50	muž	34	18.09.2015	P	07.10.2015	N	N	N
Pacient 51	muž	21	23.09.2015	P	06.11.2015	P	N	N
Pacient 52	muž	35	07.10.2015	P	20.10.2015	P	P	N
Pacient 53	muž	29	22.10.2015	P	06.11.2015	N	N	N
Pacient 54	žena	31	22.10.2015	N	06.11.2015	P	P	N
Pacient 55	žena	43	22.10.2015	N	06.11.2015	N	P	N
Pacient 56	žena	44	22.10.2015	N	06.11.2015	P	N	P
Pacient 57	muž	29	27.11.2015	P	16.12.2015	P	P	N
Pacient 58	muž	23	08.12.2015	P	22.12.2015	P	N	P
Pacient 59	muž	31	10.12.2015	P	07.01.2016	P	P	N
Pacient 60	žena	24	10.12.2015	N	07.01.2016	N	P	N

**Příloha B: Chlamydia trachomatis D-K pozitivní pacienti testováni v NRL/CHLA 2013-2021**

Číslo pacienta	Pohlaví	Věk při zachytu	Datum vyšetření PCR	PCR	Datum vyšetření sérologie	MIF G	MIF A	MIF M
Pacient 1	muž	27	03.09.2013	P	13.09.2013	P	P	P
Pacient 2	muž	26	29.05.2014	P	11.06.2014	P	P	P
Pacient 3	muž	34	09.01.2015	P	09.01.2015	P	P	N
Pacient 4	muž	28	16.03.2015	P	16.04.2015	P	N	N
Pacient 5	muž	23	14.01.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 6	muž	25	07.02.2019	P	06.04.2021	P	P	N
Pacient 7	muž	24	18.02.2019	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 8	muž	44	18.02.2019	N	06.04.2021	P	N	N
Pacient 9	muž	41	18.02.2019	N	06.04.2021	P	N	N
Pacient 10	muž	54	11.02.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 11	muž	52	22.03.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 12	muž	34	04.04.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 13	muž	37	15.08.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 14	muž	53	05.04.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 15	muž	20	22.05.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 16	muž	26	23.05.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 17	žena	33	31.05.2019	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 18	muž	28	16.06.2019	P	06.04.2021	P	P	N
Pacient 19	muž	23	11.06.2019	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 20	muž	21	18.06.2019	P	06.04.2021	N	N	N

Pacient 21	muž	23	20.06.2019	<b>N</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 22	muž	28	28.07.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 23	muž	38	08.07.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 24	muž	29	01.07.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 25	muž	35	04.06.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 26	žena	26	01.08.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 27	muž	39	23.07.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 28	muž	34	26.04.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 29	muž	23	19.07.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 30	muž	24	11.09.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 31	muž	33	26.09.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 32	muž	28	27.09.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 33	žena	29	30.09.2019	<b>N</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 34	žena	31	30.09.2019	<b>N</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 35	muž	53	30.09.2019	<b>N</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 36	muž	61	03.10.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 37	muž	33	09.10.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 38	muž	40	05.11.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 39	muž	38	29.10.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 40	muž	28	29.10.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 41	muž	40	21.11.2019	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 42	muž	33	06.01.2020	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 43	muž	37	08.01.2020	<b>N</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 44	muž	45	17.02.2020	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 45	žena	23	23.03.2020	<b>P</b>	06.04.2021	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 46	muž	33	29.06.2020	<b>N</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>

Pacient 47	muž	21	27.05.2020	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 48	muž	32	27.05.2020	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 49	muž	29	26.03.2020	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 50	muž	29	17.07.2020	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 51	muž	36	19.08.2020	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 52	muž	33	07.10.2020	P	06.04.2021	P	P	N
Pacient 53	muž	30	17.04.2020	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 54	muž	27	18.06.2020	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 55	muž	32	26.06.2020	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 56	muž	33	29.06.2020	N	06.04.2021	P	P	N
Pacient 57	muž	26	14.08.2020	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 58	muž	28	18.08.2020	N	06.04.2021	P	P	N
Pacient 59	žena	43	20.08.2020	N	06.04.2021	P	P	N
Pacient 60	muž	60	24.11.2020	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 61	muž	45	26.11.2020	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 62	muž	28	21.12.2020	P	06.04.2021	P	P	N
Pacient 63	muž	41	07.01.2021	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 64	muž	30	08.01.2021	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 65	muž	32	13.01.2021	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 66	žena	26	14.01.2021	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 67	muž	26	19.01.2021	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 68	muž	32	20.01.2021	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 69	muž	27	04.02.2021	P	06.04.2021	N	N	N
Pacient 70	muž	46	11.02.2021	P	06.04.2021	P	N	N
Pacient 71	muž	47	11.02.2021	N	06.04.2021	N	P	N
Pacient 72	muž	24	11.02.2021	N	06.04.2021	N	P	N

Pacient 73	muž	38	18.02.2021	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>P</b>	<b>N</b>
Pacient 74	muž	37	25.02.2021	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
Pacient 75	muž	31	05.03.2021	<b>P</b>	06.04.2021	<b>P</b>	<b>N</b>	<b>N</b>