



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**  

---

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

**Klinicko-ekonomické zhodnocení  
diagnostických metod u pacientů  
s Alzheimerovou chorobou**

**Clinical-economic evaluation of  
diagnostic methods in patients with  
Alzheimer's disease**

Diplomová práce

Studijní program: Biomedicínská a klinická technika  
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví  
Autor diplomové práce: Bc. Robert Chlád  
Vedoucí diplomové práce: Ing. Vít Přindiš

---

**Kladno 2018**

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

Student: **Bc. Robert Chlád**  
Studijní obor: Systémová integrace procesů ve zdravotnictví  
Téma: **Klinicko - ekonomické zhodnocení diagnostických metod u pacientů s Alzheimerovou chorobou**  
Téma anglicky: Clinical-economic evaluation of diagnostic methods in patients with Alzheimer's disease

### Z á s a d y   p r o   v y p r a c o v á n í :


Cílem diplomové práce je klinicko - ekonomické zhodnocení vybraných metod nukleární medicíny a vyšetření mozkomíšního moku pro diagnostiku Alzheimerovy choroby. Na základě literární rešerše vydefinujte kritéria klinické efektivity a proveďte jejich porovnání pomocí metody multikriteriálního rozhodování. Porovnejte náklady a nákladovou efektivitu vybraných diagnostických modalit. Predikujte implementaci moderních testů a technologií do diagnostiky mírné kognitivní poruchy a demence.

### Seznam odborné literatury:

- [1] Brent, R.J., Cost-benefit Analysis and Health Care Evaluations, Edward Elgar Publishing, USA, 2003, ISBN 1-84064-844-9
- [2] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to health technology assessment, Virginia USA, 2004

Vedoucí: Ing. Vít Přindiš

Zadání platné do: 20.09.2019

  
.....

vedoucí katedry / pracoviště

  
.....

děkan

V Kladně dne 14.05.2018

## **PROHLÁŠENÍ**

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem Klinicko-ekonomické zhodnocení diagnostických metod u pacientů s Alzheimerovou chorobou vypracoval samostatně a použil 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 18. 5. 2018

.....

Bc. Robert Chlád

## **PODĚKOVÁNÍ**

Rád bych poděkoval mému vedoucímu práce Ing. Vítu Přindišovi za pomoc a odborné rady při vedení diplomové práce. Dále bych chtěl poděkovat všem zaměstnancům Fakultní nemocnice v Motole, kteří mi byli při konzultacích nápomocni ke zpracování mé diplomové práce. Jmenovitě bych rád poděkoval prof. MUDr. Jakubovi Hortovi, Ph.D. a MUDR. Jiřímu Cermanovi z Kognitivní kliniky FNM.

## **Název diplomové práce:**

Klinicko-ekonomické zhodnocení diagnostických metod u pacientů s Alzheimerovou chorobou

## **Abstrakt:**

Cílem diplomové práce je zhodnocení vybraných diagnostických metod Alzheimerovy choroby. Metody zvolené pro dosažení stanoveného cíle byly: systematická literární rešerše klinických výstupů, metody multikriteriálního rozhodování pro získání efektů jednotlivých modalit, analýza nákladů z perspektivy poskytovatele i plátce zdravotní péče a analýza nákladové efektivity. Rešerší zahraničních studií bylo vybráno pět klinických výstupů použitých jako kritéria: senzitivita, specifická, ozáření, hospitalizace, doba vyšetření. Metodami multikriteriálního rozhodování byly stanoveny klinické efekty a pořadí jednotlivých variant. Metoda AHP: flutemetamol PET/CT (57,82 %), CSF biomarkery (28,5 %), HMPAO SPECT (13,68 %). Metoda TOPSIS: flutemetamol PET/CT (38,51 %), HMPAO SPECT (32,47 %), CSF biomarkery (29,03 %). Z perspektivy poskytovatele zdravotní péče byly stanoveny náklady na jednoho pacienta: CSF biomarkery (10 410 Kč), HMPAO SPECT (10 715 Kč), flutemetamol PET/CT (47 540 Kč). Z perspektivy plátce: CSF biomarkery (4 339 Kč), HMPAO SPECT (6 493 Kč), flutemetamol PET/CT (60 792 Kč). Nákladová efektivita byla vypočítána pro obě zvolené perspektivy. S použitím klinických efektů metody AHP vyšla u obou perspektiv nákladově nejefektivnější metoda biomarkerů CSF. S použitím klinických efektů metody TOPSIS byla z pohledu poskytovatele zdravotní péče nejlépe hodnocena modalita HMPAO SPECT, z pohledu plátce opět CSF biomarkery. Nejméně nákladově efektivní byla z obou perspektiv modalita flutemetamol PET/CT.

## **Klíčová slova:**

Alzheimerova choroba, diagnostické metody, multikriteriální rozhodování, nákladová efektivita.

## **Master's thesis title:**

Clinical-economic evaluation of diagnostic methods in patients with Alzheimer's disease

## **Abstract:**

The aim of this master's thesis is the evaluation of selected diagnostic methods of Alzheimer's disease. The methods chosen to achieve the main goal were: systematic literature review of clinical outcomes, multi-criteria decision-making methods for obtaining the effects of diagnostic methods, cost analysis from the perspective of the provider and the health insurance company and cost-effectiveness analysis. Five clinical outcomes used as criteria were selected by review of clinical studies: sensitivity, specificity, irradiation, hospitalization, examination time. Multi-criterial decision-making methods have determined the clinical effects and order of each variant. AHP: flutemetamol PET/CT (57.82 %), CSF biomarkers (28.5 %), HMPAO SPECT (13.68 %). TOPSIS: flutemetamol PET/CT (38.51 %), HMPAO SPECT (32.47 %), CSF biomarkers (29.03 %). From the perspective of the health care provider, the cost per patient was determined: CSF biomarkers (CZK 10,410), HMPAO SPECT (CZK 10,715), flutemetamol PET/CT (CZK 47,540). From the perspective of the health insurance company: CSF biomarkers (CZK 4,339), HMPAO SPECT (CZK 6,493), flutemetamol PET/CT (CZK 60,792). Cost effectiveness was calculated for both selected perspectives. Using the clinical effects of the AHP method, the most cost-effective method was CSF biomarkers in both perspectives. Using TOPSIS clinical effects, from the point of view of the health care provider, the HMPAO SPECT modality was the best assessed. CSF biomarkers from the health insurance company. The least cost-effective was from both perspectives the flutemetamol PET/CT modality.

## **Keywords:**

Alzheimer's disease, diagnostic methods, multi-criteria decision making, cost effectiveness.

# Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
Úvod .....	11
<b>1 Přehled současného stavu problematiky .....</b>	<b>12</b>
1.1 Etiologie MCI a demence.....	12
1.1.1 Mírná kognitivní porucha .....	13
1.1.2 Demence .....	13
1.2 Současný stav problematiky v ČR .....	15
1.3 Současný stav problematiky ve světě.....	19
1.4 Platná doporučení diagnostiky ACH.....	21
1.4.1 NINCDS-ADRDA.....	21
1.4.2 NIA-AA.....	21
1.4.3 IWG-2.....	22
1.5 Algoritmus diagnostiky Alzheimerovy choroby .....	22
1.5.1 Neuropsychologické testy .....	24
1.5.2 Diagnostické zobrazovací metody.....	27
1.5.3 Biomarkery mozkomíšního moku .....	30
<b>2 Implementace moderních technologií do diagnostiky demence .....</b>	<b>31</b>
2.1 Sea hero quest.....	31
2.1.1 Sea hero quest VR .....	31
2.1.2 Princip sběru dat .....	32
2.1.3 Výzkum globální schopnosti navigace.....	34
2.2 Test DNA .....	35
2.2.1 Apolipoprotein $\epsilon 4$ .....	35
2.2.2 APP, PSEN1, PSEN2 .....	36
2.3 Detekce Parkinsonovy nemoci analýzou řeči.....	36
<b>3 Metody .....</b>	<b>37</b>
3.1 Rešerše klinických výstupů.....	37
3.2 AHP .....	38
3.2.1 Konzistence matice.....	40
3.3 TOPSIS.....	41

3.4	Nákladová analýza .....	42
3.5	CEA.....	44
<b>4</b>	<b>Výsledky.....</b>	<b>46</b>
4.1	Klinické výstupy .....	46
4.1.1	Senzitivita .....	50
4.1.2	Specificita .....	51
4.1.3	Ozáření .....	52
4.1.4	Hospitalizace .....	53
4.1.5	Doba vyšetření.....	54
4.2	Vlastní klinické šetření.....	55
4.2.1	Hodnocení diagnostického testu.....	56
4.2.2	Veličiny diagnostické účinnosti testu.....	57
4.3	AHP.....	61
4.4	TOPSIS.....	63
4.5	Nákladová analýza .....	65
4.5.1	Náklady z perspektivy poskytovatele zdravotní péče .....	65
4.5.2	Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče .....	72
4.6	CEA.....	74
4.7	Senzitivní analýza .....	75
<b>5</b>	<b>Diskuze.....</b>	<b>78</b>
<b>6</b>	<b>Závěr .....</b>	<b>84</b>
	<b>Seznam použité literatury .....</b>	<b>86</b>
	<b>Seznam obrázků.....</b>	<b>94</b>
	<b>Seznam tabulek .....</b>	<b>95</b>
	<b>Seznam příloh.....</b>	<b>97</b>



## Seznam symbolů a zkratk

ACE	Addenbrookský kognitivní test (Addenbrooke's Cognitive Examination)
ADI	Federace Alzheimerovy choroby (Alzheimers's Disease International)
ADRDA	Alzheimer's Disease and Related Disorders Association
AHP	Analytický hierarchický proces (Analytic Hierarchy Process)
ACH	Alzheimerova Choroba
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
APP	Amyloid prekurzor protein
ApoE	Apolipoprotein E
AUC	Area Under the Curve
CBAS	Czech Brain Aging Study
CEA	Analýza nákladová efektivnosti (Cost-effectivity Analysis)
CI	Index konzistence matice (Consistency Index)
CR	Poměr konzistence matice (Consistency Ratio)
CSF	Mozkomíšní mok (Cerebrospinal Fluid)
CT	Počítačová tomografie (Computed Tomography)
DOR	Diagnostické odds ratio
EANM	Evropská asociace nukleární medicíny
EuroCoDe	European Collaboration on Dementia
EuroDem	European Studies of Dementia
Eurostat	Statistický úřad Evropské unie
FDG	FluorDeoxyGlukóza
FN	Falešně negativní případ (False Negative)
FNM	Fakultní nemocnice v Motole
FP	Falešně pozitivní případ (False Positive)
HMPAO	HexaMethylPropyleneAmine Oxime
HTA	Health Technology Assessment
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IWG	International Working Group

LR	Likelihood Ratio
MCI	Mírná kognitivní porucha (Mild Cognitive Impairment)
MMSE	Krátký test kognitivních funkcí (Mini Mental State Examination)
MR	Magnetická rezonance
NII-AA	National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NINCDS	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke
NMV	Výsledný vektor magnetizace (Net Magnetisation Vector)
NPV	Negativní prediktivní hodnota (Negative Predictive Value)
OECD	Organizace pro hospodářskou spolupráci a rozvoj (Organisation for Economic Co-operation and Development)
PET	Pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography)
PPV	Pozitivní prediktivní hodnota (Positive Predictive Value)
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses
PSEN1	Presenilin 1
PSEN2	Presenilin 2
REM	Rapid Eye Movement
RI	Random Index
ROC	Receiver Operating Characterstic Curve
SAMI	Signal, Analysis, Modeling, and Interpretation group
SE	Senzitivita (Sensitivity)
SHQ	Sea Hero Quest
SP	Specifická (Specificity)
SPECT	Jednofotonová emisní tomografie (Single Photon Emission CT)
TKH	Test kreslení hodin
TN	Skutečně negativní případ (True negative)
TOPSIS	The Technique for Order of Preference by Similarity to Ideal Solution
TP	Skutečně pozitivní případ (True positive)
ÚZIS	Ústav zdravotnických informací a statistiky
VR	Virtuální realita
WHO	Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

# Úvod

V současném světě žije dle World Alzheimer Report 2015 46,8 milionů lidí postižených demencí. Prevalenční studie pro rok 2050 předpokládají incidenci 131,5 milionů nemocných s největším zvýšením v rozvojových zemích. Incidence demence v populaci rapidně stoupá s věkem nad 60 let. Dle populačních projekcí do roku 2050 bude právě v rozvojových zemích střední délka života stoupat nejvíce. Nárůst počtu lidí postižených demencí je však očekáván ve všech částech světa, včetně ČR.

WHO v roce 2012 vydalo ve spolupráci s Alzheimer's Disease International Zprávu o demenci jako o prioritě pro systémy zdravotní péče se zaměřením na středně a málo vyspělé země. Hlavním cílem zprávy je připravit zdravotní systémy zmíněných zemí na tento vývoj a jeho zdravotní, ekonomické a sociální dopady. Demence by se měla stát prioritou pro zdravotní politiku států a semknout svět pro její výzkum.

Primárním problémem demence jsou špatné možnosti diagnostiky časných stádií, kdy se nemoc projevuje jen velmi pozvolna. Prvním příznakem je obvykle zapomínání, nebo porucha orientace v prostoru. Konvenčně využívané diagnostické modalitty prokáží onemocnění až při morfologickém poškození mozkové tkáně, což odpovídá střednímu až těžšímu stádiu onemocnění. Časná diagnóza nejen že ušetří prostředky za nákladnější léčbu vyšších stádií demence, ale hlavně přidá postiženému mnoho kvalitních let života navíc. K lepší diagnostice by měly napomoci novější modalitty diagnostikující demenci pomocí biomarkerů, které mohou odhalit onemocnění dokonce už 15 let před objevením prvních příznaků.

Cílem diplomové práce je klinicko-ekonomické zhodnocení diagnostických metod Alzheimerovy choroby, která je nejčastějším typem demence.

Pro dosažení cíle byly stanoveny tyto úkoly:

1. Na základě systematické rešerše literatury stanovit klinické výstupy pro jednotlivé diagnostické metody.
2. Dle expertních preferencí a klinických výstupů zjistit výsledné pořadí a efekt metodami multikriteriálního rozhodování.
3. Analyzovat ekonomická data vybraných metod z pohledu poskytovatele a plátce zdravotní péče.
4. Stanovit a porovnat nákladovou efektivitu jednotlivých diagnostických metod z nákladové analýzy a efektů získaných metodami multikriteriálního rozhodování.
5. Predikovat implementaci moderních technologií do diagnostiky mírné kognitivní poruchy a demence.

# 1 Přehled současného stavu problematiky

## 1.1 Etiologie MCI a demence

Dle Mezinárodní klasifikace nemocí je demence charakterizována jako „syndrom způsobený chorobou mozku, obvykle chronické nebo progresivní povahy, u kterého dochází k porušení mnoha vyšších nervových kortikálních funkcí, k nimž patří paměť, myšlení, orientace, chápání, počítání, schopnost učení, jazyk a úsudek, v takové míře, která omezuje soběstačnost a trvá minimálně šest měsíců.“ Podstatný je úbytek kognitivních funkcí od původní, premorbidní kapacity [1, 2].

Demence často bývá u nemocného zaměňována s normálním stárnutím. Jedná se o deficit u jedné z kognitivních domén, obvykle jde nejdříve o paměť. Pokud není postižena soběstačnost, nazývá se nemoc Mírná kognitivní porucha (Mild cognitive impairment, MCI). MCI časem může přejít v jeden, či více podtypů demence. Příznaky se pak zhoršují. Postižený má problémy s vyjadřováním, rozhodováním, nedokončuje myšlenky, nedokáže se o sebe postarat a klesá aktivita jeho denních činností. Mezi aktivity denního života se počítají základní činnosti jako: stolování, oblékání, péče o hygienu, ale také složitější činnosti: práce s náradím, nakupování, cestování. Časem se může objevit změna celé osobnosti [3, 4, 5].

Dle Zprávy o stavu demence 2016 je nejčastější příčinou demence v ČR Alzheimerova choroba (62 %), dále vaskulární demence (17 %), smíšené demence (10 %), Parkinsonova choroba (5 %) a ostatní vzácné typy demence (6 %). World Alzheimer Report 2015 udává celosvětově podíl Alzheimerovy choroby 50–75 %, vaskulární formy demence 20–30 %. Údaje o četnosti demencí se v různých zdrojích trochu liší, lze konstatovat, že častou je také demence při Parkinsonově chorobě, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, demence způsobená priony, genetickou poruchou, nebo demence při hydrocefalu. Častý bývá výskyt několika typů demence u jednoho člověka, tato nemoc se nazývá smíšená demence, obvykle se jedná o Alzheimerovu chorobu s vaskulární demencí [3, 6].

Neurodegenerativní onemocnění nelze v dnešní době zcela vyléčit, lze ho pouze zpomalit vhodnou farmakologickou léčbou. Tyto léky nedokáží pacienta vrátit do normálního stavu, ale dokáží zmírnit postup onemocnění tak, aby měl co nejdéle zachovanou dostatečnou kvalitu života. Bohužel ne každý při objevení prvních příznaků vyhledá lékařskou pomoc, proto je v ČR více než polovina případů demence diagnostikována ve středním až těžkém stádiu. Z výše uvedených důvodů je zřejmé, že by se diagnostika tohoto onemocnění měla zaměřit na rozlišení časných stádií demence a mírné kognitivní poruchy od běžného stárnutí, jejichž příznaky jsou nejvíce zaměnitelné [3].

### 1.1.1 Mírná kognitivní porucha

Mírná kognitivní porucha je patologický stav, který zřetelně neodpovídá stárnutí, ale ani demenci. Obvykle bývá zjištěna na základě pacientova subjektivního pocitu zapomínání (amnestická), či poruše jiné kognitivní poruchy (neamnestická) jako je prostorová orientace, představivost, používání řeči a jazyka, praktické konstrukční schopnosti, schopnost organizace a plánování. Diagnóza je následně ověřena jedním z neuropsychologických testů, obvykle v kombinaci s diagnostickou zobrazovací metodou (MR, SPECT, PET/CT), případně se specifickými biomarkery mozkomíšního moku anebo také pohovorem s blízkou osobou vyšetřovaného, která nejlépe zhodnotí, zda u nemocného došlo v poslední době ke změně chování. Pokud se podezření potvrdí, je třeba postiženého dále sledovat a testovat [4].

Mírná kognitivní porucha je považována za klinický předstupeň demence, nebo alespoň za předěl mezi normálním kognitivním výkonem a zjevnou kognitivní patologií, do demence vždy přejít nemusí. Rizikovými faktory pro přechod do demence jsou [7]:

- věk,
- pozitivní rodinná anamnéza Alzheimerovy choroby,
- potvrzení rizikové alely ApoE4,
- nižší  $\beta$ -amyloid 42, zvýšený tau-protein, zvýšený fosfo-tau protein ve vzorku mozkomíšního moku,
- atrofie hippokampů a temporoparietálních oblastí, hypoperfuze mozku.

Amnestická forma MCI obvykle přechází do Alzheimerovy choroby. Neamnestická forma MCI s poruchou rozhodování do frontotemporální demence, neamnestická forma s poruchou prakticko-konstrukčních a organizačních dovedností obvykle přechází do vaskulárního typu demence [7].

### 1.1.2 Demence

Demence je neurodegenerativní onemocnění, které se projevuje deficitem ve více než jedné kognitivní doméně trvajícím déle než 6 měsíců. Obvykle jde o zhoršení paměti dohromady s jednou z kognitivních domén [1]:

1. Afázií (ztráta symbolické funkce řeči, vztahující se k chápání a vyjadřování myšlenek prostřednictvím slov).
2. Apraxií (neschopnost provádět motorické aktivity navzdory neporušeným motorickým funkcím).
3. Agnosií (neschopnost rozpoznávat nebo identifikovat věci navzdory nepoškozeným sensorickým funkcím).
4. Narušením výkonných funkcí (např. plánování, organizování, následnosti úkonů, abstrakce).
5. Úbytkem emoční kontroly (emoční labilita, podrážděnost, apatie, hrubé společenské vystupování).

## **Alzheimerova choroba (ACH)**

Alzheimerovu chorobu poprvé popsal Alois Alzheimer a Oskar Fischer v Praze roku 1907. Tato choroba je primárním degenerativním onemocněním mozku neznámé etiologie s charakteristickými neuropatologickými a neurochemickými vlastnostmi [1].

Fragmenty proteinu beta-amyloidu a proteinu tau se ukládají na mozku jako Alzheimerovské plaky (neuritické plaky). V oblasti plaků dochází k neurodegeneraci s odumíráním neuronů, tvorbou gliového lemu a sterilním zánětem. Plaky se ukládají také v mozkových cévách, kde jsou zodpovědné za amyloidovou angiopatii. Tento proces může probíhat už 15 let před klinickým vypuknutím demence. Jedním z prvních klinických příznaků je obvykle ztráta krátkodobé paměti a dezorientace [1, 8].

## **Vaskulární demence**

Početným typem jsou vaskulární demence. Příčinou vaskulární demence je infarkt některé z mozkových cév (mrtvice), jehož příčinou je cévní onemocnění, krvácení do mozku, ale také hypertenze. Lokace cévy a rozsah poškození mozku nedostatečným zásobením určují, jak moc člověk bude postižený. Prvním symptomem bývá ztráta schopnosti se rozhodnout, plánovat, nebo organizovat [8].

## **Demence s Lewyho tělíšky**

Lewyho tělíška jsou neuritické plaky proteinu synukleinu. Jeho nahromadění v mozkové kůře může být příčinou demence se ztrátou paměti, poruchami spánku, poruchami chůze a vizuálními halucinacemi [8].

## **Parkinsonova choroba**

Parkinsonova choroba je onemocnění související s úbytkem nervových buněk především v části mozku zvané pars compacta substantia nigra. Tyto buňky normálně produkují dopamin, který je zodpovědný za přenos signálu mezi neurony. Nedostatek dopaminu při demenci u Parkinsonovy choroby způsobuje především problémy s pohybem, nejznámější je klidový třes končetin (tremor) [8].

## **Frontotemporální demence**

Neurodegenerativní onemocnění postihující frontální a temporální lalok mozku. Patří sem například Pickova choroba. Typickým příznakem jsou změny osobnosti, včetně zažitých zvyků, problémy s pamětí, rozhodováním, výslovností a řečí [8].

## **Creutzfeldt-Jakobova choroba**

Velmi vzácné onemocnění mozku způsobené priony. Priony jsou bílkoviny, které se dokáží v našem organismu nekontrolovatelně rozmnožovat. Nemoci způsobované priony jsou například nemoc šílených krav, nebo nemoc Kuru-Kuru, což je nemoc nalezená u kanibalů, projevující se nekontrolovatelným smíchem. Postup nemoci je velmi rychlý, lze přirovnat k rychle a velmi těžce probíhající Alzheimerově chorobě [8].

## Huntingtonova choroba

Rychle progredující typ demence způsobený defektním genem na chromozomu 4. Člověk s touto nemocí nezvládá koordinovat své pohyby, má tiky a klesá u něj možnost myšlení a rozhodovací schopnosti [8].

## Wernicke-Korsakovův syndrom

Chronické onemocnění mozku způsobené nedostatkem thiaminu (vitamín B1). Demence při tomto syndromu se projevuje vážnými problémy s pamětí. Thiamin produkuje energii z cukrů pro mozkové buňky, při jehož nedostatku nedokáže mozek správně fungovat. Tento typ demence je obvykle spojen s těžkým alkoholismem [8].

## 1.2 Současný stav problematiky v ČR

V České republice zatím neexistuje sběr epidemiologických dat, který by otázku prevalence a incidence demencí validně mapoval. Informace o incidenci demence jsou odhadovány na základě mezinárodních prevalenčních studií. Prevalence je jeden ze základních ukazatelů v epidemiologii, je to podíl počtu jedinců trpících danou nemocí a počtu všech jedinců ve sledované populaci. Konkrétně jde o studii EuroCoDe, která určuje podíl osob pravděpodobně trpících demencí v osmi věkových kategoriích od 60 až do kategorie starších 95 let a studii EuroDem, ta doplňuje předchozí studii o data s lidmi v preseniorském věku 30 až 59 let [9, 10].

Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR sbírá data pouze z psychiatrických ambulancí. Data z geriatrických a neurologických ambulancí nejsou dostupná. Kromě toho, zdaleka ne všichni lidé s demencí mají toto onemocnění diagnostikované [3].

V současnosti trpí demencí v ČR 3 lidé z tisíce ve věku 30 až 59 let. Zlom nastává u hranice důchodového věku. Ve věkové kategorii lidí starších 65 let trpí demencí již každý třináctý, nad 80 let každý pátý a u starších 90 let je to dokonce každý druhý. Z těchto dat lze usoudit, že riziko vzniku demence roste s věkem [9, 10].

Rozložení v populaci vzhledem k pohlaví je ve všech věkových kategoriích stejné. Více než dvě třetiny lidí s demencí jsou ženy. Toto rozložení platí konstantně v kategorii obyvatelstva do 60 let. U obyvatelstva nad 60 let se rozdíl v podílu mužů a žen u incidence demence ještě zvyšuje. Způsobeno je to vyšším věkem, kterého se ženy oproti mužům obecně dožívají [11, 12].

Z dat o vývoji demence v České republice můžeme konstatovat, že počet lidí trpících demencí neustále narůstá. Pokud použijeme výše uvedené prevalenční studie, lze předpokládat nárůst i do dalších let. Předpokládá se, že v roce 2020 bude v ČR žít asi 183 tisíc lidí postižených demencí, v roce 2050 dokonce 383 tisíc nemocných [3].

Tento nárůst je způsoben prognózou vývoje české populace, který ukazuje, že v následujících letech bude základním rysem vývoje obyvatelstva stárnutí. Očekávané

střední dožití mužů v roce 2050 je 83 let, u žen se očekává 88 let. Starších 65 let bude v roce 2050 32,7 % populace, v roce 2011 to bylo jen 15,6 %. Historický vývoj incidence demence a predikci do budoucna uvádí tabulka 1.1 [3, 11].

**Tabulka 1.1:** Prevalence incidence demence v ČR [3, 11].

Rok	Počet lidí s demencí v ČR
1960	49 000
1990	79 000
2005	105 000
2013	143 200
2014	152 691
2015	155 875
2020	183 000
2050	383 000

Dle prevalenčních studií v roce 2015 žilo v ČR s demencí asi 156 tisíc lidí, což tvoří 1,48 % celkové populace republiky. Ve srovnání s průměrnou incidencí výskytu v Evropské unii je na tom ČR lépe. V roce 2013 byla průměrná incidence demence v EU 1,55 %. Data počtu lidí v závislosti na pohlaví a jejich incidence za roky 2013, 2014 a 2015 jsou uvedena v tabulce 1.2 [3, 9, 10].

**Tabulka 1.2:** Incidence demence v populaci ČR [3].

Rok	Incidence v populaci (%)	Incidence dle pohlaví	
2013	1,39	Muži	45 500 (31,8 %)
		Ženy	97 700 (68,2 %)
2014	1,45	Muži	49 595 (32,5 %)
		Ženy	103 096 (67,5 %)
2015	1,48	Muži	50 925 (32,7 %)
		Ženy	104 950 (67,3 %)

Nejvyšší podíl lidí s demencí mají kraje s vyšším věkovým průměrem populace. V roce 2015 byla nejvyšší incidence vzhledem k populaci v Královéhradeckém kraji, konkrétně 1,6 %, který následuje Praha s 1,58 % [3].



Ze statistiky příčin smrti přebírané z listu o prohlídce zemřelého je nejvyšší mortalita pro demenci a Alzheimerovu chorobu v Plzeňském kraji (41,17 lidí v přepočtu na 100 tisíc obyvatel), následuje Praha (36,2) a kraj Královéhradecký (34,48). Z rozdílných dat regionálních odhadů incidence a příčin úmrtí obyvatel lze vyvodit, že počet diagnostikovaných pacientů neodpovídá počtu lidí s demencí odhadnutým na základě prevalenčních studií [13].

### **Léčba pacientů**

Z reálných dat poskytovaných ÚZIS lze konstatovat, že počet pacientů ambulantně léčených s demencí se v čase v podstatě nemění, což znamená, že je onemocnění diagnostikováno často až na sklonku života. V roce 2015 bylo v psychiatrických ordinacích s demencí léčeno 38 tisíc pacientů, z čehož 66 % tvořily ženy. Všeobecná zdravotní pojišťovna vyplatila v tomto roce na zdravotní péči o lidi s demencí 891,1 milionů Kč [14, 15].

Do lůžkové péče bylo hospitalizováno v roce 2013 asi 8 500 pacientů s průměrnou délkou pobytu 78 dnů. Eurostat ve svém mezinárodním srovnání uvádí, že doba hospitalizace je v ČR nejdelší ze všech států Evropské unie. Průměrná hospitalizace v EU je 20 dnů. Z celkových prevalenčních odhadů incidence využívá ambulantní péči asi čtvrtina všech lidí s demencí v populaci České republiky (24,4 %), u péče lůžkové je to asi každý šestnáctý (6 %) [14, 16, 17].

### **Farmakologická léčba**

Farmakologická léčba demence, konkrétně nejčastější formy Alzheimerovy nemoci, je v ČR hrazena pojišťovnou jen pokud pacient dosáhne v krátkém testu kognitivních funkcí (MMSE) určitého počtu bodů, a v opakovaných tříměsíčních intervalech tento výsledek dokáže zopakovat s maximální ztrátou 2 bodů oproti předchozímu výsledku [18].

Pacientům s dosaženým skóre MMSE 13–25 bodů (lehká až střední forma demence) je indikována léčba inhibitory acetylcholinesterázy. U pacientů s dosaženým skóre 6–17 bodů (střední až těžká forma demence) je indikována léčba memantinem. Tyto indikace a léčba platí pouze pokud je splněna podmínka opakování výsledků v tříměsíčních intervalech výsledků MMSE, čímž je objektivně prokázán terapeutický účinek léku. Další podmínkou hrazení léku pojišťovnou je, že pacient nezíská méně než 13, respektive 6 bodů pro léčbu memantinem [18].

Pacient si v ČR musí léčbu hradit sám v případě, že získá v MMSE více než 25 bodů, nebo nesplní podmínku pojišťoven v získání přibližně stejného výsledku při opakování testu po třech měsících [18].

## **Náklady na léčbu**

Náklady na pacienta postiženého demencí lze rozdělit na přímé, zahrnující zdravotní a sociální péči a nepřímé náklady, které představují tzv. „ztracené zdroje“, tj. ztrátu pro společnost v důsledku nemoci a úmrtí. Přímé náklady na demenci jsou tvořeny zejména náklady na neformální péči (40 %) a na profesionální sociální péči (40 %). Náklady na zdravotní péči představují mnohem menší podíl, cca 20 % [6].

Celkové náklady společnosti (přímé i nepřímé) na léčbu demence v ČR byly dle reportu Alzheimer's Disease International v roce 2015 asi 1 % HDP [6].

Dle OECD tvořily v roce 2009 přímé náklady ČR na léčbu lidí s demencí starších 60 let 0,39 % HDP [19].

Náklady na péči o osobu s demencí v domácím prostředí jsou v ČR odhadovány na 30–50 tisíc Kč měsíčně. Domovy se zvláštním režimem uvádějí náklady na pacienta v průměru okolo 29 900 Kč/měsíc [15].

## **Národní akční plán**

Česká vláda po letech čekání 3. února 2016 schválila Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění na období let 2016 až 2019. ČR se tímto plánem připojila k většině vyspělých států světa a vyslala signál o důležitosti tématu zvyšujícího se výskytu demencí [20].

Oficiální vládní cíle Národního akčního plánu pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění jsou [20]:

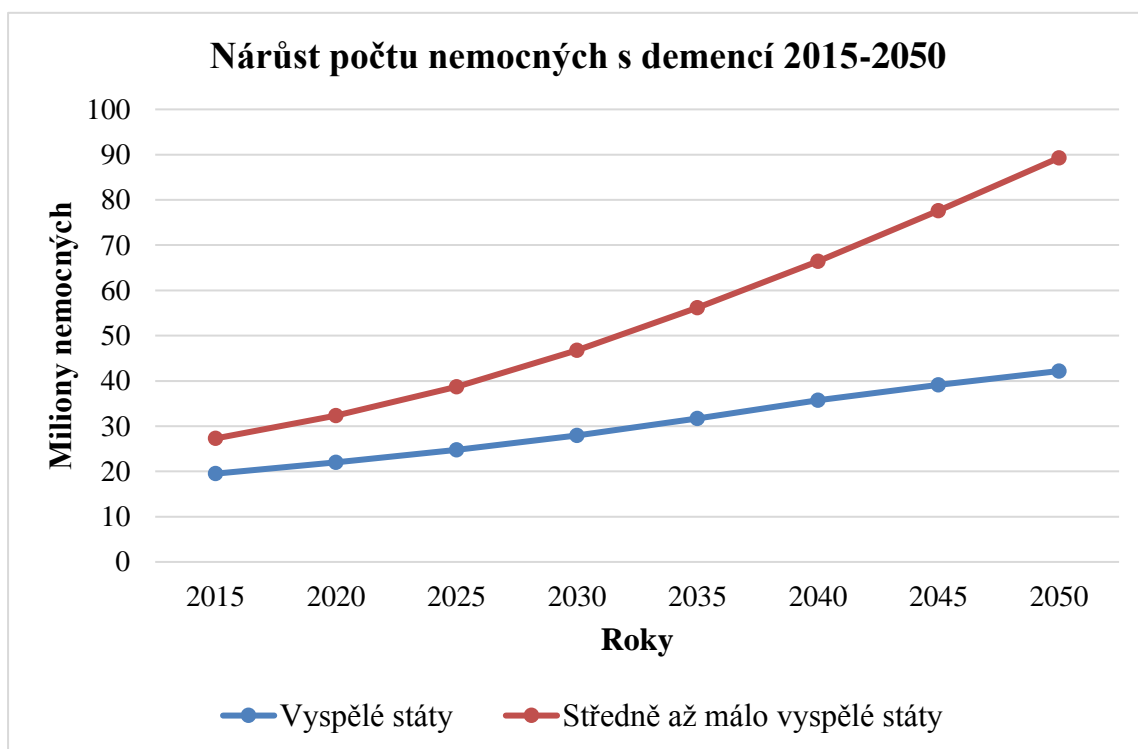
- Zlepšení přístupu ke stanovení diagnózy a zajištění včasné a správné diagnózy syndromu demence.
- Využívání dostupných metod nefarmakologického a farmakologického ovlivnění onemocnění s jejich úhradou z veřejného zdravotního pojištění.
- Zlepšení přístupu k vhodné péči, zajištění vhodné péče a její koordinace.
- Zvýšení podpory pro pečovatele.
- Zajištění edukace rodinných pečujících a asistentů sociálních služeb.
- Prevence v rámci zdravotních a sociálních služeb.
- Zvýšení povědomí široké veřejnosti o onemocnění.
- Výchova k ohleduplnosti vůči seniorům.
- Podpora a rozvoj vzdělávání pro profesionální pečující.
- Vzdělávání pracovníků ve školství a veřejném sektoru.
- Koordinované úsilí v oblasti výzkumu včetně využití již dostupných výsledků.
- Organizace epidemiologického dozoru a sledování.
- Zapojení ČR do evropské spolupráce.
- Zdravotní způsobilost k řízení motorových vozidel u starších občanů.

### 1.3 Současný stav problematiky ve světě

Dle World Alzheimer Report 2015 žilo v roce 2015 na světě 46,8 milionů lidí s demencí. Tato metaanalýza sumarizuje 46 studií zaměřených na prevalenci demence ve všech věkových kategoriích. Z této studie plyne, že incidence demence se každých 20 let téměř zdvojnásobí. Lze tedy očekávat, že v roce 2030 bude na Zemi 74,7 miliónu lidí s demencí a v roce 2050 dokonce 131,5 miliónu lidí s demencí. Jeden nový případ se v současnosti objevuje každé 3 sekundy [6, 21].

Předchozí prevalenční studie World Alzheimer Report 2009 počítal s prevalencí demence o 13 % nižší, než uvádí studie z roku 2015. Rozdíl je především v incidenci demence ve středně až méně rozvinutých zemích a v zemích rozvojových (dle klasifikace Světové banky). V roce 2015 žilo v těchto státech 58 % všech lidí s demencí, v roce 2030 bude podle odhadů toto číslo 63 % a v roce 2050 bude 68 %. Je to způsobeno podstatnějším stárnutím populace, které se dá v těchto zemích očekávat a tím i nárůst počtu lidí náchylných ke vzniku demence [6, 21].

Ve vyspělých zemích se dle OECD v roce 2030 očekává nárůst demence o 50 %, ve středně a méně rozvinutých zemích je to 80 %. Z obrázku 1.1 jsou patrné rozdíly v růstu prevalence výskytu demence mezi vyspělými a středně až málo vyspělými státy, a to především po roce 2025. Data jsou uvedena v pětiletých intervalech [6, 21].



**Obrázek 1.1:** Graf incidence demence vyspělých a méně vyspělých států [6].

Mezi lety 2015 a 2050 se v rozvojových zemích očekává nárůst populace nad 60 let o 239 %, ve středně rozvojových zemích o 185 % a ve vyspělých zemích o 56 %. Jedná se především o rozvojové státy v Asii, Africe a Jižní Americe, kde nejsou potřebné ekonomické ani sociální zdroje pro léčbu spojenou se stárnutím populace [6].

Prevalence demence v populaci nad 60 let pro jednotlivé části světa pro rok 2015 a odhady pro roky 2030 a 2050 jsou uvedeny v tabulce 1.3.

**Tabulka 1.3:** Prevalence demence ve světě u populace nad 60 let [6].

Kontinent	Populace nad 60 let (miliony)	Prevalence demence 2015 (%)	Počet lidí s demencí (miliony)			Nárůst oproti roku 2015 (%)	
			2015	2030	2050	2030	2050
Evropa	176,61	5,9	10,46	13,42	18,66	28	78
Amerika	147,51	6,4	9,44	15,75	29,86	67	216
Asie	485,83	4,7	22,85	38	67,18	69	194
Afrika	87,19	4,6	4,03	6,99	15,76	74	291

### Náklady na léčbu

Celkové náklady na pacienty trpící demencí byly v roce 2010 dle World Alzheimer Report 604 miliard USD. V roce 2015 byly tyto náklady 818 miliard USD, to je nárůst o 35,4 %. Náklady v roce 2015 tvořily v průměru 1,09 % globálního HDP, v roce 2010 to bylo v průměru 1,01 % HDP. V méně rozvinutých zemích tvoří náklady na demenci asi 0,4 % HDP, ve vyspělejších 1,24 % HDP, v ČR asi 1 %. Ze stoupajícího trendu podílu nákladů k HDP lze usoudit, že cena léčby celkového počtu postižených roste více než HDP [6, 22].

Závratnou hranici jednoho bilionu USD by měly náklady na demenci překročit v roce 2018. V roce 2030 se předpokládá, že náklady překročí 2 biliony USD [6]. Celkové náklady na léčbu lidí s demencí jsou uvedeny v tabulce 1.4.

**Tabulka 1.4:** Celosvětové náklady na léčbu demence [6].

Rok	Náklady na demenci (miliardy USD)
2010	604
2015	818
2018	1000
2025	1500
2030	2000

Přímé náklady na léčbu lidí s demencí byly dle World Alzheimer Report v roce 2015 průměrně 0,65 % HDP. V roce 2009 dle OECD tyto náklady tvořily 0,49 % HDP [6, 19].

Dle zprávy WHO o prioritě demence pro zdravotnictví jsou náklady na léčbu jednoho pacienta ve vyspělých zemích 21 000 EUR za rok [23].

### **Demence prioritou pro systém zdravotnictví**

Světová zdravotnická organizace (WHO) vydala v roce 2012 zprávu o alarmujícím stavu demence ve světě (*Dementia: A public health priority*). Tato zpráva se zaměřuje na celý svět, primárně však na málo a středně vyspělé státy, kde je v příštích letech předpokládán největší nárůst nemocných demencí a s tím související problémy s financováním péče v těchto státech. Na zprávě pracovala WHO spolu s organizací Alzheimer's Disease International a společně vypracovali report o demenci (*Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050*) určený pro vlády všech zemí světa, který popisuje globální dopad demence a její stoupající incidenci a náklady léčby [23, 24].

Zpráva WHO a report ADI měly být vodítkem, jak vytvořit plán pro léčbu a úspěšnější diagnostiku časného stádia demence. Čím dříve je onemocnění diagnostikováno, tím méně stojí následná léčba a pacient se dožívá déle. Další součástí zprávy je snaha o lepší informovanost lékařů, samotných postižených, ale také sociálních pracovníků a rodinných příslušníků [23].

## **1.4 Platná doporučení diagnostiky ACH**

V současnosti jsou celosvětově platná dvě doporučení pro diagnostiku Alzheimerovy choroby: NIA-AA a IWG-2.

### **1.4.1 NINCDS-ADRDA**

První doporučení pro diagnostiku Alzheimerovy choroby vydal už v roce 1984 National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) ve spolupráci s Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA). Tato doporučení se opírala především o fakt, že u diagnostikovaného pacienta musí být přítomny specifické symptomy, především porucha krátkodobé paměti [25].

### **1.4.2 NIA-AA**

V roce 2011 nebyla doporučení NINCDS-ADRDA už dostatečná, bylo třeba je revidovat, a to především vzhledem k potřebě vydefinování mírného kognitivního deficitu a použití biomarkerů v diagnostice. Proto po 27 letech vznikla nová doporučení, která vytvořil National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), která

vycházejí z NINCRDS-ADRDA. Nová doporučení rozdělují nemocné do třech skupin: preklinická ACH, MCI a demence způsobená ACH [63].

NIA-AA doporučení kladou důraz na diagnostiku v rané fázi onemocnění, kde se počítá také s asymptomatickými pacienty, u kterých se diagnostika spoléhá na biomarkery beta-amyloidových plaků (biomarkery mozkomíšního moku, flutemetamol PET/CT), které spolehlivě určí nemoc v jakémkoliv jejím stádiu. Dříve často používané diagnostické metody mapující makroskopické poškození mozku v důsledku neuritických plaků (MR, HMPAO SPECT, <sup>18</sup>F-FDG PET/CT) se mají využívat především pro měření progresu onemocnění u již diagnostikovaného pacienta. NIA-AA definuje Alzheimerovu chorobu jako kontinuum mírného kognitivního deficitu, které může mít i neamnestické symptomy [26].

Asymptomatictí pacienti, nebo pacienti s jemnými kognitivními změnami, kteří dosud nesplňují standardizovaná kritéria pro MCI, ale mají pozitivní biomarkery, jsou řazeni do skupiny preklinická ACH. Tato doporučení, původně určená pro výzkumné účely, tak připravují cestu k diagnostice Alzheimerovy choroby ještě před nástupem typických příznaků [26].

### 1.4.3 IWG-2

V roce 2007 byla vydána první IWG-1 doporučení pro Alzheimerovu chorobu, která se v roce 2017 dočkala aktualizace. Tato doporučení vydává International Working Group. Stejně jako NIA-AA se IWG-2 zaměřuje na diagnostiku pacienta v raném stádiu nemoci pomocí biomarkerů. Topografické metody mapující poškození mozku v důsledku ACH, mají sloužit pouze ke kontrole progresu onemocnění [27].

Dle IWG-2 doporučení je u pacienta s ACH ale klíčová přítomnost amnestického syndromu hipokampálního typu, který je charakterizován zhoršenou krátkodobou pamětí [27].

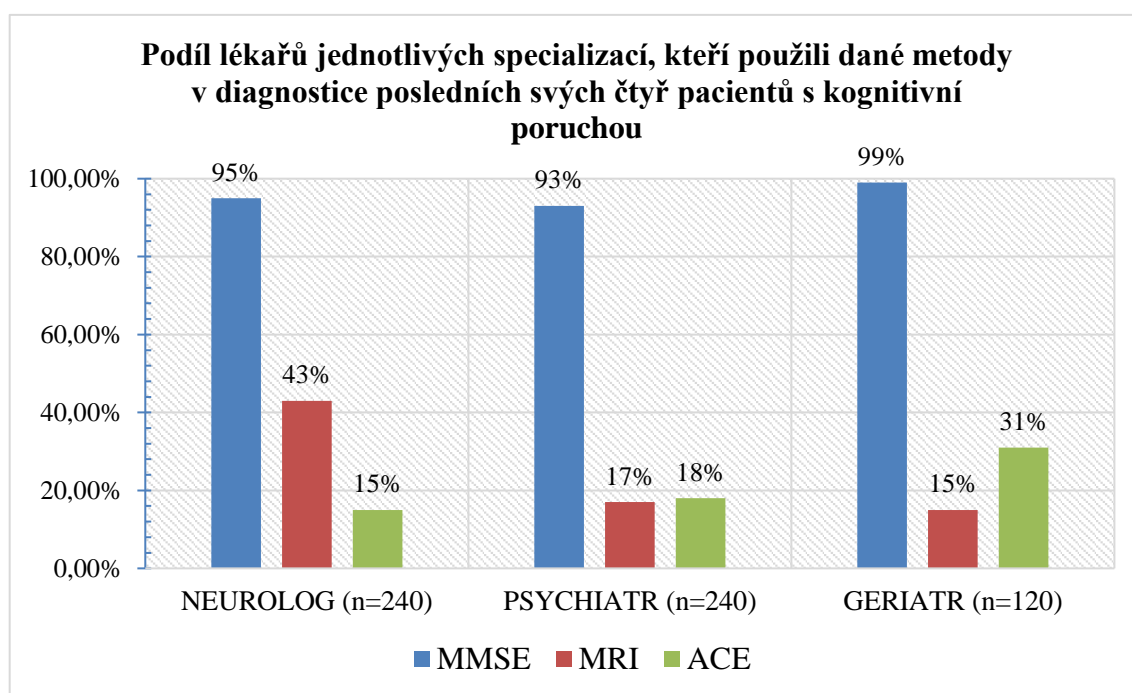
Hlavním rozdílem mezi NIA-AA a IWG-2 je, že asymptomatický pacient s pozitivními biomarkery je u IWG-2 brán jen jako potenciálně ohrožený kognitivním deficitem a je zde doporučeno sledování bez farmakologické léčby. NIA-AA tento stav bere již jako preklinickou ACH [27].

## 1.5 Algoritmus diagnostiky Alzheimerovy choroby

V České republice se k diagnostice demence u pacientů přicházejících do ordinací neurologů, geriatrů a psychiatrů používá stále spíše omezené množství modalit. První obvykle použitou metodou diagnostiky je neuropsychologický test MMSE, dle jehož výsledku se pojišťovny rozhodují o proplácení farmakologické léčby, nebo test kreslení hodin. Svou nízkou obtížností jsou oba tyto testy spíše orientační a vhodné především pro diagnostiku středního až pokročilého stádia demence [28].

Náročnější diagnostické metody, jako je magnetická rezonance, nebo perfuzní SPECT mozku, jsou pacientům přicházejícím do ordinací lékařů předepisovány spíše sporadicky. Měly by však následovat po neuropsychologickém testu pro zjištění makroskopických změn mozku v důsledku onemocnění [28].

Vyšetření specifických biomarkerů ACH, jako je vyšetření mozkomíšního moku, nebo beta-amyloid PET/CT, jsou předepisovány pouze ve specializovaných centrech, kam jsou pacienti odesíláni až po doporučení lékaře, a proto se k většině nemocných vůbec nedostanou. V ČR tato vyšetření bohužel nejsou hrazena z prostředků zdravotních pojišťoven. Specializovaná pracoviště je obvykle nabízejí pouze skrz přidělený výzkumný grant [29]. Grafické znázornění předepisovaných vyšetření v ordinacích lékařských specializací je uvedeno jako obrázek 1.2.



**Obrázek 1.2:** Graf nejčastěji předepisovaných diagnostických modalit ACH v ordinacích lékařů [28].

Stejně jako v ČR se světě k diagnostice ACH běžné populace používá především MMSE. Krátký test kognitivních funkcí je zde ale implementován do mnoha podrobnějších testů kognitivních funkcí jako jedna z jejich součástí, například do Addenbrooského kognitivního testu (ACE-R). Dále se využívá psychodiagnostických metod jako je poslechový a vizuální test. V neposlední řadě je zde také dotazník o denních aktivitách jedince, který obvykle vyplňuje blízký postiženého, který s ním je nejvíce v kontaktu [3].

Výhodou je, že testy kognitivních funkcí jsou v zahraničí dostupné i formou aplikací do mobilních telefonů či tabletů. S nemocným je tak mohou vyplnit doma příbuzní, ošetřovatelé v domovech, nebo sestřičky v ordinacích a výsledek odeslat lékaři k vyhodnocení. Tím se ušetří množství času, ale také papíru a psacích prostředků [3].

## 1.5.1 Neuropsychologické testy

### Mini Mental State Examination

Modalitou primárního záchyty demence je v ČR krátký test kognitivních funkcí, anglicky Mini Mental State Examination (MMSE). Tento test se skládá ze 30 otázek testujících orientaci pacienta v místě a čase, čtení, psaní, počítání, schopnost řeči, krátkodobou paměť, konstrukčně-praktické dovednosti, pozornost a kalkuli. Každá správná odpověď v testu znamená bod. Člověk s normální kognitivní funkcí by měl dosáhnout plného počtu bodů, to je 30. Vyplnění a vyhodnocení testu zabere okolo 10 minut. [30]. Celkové bodové rozložení je uvedeno v tabulce 1.5.

**Tabulka 1.5:** Bodová škála MMSE [31].

Počet bodů	Orientační hodnocení
28–30	Norma
26–27	Mírná porucha kognitivních funkcí
20–25	Lehká demence
16–19	Střední demence
8–18	Střední až těžká demence
0–7	Těžká demence

MMSE je mezinárodně nejrozšířenějším testem kognitivních poruch v lékařských ordinacích. S pacientem ho obvykle vyplňuje zdravotní sestra, sociální pracovníce nebo lékař. Senzitivita testu se pro cut-off skóre 27 u pacientů s mírným kognitivním deficitem pohybuje okolo 86 % a specificita okolo 79 % [31].

Národní ústav duševního zdraví ve spolupráci s centrem pro výzkum, diagnostiku a léčbu Alzheimerovy choroby vytvořil v roce 2016 nové normy pro zdravou populaci starších dospělých v ČR. Testováno bylo 650 zdravých seniorů a jejich výsledky byly porovnány se 110 seniory s prokázaným časným stadiem demence. Nejdůležitějším poznatkem z této studie je, že výsledek testu MMSE pod 27 bodů včetně je už důvodem k podezření na mírnou kognitivní poruchu. Dosud bylo za tuto hranici považováno 25 bodů [31, 32].

V ČR se MMSE využívá jako referenční test pro pojišťovnu. Určuje se podle něj stádium onemocnění (platí zisk 25 bodů a méně), následující léčba a zda bude mít postižený léčbu hrazenou ze systému zdravotního pojištění. Lidé, jež získají v MMSE 26–27 bodů, si musí hradit léčbu sami, nebo čekat až se u nich nemoc více rozvine. Tento stav samozřejmě odporuje mezinárodním doporučením, kde je diagnostika a léčba raných stádií naopak prioritou [31, 32].

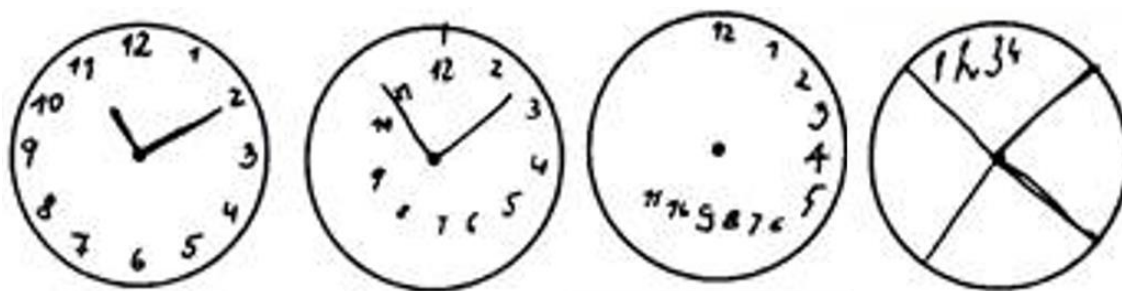


Výsledek MMSE je také závislý na věku a vzdělání vyšetřované osoby. Lidé s vyšším vzděláním tak mohou dosahovat normálních hodnot i navzdory již probíhajícímu postižení. A naopak osoby s nižším stupněm vzdělání mohou mít nižší skóre, ačkoliv se u nich nejedná o pokles kognitivních funkcí. MMSE je tak výborným testem k detekci spíše pokročilé demence, pro osoby s časným stádiem může být příliš jednoduchý. Dalším nedostatkem MMSE je, že v ordinacích lékařů ČR koluje několik verzí testu. Každá verze má drobné odchylky ve vyhodnocování, a proto jsou výsledky ordinaci od ordinace trochu jiné [32, 33].

### Test kreslení hodin

Test kreslení hodin, anglicky clock drawing test, je další jednoduchý v ČR používaný test poruch kognitivních funkcí a diagnostiky demence. TKH vyšetřuje exekutivní a zrakově prostorové schopnosti, paměť, kalkuli, čtení, psaní a konstrukčně-praktické dovednosti. Úkolem vyšetřovaného pacienta je nakreslit ciferník ručičkových hodin, zakreslit do něj správně všechny čísla a dvě rozdílně dlouhé ručičky ukazující požadovaný čas, obvykle se testuje 11:10 hodin. TKH se v lékařských ordinacích obvykle používá v kombinaci s MMSE pro jeho rychlou administraci a vyhodnocení (1 minuta). Jakékoliv chybné provedení může totiž upozorňovat na poruchu kognitivních funkcí [34].

Nevýhodou testu kreslení hodin je stejně jako u MMSE lehká obtížnost. Při špatném provedení je u pacienta vyšší pravděpodobnost, že má již rozvinutou demenci. Další nevýhodou jsou rozdílné interpretace lékařů. Pro TKH existuje několik hodnotících škál. V lékařské praxi se však obvykle používá hodnocení pouze špatně, nebo dobře [35]. Některé způsoby zakreslení jsou uvedeny na obrázku 1.3.



**Obrázek 1.3:** Test kreslení hodin zleva: bezchybné provedení; lehká prostorová chyba ciferníku (číslíce mimo vnitřní okraj kruhu); střední stupeň dezorganizace (absence ručiček); těžký stupeň dezorganizace [36].

TKH má už z variability hodin několik zadání. Existuje verze s číselným nebo slovním zadáním času, předkresleným kruhem pro ciferník a samozřejmě s různým časem požadovaným pro zakreslení. Obvykle testovaný čas 11:10 hodin bývá nahrazován náročnějším časem 23:20. Vyšší obtížnost je v přechodu na 24 hodinový režim. Pro správné zakreslení si pacient musí na ciferníku představit čísla o 12 vyšší,

kteřá na něm nejsou. Testovat lze v podstatě jakýkoliv čas, zachováno by mělo být pravidlo, že každá ručička je na jiné polovině ciferníku a mezi číslicemi vyskytujícími se na ciferníku je maximálně jedna hodnota z požadovaného času [37].

Ve studii Bartoš et al. 2016 testovali zakreslení tři rozdílných časů (11:10, 23:20, 5:40) na 77 kognitivně normálních seniotech a 77 pacientech s již diagnostikovanou kognitivní poruchou. Výsledky byly významně horší pro skupinu s již diagnostikovanou demencí s poměrně nízkou senzitivitou 54–65 % i specifícou 59–75 %. To prokázalo nevhodnost testu kreslení hodin pro diagnostiku časného stadia demence. Test potvrdil vyšší obtížnost zakreslování času 23:20, než běžně používaného 11:10 hodin [37].

### **Addenbrooke's Cognitive Examination**

Addenbrookský kognitivní test, ACE, nebo jeho revidovaná verze ACE-R je podrobnější neuropsychologický test ke zjištění poruch kognitivních funkcí, časnému záchytu a přesnější diferencíální diagnostice demencí. Součástí tohoto testu je hned v úvodu jeho vyplňování MMSE. Výsledek testu určuje nejen celkové skóre kognitivních funkcí, ale lze podle něj také určit, která kognitivní schopnost je omezena, nebo rovnou dokáže diagnostikovat, jakým typem demence pacient trpí (Alzheimerova nemoc, frontotemporální demence). Sensitivita pro cut-off skóre 88 bodů ACE je 94 %, specifíca 89 % [38, 39].

ACE zkoumá orientaci pacienta v místě a čase, pozornost, počítání, retro i anterográdní paměť, rekognici, slovní produkci, exekutivní schopnosti, porozumění jazyku, čtení, psaní, zřakově-prostorové schopnosti (test kreslení hodin, překreslování krychle) a percepční schopnosti (počítání obrazců bez ukazování, rozpoznávání rozmazaných písmen) [38].

ACE obsahuje 26 úkolů, rozdělených do 5 kognitivních domén. Každá kognitivní doména lze hodnotit samostatně, a proto ACE nezjišťuje pouze míru postižení, ale také kognitivní profil pacienta. Jednotlivé kognitivní domény se rozdělují na: pozornost a orientace (max. 18 bodů), paměť (max. 26 bodů), slovní produkce (max. 14 bodů), jazyk (max. 26 bodů) a zřakově-prostorové schopnosti (max. 16 bodů). Maximálním počtem bodů v tomto testu je 100. Doba vyplnění je okolo 12–20 minut, vyhodnocení potom trvá odborníkovi dobu podobnou [40].

Výhodou testu je především jeho obsáhlost. Je zde více prověřena paměť, zřakově-prostorové schopnosti a exekutivní schopnosti. ACE-R umožňuje bezpečněji diagnostikovat kognitivní poruchu i pokud pacient na začátku dosáhne v MMSE normálního výsledku (28–30 bodů) [40].

Centrum kognitivních poruch v roce 2011 udělalo českou verzi s názvem ACE-CZ, tato verze je pro diagnostiku ACH používána bohužel pouze ve specializovaných centrech [41, 42].

## 1.5.2 Diagnostické zobrazovací metody

### MR

Využití magnetické rezonance v diagnostice neurodegenerativních změn je především ve chronologickém sledování makroskopických změn mozku pacienta v důsledku onemocnění.

Princip MR spočívá v detekci všech prvků s lichým počtem protonů v jádře. Ideálním takovým prvkem v lidském těle je vodík, jež je obsažen v 99 % lidské tkáni. Okolo částic s nábojem vzniká magnetické pole (magnetický moment). Magnetické momenty jsou za normálních okolností náhodně orientované. Pokud na ně necháme působit externí magnetické pole (typicky 1,5 T), tak se výsledný vektor magnetizace (NMV) orientuje po směru siločar magnetického pole [43].

NMV je za normálních okolností nedetekovatelný, protože jeho velikost je proti externímu magnetickému poli zanedbatelná. Pro detekci je třeba NMV excitovat, což provedeme aplikací radiofrekvenčního impulsu, který NMV překlopí buď o 90° do transverzální roviny, nebo inverzně o 180°. Frekvence radiofrekvenčního impulsu se musí rovnat Larmorově frekvenci protonů vodíku. Protony jinak energii nepřijmou, tomuto jevu se říká rezonance. Larmorova frekvence se vypočítá jako součin velikosti externího magnetického pole a gyromagnetického poměru vodíku. Pro 1,5 T magnetické pole je Larmorova frekvence vodíku 63,865 MHz [43].

Jakmile přestane radiofrekvenční puls působit, začne se excitovaný proton postupně vracet do základního stavu, tento děj se nazývá relaxace. Dle zákona zachování energie se během tohoto procesu uvolňuje energie získaná během působení RF impulsu. Pokud umístíme do transverzální roviny přijímací cívkou, bude se v ní indukovat napětí, které detekujeme a přes Fourierovu transformaci přeměníme v obraz [43].

Hlavním přínosem MR je sledování objemových změn celého mozku, především pak struktur spánkového laloku. Konkrétně se jedná o hipocampus, amygdalu a entorhinální rýhu. Podle změn těchto struktur lze upřesnit stávající diagnózu, upravit pacientovi léčbu a předpovídat další postup onemocnění [44].

Pro diagnostiku demence se na MR využívá především T2 vážených 3D sekvencí pro stanovení objemu mozkové tkáni (volumetrie). Hodnota objemu se následně porovná se standardy vzhledem k věkové kategorii pacienta. Dále se využívá T2 vážených a inverzních koronálních řezů kolmých na spánkovou rýhu, jež zobrazí změny především v oblasti hippocampu [43].

Vyšetření mozku na MR trvá asi 30 minut. Absolutní kontraindikací tohoto vyšetření je přítomnost kardiostimulátoru v těle pacienta [43].

## **SPECT**

Jednofotonová emisní výpočetní tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography) je zobrazovací metodou nukleární medicíny, která využívá scintilačních kamer k náběru dat a následné rekonstrukci obrazu mapujícího rozložení aplikovaného radiofarmaka v těle pacienta. Vzhledem k využití ionizujícího záření je absolutní kontraindikací vyšetření SPECT gravidita [45].

Princip SPECT spočívá v podání gama zářiče do těla pacienta, nejčastěji se jedná o metastabilní technecium, nebo radioaktivní jod. Radiofarmakum je navázané na specifický nosič dle požadovaného vyšetření. Jedna, nebo dvě scintilační kamery se po malých krocích otáčejí okolo pacienta, čímž snímají tomografické řezy z různých směrů. Z těchto jednotlivých řezů je následně matematicky rekonstruováno rozložení radiofarmaka v cílovém orgánu. Matematické metody používané pro rekonstrukci obrazu se nazývají zpětná filtrovaná projekce, nebo častěji využívaná iterativní algebraická rekonstrukce [45].

Radiofarmaka používaná pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění na SPECT jsou DaTSCAN, který zobrazuje hustotu dopaminových receptorů v mozku a HMPAO, jež mapuje poruchy perfuze mozku. [46].

DaTSCAN je komerční název pro radiofarmakum  $^{123}\text{I}$ -Ioflupan. Jeho hlavním využitím je diagnostika Parkinsonovy choroby a odlišení Alzheimerovy choroby od demence s Lewyho tělisky, u které je hustota dopaminových receptorů v bazálních gangliích také snížena [46].

CERETEC je komerční název pro radiofarmakum  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO (HexaMethylPropyleneAmine Oxime), který se využívá pro zobrazení perfuze mozkové tkáně. Části mozku, ve kterých se projeví hypoperfuze, mohou naznačovat špatné krevní zásobení anatomických struktur poškozených v důsledku ukládání neuritických plak u ACH (obvykle oblast temporálních a parietálních laloků), nebo struktur jejichž zásobení je poškozeno v důsledku multiinfarktové (vaskulární) etiologii. Hypoperfuzní ložiska v mozku je třeba sledovat z důvodu progresu onemocnění [46, 47].

## **PET/CT**

Pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography) je metodou nukleární medicíny kde prstenec detektorů okolo pacienta registruje koincidence fotonů, podle kterých mapuje rozložení radiofarmaka v těle pacienta. Vzhledem k využití ionizujícího záření je absolutní kontraindikací vyšetření PET/CT gravidita [45].

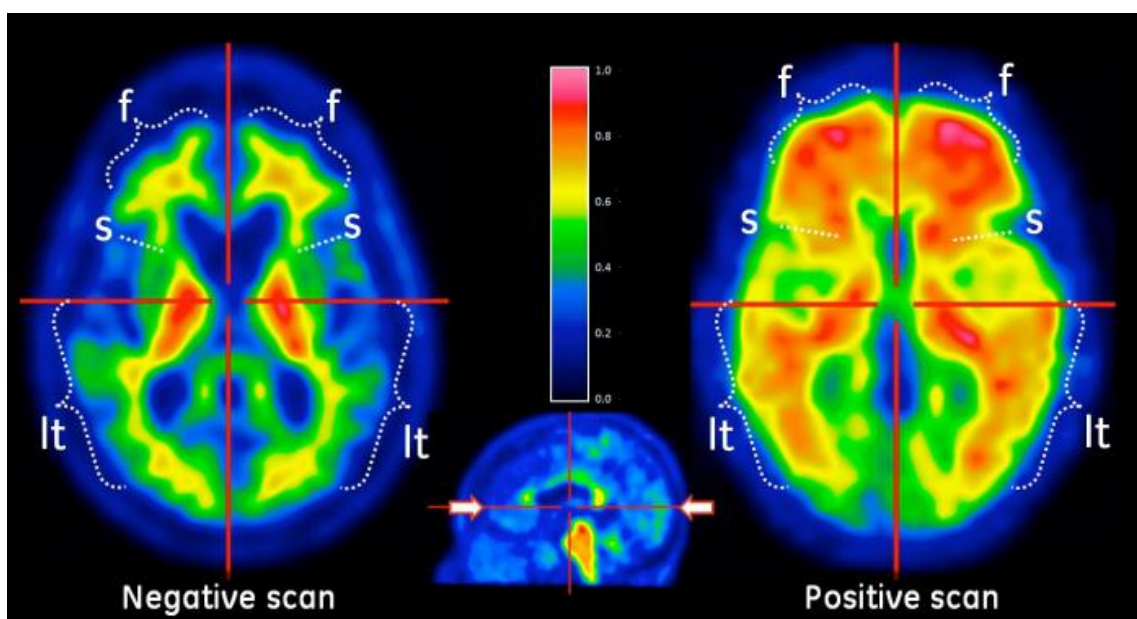
Pozitrony jsou do těla pacienta aplikovány převážně ve formě radioaktivního fluoru, na který je navázán nosič. Nosič akumuluje v místě záchytu, kde radioaktivní fluor anihiluje s elektronem za vzniku dvou kvant fotonů o energii 511 keV. Tyto fotony letí v přesně opačném směru od sebe, jejich koincidence je zachytávána detektory a následně je z těchto záznamů vytvořen PET obraz. PET/CT, jak název

napovídá, je hybridním přístrojem. Obraz vytvořený akumulací radiofarmaka ve tkáni je proto obvykle doplněn o CT požadované oblasti. Hybridní PET/CT je ideální modalitou pro přesnou kontrolu morfologicky-funkčního stavu tkáně [46].

Nejběžnějším radiofarmakem používaným na PET je  $^{18}\text{F}$ -FluorDeoxyGlukóza. Nosičem radioaktivního fluoru je zde glukóza, PET obrazy tedy mapují akumulaci glukózy ve tkáních. Více metabolicky aktivní orgány spotřebovávají více glukózy (mozek), patří sem ale také např. tumory, což bývá hlavní indikační diagnóza k vyšetření na PET/CT. Pokud je v některé části mozku snížen metabolismus glukózy, může to naznačovat přítomnost ACH, nebo jiného typu demence. Ke správnému vyhodnocení obrazu je třeba normálová databáze (např. Cortex ID), kde aktuálního pacienta porovnáme s distribucí glukózy v mozku u normálního pacienta jeho věkové skupiny. Radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FDG se ale pro diagnostiku demencí příliš nepoužívá, jednak z důvodu, že HMPAO SPECT přináší téměř shodné informace a také proto, že se využívá především pro diagnostiku pacientů s nádorovým onemocněním [46].

Vizamyl je komerční název pro radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FluteMetaMolum. Hlavní využití tohoto radiofarmaka je v diagnostice Alzheimerovy choroby. Nosič flutemetamol je nastaven tak, aby se akumuloval v neuritických plakách poškozujících mozkovou tkáň v důsledku ACH. Hlavní výhodou tohoto vyšetření je tak možnost rozpoznat onemocnění dříve, než se objeví první vážné klinické příznaky. Druhou výhodou je iniciální perfuzní fáze PET. Při aplikaci radiofarmaka pacient už leží na kameře, kde je snímán první průchod radiofarmaka mozkem. Tím získáme stejnou diagnostickou informaci jako při vyšetření HMPAO SPECT. Na obrázku 1.4 je vlevo negativní axiální řez mozkem při flutemetamol PET/CT, vpravo je pozitivní nález [48].

**Obrázek 1.4:** Negativní a pozitivní axiální řez flutemetamol PET/CT [48].



### 1.5.3 Biomarkery mozkomíšního moku

Mozkomíšní mok (CSF) je tekutina v těsném kontaktu s centrálním nervovým systémem. Jeho složení proto odráží metabolické změny v mozku. Odběr mozkomíšního moku umožňuje časnou detekci demence změřením koncentrací tří typických bílkovin pro Alzheimerovu chorobu [49]:

- celkový tau protein (H-tau),
- fosforylovaný tau protein (P-tau),
- $\beta$ -amyloid ( $A\beta_{42}$ , podílí se na vzniku neuritických plak).

Stejně jako u PET/CT s radiofarmakem flutemetamol lze i z odběrů mozkomíšního moku rozpoznat onemocnění ve fázi, kdy ještě nemusí být zřejmé vnější klinické příznaky (až o 15 let). O to dříve je možné zahájit efektivní léčbu pacienta a co nejvíce zachovat původní kvalitu života [50].

## 2 Implementace moderních technologií do diagnostiky demence

V následující kapitole bylo pomocí rešerše literatury shrnuto použití moderních technologií v diagnostice mírné kognitivní poruchy a demence. Každá z těchto technologií má do budoucna potenciál stát se konkurenci schopnou modalitou dnešním diagnostickým metodám.

### 2.1 Sea hero quest

Sea Hero Quest (SHQ) je aplikace pro mobilní chytrá zařízení, která shromažďuje data o normativní schopnosti prostorové navigace a orientace zdravých jedinců. SHQ by mělo mít klíčovou roli v získání dat pro vytvoření benchmarku na účinnější diagnostiku mírné kognitivní poruchy a časného stádia demence. Tato myšlenka vznikla kooperací neurologů působících v Alzheimer's Research UK, University College London a University of East Anglia. Celou studii pak finančně zaštiťuje Deutsche Telekom. Vytvořením aplikace bylo pověřeno britské herní studio Glitchers ve spolupráci s reklamní agenturou Saatchi & Saatchi, kde dali hře příběh [51, 52].

SHQ bylo vytvořeno především pro platformu mobilních telefonů, což je v současnosti nejrychleji se rozrůstající skupina moderních technologií. Do května roku 2018 byla získána data od 3 milionů uživatelů, která byla anonymně zaslána k vyhodnocení. Největší studie zabývající se tímto problémem měly dosud maximálně 600 účastníků, protože získávání těchto dat bylo bez využití moderních technologií velice zdlouhavé. Hraní hry po dvě minuty umožní získat stejné množství dat jako 5 hodin dosud běžného výzkumu [53].

Další výhodou je přehled o demografických rozdílech získaných dat mezi jednotlivými částmi světa. Výskyt demence totiž není ve všech populacích na světě stejný. Incidence je různá pro jednotlivá pohlaví, rasy, zvyšuje se s věkem a liší se i podle geografické polohy. Geograficky může být rozdílný také způsob navigace obyvatel, prozatím se výzkumu účastní lidé ze 193 zemí světa. Získaná data z jednotlivých částí světa pak regionálně pomohou také ke zvýšení senzitivity a specificity u plánované modality pro diagnostiku MCI a demence, která v budoucnu vznikne právě na základě studie SHQ [54, 55].

#### 2.1.1 Sea hero quest VR

Od září 2017 je aplikace SHQ zdarma dostupná také pro zařízení s virtuální realitou (VR), které dokáží shromažďovat data o uživateli až 15× přesněji než původní mobilní aplikace. Je to zásluha především sensorů, kterých VR využívá: gyroskop, akcelerometr a eye tracking, což je důležitý systém na sledování pohybu očí a směru pohledu. Vědci

tak dokáží analyzovat kam se uživatel v danou chvíli dívá a podle toho vytvořit normativní databázi také pro Sea hero quest VR. VR verze hry je zdarma ke stažení v obchodě Oculus Rift VR [55].

Nespornou výhodou VR je, že nevyžaduje, aby se lidé naučili nějaké nové dovednosti, jako je ovládání dotykové obrazovky. Můžete jednoduše nasadit sluchátka a rozhlížet se, jako byste byli v reálném světě. Toto intuitivní rozhraní otevírá dveře do studie pro mnoho starších lidí, nebo dokonce pro lidi žijící s demencí, na které je přímo zaměřena [55].

Mobilní hra byla schopna poskytnout množství užitečných informací, zkušenost s VR má ale další přínos ve sledování pohybů uživatele ve třech rozměrech. Zachycením jemných a intuitivních akcí, například když se uživatel ve hře zastaví a rozhlíží, kam se dívá a jak dlouho. SHQ VR poskytne ještě hlubší pohled na komplexní chování jedinců při prostorové orientaci a navigaci [55].

Využití VR umožnilo vědcům vyzkoušet jeden z nejpoužívanějších laboratorních testů pro hodnocení prostorové navigace. Morris water maze je hlavním výzkumným pilířem pro pochopení prostorové navigace. V roce 1981 byla tato úloha vyvinuta pro výzkum potkanů, kteří se dle vizuálních podnětů na stěnách bludiště měli orientovat k cíli (odměně). Morris water maze už poskytlo vědcům dostatečné údaje k porozumění mozkových funkcí sloužících k navigaci. SHQ VR umožňuje stavět na tomto výzkumu s daty od velkého počtu uživatelů VR [55].

Morris water maze je v SHQ VR konstruováno tak, že odměnou uživateli je krmení a vyfotografování mystického mořského tvora vynořujícího se z hlubin. Úkolem je nalézt tvora vynořujícího se v určitých intervalech v bludišti plném vody. Hra uživateli měří čas, ten zkoušku opakuje ještě dvakrát. Čas potřebný k opakovanému nalezení tvora by se měl zkracovat, protože tvor se nachází stále na stejném místě. K rychlejší navigaci má uživatel využít vizuálních podnětů a znalosti bludiště [55].

### **2.1.2 Princip sběru dat**

Hra byla navržena tak, aby co největší měrou přispěla k porozumění prostorové navigace a orientace člověka, což je jedna z prvních dovedností, kterou lidé ztrácí při nástupu časného stádia demence. Programátoři z herního studia se ve spolupráci s vědci snažili, aby hra byla dobře hratelná a bavila. Především byl ale kladen důraz na udržení vysoké vědecké výpovědní hodnoty. Z tohoto důvodu ve hře není Slunce ani stíny, které by mohly být vodítkem k určení polohy na mapě. Příběh hry vypráví o synovi, který se vydal na mořskou pouť, na které se snaží nalézt útržky deníku plné vzpomínek, které jeho otec zapomněl kvůli propuknutí demenci [51, 52].

SHQ shromažďuje pouze anonymní data. Tato data obsahují informace o hráčových kognitivních funkcích: schopnosti orientace v prostoru a čase, prostorovém vnímání, navigaci, pozornosti, paměti, čtení, psaní a praktických dovednostech. Všechna data





## Prostorová orientace

Pro testování prostorové orientace byla vytvořena úroveň, kde se po projetí bludiště vystřeluje světlice na místo odkud hráč vyjel. Hra vždy nabídne tři směry, ze kterých hráč jeden vybere [51].

## Postřeh a přesnost

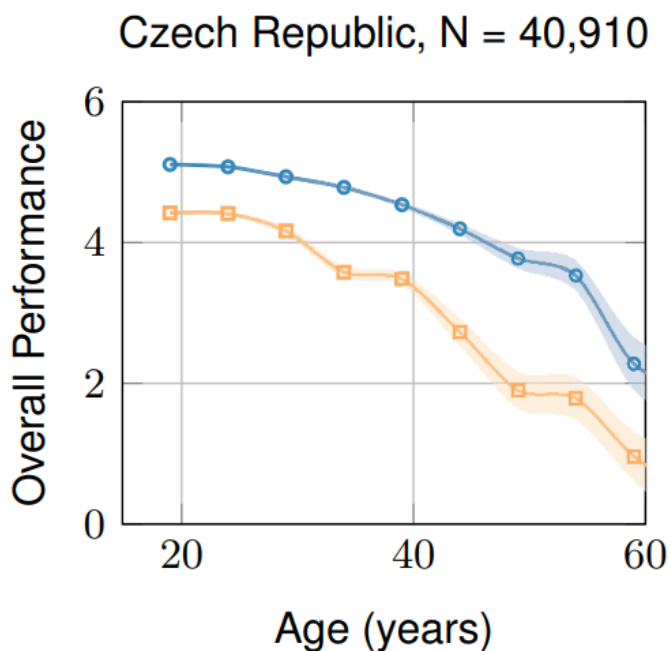
Postřeh a přesnost se testuje lovem mořského tvora, kterého musí uživatel dohnat a co nejlépe zachytit na fotografii. Cestou je třeba se vyhýbat různým překážkám (ledovce) a na závěr vystihnout okamžik, kdy se na obrazovce překryjí dva kruhy. V tomto okamžiku tvora vyfotíme a podle míry překrytí kruhů obdržíme body [57].

### 2.1.3 Výzkum globální schopnosti navigace

Výsledky z dat SHQ získaných do září 2017 jsou prezentovány ve studii Global determinants of navigation ability, která je zatím zveřejněna jako preprint. Celosvětová mapa s výsledkem navigačních schopností jednotlivých zemí je uvedena v příloze č. 1 [58].

Z ČR se do září 2017 zapojilo do výzkumu Sea hero quest 40 910 uživatelů. Poměr žen a mužů v tomto vzorku byl 0,7. Průměrný věk žen byl 29,38 let, mužů 29,91 let [58].

Nejlepší v navigaci a prostorové orientaci obyvatelé skandinávských zemí v čele s Finskem. Obrázek 2.2 znázorňuje graf úbytku navigačních schopností korelující s narůstajícím věkem uživatele v ČR [58].



**Obrázek 2.2:** Graf poklesu navigačních schopností dle věku v ČR [58].

Výzkum dále prokázal, že jsou fundamentální rozdíly mezi navigací muže a ženy. Muži z těchto výsledků vycházejí o něco lépe ve většině zemí světa, protože používají lepší strategii pro pohyb v prostoru. Muži dle výsledků výzkumu více spoléhají na orientační body v prostředí, ženy se spíše zaměřují na intuitivní smysl pro směr. Tento fakt neplatí pro ostrovní země Kubu a Madagaskar. U obou těchto ostrovních národů byly v navigaci lepší ženy [58].

Dalším zajímavým zjištěním je pokles schopnosti prostorové orientace a navigace již od raného věku. Dle studie SHQ klesá tato schopnost postupně již od 19. roku života. Dříve se myslelo, že je schopnost navigace do určitého věku konstantní a klesá až okolo 40. roku života. Vědci ovšem připouštějí, že tento výsledek může být skreslen větší zkušeností mladších generací s hraním her [58].

## 2.2 Test DNA

Identifikace nových genů zodpovědných za ACH je důležitá pro lepší porozumění patomechanismu vedoucímu k neurodegeneraci. Nové testy DNA byly úspěšně použity pro detekci mutací, sledování epigenetických změn a analýzu transkriptomů. Geny se rozdělují dle toho, pokud způsobují rozvoj ACH před, nebo po 65 roku člověka [59].

### 2.2.1 Apolipoprotein $\epsilon 4$

Hlavním genem způsobujícím Alzheimerovu chorobu po 65 roku pacienta je apolipoprotein. Tento gen je tvořen třemi polymorfními alelami ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). Největší riziko pro rozvoj ACH tvoří alela  $\epsilon 4$ . Průměrné celosvětové rozložení alel ApoE genu v populaci je uvedeno v tabulce 2.1. Gen ApoE reguluje lipidovou homeostázu. Zprostředkovává transportu cholesterolu z jedné tkáně nebo buňky do druhé [59].

**Tabulka 2.1:** Rozložení alel ApoE genu v populaci [59].

ApoE alela	$\epsilon 2$	$\epsilon 3$	$\epsilon 4$
% v populaci	8,4	77,9	13,7

V populaci pacientů s ACH je ovšem výskyt alely  $\epsilon 4$  zvýšen až na 40% zastoupení. Alela ApoE4 je také spojena s rizikem hyperlipidémie a hypercholesterolemie, které vedou k ateroskleróze, koronárním onemocněním a mrtvici [59].

Genetické testy dnes mohou prokázat, zda má člověk alelu ApoE4, případně v kolika mutacích. Jedna mutace zvyšuje možnost rozvoje ACH na 29 %, dvě mutace už na 83 %. Dvě mutace mají asi 3 % populace [59].

### 2.2.2 APP, PSEN1, PSEN2

Hlavními geny způsobujícími rozvoj Alzheimerovy choroby ještě před dosažením věku 65 let jsou APP (amyloid prekurzor protein), PSEN1 (presenilin 1), PSEN2 (presenilin 2). Nejčastější jsou mutace genu PSEN1 [60].

Mutace těchto genů vedou k poruchám produkce beta-amyloidu, který se následně usazuje v mozku jako neuritické plaky, což vede k apoptóze neuronů a rozvoji demence [60].

Gen APP se nachází na chromozomu 21. Trisomie 21. chromozomu u Downova syndromu vede k trisomii genu APP, což může zvýšit expresi APP a akumulaci beta-amyloidu v mozku. U pacientů s Downovým syndromem bylo prokázáno, že ACH se u nich rozvine dříve než u pacientů bez Downova syndromu [61].

Ve studii Lanoiselée et. al. bylo 46 pacientů, kteří byli nositeli genu, který způsobuje rozvoj ACH. Všichni tito pacienti byli diagnostikováni pomocí specifických biomarkerů z odběru mozkomíšního moku. 87 % z nich mělo abnormální hodnoty všech tří biomarkerů, minimálně jeden abnormální měli všichni [60].

### 2.3 Detekce Parkinsonovy nemoci analýzou řeči

Vědecká skupina SAMI (Signal, Analysis, Modeling, and Interpretation group), působící na katedře teorie obvodů Fakulty elektrotechnické ČVUT, se zabývá vývojem sady algoritmů na bázi zpracování digitálních signálů, které by umožnily objektivní hodnocení řečového projevu. Skupina chce vytvořit jednoduchý screeningový test vhodný pro testování osob v preklinickém stádiu Parkinsonovy choroby, to je před prvním vypuknutím typických motorických projevů onemocnění [62].

Pro testování bude využita databáze osob s poruchami ve fázi REM spánku, kteří mají vysokou pravděpodobnost rozvoje Parkinsonovy nemoci. Algoritmy pro automatickou analýzu řeči budou optimalizovány pro 5 jazyků včetně angličtiny, češtiny, francouzštiny, italštiny a němčiny [62].

Hodnocení kvality řeči má dobrý potenciál být extrémně citlivým biomarkerem neurodegenerativních změn. Skupin SAMI získala prestižní americký grant nadace Michaela J. Foxe, jejímž hlavním cílem je vyvinout diagnostickou metodu pro brzkou identifikaci Parkinsonovy choroby [62].

### 3 Metody

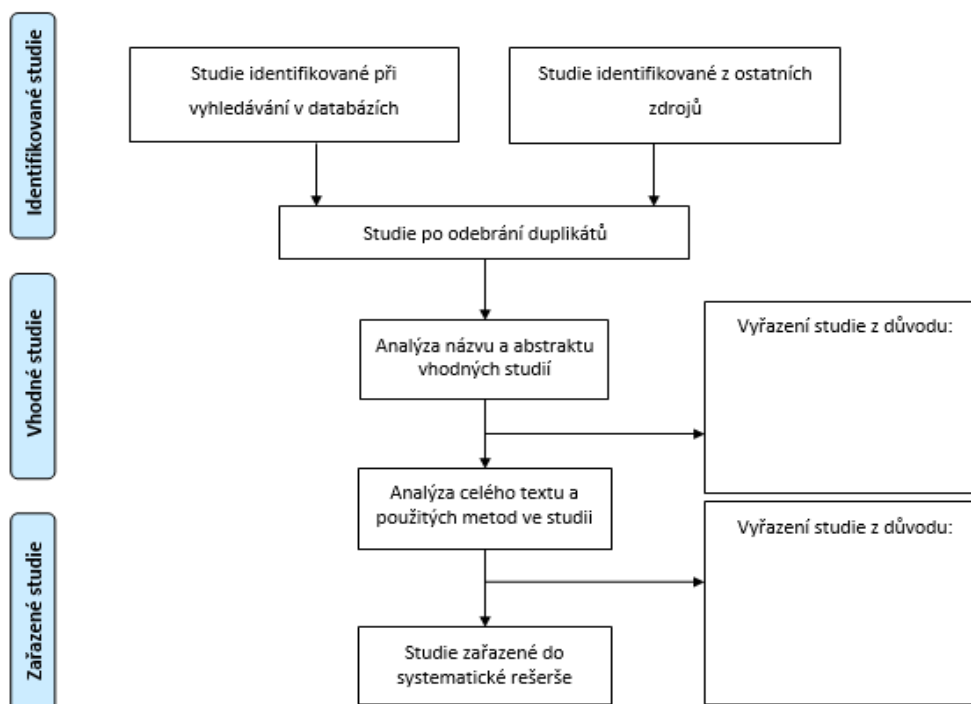
V následující kapitole jsou teoreticky popsány metody použité v praktické části diplomové práce. Multikriteriální metody AHP a TOPSIS byly využity při zpracování dat vybraných metod pro diagnostiku Alzheimerovy choroby. Tato data byla získána ze systematické literární rešerše a od expertní skupiny. Výsledné efekty získané metodami multikriteriálního rozhodování a data z nákladové analýzy byly společně použity pro zpracování analýzy nákladové efektivity těchto diagnostických metod.

#### 3.1 Rešerše klinických výstupů

Systematickou rešerši lze charakterizovat jako explicitní a opakovatelný postup určený pro jasnou identifikaci, ohodnocení a syntézu výsledků vytvořených výzkumem, či praxí. Tento striktní postup umožňuje autorovi rešerše minimalizovat vliv vlastní subjektivity a ovlivnění výsledku rešerše svými názory [63].

Systematická rešerše se vyznačuje jasně uvedeným cílem, rozsahem zkoumaného problému, popsaným postupem vyhledávání, uvedením kritérií pro výběr, či vyloučení jednotlivých studií do rešerše a uvedením vyhledávacích zdrojů. Postup tvorby systematické rešerše lze znázornit schématem [63, 64].

Systematická literární rešerše dle metodiky PRISMA [64], je evidence based nástrojem pro provedení systematické rešerše a metaanalýzy. Obecný PRISMA flow diagram je uveden na obrázku 3.1.

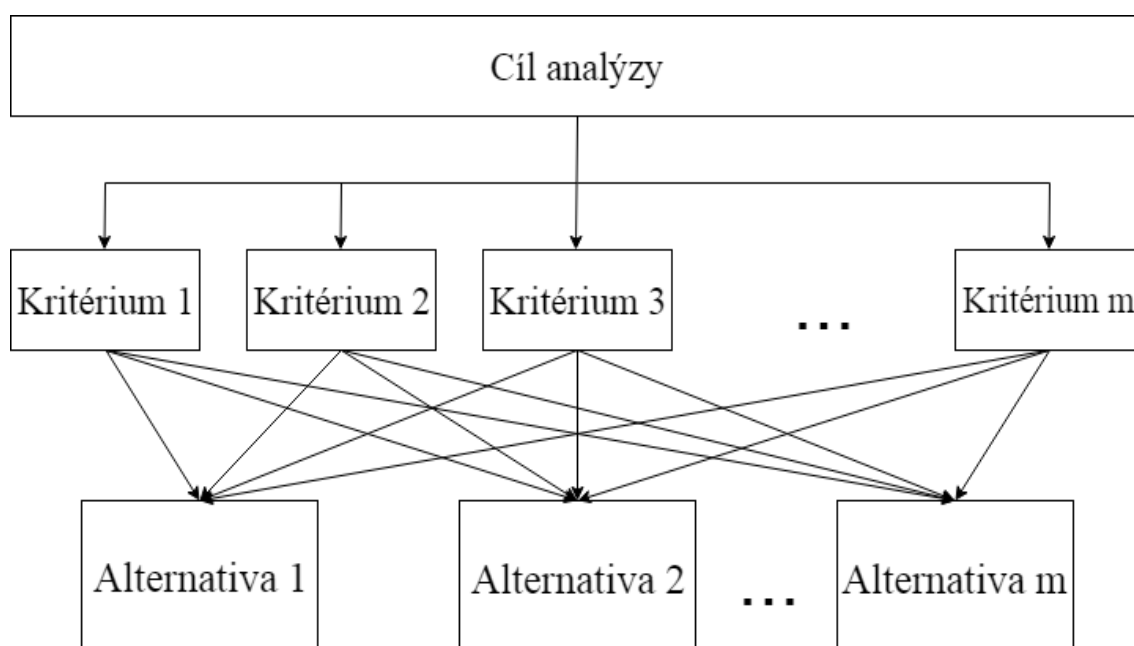


Obrázek 3.1: Obecný PRISMA flow diagram [64].

## 3.2 AHP

Analytický hierarchický proces (AHP) je metodou multikriteriálního rozhodování, která byla představena profesorem Thomasem Saatyem v roce 1980. Jedná se o účinný nástroj zabývající se komplexním rozhodovacím procesem, který pomůže rozhodovateli stanovit priority a vybrat nejlepší variantu. AHP rozděluje proces rozhodování na sérii párových porovnání kritérií a alternativ. Následně tyto výsledky syntetizuje. AHP napomáhá zachytit subjektivní i objektivní aspekty rozhodování [65].

Obecná, třístupňová hierarchická struktura vícekriteriálního rozhodování metodou AHP, jež párově porovnává kritéria vzhledem k cíli a alternativy vzhledem ke kritériím, je znázorněna na obrázku 3.2.



**Obrázek 3.2:** Obecná třístupňová hierarchická struktura AHP [66].

AHP navíc obsahuje kontrolu konzistence rozhodování a tím dokáže snížit zaujatost expertů v rozhodovacím procesu [65].

Metoda AHP se profiluje jako vhodný podpůrný nástroj pro rozhodovací proces ve zdravotnictví, a to od diagnostiky, technologického hodnocení, výběru terapie, léčby, plánování lidských zdrojů, zapojení rozhodování pacienta do léčebného procesu až po hodnocení zdravotnické politiky. Kvalitní rozhodovací metody mohou přinést podstatné výhody jak pro poskytovatele zdravotní péče, tak i pro pacienty [67, 68].

V procesu párového porovnávání kritérií nejprve stanovíme míru preferencí mezi dvěma kritérii pomocí počtu bodů přiřazených danému kritériu hodnotitelem, standardně expertem v oboru. Každý expert přiřazuje body jednotlivým párovým porovnáním dle vlastních zkušeností a uvážení. Bodové a odpovídající verbální ohodnocení je uvedeno v tabulce 3.1 [65].

**Tabulka 3.1:** Způsob přiřazování preferencí – bodů kritériím [65].

Body	Význam počtu bodů
1	Obě kritéria mají stejný význam
3	První kritérium má mírně větší význam
5	První kritérium má dosti větší význam
7	První kritérium má prokazatelně větší význam
9	První kritérium má absolutně větší význam

Výsledky párového porovnání se jako hodnota velikosti preference kritéria v řádku vůči kritériu ve sloupci zaznamenávají do Saatyho matice. Příklad: pokud je expertem přiřazeno kritériu  $K_1$  oproti  $K_2$  7 bodů, má kritérium  $K_1$  prokazatelně větší význam než kritérium  $K_2$ . Do souřadnic  $[K_1; K_2]$  pak píšeme hodnotu 7. Pod diagonálu Saatyho matice vyplňujeme převrácené hodnoty z části nad diagonálou. Do pole  $[K_2; K_1]$  bychom v tomto případě vepsali  $1/7$ . Příklad takové Saatyho matice je uveden na obrázku 3.3.

	$K_1$	$K_2$	$K_3$
$K_1$	1	7	
$K_2$	$1/7$	1	
$K_3$			1

**Obrázek 3.3:** Příklad Saatyho matice [zdroj vlastní].

Výsledné váhy kritérií vypočteme jako geometrický průměr hodnot přiřazených kritérií v řádcích Saatyho matice. Použijeme vztah (3.1):

$$G(x_1, x_2, \dots, x_n) = \left( \prod_{i=1}^n x_i \right)^{\frac{1}{n}} \quad (3.1)$$

kde  $x_1, x_2, \dots, x_n$  jsou hodnoty kritérií v řádku a  $n$  je počet členů v daném řádku.

Geometrické průměry řádků je třeba normovat a získat tak normovanou váhu kritéria  $w$ . To provedeme dělením každého řádku  $x$  sumou všech geometrických průměrů. Použijeme vztah (3.2):

$$w = \frac{x}{\sum_{i=1}^n x} \cdot 100 \quad (3.2)$$

Použitím stejného postupu vytvoříme Saatyho matice hodnocení daných kritérií pro jednotlivé alternativy. Normované váhy kritérií jsou následně pro každou variantu převedeny do nové normované matice vah. Normovaná matice vah kritérií je poté vynásobena maticí hodnocení variant.

V případě většího počtu expertů bude výsledné pořadí variant spočteno za použití váhy jednotlivých členů expertní skupiny, dle vztahu (3.3):

$$x = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \cdot x_i}{\sum_{i=1}^n w_i} \quad (3.3)$$

kde  $x$  je vážený průměr,  $n$  je počet expertů,  $w_i$  je váha experta  $i$  a  $x_i$  jsou váhy stanovené expertem  $i$ . Tímto postupem získáme normované váhy jednotlivých variant a kritérií. Vynásobením vah variant vahami jednotlivých kritérií získáme hodnotu užitku (klinický efekt) a výsledné pořadí variant (hodnocených intervencí).

### 3.2.1 Konzistence matice

Konzistence matic párového porovnání dat od expertů je základním předpokladem pro získání kvalitních výsledků. Při řešení reálných úloh však nelze předpokládat, že by matice zadané experty byly zcela konzistentní, měly by však splňovat určitá kritéria.

Index konzistence CI (consistency index) se vypočítá dle vztahu (3.4):

$$CI = \frac{x-n}{n-1} \quad (3.4)$$

kde  $x$  je průměrný vektor všech párových porovnání v dané matici a  $n$  je počet variant. Matice je považována za konzistentní, je-li hodnota indexu  $CI < 0,1$  [65].

Dalším způsobem, jak zjistit konzistenci matice, je pomocí poměru konzistence  $CR$  (consistency ratio) dle vztahu (3.5):

$$CR = \frac{CI}{RI} \quad (3.5)$$



kde  $RI$  je random index, což je tabelovaná hodnota, jež udává průměrný index konzistence pro 500 náhodně generovaných Saatyho recipročních matic při použití klasické škály hodnocení 1–9.  $CI$  je index konzistence. Pokud nabývá hodnota  $CR < 0,1$ , je matice považována za konzistentní [65].

Se vzrůstajícím počtem variant se množství párových porovnání významně zvyšuje. Metoda AHP proto není vhodná pro hodnocení velkého počtu variant ( $n > 10$ ) [52].

Tabulka 3.2 shrnuje random indexy pro tzv. „malé problémy“ dle počtu hodnocených prvků v matici ( $n \leq 10$ ) [65].

**Tabulka 3.2:** Random indexy pro  $n < 10$  [65].

<b>n</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
RI	0	0,58	0,9	1,12	1,24	1,32	1,41	1,45	1,51

### 3.3 TOPSIS

Technique for Order Preference by Similarity to Ideal Solution, zkráceně TOPSIS, je metodou multikriteriálního rozhodování, která je založena na principu minimalizace vzdálenosti od ideální varianty a maximalizace vzdálenosti od varianty bazální. Ideální variantou je taková, u které stanovená kritéria dosahují nejlepších hodnot z množiny přípustných variant. Bazální variantou se rozumí taková množina variant, která je od ideální varianty vzdálená nejvíce. Jedná se většinou o varianty pouze hypotetické, protože obvykle není jedna varianta ve všech kritériích zcela ideální, či bazální [69, 70].

Základními vstupními údaji jsou varianty, zvolená kritéria a váhy těchto kritérií. K získání vah jednotlivých kritérií lze využít některou z metod modelování preferencí uživatele (např. Saatyho matice), nebo lze hodnotu celkové váhy rozdělit mezi všechna kritéria rovnoměrně. Dále je nutné přiřadit jednotlivým kritériím maximalizační, či minimalizační preferenci. Maximalizační charakter je předpokládán u všech kritérií. Pokud tomu tak není, je nutné je na maximalizační charakter převést. Data kritérií jednotlivých variant je nutné změřit, či vyhledat například v rámci vypracování systematické literární rešerše, nebo metaanalýzy [69, 70].

Po převedení všech kritérií na maximalizační charakter je dalším krokem převedení kritériální matice na normalizovanou kritériální matici  $R$  dle vztahu (3.6):

$$r_{ij} = \frac{y_{ij}}{\sqrt{\sum_{i=1}^p y_{if}^2}}, \quad i = 1, 2, 3, \dots, m; \quad j = 1, 2, 3, \dots, n \quad (3.6)$$

Sloupce v matici  $R$  představují po normalizaci vektory jednotkové délky. Následně je třeba vytvořit váženou kritériální matici  $Z$  tak, že každý prvek sloupce normalizované matice  $R$  vynásobíme vahou odpovídajícího kritéria, dle vztahu (3.7):

$$z_{ij} = w_j r_{ij} \quad (3.7)$$

Pomocí prvků matice  $Z$  se vytvoří ideální varianta  $(h_1, h_2, h_3, \dots, h_n)$ , vzorec (3.8) a bazální varianta  $(d_1, d_2, d_3, \dots, d_n)$ , vzorec (3.9):

$$h_j = \max z_{ij}; j = 1, 2, 3, \dots, n \quad (3.8)$$

$$d_j = \min z_{ij}; j = 1, 2, 3, \dots, n \quad (3.9)$$

Vzdálenost od ideální varianty vypočítáme dle vztahu (3.10):

$$d_i^+ = \sqrt{\sum_{j=1}^n (z_{ij} - h_j)^2}; i = 1, 2, 3, \dots, m \quad (3.10)$$

Vzdálenost od bazální varianty vypočítáme dle vztahu (3.11):

$$d_i^- = \sqrt{\sum_{j=1}^n (z_{ij} - d_j)^2}; i = 1, 2, 3, \dots, m \quad (3.11)$$

Relativní ukazatel vzdálenosti od bazální varianty vypočteme dle vztahu (3.12):

$$c_i = \frac{d_i^-}{d_i^+ + d_i^-}; i = 1, 2, 3, \dots, m \quad (3.12)$$

kde hodnoty  $c_i$  nebývají hodnot pouze mezi 0 a 1.

### 3.4 Nákladová analýza

Zvyšující se výdaje na zdravotní péči, potřeba výrobců zdravotnických technologií prokázat výhodnost svého produktu, nebo tlak na efektivní alokaci finančních zdrojů vede k rostoucímu zájmu o nákladové analýzy [48].

Postup pro stanovení nákladů v analýzách zdravotnických technologií se může v mnoha případech lišit. Pro velkou různorodost v možnostech získání dat do nákladové

analýzy je nutné přesně specifikovat metodologii, jak budeme s nákladovými daty pracovat [48].

Klíčovým bodem nákladových analýz je identifikace nákladových položek hodnocených technologií. Náklady ve zdravotnictví lze definovat jako sumu zdrojů vyjádřenou v monetárních jednotkách, kterou spotřebujeme při výkonu zdravotnických služeb. Tyto náklady lze identifikovat z mnoha odlišných hledisek [48].

Hlediska, která by měla být specifikována, jsou:

### **Perspektiva**

Perspektiva studie nám říká, jaký pohled, jaké náklady a jaké efekty jsou zohledněny v nákladové studii. Mezi nejpoužívanější varianty patří perspektiva poskytovatele zdravotní péče, perspektiva plátce poskytované zdravotní péče a společenské hledisko. Mezi další patří perspektiva z pohledu pacienta, či lékaře. Do nákladové analýzy je třeba zahrnout pouze náklady relevantní pro předem vybranou perspektivu [48].

### **Časový horizont analýzy**

U nákladových analýz je nutné brát v potaz také časový horizont analýzy, který může výrazně ovlivnit náklady na danou zdravotnickou modalitu. Porovnání nákladů okamžitě po ukončení léčby pacienta, po smrti pacienta, po jednom, pěti nebo deseti letech od zavedení technologie může přinést rozdílné výsledky [48].

### **Komparátor**

Obecně je komparátor nová, nebo obdobná modalita, se kterou porovnávané stávající. V každé nákladové analýze by měl být komparátor i stávající modalita přesně specifikované. Bez komparátoru nelze určit, zda je daná technologie nákladově efektivní, vždy je třeba ji srovnávat s jinou, komparátorem [48].

### **Diskontování**

Diskontování ukazuje zvýhodnění dřívějších výhod před těmi vzdálenějšími. Náklady, ale i účinek dané technologie, které se vyskytnou v budoucnu mají menší současnou hodnotu než náklady v současnosti. Diskontujeme dle vzorce (3.13):

$$PV = \sum_{t=0}^N \frac{P}{(1+r)^t} \quad (3.13)$$

kde  $PV$  je současná hodnota [Kč, jednotka efektu],  $P$  je jednotka nákladů, nebo efektu v roce  $t$  [Kč, jednotka efektu],  $r$  je hladina diskontování,  $t$  je časové období diskontování v rozsahu 0 až  $N$  roků,  $N$  je maximální počet sledovaných let [48].

Vliv diskontování se obecně nejvíce projeví u těch zdravotnických technologií, kde se efekt vynaložených nákladů projeví s velkým časovým rozestupem [48].

### Nejistota a Senzitivní analýza

Senzitivní analýza zjišťuje, jakým způsobem proměnné ovlivňují výsledky nákladové analýzy. Dále určuje, která proměnná, má jak velký vliv na výslednou hodnotu nákladové analýzy. Vzhledem k nejistotě, kterou můžeme charakterizovat jako disperzi hodnot (interval) okolo centrální hodnoty (průměru), by senzitivní analýza měla být součástí každé studie s jakýmkoliv odhadem či výpočtem nákladů a efektů. [71].

## 3.5 CEA

Výpočet analýzy nákladové efektivity (CEA) je jednou z nákladových metod 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 (3.14):

$$CEA = \frac{C}{E} \quad (3.14)$$

kde  $C$  [Kč] jsou náklady na jednoho pacienta a  $E$  [efekt], který přináší daná intervence. Získáme tak hodnotu monetární jednotky na jednotku efektu [71, 72].

Druhou možností výpočtu je podíl efektu dané intervence a nákladů dle vzorce (3.15):

$$CEA = \frac{E}{C} \quad (3.15)$$

Tímto způsobem získáme hodnotu efektu na jednotku nákladů [71].

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 (3.16):

$$ICER = \frac{(C_1 - C_0)}{(E_1 - E_0)} \quad (3.16)$$

kde  $C_I$  a  $E_I$  jsou náklady a efekt u hodnocené intervence a  $C_0$  a  $E_0$  jsou náklady a efekt u komparátoru. ICER vyjadřuje náklady, které je nutno vynaložit za účelem získání jedné jednotky efektu navíc [73].

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 willingness to pay 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 [74].

## 4 Výsledky

### 4.1 Klinické výstupy

Pro klinické zhodnocení kritérií vybraných diagnostických metod Alzheimerovy choroby byla vytvořena systematická literární rešerše zaměřující se na senzitivitu a specificitu amyloid PET/CT vyšetření, HMPAO SPECT vyšetření a specifických biomarkerů mozkomíšního moku. Do rešerše byly zařazeny studie z ČR i ze zahraničí. Data z rešerše byla použita jako klinická kritéria do metod multikriteriálního rozhodování a následné vyjádření klinické efektivity.

Data zařazená do rešerše byla sbírána do března 2018. Pro další zpracování klinických výstupů byly stanoveny podmínky pro zařazení jednotlivých studií:

- studie publikované mezi roky 2008 a 2018,
- studie zkoumající alespoň jeden z vybraných diagnostických testů – flutemetamol PET/CT, HMPAO SPECT, specifické biomarkery mozkomíšního moku (t-tau, p-tau, A $\beta$ 42),
- studie zaměřené na diagnostiku přechodu mírné kognitivní poruchy v demenci, včetně Alzheimerovy choroby,
- studie zaměřené na stanovení senzitivity a specificity diagnostického testu,
- studie publikované v anglickém, nebo českém jazyce,
- vybrané studie byly prospektivní, nebo randomizované.

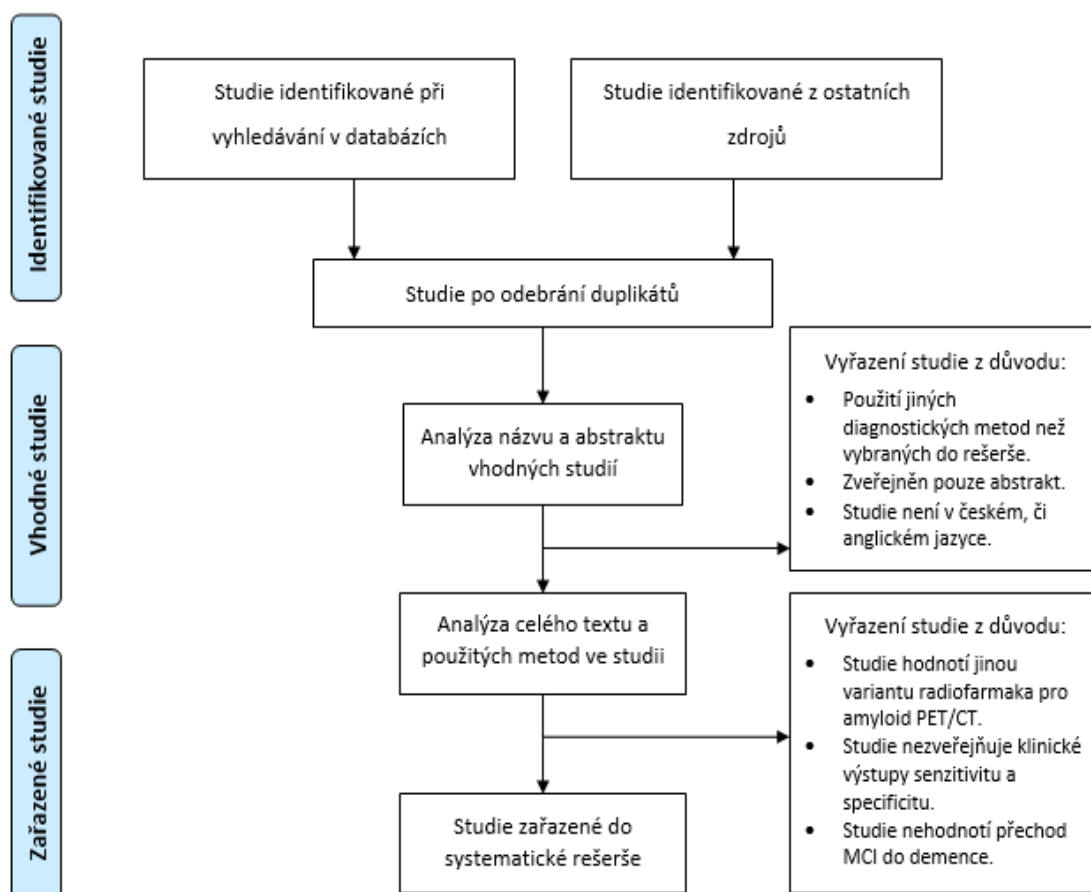
#### Prohledávané zdroje:

1. PubMed
2. Embase
3. Science Direct
4. Google Scholar
5. Springer link
6. Wiley online library

#### Použitá klíčová slova:

1. Alzheimer's disease (AD)
2. Beta-amyloid PET
3. Flutemetamol PET
4. HMPAO SPECT
5. Cerebrospinal fluid biomarkers (CSF)
6. t-tau, p-tau, A $\beta$ 42
7. Sensitivity
8. Specificity

V Příloze č. 2 jsou schematicky uvedeny zpracované klinické studie pro jednotlivé diagnostické modalit. U každé bylo zaznamenáno několik údajů: autor, rok publikování, počet pacientů ve studii, průměrný věk pacienta, poměr mužů a žen ve vzorku pacientů dané studie, průměrné MMSE, dostupné klinické výstupy (senzitivita, specifická). PRISMA flow diagram této systematické rešerše je schématicky znázorněn na obrázku 4.1.



**Obrázek 4.1:** PRISMA flow diagram [zdroj vlastní].

Na základě literární rešerše a konzultací s expertní skupinou byly pro další zpracování zvoleny následující klinické výstupy:

- Senzitivita
- Specifická
- Ozáření
- Hospitalizace
- Doba vyšetření

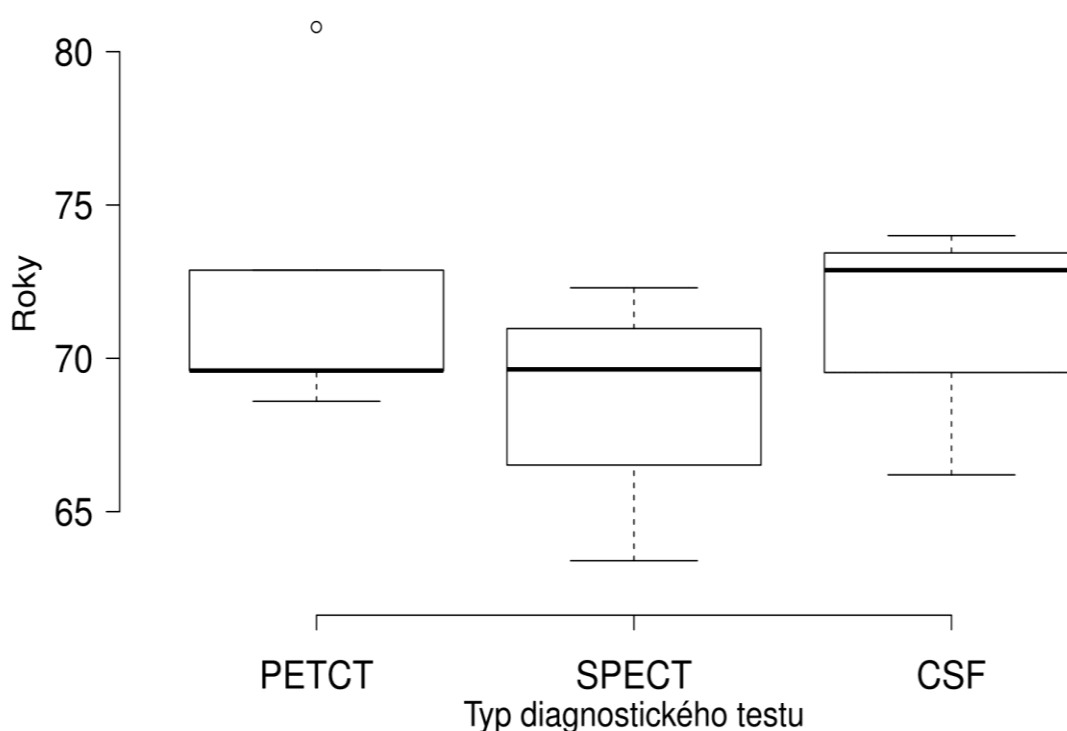
Všechny statistické analýzy, prováděné na datech získaných ze systematické rešerše klinických studií, byly prováděny na 5% hladině významnosti.

Studie použité pro vypracování systematické rešerše a následný výběr klinických výstupů obvykle obsahovaly, kromě výše uvedených dat, také průměrný věk vzorku pacientů z dané studie a jejich průměrný počet bodů v MMSE.

V tabulce 4.1 a na obrázku 4.2 je graficky znázorněn průměrný věk pacientů z použitých studií rozdělený dle jednotlivých diagnostických vyšetření.

**Tabulka 4.1:** Průměrný věk pacientů dle diagnostické metody [zdroj vlastní].

Charakteristika	PET/CT	SPECT	CSF
Průměr ± SD (let)	71,9 ± 4,6	68,5 ± 4,6	69,5 ± 4,2
Maximum (let)	80,8	72,3	74
Medián (let)	69,7	69,6	72,9
Minimum (let)	68,6	63,4	66,2



**Obrázek 4.2:** Boxplot graf průměrného věku pacientů dle diagnostické metody [zdroj vlastní].

Z dat v tabulce 4.1 a obrázku 4.2 je patrné, že se věk pacientů ve vybraných klinických studiích signifikantně neliší (Kruskal-Wallisův test,  $p = 0,19465$ ).

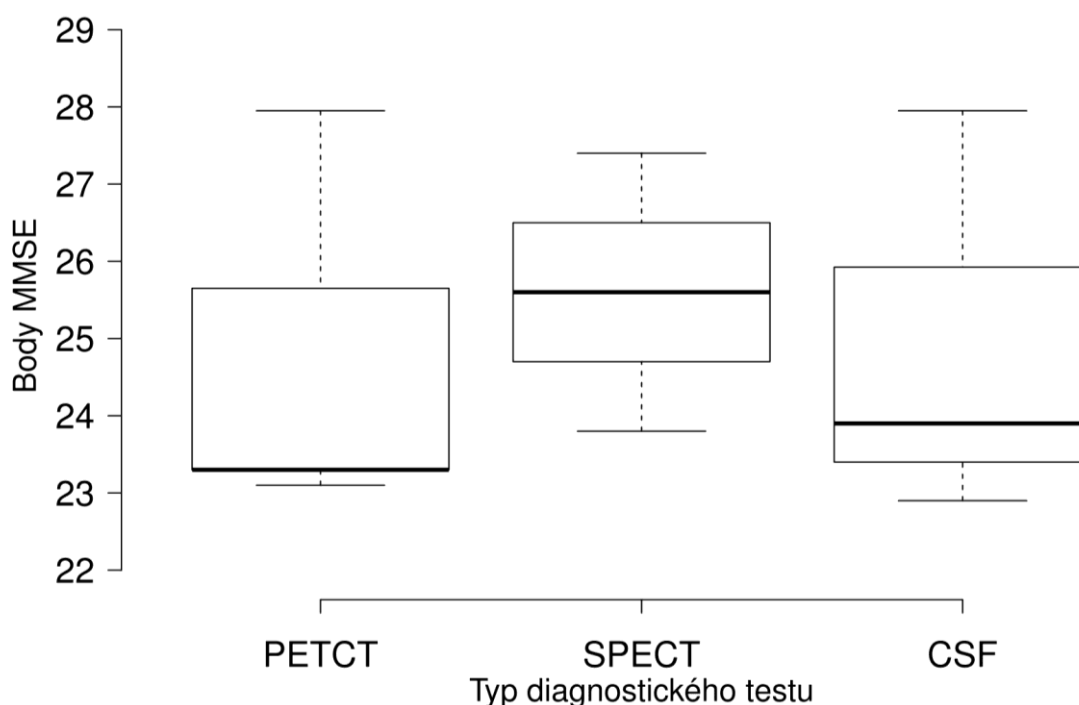
Věkový průměr pacientů ve studiích je obecně nad 65 let. Do věku 65 let trpí demencí dle statistik každý 866., nad 65 let je to už každý 13. člověk [3].



V tabulce 4.2 a na obrázku 4.3 je graficky znázorněn průměrný počet bodů, které pacienti jednotlivých studií získali v krátkém testu kognitivních funkcí (MMSE). Data jsou rozdělena dle jednotlivých diagnostických vyšetření.

**Tabulka 4.2:** Průměrný získaný počet bodů MMSE dle diagnostické metody [zdroj vlastní].

Charakteristika	PET/CT	SPECT	CSF
Průměr ± SD (body)	24,7 ± 2,1	25,6 ± 1,8	26 ± 2,7
Maximum (body)	28	27,4	28
Medián (body)	23,3	25,6	23,9
Minimum (body)	23,1	23,8	22,9



**Obrázek 4.3:** Boxplot graf průměrně získaných bodů v MMSE dle diagnostické metody [zdroj vlastní].

Z dat v tabulce 4.2 a obrázku 4.3 je patrné, že počet bodů, které pacienti získali v krátkém kognitivním testu, není signifikantně rozdílný (Kruskal-Wallisův test,  $p = 0,62355$ ). Z Obrázku 3.2 je lze vyčíst, že do studií byli zařazeni pacienti s výsledkem MMSE od 28 do 23 bodů. Tento rozsah zahrnuje pacienty s nejobtížněji diagnostikovatelným kognitivním deficitem. Zahrnuje jak přechod normálního stárnutí v mírný kognitivní deficit, tak hranici, kdy se kognitivní deficit přehoupne do mírné formy demence, včetně Alzheimerovy choroby.

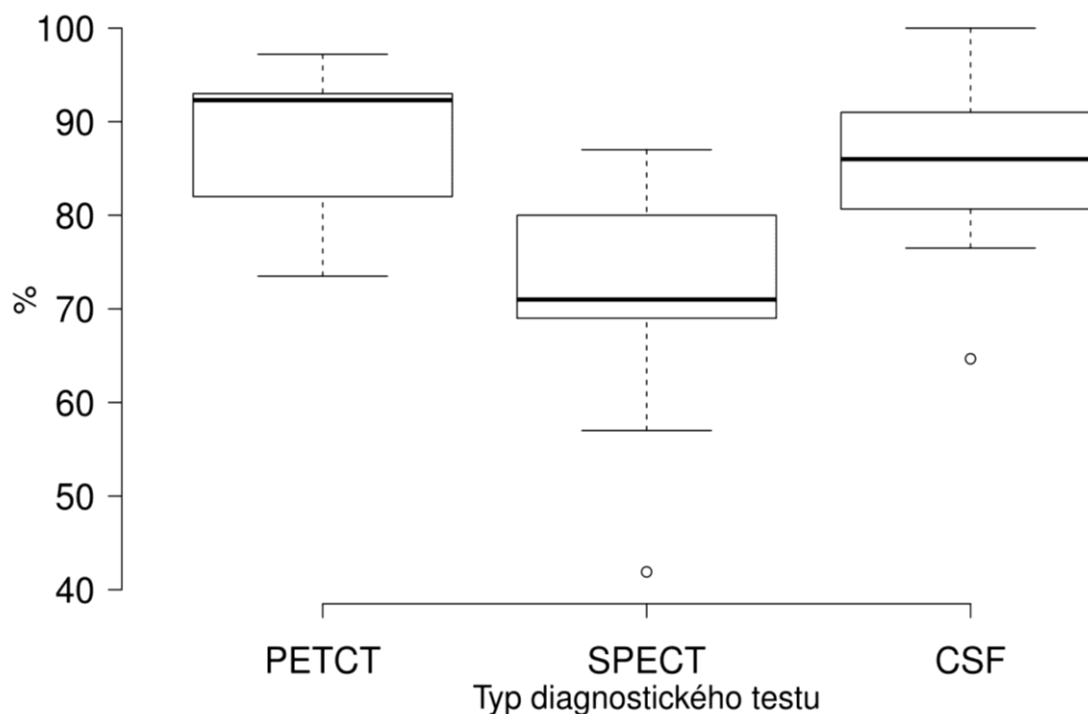
### 4.1.1 Senzitivita

Senzitivita neboli citlivost testu vyjadřuje úspěšnost, s jakou daný test zachytí přítomnost sledovaného jevu (nemoci) u daného subjektu. Data vybraná ze systematické rešerše představují hodnoty senzitivity pro jednotlivé studie. Senzitivita nabývá hodnot 0 až 1, případně 0 až 100 %.

V tabulce 4.3 a na obrázku 4.4 je graficky znázorněna průměrná senzitivita ze systematické rešerše literatury. Data jsou rozdělena dle jednotlivých diagnostických vyšetření.

**Tabulka 4.3:** Průměrná senzitivita diagnostických testů [zdroj vlastní].

Charakteristika	PET/CT	SPECT	CSF
Průměr ± SD (%)	88,5 ± 8,5	70,2 ± 13,8	85,34 ± 8,2
Maximum (%)	97,2	87	100
Medián (%)	92,3	71	86
Minimum (%)	73,5	41,9	64,67
Interval spolehlivosti 95 %	83,2 %; 93,7 %	61,2 %; 79,2 %	70,3 %; 84,6 %



**Obrázek 4.4:** Boxplot graf průměrné senzitivity diagnostických testů [zdroj vlastní].

Největší hodnoty senzitivity byly zjištěny u diagnostické metody PET/CT, kde se průměr a směrodatná odchylka pohybovaly v rozmezí 88,48 % ± 8,47 %. U biomarkerů mozkomíšního moku byly zjištěny o něco nižší, ale srovnatelné hodnoty 85,34 % ± 8,2 %. Senzitivita u SPECT vyšetření dosáhla průměrné hodnoty a směrodatné odchylky 70,23 % ± 13,79 %.

Vyšší senzitivita u PET/CT a odběrů mozkomíšního moku, než u SPECT vyšetření je způsobena především nevhodnou indikací SPECT, který je primárně určen k prověření perfuse mozkové tkáně. Diagnostika Alzheimerovy choroby je zde až sekundární indikací. PET/CT a biomarkery mozkomíšního moku detekují přímo beta amyloidové plaky odpovědné za rozvoj demence, včetně Alzheimerovy choroby.

Ve studii Boutoleau-Bretonnière et al. byla senzitivita odběrů mozkomíšního moku dokonce 100 %, specificita diagnostického testu ale v tomto případě tolik přesvědčivá nebyla, pouze 71 %.

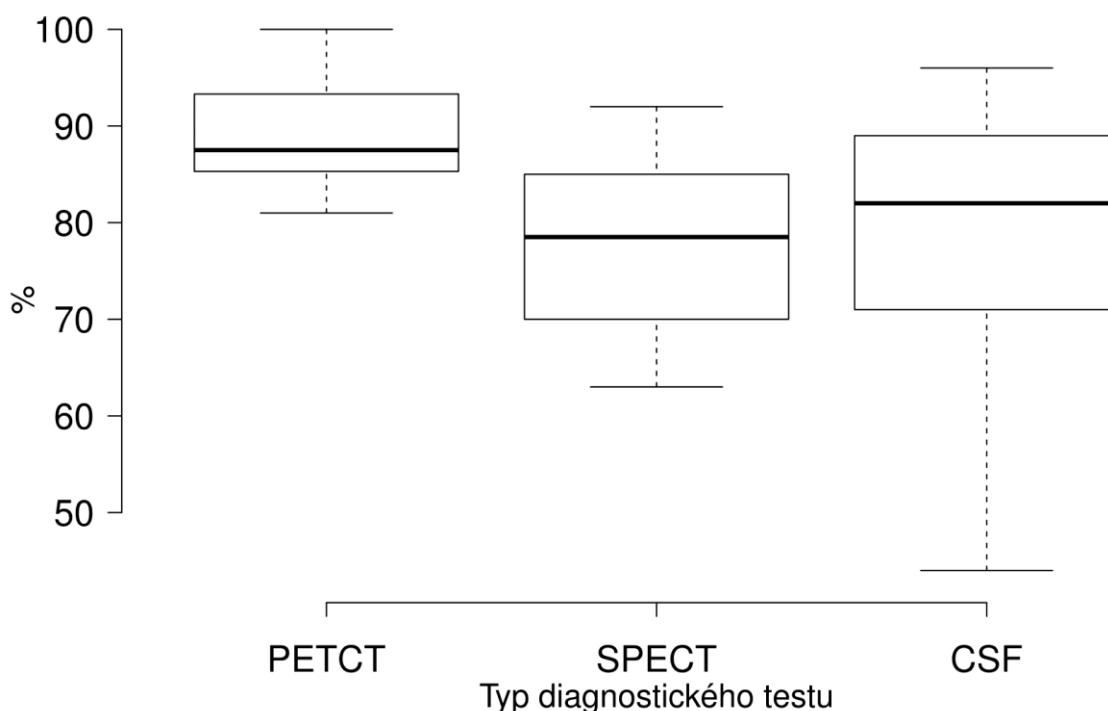
#### 4.1.2 Specificita

Specificita vyjadřuje schopnost testu vybrat ze zkoumaného vzorku populace subjekty, u nichž sledovaný jev nenastal. Data vybraná ze systematické rešerše literatury představují hodnoty specificity pro jednotlivé studie. Specificita nabývá hodnot 0 až 1, případně 0 až 100 %.

V tabulce 4.4 a na obrázku 4.5 je graficky znázorněna průměrná specificita ze systematické rešerše literatury. Data jsou rozdělena dle jednotlivých diagnostických vyšetření.

**Tabulka 4.4:** Průměrná specificita diagnostických testů [zdroj vlastní].

Charakteristika	PET/CT	SPECT	CSF
Průměr ± SD (%)	88,7 ± 6	77,8 ± 10,6	77,5 ± 15
Maximum (%)	100	92	96
Medián (%)	87,5	78,5	82
Minimum (%)	81	63	44
Interval spolehlivosti 95 %	85 %; 92,4 %	70,8 %; 84,7 %	70,3 %; 84,6 %



**Obrázek 4.5:** Boxplot graf průměrné specifickosti diagnostických testů [zdroj vlastní].

Nejlepší hodnoty specifickosti byly zjištěny u diagnostické metody PET/CT, kde se průměr a směrodatná odchylka pohybovaly v rozmezí  $88,7 \% \pm 6 \%$ . U metody SPECT byly zjištěny hodnoty  $77,8 \% \pm 10,6 \%$ . Biomarkery mozkomíšního moku měly hodnoty specifickosti ze všech diagnostických modalit nejhorší. Průměr a směrodatná odchylka byly v tomto případě  $77,5 \% \pm 15 \%$ .

U specifickosti vyšetření SPECT a odběrů mozkomíšního moku byl zjištěn velký rozdíl mezi maximální a minimální hodnotou. Obě tyto diagnostické metody, oproti PET/CT, označily více zdravých pacientů jako nemocné, což může být zavádějící a nebezpečné především k navazující léčbě.

### 4.1.3 Ozáření

Při vyšetření metodami nukleární medicíny je pacient vystaven nebezpečnému ionizujícímu záření. Ozáření je obecně třeba minimalizovat, avšak v případech, kde je jeho použití větším přínosem pro pacienta, jeho diagnózu a následnou léčbu, je možné dle principu ALARA využít i diagnostických metod s ionizujícím zářením. Všechny hodnoty aktivity ve studiích použitých v literární rešerši odpovídají doporučením Evropské asociace nukleární medicíny (EANM) [75, 76].

#### PET/CT

V případě amyloidového PET/CT vyšetření je používáno pozitronové beta záření ( $\beta^+$ ), konkrétně jde o nosič flutemetamol značený radioaktivním fluorem. Efektivní

dávka na 1 aplikovaný MBq je 32  $\mu$ Sv. Pacientům, ve studiích zařazených do literární rešerše, byla vždy aplikována aktivita 185 MBq. Tato aktivita odpovídá efektivní dávce 5,92 mSv. Pro vytvoření zrekonstruovaných PET/CT obrazů je třeba udělat CT skeny pro korekci atenuace záření. Tyto skeny přidají efektivní dávku 0,1 mSv. Volitelnou složkou vyšetření je diagnostické CT mozku, které má průměrnou efektivní dávku a směrodatnou odchylku  $2,2 \pm 1,3$  mSv [48, 75].

## SPECT

Při vyšetření HMPAO SPECT je využíváno metastabilní technecium, které emituje záření gama. Jako nosič pro technecium je využíván hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO). Efektivní dávka na 1 aplikovaný MBq je 9,3  $\mu$ Sv. Pacientovi může být aplikováno 370–740 MBq. Ve studiích zařazených do literární rešerše to bylo 700 MBq, což odpovídá efektivní dávce 6,51 mSv. Pro vytvoření rekonstrukcí SPECT obrazu je třeba udělat skeny pro korekci atenuace záření. Tyto skeny přidají efektivní dávku 0,1 mSv. U hybridních SPECT/CT přístrojů je volitelnou složkou vyšetření diagnostické CT mozku, které má průměrnou efektivní dávku  $2,2 \pm 1,3$  mSv [76].

## CSF biomarkery

Vyšetření biomarkerů mozkomíšního moku není metodou nukleární medicíny, proto zde je ozáření nulové. Hodnoty efektivních dávek jednotlivých vyšetření, které byly následně využity v metodách multikriteriálního rozhodování, jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.5.

**Tabulka 4.5:** Hodnoty efektivních dávek dle diagnostické modality [zdroj vlastní].

Modalita	Radiofarmakum	Korekce atenuace	CT mozku (volitelné)	CELKEM
PET/CT (mSv)	5,92	0,1	$2,2 \pm 1,3$	6,02
SPECT (mSv)	6,51	0,1	$2,2 \pm 1,3$	6,61
CSF (mSv)	0	0	0	0

### 4.1.4 Hospitalizace

U metod nukleární medicíny není hospitalizace nutná. Pacientovi je pouze doporučeno nezdržovat se v den vyšetření v prostoru s větším množstvím lidí, především dětí, či těhotných.

U lumbální punkce je standardem použití traumatické jehly typu Quincke, kde je po zákroku doporučeno minimálně 24 hodin klid na lůžku, z toho jsou alespoň první dvě hodiny na zádech. Doporučeno je navíc vyvarovat se jakémukoliv pohybu končetin, či hlavy tak, aby se minimalizovalo riziko vzniku postpunkčního syndromu.

U atraumatické jehly typu Sprotte je třeba po zákroku ležet minimálně 4 hodiny na břiše, prvních 30 minut je na břiše, potom na zádech a po 4 hodinách pacienta postupně vertikalizujeme. Pokud se potom nevyskytnou komplikace, může být pacient lékařem propuštěn domů. Atraumatická jehla však není hrazena ze zdravotního pojištění.

Délky hospitalizace u jednotlivých vyšetření, které byly následně využity v metodách multikriteriálního rozhodování, jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.6.

**Tabulka 4.6:** Délka hospitalizace dle vyšetření [zdroj vlastní].

Modalita	Čas
PET/CT (hod)	0
SPECT (hod)	0
CSF (hod)	24

#### 4.1.5 Doba vyšetření

Vyšetřovací čas je u metod nukleární medicíny závislý především na poločasu rozpadu použitého radiofarmaka. V praxi je pacient u PET/CT i SPECT nejprve posazen, či položen na 20 až 30 minut do temné čekací místnosti, kde se také zavede kanyla. Poté je aplikováno radiofarmakum, čímž začíná akumuláční doba, po které se zahájí snímání. Po skončení snímání pacient čeká na propuštění od lékaře. Níže uvedená doba vyšetření pro jednotlivé modalitty odpovídá doporučením Evropské asociace nukleární medicíny (EANM) a byla konzultována na akreditovaných pracovištích v ČR [59, 60].

##### **PET/CT**

U amyloid PET/CT se aplikuje radiofarmakum intravenózně, až když je pacient položen v přístroji. Zároveň se začíná skenovat. Je to z důvodu využití perfusního PET/CT, který simuluje vyšetření HMPAO SPECT, a diagnostikům tak o pacientovi poskytne stejně výtěžnou informaci. Bolus radiofarmaka je zde aplikován intravenózně po dobu 40 vteřin. Poté začíná akumuláční doba, která trvá 60 až 120 minut. Následně se vyšetří samotné amyloid PET/CT, to trvá podle rychlosti přístroje 10 až 20 minut. Dle oddělení nukleární medicíny NNH, kde se amyloid PET/CT vyšetřuje v ČR nejvíce, zabere celkově vyšetření jednoho pacienta asi 150 minut.

##### **SPECT**

Aplikace radiofarmaka u SPECT vyšetření probíhá přímo v zatemněné místnosti. Pacient je vyzván, aby měl 5 minut před a 5 minut po aplikaci RF zavřené oči a snažil se vůbec nepřijímat informace z okolí. Akumuláční doba po aplikaci radiofarmaka je 45 až 60 minut. Samotné vyšetření potom trvá 30 až 40 minut v závislosti na rychlosti

přístroje. Dle oddělení nukleární medicíny FNM, kde vyšetření pomocí HMPAO SPECT běžně provádějí, zabere vyšetření jednoho pacienta touto metoda asi 150 minut.

### **CSF biomarkery**

Lumbální punkce zabere dle odborníků z Kognitivního centra FNM, okolo 30 minut. Variabilita tohoto času je závislá jen na zkušenosti lékaře s tímto výkonem a anatomické struktuře pacienta. U skoliózy, či jiných degenerativních onemocnění páteře může být přístup do páteřního kanálu obtížnější, a proto ve výjimečných případech může trvat polohování pacienta déle.

Délky jednotlivých vyšetření, které byly následně využity v metodách multikriteriálního rozhodování, jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.7.

**Tabulka 4.7:** Délka vyšetření dle modality [zdroj vlastní].

<b>Modalita</b>	<b>Čas</b>
PET/CT (min)	150
SPECT (min)	150
CSF (min)	30

## **4.2 Vlastní klinické šetření**

Pro vypracování vlastního klinického výzkumu byla získána data o 36 pacientech Kognitivní kliniky FN Motol, kteří prošli základním algoritmem diagnostiky Alzheimerovy choroby (neuropsychologické testy, MR) a byli vyšetřeni na přítomnost beta amyloidových plaků pomocí flutemetamol PET/CT. Všichni pacienti byli součástí studie Czech brain aging study (CBAS). CBAS je prospektivní studii kterou již několik let zajišťují kognitivní centra v Praze a Brně. Tato studie byla založena na popud WHO, která v roce 2012 vyhlásila řešení demence jako prioritu pro systémy zdravotní péče.

Průměrný věk pacientů v tomto vzorku CBAS studie byl 69,7 let, poměr mužů a žen byl 16:20. Tito pacienti dosáhli průměrně 25,65 bodů v testu kognitivních funkcí MMSE, což odpovídá přechodu kognitivního deficitu v demenci.

Všem pacientům ve zmiňovaném vzorku CBAS studie bylo indikováno PET/CT vyšetření na zjištění beta amyloidových plaků způsobujících Alzheimerovu chorobu. U každého pacienta byla zároveň zaznamenána diagnóza před vyšetřením a její změna, či potvrzení po vyšetření PET/CT.

Na základě těchto dat byla vypočtena senzitivita a specifita PET/CT vyšetření při použití radiofarmaka s nosičem flutemetamol. Výsledné hodnoty senzitivity a specifity PET/CT vyšetření byly zařazeny také do systematické rešerše pro vyjádření hodnot kritérií klinické efektivity.

## 4.2.1 Hodnocení diagnostického testu

Dokonalý diagnostický test by měl se 100% jistotou úplně rozlišit subjekty s onemocněním a bez něj. Hodnoty ideálního testu, které by byly nad mezní hodnotou, by vždy indikovaly onemocnění, zatímco hodnoty pod mezní hodnotou by ho vždy vyloučily. Bohužel takový dokonalý test v reálném světě neexistuje, a proto mohou současné diagnostické postupy Alzheimerovy choroby pouze částečně rozlišovat mezi subjekty s onemocněním a bez něj [77].

Pro výpočet veličin diagnostické účinnosti testu je třeba definovat stavy, u kterých očekáváme, že mohou pro vybraný vzorek populace nastat jako výsledek diagnostické metody. Obecně lze předpokládat, že test vyjde pozitivní nebo negativní vzhledem ke sledovanému znaku [77].

Tyto stavy se zaznamenávají do 2×2 kontingenční tabulky, která je graficky znázorněna jako tabulka 4.8 [77].

### Výsledek testu je pozitivní

#### 1. Skutečně pozitivní (TP)

Jedinci představující zjištěné případy výskytu sledovaného znaku odpovídající skutečnosti. Nemoc byla správně diagnostikována.

#### 2. Falešně pozitivní (FP)

Jedinci se zjištěným výskytem sledovaného znaku, kteří ve skutečnosti tento znak nemají. Tato skutečnost odpovídá falešnému poplachu, chyba I. druhu.

### Výsledek testu je negativní

#### 1. Falešně negativní (FN)

Jedinci, u nichž se vyskytuje sledovaný znak, diagnostický test je však označil jako negativní. Výskyt nemoci byl přehlédnut, chyba II. druhu.

#### 2. Skutečně negativní (TN)

Jedinci, u nichž nepřítomnost výskytu zkoumaného znaku odpovídá skutečnosti. Nemoc byla správně zamítnuta [61].

Ve vzorku 36 subjektů ze studie CBAS bylo 23 vyhodnoceno jako skutečně pozitivních, 9 jako skutečně negativních a 2 pacienti byli vyhodnoceni jak falešně pozitivní, tak falešně negativní.



**Tabulka 4.8:** 2x2 kontingenční tabulka možných výsledků testu [zdroj vlastní].

	<b>Pozitivní</b>	<b>Negativní</b>	
<b>Test pozitivní</b>	<b>TP = 23</b> (skutečně pozitivní)	<b>FP = 2</b> (falešně pozitivní) Chyba I. typu	→ <b>Prediktivní hodnota pozitivního testu</b>
<b>Test negativní</b>	<b>FN = 2</b> (falešně negativní) Chyba II. typu	<b>TN = 9</b> (skutečně negativní)	→ <b>Prediktivní hodnota negativního testu</b>
	↓	↓	
	<b>Senzitivita</b>	<b>Specifická</b>	

#### 4.2.2 Veličiny diagnostické účinnosti testu

V následující kapitole byly popsány veličiny diagnostické účinnosti testu a teorie potřebná pro jejich stanovení. Veličiny: senzitivita, specifická, diagnostická efektivita, prediktivní hodnota pozitivního testu a prediktivní hodnota negativního testu obvykle nabývají hodnot od 0 do 1, obvykle se však udávají v procentuálním vyjádření.

##### Senzitivita testu (SE)

Senzitivita testu neboli míra skutečně pozitivních se vyjadřuje vztahem 4.1. Udává podíl testem určených pozitivních ku všem skutečně pozitivním jedincům ve zkoumaném vzorku populace [61].

$$SE = \frac{TP}{(TP + FN)} \quad (4.1)$$

Senzitivita flutemetamol PET/CT byla ve vzorku pacientů CBAS studie 92 %.

##### Specifická testu (SP)

Specifická testu neboli míra skutečně negativních se vyjadřuje vztahem 4.2. Udává podíl testem určených negativních ku všem skutečně negativním jedincům ve zkoumaném vzorku populace [61].

$$SP = \frac{TN}{(TN + FP)} \quad (4.2)$$

Specificita PET/CT vyšetření byla ve vzorku pacientů CBAS studie 81,82 %.

### **Diagnostická efektivita**

Diagnostická efektivita představuje, jak častý je výskyt sledovaného jevu v testovaném vzorku populace a souvisí s prevalencí v populaci [61]. Lze ji vypočítat dle vztahu 4.3:

$$diagnostická\ efektivita = \frac{TP + FN}{(TP + FN + FP + TN)} \quad (4.3)$$

Diagnostická efektivita výskytu demence byla ve studii CBAS 88,89 %.

### **Prediktivní hodnota pozitivního testu (PPV)**

PPV určuje pravděpodobnost, že je zkoumaný jedinec skutečně pozitivní, když test vyšel pozitivně. Je udávána vztahem 4.4, který vyjadřuje podíl všech testem určených pozitivních jedinců ku všem skutečně pozitivním v daném vzorku [61].

$$PPV = \frac{TP}{(TP + FP)} \quad (4.4)$$

PPV ve studii CBAS odpovídala senzitivitě, 92 %. Je to z důvodu shodného počtu falešně negativních i pozitivních jedinců ve zkoumaném vzorku.

### **Prediktivní hodnota negativního testu (NPV)**

NPV vyjadřuje pravděpodobnost, že je zkoumaný jedinec skutečně negativní, když test vyšel negativně. Udává ji vztah 4.5, který vyjadřuje podíl všech testem určených negativních jedinců ku všem skutečně negativním v daném vzorku [61].

$$NPV = \frac{TN}{(TN + FN)} \quad (4.5)$$

NPV ve zkoumaném vzorku pacientů odpovídala specificitě, 81,82 %.

## Likelihood ratio (LR)

Likelihood ratio rozdělujeme na pozitivní a negativní.

Pozitivní LR určuje kolikrát pravděpodobněji se sledovaný znak vyskytnul u pacienta s onemocněním než u pacienta bez něj. LR+ nabývá hodnot vyšších než 1 a je vyjádřeno vztahem 4.6. Správné diagnostické testy vykazují  $LR+ \geq 5$ , čím je LR+ vyšší, tím více je daná diagnostická metoda ideálním nástrojem pro určení diagnózy [61]. Ve studii CBAS bylo pozitivní likelihood ratio 5,06.

$$LR+ = \frac{\textit{senzitivita}}{(1 - \textit{specificita})} \quad (4.6)$$

Negativní LR určuje kolikrát pravděpodobněji se sledovaný znak nevyskytnul u pacienta s onemocněním než u pacienta bez něj. LR- dosahuje hodnot nižších než 1 a je vyjádřen vztahem 4.7. Dobré diagnostické testy vykazují  $LR- \leq 0,1$ , čím je LR- nižší, tím významněji zkoumaný diagnostický test přispívá k vyloučení diagnózy [61]. V případě CBAS studie bylo negativní likelihood ratio 0,0978.

$$LR- = \frac{(1 - \textit{senzitivita})}{\textit{specificita}} \quad (4.7)$$

## Youdenův index (J)

Youdenův index je jednou z nejstarších veličin hodnotící účinnost diagnostického testu. Slouží k měření diagnostické výkonnosti testu a vypočítá se dle vzorce 4.8. J nabývá hodnot od 0 do 1 [61].

$$J = \textit{senzitivita} + \textit{specificita} - 1 \quad (4.8)$$

Hlavní nevýhodou využití Youdenova indexu je jeho necitlivost na rozdíly v senzitivitě a specificitě jednotlivých testů. Například test se senzitivitou 90 % a specificitou 40 % má stejný Youdenův index jako test se senzitivitou 60 % a specificitou 70 %. V praxi by však bylo jasné, že diagnostická přesnost těchto testů je nesrovnatelná.

Youdenův index ve studii CBAS byl 0,74.

## Diagnostické odds ratio (DOR)

DOR testu je poměr pravděpodobnosti výskytu sledovaného jevu u subjektu s onemocněním vzhledem k výskytu u subjektu bez onemocnění [61]. Vztah 4.9:

$$DOR = \frac{\left(\frac{TP}{FN}\right)}{\left(\frac{FP}{TN}\right)} \quad (4.9)$$

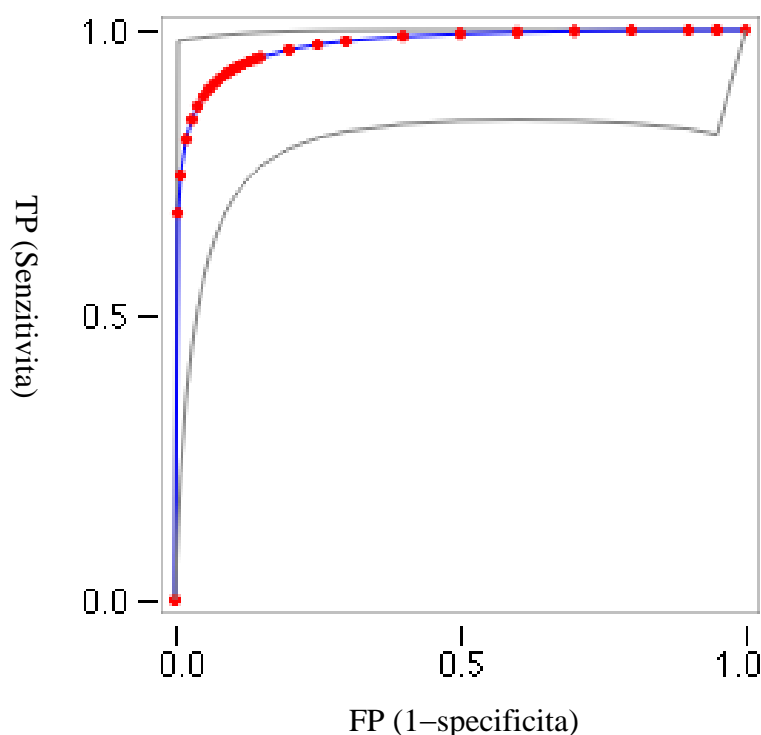
Diagnostický test s vysokou senzitivitou, specificitou a nízkým počtem falešně negativních či pozitivních výsledků může dosáhnout DOR přes 500. Výsledná hodnota DOR však výrazně závisí na velikosti zkoumaného vzorku populace [61]. V CBAS studii bylo DOR 51,75.

### ROC křivka

Receiver operating characteristic curve je nástroj pro hodnocení a optimalizaci binárního klasifikačního systému (diagnostického testu), který ukazuje vztah mezi senzitivitou a specificitou daného testu pro všechny přípustné hodnoty prahu [61].

Na svislé ose grafu je relativní četnost skutečně pozitivních případů TP, tedy pravděpodobnost, že jako pozitivní bude vyhodnocen skutečně pozitivní případ. Na vodorovné ose je relativní četnost falešně pozitivních případů FP, tedy pravděpodobnost, že jako pozitivní bude vyhodnocen negativní případ [61].

ROC křivka vzorku pacientů CBAS studie je zobrazena na obrázku 4.6.



**Obrázek 4.6:** ROC křivka CBAS studie [zdroj vlastní].

Plocha pod ROC křivkou se nazývá area under the curve (AUC). Nejlepší diagnostický test se vyznačuje touto plochou rovnou 1. Takový test má senzitivitu i specificitu rovnou 100 %. Hodnota AUC pod 0,5 by naopak znamenala, že daný diagnostický test není lepší než házení mincí. V praxi bude hodnota AUC mezi 0,5 a 1, čím blíže k jedné, tím lépe test rozhodne, zda je pacient nemocný, či nikoliv [61].

AUC byla ve studii CBAS 0,971. Vztah AUC a kvalitativního vyjádření diagnostické přesnosti testu je v tabulce 4.9.

**Tabulka 4.9:** Vztah AUC a diagnostické přesnosti testu [61].

AUC	Diagnostická přesnost
0,9 – 1	Excelentní
0,8 – 0,9	Velmi dobrá
0,7 – 0,8	Dobrá
0,6 – 0,7	Dostačující
0,5 – 0,6	Špatná
$\leq 0,5$	Test nepoužitelný

### 4.3 AHP

Cílem analytického hierarchického procesu bylo určeno zjištění metody pro diagnostiku Alzheimerovy choroby, která získala největší preference od expertní skupiny. Pro tyto potřeby byla vytvořena tří stupňová hierarchická struktura úlohy, obrázek 4.7, která graficky znázorňuje párové porovnávání kritérií vzhledem k cíli a alternativy vzhledem ke kritériím.

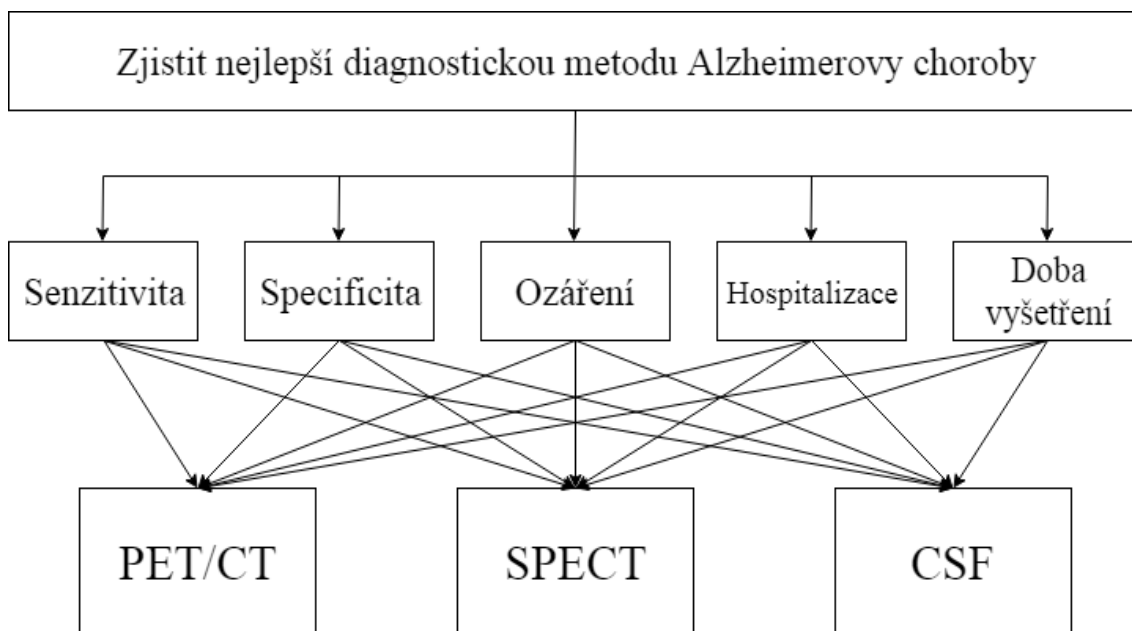
Ve druhé úrovni hierarchické struktury AHP byly jako kritéria použity výstupy získané z literární rešerše klinických studií:

- Senzitivita
- Specificita
- Ozáření
- Hospitalizace
- Doba vyšetření

Třetí úroveň hierarchické struktury AHP byly hodnocené diagnostické metody:

- flutemetamol PET/CT
- HMPAO SPECT
- Specifické biomarkery mozkomíšního moku (CSF)

Data do AHP byla stanovena expertní skupinou, jejíž členové vyplňovali dotazník preferencí pro svá párová porovnání do Saatyho matic.



**Obrázek 4.7:** Tří stupňová hierarchická struktura AHP [zdroj vlastní].

### Stanovení expertní skupiny

Pro vytvoření expertní skupiny byli osloveni dva lékaři s atestací z neurologie působící na Kognitivní klinice FN Motol, kde pracují se všemi metodami, které byly hodnocené. Dále jeden lékař s atestací z neurologie a diagnostiky a lékař s evropskou atestací z nukleární medicíny s bohatými zkušenostmi se všemi metodami scintigrafie i pozitronové emisní tomografie.

Výchozí Saatyho matice párového porovnávání pro kritéria, i pro varianty dle jednotlivých kritérií, jejich normalizované matice a ověření konzistence matice jsou pro jednotlivé experty uvedeny v Příloze č. 3 – č. 4.

V tabulce 4.10 jsou uvedeny výsledné vektory vah jednotlivých variant párově porovnaných dle kritérií a váhy jednotlivých kritérií.

**Tabulka 4.10:** Váhy variant dle kritérií a váhy kritérií [zdroj vlastní].

	<b>Senzitivita</b>	<b>Specifická</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Doba vyšetření</b>
PET/CT	0,674	0,674	0,091	0,474	0,474
SPECT	0,074	0,074	0,091	0,474	0,474
CSF	0,252	0,252	0,818	0,053	0,053
Váhy kritérií	23,33	20,67	6,53	6,69	2,65

Data z tabulky 4.10 byla následně využita pro výpočet preferencí jednotlivých diagnostických metod Alzheimerovy choroby. Bylo určeno jejich pořadí a vzájemné procentuální vyjádření jednotlivých variant. Výsledné hodnoty jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.11.

**Tabulka 4.11:** Výsledné hodnocení variant pomocí metody AHP [zdroj vlastní].

Modalita	Preference variant	Procentuální vyjádření	Pořadí
PET/CT	34,619 (57,82 %)	100 %	1.
SPECT	8,191 (13,68 %)	23,66 %	3.
CSF	17,065 (28,5 %)	49,29 %	2.

Metodou AHP byly vyjádřeny preference diagnostických metod Alzheimerovy choroby, které jsme získali pomocí názorů oslovených expertů v oboru. Variantou s největším efektem bylo určeno vyšetření PET/CT, s efektem 34,649. Následuje vyšetření specifických biomarkerů mozkomíšního moku s efektem 17,065. Nejmenších preferencí dosáhlo perfusní vyšetření SPECT s efektem 8,191.

Rozdíly preferencí mezi jednotlivými metodami jsou poměrně výrazné. Metoda PET/CT získala jednoznačně největší preference, více než dvojnásobně oproti specifickým biomarkerům mozkomíšního moku. SPECT oproti PET/CT získalo více než čtyřnásobně menší preference.

Vypočtené hodnoty preferencí byly použity jako efekty při výpočtu nákladové efektivity diagnostických vyšetření Alzheimerovy choroby. Váhy kritérií zjištěné pomocí Saatyho párového porovnávání byly dále použity také v metodě multikriteriálního rozhodování TOPSIS.

## 4.4 TOPSIS

Data pro klinické výstupy použité v metodě TOPSIS byla nasbírána systematickou literární rešerší a jsou uvedena v kapitole 4.1: Klinické výstupy.

Váhy kritérií pro metodu TOPSIS byly použité shodné s metodou AHP. Tyto váhy byly získány ze Saatyho párového porovnávání expertních matic.

Varianty, použitá kritéria klinické efektivity, jejich hodnoty a hodnoty vah kritérií jsou graficky znázorněny v tabulce 4.12.

Vzdálenosti od bazální a ideální varianty jsou přehledně shrnuty v tabulce 4.13.

Výsledné hodnoty, procentuální vyjádření a pořadí diagnostických metod Alzheimerovy choroby získané metodou TOPSIS je uvedeno v tabulce 4.14.

**Tabulka 4.12:** Technické parametry a váhy kritérií [zdroj vlastní].

	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Doba vyšetření</b>
PET/CT	88,48	88,69	0	6,02	150
SPECT	70,23	77,75	0	6,61	150
CSF	85,34	77,45	24	0	30
Povaha	MAX	MAX	MIN	MIN	MIN
Normalizované váhy kritérií	0,39	0,345	0,109	0,112	0,044
Váhy kritérií	23,33	20,67	6,53	6,69	2,65

**Tabulka 4.13:** Vzdálenosti od bazální a ideální varianty [zdroj vlastní].**Vzdálenost od D**

<b>Modalita</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Doba vyšetření</b>	<b>D-</b>
PET/CT	0,00252322	0,00075637	0,01189619	0,00005438	0	0,12341052
SPECT	0	0,00000054	0,01189619	0	0	0,10907212
CSF	0,00172965	0	0	0,00682517	0,00061464	0,09575729

**Vzdálenost od H**

<b>Modalita</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Doba vyšetření</b>	<b>D+</b>
PET/CT	0	0	0	0,00566113	0,00061464	0,07921979
SPECT	0,00252322	0,00071653	0	0,00682517	0,00061464	0,10334197
CSF	0,00007469	0,00075637	0,01189619	0	0	0,11281513

**Tabulka 4.14:** Výsledné hodnocení variant pomocí metodou TOPSIS [zdroj vlastní].

<b>Modalita</b>	<b>Preference variant</b>	<b>Procentuální vyjádření</b>	<b>Pořadí</b>
PET/CT	0,609 (38,51 %)	100 %	1.
SPECT	0,513 (32,47 %)	84,31 %	2.
CSF	0,459 (29,03 %)	75,38 %	3.



Metodou multikriteriálního rozhodování TOPSIS byly vyjádřeny preference diagnostických metod Alzheimerovy choroby. Jako varianta s největší preferencí bylo vyhodnoceno vyšetření PET/CT, s efektem 0,609. Jako druhé se umístilo vyšetření SPECT, s efektem 0,513 a tentokrát poslední specifické biomarkery mozkomíšního moku, s efektem 0,459.

Preference diagnostických metod získané metodou TOPSIS se od sebe tolik nevzdalují, jako je tomu u výsledků získaných metodou AHP. Způsobeno je to zřejmě tím, že klinické efekty získané z literární rešerše naznačovaly podobnou diagnostickou účinnost pro PET/CT a odběry mozkomíšního moku. Pro SPECT byla jen o trochu horší. Zatímco data získaná od expertů jasně favorizovala flutemetamol PET/CT.

Celý postup multikriteriální metody TOPSIS je uveden v příloze č. 5.

## **4.5 Nákladová analýza**

V následující kapitole byl proveden odhad nákladů na jednotlivé diagnostické modality Alzheimerovy choroby z pohledu plátce a poskytovatele zdravotní péče. Byla provedena analýza procesu jednotlivých vyšetření a na jejím základě byly stanoveny náklady na jednoho pacienta.

Porovnány byly náklady na diagnostické vyšetření s použitím flutemetamol PET/CT, HMPAO SPECT a specifických biomarkerů mozkomíšního moku. Dále byl porovnán rozdíl nákladů z pohledu plátce a poskytovatele zdravotní péče. Na základě těchto nákladů byla následně stanovena nákladová efektivita jednotlivých vyšetření.

### **4.5.1 Náklady z perspektivy poskytovatele zdravotní péče**

Náklady z pohledu poskytovatele zdravotní péče byly stanoveny z veřejných zakázek a interních zdrojů oslovených oddělení. Do celkového odhadu byly zahrnuty pořizovací náklady na danou technologii, servisní náklady, režijní náklady, personální náklady, náklady na spotřební materiál a náklady na hospitalizaci.

Při sběru dat pro zhodnocení nákladů byla navázána spolupráce s oddělením nukleární medicíny Nemocnice Na Homolce, kde byli vyšetřeni všichni zahrnutí pacienti CBAS studie na flutemetamol PET/CT.

Dále byla navázána spolupráce s oddělením nukleární medicíny FN Motol, kde je jedním z nejběžnějších vyšetření HMPAO SPECT.

Spolupráce byla navázána také s centrem Kognitivních funkcí ve FN Motol, kde se standardně provádí lumbální punkce s následným laboratorním vyšetřením biomarkerů mozkomíšního moku v místní likvorové laboratoři. Na tomto oddělení navíc zaštiťují celou CBAS studii.

## Náklady na přístrojové vybavení

Požizovací ceny přístrojů a příslušenství byly odhadnuty z reálných podkladů veřejných zakázek a kupních smluv mezi výrobcem a zdravotnickým zařízením. Pořizovací náklady jednotlivých modalit na jedno vyšetření jsou uvedeny v tabulce 4.18.

### PET/CT

Náklady na pořízení PET/CT byly stanoveny z 6 kupních smluv uzavřených v letech 2015–2016, tabulka 4.15. Součástí balíčku při nákupu samotného přístroje PET/CT bylo ve všech těchto veřejných zakázkách také: laminární box, rozplňovací a aplikační stanice, tlakový injektor k CT, ovládací konzole, alespoň dvě samostatné vyhodnocovací stanice, ke každé stanici dva diagnostické monitory, UPS, audiovizuální monitorovací systém pacienta, přístroje pro kalibraci a zajištění radiační ochrany, pomůcky pro přenos a skladování radiofarmaka a software.

Všechny přístroje měly obdobné parametry, záruční doba byla ve všech případech 24 měsíců. Pro další výpočty byl použit průměr nákladů z jednotlivých kupních smluv.

**Tabulka 4.15:** Náklady na pořízení PET/CT [zdroj vlastní].

Rok	Zařízení	Výrobce	Cena s DPH (Kč)
2015	Nemocnice Jihlava	Siemens	57 354 000
2015	KNTB Zlín	GE	50 816 463
2015	Nemocnice České Budějovice	Siemens	63 674 000
2015	Masarykova nemocnice Ústí n. Labem	Siemens	68 423 806
2016	Nemocnice Na Homolce	Siemens	70 625 013,80
2016	Fakultní nemocnice Olomouc	Siemens	56 494 900
		<b>PRŮMĚR</b>	<b>61 231 363,8</b>

### SPECT

Náklady na SPECT přístroje byly stanoveny z 5 veřejných zakázek, které byly uzavřeny mezi lety 2014–2017, tabulka 4.16. Součástí balíčku SPECT je samotný přístroj, ovládací konzole, vyhodnocovací stanice včetně dvou diagnostických monitorů, audiovizuální monitorovací systém pacienta a přístroje a pomůcky pro kalibraci a zajištění radiační ochrany a software.

Všechny přístroje měly obdobné parametry, záruční doba byla ve všech případech 24 měsíců. Pro další výpočty byl použit průměr nákladů z jednotlivých kupních smluv.

**Tabulka 4.16:** Náklady na pořízení SPECT [zdroj vlastní].

Rok	Zařízení	Výrobce	Cena s DPH (Kč)
2014	Nemocnice Kyjov	Siemens	13 560 000
2014	Uherskohradištská nemocnice	Siemens	13 552 000
2015	Nemocnice Znojmo	Siemens	17 148 120
2015	Krajská nemocnice Liberec	Siemens	15 070 500
2017	Fakultní nemocnice Brno	Siemens	13 007 500
<b>PRŮMĚR</b>			<b>14 467 624</b>

**CSF biomarkery**

Náklady na přístrojové vybavení vyšetření specifických biomarkerů mozkomíšního moku byly stanoveny po konzultaci s vedoucí likvorové laboratoře FNM.

Hlavní součástí přístrojového vybavení je čtečka kitů ELISA a chladicí boxy, které při -80 °C skladují vzorky od jednotlivých pacientů, viz tabulka 4.17.

**Tabulka 4.17:** Náklady na CSF biomarkery [zdroj vlastní].

Rok	Zařízení	Výrobce	Cena s DPH (Kč)
<b>ELISA reader</b>			
2016	FNM	Innotest	100 000
<b>Mrazák na -80 °C</b>			
2015	FNM	-	240 000
2017	FNM	-	186 000
<b>PRŮMĚR</b>			<b>213 000</b>
<b>CELKEM</b>			<b>313 000</b>

**Tabulka 4.18:** Pořizovací náklady jednotlivých modalit na jedno vyšetření [zdroj vlastní].

	Náklady na pořízení (Kč)	Počet použití za rok (n)	Životnost (let)	Náklady na vyšetření (Kč)
PET/CT	61 231 363,80	4000	10	1 530,78
SPECT	14 467 624	2500	8	723,38
CSF biomarkery	313 000	80	8	489,06

## Servisní náklady

Náklady na servis byly stanoveny z kupních smluv, pokud zde byly uvedeny. Dále byly průměrné roční náklady na servis stanoveny pomocí procentuálního odhadu z pořizovací ceny modalit. Pokud nebyly náklady na servis v kupní smlouvě, byl procentuální podíl z pořizovací ceny na roční servis PET/CT stanoven na 5 %, u SPECT na 8 % a u biomarkerů mozkomíšního moku na 10 %.

Životnost PET/CT byla uvažována 10 let, u SPECT, čtečky ELISA kitů a mrazáků byla uvažována 8 let. Z toho byl 2 roky bezplatný pozáruční servis. Tyto skutečnosti odpovídají servisním údajům z kupních smluv. Průměrné servisní náklady na jeden rok jsou pro jednotlivé modalit uvedeny v tabulce 4.19.

Servisní náklady pro jednotlivé veřejné zakázky a procentuální podíl ročních servisních nákladů z pořizovací ceny jsou uvedeny v příloze 6, tabulky 1–3.

**Tabulka 4.19:** Roční průměrné servisní náklady [zdroj vlastní].

Modalita	Průměrné roční servisní náklady (Kč)	Náklady na vyšetření (Kč)
PET/CT	3 242 599,58	81,06
SPECT	1 087 335,80	54,37
CSF biomarkery	3 912,50	32,60

## Režijní náklady

Roční režijní náklady byly stanoveny pomocí procentuálního odhadu z pořizovací ceny modalit. Pro PET/CT bylo stanoveno 20 % z pořizovací ceny, pro SPECT a biomarkery mozkomíšního moku 30 %. Průměrné režijní náklady na jeden rok jsou pro jednotlivé modalit uvedeny v tabulce 4.20.

Režijní náklady pro jednotlivé veřejné zakázky a procentuální podíl ročních servisních nákladů z pořizovací ceny jsou uvedeny v příloze 6, tabulky 4–6.

**Tabulka 4.20:** Roční průměrné režijní náklady [zdroj vlastní].

Modalita	Průměrné roční režijní náklady (Kč)	Náklady na vyšetření (Kč)
PET/CT	12 246 272,76	306,16
SPECT	4 340 287,20	217,01
CSF biomarkery	23 919,38	199,33

## Náklady na personál

Personální náklady na jednotlivá diagnostická vyšetření a jejich vyhodnocení byly vypočteny na jednoho pacienta dle analýzy postupu léčby v daném zdravotnickém zařízení. Časové dotace jednotlivých pozic zaměstnanců byly konzultovány s vedoucími pracovníky. Výše personálních nákladů na jednotlivé pracovníky byla stanovena dle průměrných hodinových výdělků zaměstnanců v platové sféře za rok 2017 uvedených v Informačním systému o průměrných výdělcích (ISPV) Ministerstva práce a sociálních věcí České republiky.

Náklady byly počítány jako superhrubý plat, neuvažují se příplatky za přesčas, státní svátky ani odměny. Personální náklady na vyšetření PET/CT jsou uvedeny v tabulce 4.21, na SPECT v tabulce 4.22 a na CSF biomarkery v tabulce 4.23.

**Tabulka 4.21:** Personální náklady na vyšetření PET/CT [zdroj vlastní].

Pozice	Počet pracovníků	Hrubý PHV (Kč)	Počet hodin	Celkem náklady (Kč)
Radiologický asistent	3	200,10	2,50	1500,75
Lékař radiolog	1	348,50	0,5	174,25
Lékař NM	1	348,50	1	348,50
Hrubé personální náklady na pacienta				2023,50
<b>Superhrubé personální náklady na pacienta</b>				<b>2 711,49</b>

**Tabulka 4.22:** Personální náklady na vyšetření SPECT [zdroj vlastní].

Pozice	Počet pracovníků	Hrubý PHV (Kč)	Počet hodin	Celkem náklady (Kč)
Radiologický asistent	3	200,10	2,50	1500,75
Farmaceut	2	270,60	1	541,20
Lékař NM	1	348,50	1	348,50
Hrubé personální náklady na pacienta				2 390,45
<b>Superhrubé personální náklady na pacienta</b>				<b>3 203,20</b>

**Tabulka 4.23:** Personální náklady na vyšetření CSF biomarkerů [zdroj vlastní].

Pozice	Počet pracovníků	Hrubý PHV (Kč)	Počet hodin	Celkem náklady (Kč)
Sestra	1	207,60	5	1038
Lékař neurolog	1	348,50	0,5	174,25
Zdravotnický laborant	1	176	1	176
Odborný laborant	1	214,90	0,5	107,45
Hrubé personální náklady na pacienta				1212,25
<b>Superhrubé personální náklady na pacienta</b>				<b>1624,42</b>

### Náklady na spotřební materiál

Materiálové náklady jednotlivých diagnostických metod byly konzultovány se zástupci jednotlivých oddělení, kde jsou vyšetření prováděna. Cena jednotlivých položek byla stanovena dle aktuálních cen od dodavatele zdravotnického materiálu.

Náklady na PET/CT byly počítány bez položek souvisejících s podáním CT kontrastní látky, jejíž aplikace není standardem při flutemetamol PET/CT. Náklady na CSF biomarkery byly vypočítány pro odběr likvoru s použitím traumatické jehly, protože atraumatická není hrazena ze systému zdravotní péče.

V tabulce 4.24 jsou stanoveny náklady na jednoho vyšetřeného pacienta a nejdražší položka seznamu. Úplný seznam položek nákladů na spotřební materiál je pro jednotlivé vyšetřovací metody umístěn v příloze 6, tabulky 7–9.

**Tabulka 4.24:** Materiálové náklady na jednoho pacienta [zdroj vlastní].

	PET/CT	SPECT	CSF biomarkery
CELKEM (Kč)	42 910,50	6 517,25	2 778,97
Nejdražší položka (Kč)	Vizamyl (42 768)	CERETEC kit (5 307,50)	ELISA kity (2 230,98)

### Náklady na hospitalizaci

Náklady na hospitalizaci byly stanoveny pouze pro standardní vyšetření biomarkerů mozkomíšního moku, kde je třeba dodržet 24 hodinový režim po lumbální punkci, aby se eliminoval vznik postpunkčního syndromu. U ostatních modalit pro diagnostiku ACH není hospitalizace třeba.

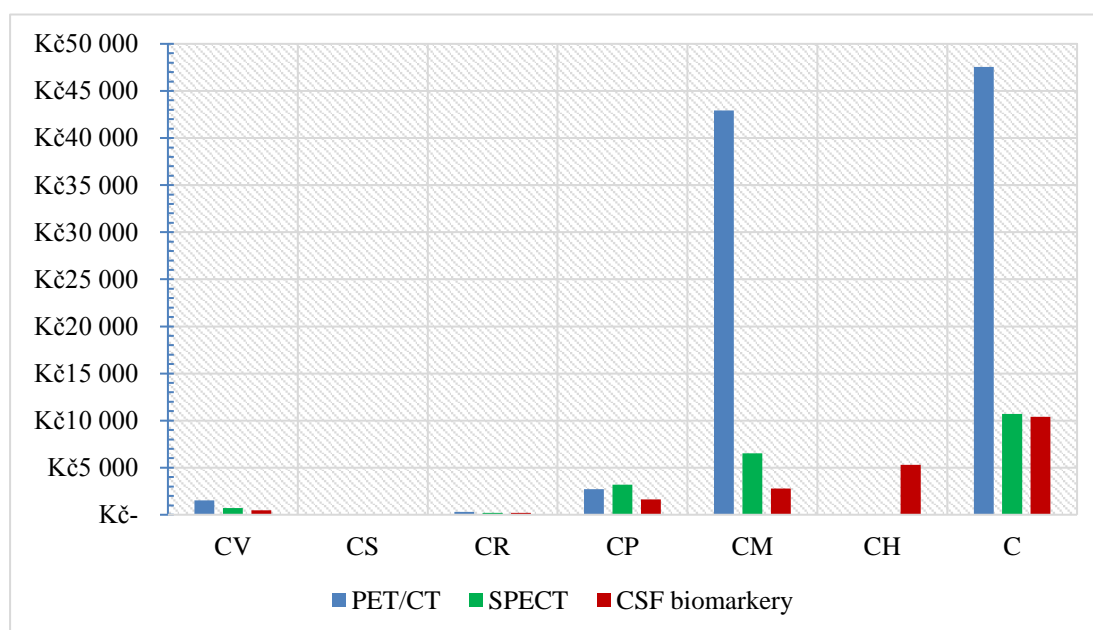
Náklady byly stanoveny jako 19 hodin superhrubé hodinové mzdy sestry, která má pacienta na starost. 19 hodin je doplněk do 24 hodin k 5 hodinám po punkci, kdy je třeba dodržet přísnější režim polohování pacienta. Náklady na hospitalizaci jednoho pacienta po lumbální punkci byly konzultovány s vedoucím neurologického oddělení FNM a jejich hodnota činí 5 285,50 Kč.

### Náklady na jednoho pacienta z pohledu ZZ

Celkové náklady na jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení jsou přehledně uvedeny v tabulce 4.25 a graficky znázorněny na obrázku 4.8.

**Tabulka 4.25:** Náklady na jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení [zdroj vlastní].

Typy nákladů	PET/CT	SPECT	CSF biomarkery
Požizovací náklady ( $C_V$ ) (Kč)	1 530,78	723,38	489,06
Servisní náklady ( $C_S$ ) (Kč)	81,06	54,37	32,60
Režijní náklady ( $C_R$ ) (Kč)	306,16	217,01	199,33
Personální náklady ( $C_P$ ) (Kč)	2 711,49	3 203,20	1 624,42
Materiálové náklady ( $C_M$ ) (Kč)	42 910,50	6 517,25	2 778,97
Hospitalizační náklady ( $C_H$ ) (Kč)	0	0	5 285,50
<b>CELKEM (C) (Kč)</b>	<b>47 539,99</b>	<b>10 715,22</b>	<b>10 409,87</b>



**Obrázek 4.8:** Graf nákladů na jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení [zdroj vlastní].

## 4.5.2 Náklady z perspektivy plátce zdravotní péče

Náklady z pohledu plátce zdravotní péče byly analyzovány dle procesu léčby pacienta a dle číselníku výkonů VZP. Jejich správnost byla následně konzultována s vedoucími jednotlivých oddělení. Jako cena bodu byla uvažována 1 Kč.

### Vykazované výkony intervencí

Přehled vykazovaných výkonů u flutemetamol PET/CT je uveden v tabulce 4.26, u HMPAO SPECT v tabulce 4.27 a pro specifické biomarkery CSF v tabulce 4.28.

**Tabulka 4.26:** Vykazované výkony u flutemetamol PET/CT [zdroj vlastní].

Kód	Název	Body	Cena (Kč)
47355	Hybridní výpočetní a pozitronová emisní tomografie (PET/CT)	14 509	14 509
0002104	<sup>18</sup> F Flutemetamol inj.	46 283,18	46 283,18
	<b>CELKEM</b>	<b>60 792,16</b>	

**Tabulka 4.27:** Vykazované výkony u biomarkerů CSF [zdroj vlastní].

Kód	Název	Body	Cena (Kč)
29410	Odběr mozkomíšního moku lumbální nebo subokcipitální punkcí nebo punkcí přes fontanelu	297	297
91571	Imunoanalytické stanovení biomarkerů neurodegenerativních onemocnění centrálního nervového systému v mozkomíšním moku	865	865
81245	Počítání leukocytů a erytrocytů v peritoneálním dialyzátu	19	19
81331	Albumin v mozkomíšním moku	191	191
81573	Pandyho zkouška	7	7
97111	Separace séra nebo plazmy	17	17
91171	Stanovení IgG ELISA	352	352
91173	Stanovení IgA ELISA	327	327
91175	Stanovení IgM ELISA	352	352
	<b>CELKEM</b>	<b>2427</b>	



**Tabulka 4.28:** Vykazované výkony u SPECT [zdroj vlastní].

Kód	Název	Body	Cena (Kč)
47249	Dynamická scintigrafie mozku	603	603
0002025	<sup>99m</sup> Tc-HMPAO inj.	7,96/MBq	5 890,4
		<b>CELKEM</b>	<b>6 493,4</b>

### Náklady na hospitalizaci

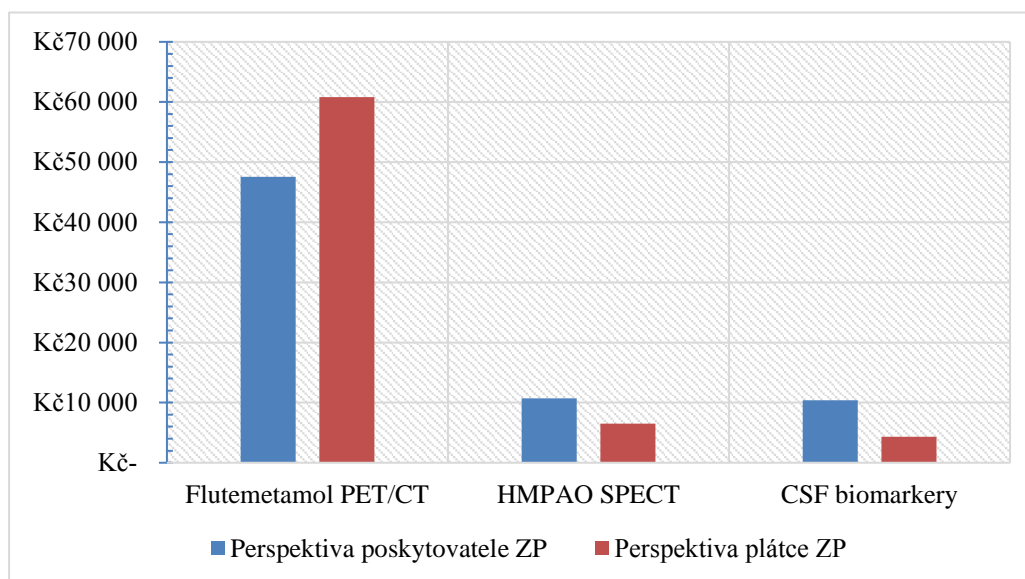
Ošetřovací den typu 1 v nemocnici typu 3 byl na oddělení neurologie FNM nákladově stanoven na 1912 bodů, respektive 1912 Kč.

### Porovnání nákladů z perspektivy poskytovatele a plátce ZP

Porovnání nákladů na jednoho pacienta z pohledu poskytovatele a plátce zdravotní péče jsou uvedeny v tabulce 4.29

**Tabulka 4.29:** Porovnání nákladů z pohledu plátce a poskytovatele zdravotní péče [zdroj vlastní].

Modalita	Perspektiva poskytovatele ZP	Perspektiva plátce ZP
flutemetamol PET/CT	47 539,99	60 792,16
HMPAO SPECT	10 715,22	6 493,4
CSF biomarkery	10 409,87	4339



**Obrázek 4.9:** Porovnání nákladů z pohledu plátce a poskytovatele zdravotní péče [zdroj vlastní].

## 4.6 CEA

Analýza nákladové efektivity byla stanovena pro flutemetamol PET/CT, HMPAO SPECT a specifické biomarkery mozkomíšního moku jako poměr nákladů na léčbu jednoho pacienta s klinickým efektem (C/E) získaným jak metodou AHP, tak TOPSIS, a naopak jako poměr klinických efektů a nákladů na léčbu jednoho pacienta (E/C). Nákladová efektivita byla stanovena pro perspektivu poskytovatele i plátce ZP.

### C/E

Nákladová efektivita (C/E) z pohledu poskytovatele zdravotní péče s efektem získaným metodou AHP a TOPSIS byla uvedena v tabulce 4.30. Z pohledu plátce péče byla uvedena v tabulce 4.31.

Dle preferencí metody AHP i TOPSIS vyšla nejlépe diagnostická metoda biomarkerů mozkomíšního moku. Dle AHP měly biomarkery CSF nákladovou efektivitu 610,013 Kč/efekt z pohledu poskytovatele ZP, respektive 254,26 Kč/efekt z pohledu plátce. HMPAO SPECT a flutemetamol PET/CT bylo dle preferencí AHP téměř na stejných nákladech za efekt. Jasně nejnákladnějším vyšetřením s použitím preferencí TOPSIS bylo PET/CT s 78 056 Kč/efekt z perspektivy poskytovatele zdravotní péče, respektive 99 815 Kč/efekt z pohledu plátce. Dle TOPSIS byly biomarkery likvoru a SPECT téměř na shodných nákladech za efekt.

**Tabulka 4.30:** Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu poskytovatele ZP [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	C/E AHP (Kč/efekt)	C/E TOPSIS (Kč/efekt)
flutemetamol PET/CT	47 539,99	34,619	0,60904	1 373,23	78 056,9
HMPAO SPECT	10 715,22	8,191	0,51349	1 308,17	20 867,51
CSF biomarkery	10 409,87	17,065	0,45911	610,013	22 674,11

**Tabulka 4.31:** Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu plátce ZP [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	C/E AHP (Kč/efekt)	C/E TOPSIS (Kč/efekt)
flutemetamol PET/CT	60 792,16	34,619	0,60904	1 756,03	99 815,92
HMPAO SPECT	6 493,40	8,191	0,51349	792,75	12 645,67
CSF biomarkery	4 339	17,065	0,45911	254,26	9 450,93

## E/C

Nákladová efektivita (E/C) z pohledu poskytovatele zdravotní péče a efektem získaným metodou AHP a TOPSIS byla uvedena v tabulce 4.32. Z pohledu plátce péče byla uvedena v tabulce 4.33.

Největší efekt na jednotku nákladů získala opět diagnostický metoda z biomarkerů mozkomíšního moku. Dominance biomarkerů je u analýzy nákladové efektivity E/C shodná s C/E.

**Tabulka 4.32:** Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu poskytovatele ZP [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	E/C AHP (efekt/Kč)	E/C TOPSIS (efekt/Kč)
flutemetamol PET/CT	47 539,99	34,619	0,60904	0,00072821	0,00001281
HMPAO SPECT	10 715,22	8,191	0,51349	0,00076443	0,00004792
CSF biomarkery	10 409,87	17,065	0,45911	0,00163931	0,0000441

**Tabulka 4.33:** Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu plátce ZP [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	E/C AHP (efekt/Kč)	E/C TOPSIS (efekt/Kč)
flutemetamol PET/CT	60 792,16	34,619	0,60904	0,00056946	0,00001002
HMPAO SPECT	6 493,40	8,191	0,51349	0,00126143	0,00007908
CSF biomarkery	4 339	17,065	0,45911	0,00393293	0,00010581

## 4.7 Senzitivní analýza

Jednocestná senzitivní analýza byla prováděna za účelem zjištění vlivu nejnákladnější položky nákladové analýzy na hodnotu CEA u vyšetření flutemetamol PET/CT a specifických biomarkerů mozkomíšního moku. Nejnákladnější položka z těchto dvou vyšetření se podle předem daných kritérií upravila. Následně se zjišťovalo, zda tato úprava měla vliv na výslednou nákladovou efektivitu.

Nejnákladnější položka u vyšetření HMPAO SPECT se nijak neupravovala, protože už jde o překonanou metodu, která dle expertů z neurologické kliniky FNM z diagnostiky ACH pomalu vymizí.

U diagnostických zobrazovacích metod nukleární medicíny bylo nejnákladnější položkou radiofarmakum, a to jak z pohledu poskytovatele, tak plátce zdravotní péče. Náklady na radiofarmakum byly vzhledem k referenční aktivitě 400 MBq a aktivitě potřebné na jednoho pacienta 185 MBq poděleny na polovinu. Celkové náklady na jedno vyšetření PET/CT z pohledu poskytovatele zdravotní péče byly po tomto zkrácení stanoveny na 26 155,99 Kč, z pohledu plátce na 37 650,58 Kč.

U metody specifických biomarkerů mozkomíšního moku byla pro senzitivní analýzu uvažována varianta, kdy si pacient zaplatil atraumatickou jehlu, po které nemusí být sledován celých 24 hodin v rámci hospitalizace, ale pouhých 5 hodin ambulantně po zákroku. Náklady na hospitalizaci v tomto případě zcela odpadají. Celkové náklady na jedno vyšetření CSF biomarkerů z pohledu poskytovatele zdravotní péče byly po odečtení nákladů na hospitalizaci stanoveny na 5 124,37 Kč z pohledu poskytovatele zdravotní péče a na 2 427 Kč z pohledu plátce.

Výsledná analýza nákladové efektivity po úpravě hodnoty nejvyšší nákladové položky je z pohledu poskytovatele i plátce zdravotní péče stanovena v tabulce 4.34 až tabulce 4.37.

**Tabulka 4.34:** Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu poskytovatele ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	C/E AHP (Kč/efekt)	C/E TOPSIS (Kč/efekt)
flutemetamol PET/CT	26 155,99	34,619	0,60904	755,54	42 946,07
HMPAO SPECT	10 715,22	8,191	0,51349	1 308,17	20 867,51
CSF biomarkery	5 124,37	17,065	0,45911	300,29	11 161,58

**Tabulka 4.35:** Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu plátce ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	C/E AHP (Kč/efekt)	C/E TOPSIS (Kč/efekt)
flutemetamol PET/CT	37 650,58	34,619	0,60904	1 087,57	61 819,27
HMPAO SPECT	6 493,40	8,191	0,51349	792,75	12 645,67
CSF biomarkery	2 427	17,065	0,45911	142,22	5 286,34

**Tabulka 4.36:** Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu poskytovatele ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	E/C AHP (Kč/efekt)	E/C TOPSIS (Kč/efekt)
flutemetamol PET/CT	26 155,99	34,619	0,60904	0,00132356	0,00002329
HMPAO SPECT	10 715,22	8,191	0,51349	0,00076443	0,00004792
CSF biomarkery	5 124,37	17,065	0,45911	0,00333017	0,00008959

**Tabulka 4.37:** Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu plátce ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].

Modalita	C (Kč)	E (AHP)	E (TOPSIS)	E/C AHP (Kč/efekt)	E/C TOPSIS (Kč/efekt)
flutemetamol PET/CT	37 650,58	34,619	0,60904	0,00091948	0,00001618
HMPAO SPECT	6 493,40	8,191	0,51349	0,00126143	0,00007908
CSF biomarkery	2 427	17,065	0,45911	0,00703131	0,00018917

Senzitivní analýza, prováděná za účelem zjištění vlivu nejnákladnější položky, změnila pořadí nákladových efektivit pro flutemetamol PET/CT pouze v případě perspektivy poskytovatele ZP a použití klinického efektu AHP. Vyšetření biomarkerů CSF mělo po aplikaci senzitivní analýze nejlepší nákladovou efektivitu s použitím klinického efektu AHP i TOPSIS ze všech perspektiv.

## 5 Diskuze

Incidence Alzheimerovy choroby stoupá s věkem. Základním rysem celosvětové populace bude v následujících letech stárnutí, a to včetně populace ČR. Očekávaná střední doba dožití v roce 2050 bude v ČR u mužů 83 let, u žen 88 let [3, 11].

Od zveřejnění nových doporučení pro diagnostiku Alzheimerovy choroby je velká pozornost věnována biomarkerům beta amyloidových plaků v mozku [26, 27]. Vyšetření využívající biomarkerů Alzheimerovy choroby jsou beta amyloid PET/CT a vyšetření specifických biomarkerů mozkomíšního moku. Hlavním argumentem pro zavádění diagnostických metod na základě biomarkerů onemocnění je možnost diagnostikovat nemocného ještě před vypuknutím prvních klinických příznaků, tzv. v preklinickém stádiu [26]. Vystávající otázkou je klinická efektivita a nákladnost těchto diagnostických metod vůči sobě a také vůči konvenčním diagnostickým metodám Alzheimerovy choroby.

V této diplomové práci byl problém klinicko-ekonomického zhodnocení diagnostických metod zkoumán ve čtyřech krocích. Nejprve byly identifikovány kritéria klinické efektivity vybraných diagnostických metod, jejichž hodnoty byly stanoveny ze systematické rešerše literatury. Tato kritéria byla následně porovnána metodami multikriteriálního rozhodování, ze kterých bylo získáno pořadí variant a jejich efekt. Jako třetí krok byly stanoveny průměrné náklady na diagnostické vyšetření jednoho pacienta. Čtvrtým krokem bylo vypracování analýzy nákladové efektivity, a nakonec byl v jednocestné citlivostní analýze zkoumán vliv největší nákladové položky na výslednou nákladovou efektivitu jednotlivých diagnostických metod. Navíc byla predikována implementace moderních technologií do diagnostiky mírné kognitivní poruchy a demence.

Diagnostická účinnost jednotlivých vyšetřovacích metod pro diagnostiku Alzheimerovy choroby byla kvantitativně stanovena pomocí systematické literární rešerše. Analyzovaná senzitivita a specifita v jednotlivých studiích zařazených do rešerše byla ve většině případů konzistentní, největší odchylky byly zaznamenány u studií popisujících biomarkery mozkomíšního moku. V rámci systematické literární rešerše nebyla nalezená žádná kvalitní randomizovaná kontrolovaná studie porovnávající klinické efekty, nebo náklady flutemetamol PET/CT, HMPAO SPECT a CSF biomarkerů. Existence takovéto studie by jistě byla přínosná pro hodnocení diagnostické efektivity nejen v rámci této práce, ale i dalšího výzkumu.

U studií zařazených do rešerše, které obsahovaly data o diagnostické účinnosti flutemetamol PET/CT, se nejvíce odlišovala studie Palmqvist et al. [78], kde byla stanovena významně nižší senzitivita než v ostatních studiích. Způsobeno je to nejspíše o 3 roky vyšším věkovým průměrem subjektů zařazených do studie oproti průměrnému věku ze všech zařazených studií.

Ve studiích zařazených do literární rešerše pro diagnostickou účinnost specifických biomarkerů mozkomíšního moku se v senzitivitě a specificitě nejvíce odlišovala studie Boutoleau-Bretonnière et al. [79], kde byla 100% senzitivita, ale poměrně nízká specificita 71 %, tento fakt může poukazovat na špatně zvolený vzorek populace pacientů zařazených do studie. Největší odchylky vyšetření CSF biomarkerů byly zjištěny u specificity vyšetření ve studiích De Riva et al. [80] a Xianfeng et al. [81], 52 % respektive 44 %. Hodnoty senzitivity a specificity pod 70 % jsou v literatuře označovány pouze jako dostačující, hodnota pod 50 % značí, že test je nepoužitelný pro diagnostiku daného onemocnění [61]. Výkyvy v diagnostické přesnosti u vyšetření biomarkerů CSF byly zaznamenány také lékaři z Kognitivní kliniky FNM, u vyšetření flutemetamol PET/CT byla diagnostická informace dle Hort, Cerman et al. vždy konzistentní.

Diagnostická účinnost flutemetamol PET/CT byla stanovena také z vlastního výzkumu na pacientech studie CBAS. Senzitivita byla stanovena na 92 %, specificita na 81,82 %. Tyto hodnoty odpovídají datům získaným z literární rešerše. Ve studii CBAS jsou již celkově shromážděna data asi o 120 pacientech s vyšetřením flutemetamol PET/CT, pro účely této diplomové práce však bylo poskytnuto pouze 36. Někteří pacienti ze studie CBAS měli vyšetřeny také biomarkery mozkomíšního moku. Porovnání výsledků těchto dvou vyšetření na stejném vzorku pacientů by bylo přínosné, data k pacientům vyšetřeným na CSF biomarkery bohužel nebyla poskytnuta také.

Metody multikriteriálního rozhodování, jako nástroj pro vyjádření klinického efektu diagnostických modalit Alzheimerovy choroby, nebyly použito v žádné vyhledané odborné studii. Největším problémem metod multikriteriálního rozhodování je expertní hodnocení. Subjektivita názorů experta může výrazně ovlivnit výsledky finálního hodnocení. Musíme připustit také variantu uvažující, že názory experta mohou být ovlivněny třetí stranou, a to už z jakéhokoliv důvodu. Pokud by podobně vyhodnocené multikriteriální rozhodování hodnotil následně opravdu nezávislý expert, změnil by pravděpodobně pořadí variant a s tím i příslušný efekt.

Pro vyjádření klinického efektu diagnostických metod ACH byly zvoleny multikriteriální metody AHP a TOPSIS. Multikriteriální metoda AHP se vyznačuje párovým porovnáváním jednotlivých kritérií a variant. U většího počtu kritérií výrazně stoupá počet expertních matic. Maximální počet pro tzv. malé problémy je dle Saatyho 10 kritérií [65]. Metoda TOPSIS byla zvolena i stran menšího počtu variant. Minimální počet variant pro využití TOPSIS jsou právě 3, větší počet by byl výhodou [69].

U metod párového porovnávání, jako je AHP, je často využívána Saatyho matice, která je výborným nástrojem ke stanovení vah jednotlivých kritérií. Důležité je udržet dostatečnou konzistenci této matice. Zajištění konzistence Saatyho matice může být do jisté míry problém, způsobeno to může být neodborností expertů, nebo velkým počtem kritérií. Saaty ve své studii uvádí [65], že už jeho zkušenost při použití ukázala

výhodnost průběžného sledování konzistence během expertního hodnocení. Takto lze rychle reagovat na vzniklé logické chyby, které obvykle vznikají z pouhé nepozornosti, nebo nesprávného pochopení přístupu k vyplnění matice.

Problém s konzistencí expertních matic nastal také u jednoho z expertů vybraných pro účely zhodnocení diagnostických metod ACH v této práci. Kontrolou jednotlivých párových porovnání však byla objevena nesrovnalost a ze 70% indexu konzistence bylo obratem méně než 10 %, tato hodnota je dle Saatyho hranicí pro dostatečně konzistentní matici [65].

Dle výsledků multikriteriální metody AHP vykazovala největší klinickou efektivitu diagnostická modalita flutemetamol PET/CT, konkrétně 34,619, což je více než dvojnásobek než u modality druhé v pořadí, kterou byly biomarkery mozkomíšního moku s klinickým efektem 17,065. Nejnižší klinický efekt získala modalita HMPAO SPECT, konkrétně 8,191. Rozdíly klinických efektů stanovené metodou AHP byly vypočteny na základě expertních matic. Možným omezením může být menší počet členů expertní skupiny. Experti však byli zvoleni tak, aby vybrané diagnostické modality znali jak teoreticky, tak prakticky.

Výsledky multikriteriální metody TOPSIS vykazovaly obecně menší rozdíly mezi jednotlivými diagnostickými modalitami. Oproti výsledkům metody AHP získalo vyšetření HMPAO SPECT metodou TOPSIS větší efekt než biomarkery CSF. Dle TOPSIS největší klinickou efektivitu vykazovala diagnostická modalita flutemetamol PET/CT, konkrétně 0,609. Druhou nejvyšší klinickou efektivitu měla metoda HMPAO SPECT s efektem 0,513 a třetí byly biomarkery mozkomíšního moku s efektem 0,459. Váhy kritérií ze Saatyho párového porovnání pro metodu AHP byly použity také pro metodu TOPSIS. Klinické výstupy a jejich hodnota byly stanoveny na základě systematické rešerše literatury.

Kritéria, která nejvíce ovlivňují výsledek analýzy TOPSIS, jsou hospitalizace a ozáření. Jednodenní hospitalizace je třeba pokud pacient není ochoten zaplatit za nadstandardní atraumatickou jehlu, která omezuje vznik post-punkčního syndromu, a umožňuje tak pacientovi z oddělení odejít již 5 hodin po zákroku. Dle zkušenosti lékařů neurologického oddělení FNM je stále více pacientů využívajících jehlu traumatickou, jejich podíl se však rok od roku snižuje. Cena atraumatické jehly je asi 280 Kč, na jedno vyšetření jsou obvykle třeba 2 až 3. Pokud bychom počítali v metodě TOPSIS s hospitalizací 0 pro všechny modality a navýšenou dobou vyšetření u biomarkerů CSF na 300 minut, změnily by biomarkery mozkomíšního moku svůj efekt na hodnotu 0,731 a tím by se dostaly na první místo. Druhý by byl flutemetamol PET/CT s efektem 0,446 a poslední s velkým odstupem HMPAO SPECT s efektem 0,153.

Diagnostické ozáření smí člověk obdržet pouze v případě, kdy je to nezbytné pro získání důležité diagnostické informace pro jeho zdraví. Možná diagnóza Alzheimerovy



choroby bezesporu takovou situací je. Budeme-li uvažovat běžného 60letého pacienta poslaného na vyšetření kvůli podezření na ACH můžeme říci, že dávka obdržená z vyšetření nukleární medicíny je podprahová a projev pozdních účinků na organismus je proto nepravděpodobný, a to i vzhledem k předpokládanému věku pacienta. Kritérium ozáření bychom proto v metodě TOPSIS mohli uvažovat pro všechny diagnostické metody 0. Po této změně by největší klinický efekt měla modalita flutemetamol PET/CT, konkrétně 0,832. Na druhém místě by byl SPECT s efektem 0,637 a na třetím CSF biomarkery s efektem 0,301.

Pokud bychom uvažovali za nulové jak ozáření, tak hospitalizaci a dobu vyšetření bychom pro CSF biomarkery změnily na 300 minut, měla by největší klinický efekt získaný z metody TOPSIS modalita flutemetamol PETCT s efektem 1, na druhém místě by byly biomarkery CSF s efektem 0,55 a poslední by se umístil HMPAO SPECT s efektem 0,241.

Náklady na léčbu jednoho pacienta z pohledu plátce zdravotní péče byly stanoveny dle číselníků VZP pro zdravotní výkony. Vykazované výkony byly získány konzultací na jednotlivých odděleních. Náklady na léčbu z pohledu poskytovatele zdravotní péče byly stanoveny na základě analýzy postupu léčby na pracovištích, kde jsou jednotlivé diagnostické modalita standardně prováděny. Postup léčby obou modalit nukleární medicíny se příliš neliší. Biomarkery mozkomíšního moku jsou vyšetřovány z odběru mozkomíšního moku lumbální punkcí. ELISA kity, ve kterých je mozkomíšní mok vyšetřován, jsou použity až při naplnění své celkové kapacity, která dohromady pojme odběry od 40 pacientů. Naplnění ELISA kitů dle neurologů z FNM obvykle trvá i 4 měsíce. Vyhodnocení HMPAO SPECT a flutemetamol PET/CT je hotové obvykle do 3 dnů od vyšetření.

Po stanovení postupu léčby byly vyčísleny náklady na léčbu jednoho pacienta. Započítány byly náklady pořizovací, servisní, režijní, personální, materiální a náklady na hospitalizaci pacienta, pokud je u daného vyšetření potřeba.

Pořizovací náklady modalit PET/CT a SPECT byly stanoveny na základě veřejných zakázek a kupních smluv. Je nutné předpokládat, že v pořizovacích nákladech jsou započítány také náklady na příslušenství a software daných přístrojů. Pokud nebylo uvedeno v kupní smlouvě jinak, tak servisní a režijní náklady byly vypočítány jako podíl z pořizovací ceny modalita.

Personální náklady byly stanoveny na základě veřejně dostupných hodinových sazeb zdravotnických pracovníků. Konkrétně z Informačního systému o průměrných výdělcích Ministerstva práce a sociálních věcí.

Náklady na materiál byly stanoveny dle postupu léčby. Je třeba poznamenat, že každé oddělení nukleární medicíny a neurologie používá materiál od různých výrobců s různými množstevními slevami. V této práci bylo počítáno s materiálem, který byl oceněn dle veřejně dostupných cen. Většina cen spotřebního materiálu zahrnutých v této

práci je pravděpodobně vyšší, než kterou zdravotnické zařízení skutečně zaplatí. Neplatí to však pro největší položky materiálových nákladů. Náklady na radiofarmaka a ELISA kity jsou pevně dané, v případě ELISA kitů se liší pouze dle aktuálního měnového kurzu, protože se objednávají ze zahraničí.

Celkové náklady na léčbu jednoho pacienta z pohledu poskytovatele zdravotní péče byly pro vyšetření flutemetamol PET/CT 47 540 Kč, pro CSF biomarkery 10 410 Kč a pro HMPAO SPECT 10 715 Kč. Z pohledu plátce zdravotní péče byly náklady na jednoho pacienta stanoveny pro flutemetamol PET/CT na 60 792 Kč, pro CSF biomarkery 4 339 Kč a pro HMPAO SPECT 6 493 Kč. Jediná modalita nákladově výhodnější pro poskytovatele zdravotní péče je dle vyhodnocených nákladů na jednoho pacienta flutemetamol PET/CT. Biomarkery mozkomíšního moku i HMPAO SPECT jsou vyšetření dotované a poskytovateli zdravotní péče se nevyplátí.

Při hodnocení nákladové efektivity pomocí efektů získaných multikriteriální metodou AHP, byly jako nákladově nejefektivnější modalita z pohledu poskytovatele zdravotní péče stanoveny biomarkery CSF s nákladovou efektivitou 610 Kč/efekt, následovalo vyšetření HMPAO SPECT s 1 308 Kč/efekt a flutemetamol PET/CT s 1 373 Kč/efekt. Z pohledu plátce bylo pořadí nákladové efektivity s efekty získanými pomocí AHP stejné s výraznějším rozdílem mezi PET/CT a SPECT.

Nákladová efektivita s efekty získanými z multikriteriální metody TOPSIS vyšla z pohledu poskytovatele zdravotní péče nejlépe pro HMPAO SPECT následované CSF biomarkery, flutemetamol PET/CT výrazně zaostával. Jednotlivé nákladové efektivity byly 20 867 Kč/efekt, 22 674 Kč/efekt respektive 78 056 Kč/efekt. Z pohledu plátce zdravotní péče, měly nejlepší nákladovou efektivitu s použitím efektů získaných metodou TOPSIS, biomarkery mozkomíšního moku s hodnotou 9 451 Kč/efekt. Následovalo vyšetření HMPAO SPECT s 12 646 Kč/efekt a s velkým odstupem opět flutemetamol PET/CT s nákladovou efektivitou 99 816 Kč/efekt. Z těchto výsledků můžeme konstatovat, že nákladově nejefektivnější léčba jsou biomarkery mozkomíšního moku, a to jak z pohledu poskytovatele, tak plátce zdravotní péče.

Senzitivní analýza testovala vliv nejvyšší položky nákladové analýzy modalit flutemetamol PET/CT a biomarkerů mozkomíšního moku na hodnotu nákladové efektivity.

U vyšetření biomarkerů bylo v senzitivní analýze uvažováno vyšetření atraumatickou jehlou, kdy pacient nemusí být hospitalizován. Právě náklady na hospitalizaci jsou u CSF biomarkerů největší nákladovou položkou jak z pohledu poskytovatele, tak plátce ZP. Ze zákroku, kde je nutná pacientova jednodenní hospitalizace, by se tak stala ambulantní procedura. Celkové náklady na jednoho pacienta z pohledu poskytovatele zdravotní péče byly pro CSF biomarkery stanoveny na 10 410 Kč, z pohledu plátce 4 339 Kč. U lumbální punkce s použitím atraumatické jehly by se celkové náklady z pohledu poskytovatele změnily na 5 124 Kč, z pohledu plátce

na 2 427 Kč. Nákladová efektivitu CSF biomarkerů by se takto oproti ostatním modalitám ještě zlepšila. Z pohledu poskytovatele a s použitím klinického efektu AHP na 300 Kč/efekt, s použitím klinického efektu TOPSIS na 11 162 Kč/efekt. Z pohledu plátce by byla nákladová efektivita s klinickým efektem AHP a TOPSIS 142 Kč/efekt, respektive 5 286 Kč/efekt.

Před vyšetření flutemetamol PET/CT se dle standardů pacientovi intravenózně aplikuje aktivita 185 MBq značeného radioaktivního fluoru. Výrobce radiofarmaka však pro jednoho pacienta zaručuje dovezení 400 MBq v referenční čas a místo. Vzhledem k této skutečnosti je jasné, že z takového množství aktivity lze vyšetřit 2 pacienty, a to jak na oddělení nukleární medicíny se dvěma přístroji PET/CT, tak s jedním. Poločas rozpadu radioaktivního fluoru je 110 minut. Ze zbylé aktivity 215 MBq po prvním pacientovi se radioaktivním rozpadem stane standardních 185 MBq za 23 minut. Samotné snímání flutemetamol PET/CT na kameře trvá 10–20 minut podle rychlosti přístroje. Za těchto podmínek bychom tedy měli stihnout vyšetřit 2 pacienty po sobě i na jedné PET/CT kameře.

Náklady na 400 MBq aktivity, která je v současnosti používána na vyšetření pouze jednoho pacienta, činí z pohledu poskytovatele zdravotní péče 42 768 Kč, respektive z pohledu plátce 46 283,16 Kč. Pokud bychom rozdělili tuto aktivitu pro dva pacienty, jak bylo uvedeno výše, vycházely by náklady na radiofarmakum pro jednoho pacienta na 21 384 Kč, respektive 23 141,58 Kč. Celkové náklady na vyšetření jednoho pacienta by se z pohledu poskytovatele zdravotní péče změnily z 47 540 Kč na 26 156 Kč a z pohledu plátce z 60 792 Kč na 37 651 Kč. Nákladová efektivita flutemetamol PET/CT by se s použitím této změny nákladů na radiofarmakum výrazně zlepšila. Z pohledu poskytovatele zdravotní péče by se změnila na 756 Kč/efekt s použitím klinického efektu AHP, respektive 42 946 Kč/efekt s použitím klinického efektu TOPSIS. Z pohledu plátce zdravotní péče by se nákladová efektivita změnila na 1 088 Kč/efekt s použitím klinického efektu AHP, respektive 61 819 Kč/efekt s použitím klinického efektu TOPSIS.

Z výše uvedených dat lze celkově konstatovat, že diagnostické vyšetření biomarkerů mozkomíšního moku je nákladově efektivnější než vyšetření nukleární medicíny HMPAO SPECT a flutemetamol PET/CT. Největší konkurent CSF biomarkerů v klinické praxi je flutemetamol PET/CT, jehož největším nevýhodou jsou vysoké náklady na pořízení radiofarmaka. Při snížení pořizovacích nákladů radiofarmaka na polovinu je odstup nákladové efektivity těchto dvou diagnostických metod výrazně menší, a to jak z pohledu poskytovatele, tak plátce zdravotní péče. Flutemetamol PET/CT je v dnešní době poměrně vzácným vyšetřením na modalitě PET/CT. Při jejím rozšíření lze předpokládat, že náklady na radiofarmakum se ještě rapidně sníží, tak jako tomu bylo u nejběžněji používaného radiofarmaka na PET/CT, kterým je radioaktivní fluor značený glukózou.

## 6 Závěr

V rámci této diplomové práce bylo hlavním cílem klinicko-ekonomické zhodnocení diagnostických metod Alzheimerovy choroby z pohledu poskytovatele i plátce zdravotní péče. Konkrétně se jednalo o metody nukleární medicíny PET/CT s použitím radiofarmaka flutemetamol, SPECT s použitím radiofarmaka HMPAO a laboratorní metodu, kde se z mozkomíšního moku vyšetřují biomarkery specifické pro Alzheimerovu chorobu. Pro dosažení cíle bylo třeba stanovit průběžné úkoly: 1) na základě rešerše literatury charakterizovat klinické výstupy; 2) pomocí expertní skupiny a metod multikriteriálního rozhodování zhodnotit vybrané klinické výstupy a přiřadit jim klinický efekt; 3) provést nákladovou analýzu vybraných vyšetření z pohledu poskytovatele i plátce zdravotní péče; 4) z klinických efektů získaných multikriteriálními metodami a dat nákladové analýzy stanovit a porovnat nákladovou efektivitu jednotlivých vyšetření; 5) predikovat implementaci moderních technologií do diagnostiky MCI a demence.

Systematickou rešerší literatury bylo vybráno pět klinických výstupů, které byly použity jako kritéria: senzitivita, specificita, ozáření, hospitalizace, doba vyšetření.

K hodnocení klinického efektu byly použity metody multikriteriálního rozhodování AHP a TOPSIS. Expertní skupina byla stanovena z řad neurologů a lékařů nukleární medicíny. Metodou AHP bylo určeno následující pořadí diagnostických modalit: 1) flutemetamol PET/CT (57,82 %); 2) CSF biomarkery (28,5 %); 3) HMPAO SPECT (13,68 %). Metodou TOPSIS bylo vypočten pořadí: 1) flutemetamol PET/CT (38,51 %); 2) HMPAO SPECT (32,47 %); 3) CSF biomarkery (29,03 %).

V nákladové analýze byly modality hodnoceny z perspektivy poskytovatele i plátce zdravotní péče. Z perspektivy poskytovatele zdravotní péče byly stanoveny náklady na jednoho pacienta: 1) CSF biomarkery (10 410 Kč); 2) HMPAO SPECT (10 715 Kč); 3) flutemetamol PET/CT (47 540 Kč). Z pohledu plátce: 1) CSF biomarkery (4 339 Kč); 2) HMPAO SPECT (6 493 Kč); 3) flutemetamol PET/CT (60 792 Kč). Nižší celkové náklady na jednoho pacienta z pohledu plátce oproti poskytovateli zdravotní péče byly zjištěny u vyšetření HMPAO SPECT a CSF biomarkerů. Zdravotnická zařízení tato vyšetření musí dotovat.

Hodnoty efektů získané metodami multikriteriálního rozhodování AHP a TOPSIS byly spolu s náklady na jednoho pacienta použity pro výpočet nákladové efektivity. Nákladová efektivita byla stanovena pro perspektivu poskytovatele i plátce zdravotní péče. S použitím klinických efektů metody AHP vyšla u obou perspektiv nákladově nejefektivnější metoda biomarkerů CSF. S použitím klinických efektů metody TOPSIS vyšla z pohledu poskytovatele zdravotní péče nejlépe modalita HMPAO SPECT, z pohledu plátce opět CSF biomarkery.

Senzitivní analýza poukazuje na fakt, že největší položkou nákladů metod nukleární medicíny je radiofarmakum, u CSF biomarkerů náklady na hospitalizaci. Pokud snížíme náklady na radiofarmakum u flutemetamol PET/CT na polovinu, nákladová efektivita selepší, CSF biomarkerům se však stále nevyrovná. Při omezení nákladů na hospitalizaci u CSF biomarkerů se nákladová efektivita oproti ostatním diagnostickým modalitám ještělepší.

Na základě rešerše zahraničních studií byly predikovány diagnostické metody využívající moderních technologií, které mají potenciál do budoucna nahradit ty stávající.

Problematika diagnostiky Alzheimerovy choroby je rozsáhlá a výběr nejefektivnější modalit je ovlivněn mnoha faktory. Výsledky této práce mohou sloužit nejen lékařům, ale také jako podklad v rozhodovacím procesu pro management poskytovatele či plátce zdravotní péče v ČR.

## Seznam použité literatury

- [1] RABOCH, Jiří, ZVOLSKÝ, Petr et al. *Psychiatrie*. 1. vydání. Praha: Galén, 2001.
- [2] ÚZIS: *Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů (10. revize)*; Dostupné z: <http://www.uzis.cz/cz/mkn/F00-F09.html>
- [3] MÁTL, Ondřej, Martina MÁTLOVÁ a Iva HOLMEROVÁ. *Zpráva o stavu demence 2016: Česká alzheimerovská společnost, o. p. s.* 2016. Dostupné také z: <http://www.alzheimer.cz/res/archive/004/000480.pdf?seek=1492589048>
- [4] SHEARDOVÁ K. *Mírná kognitivní porucha v praxi*. *Psychiatr pro Praxi* 2010; 11(2): 62–65.
- [5] RESSNER P, HORT J, REKTOROVÁ I, BARTOŠ A, RUSINA R, LÍNEK V, SHEARDOVÁ K. *Doporučené postupy pro diagnostiku Alzheimerovy nemoci a dalších onemocnění spojených s demencí*. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 71/104 (4): 494–501.
- [6] Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2015*. Dostupné na: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
- [7] HONZÁK F. *Mírná kognitivní porucha – Víme již více?* *Psychiatr. praxi* 2014; 15(1): 15–18.
- [8] *Types of dementia: Alzheimer's & Dementia*. *Alzheimer's Association* [online]. [cit. 2017-06-04]. Dostupné z: <http://www.alz.org/dementia/types-of-dementia.asp>
- [9] *EuroCoDe: European Collaboration on Dementia*. Alzheimer Europe, 2009. Dostupné také z: <http://www.alzheimer-europe.org/Research/European-Collaboration-on-Dementia>
- [10] *EURODEM*. Rotterdam: Erasmus Medical Centre, 2000.
- [11] ČSÚ. *Projekce obyvatelstva České republiky do roku 2100 (Projekce 2013)*. Dostupné na <https://www.czso.cz/csu/czso/projekce-obyvatelstva-ceske-republiky-do-roku-2100-n-fu4s64b8h4>
- [12] OECD (2015), “Dementia prevalence”, in *Health at a Glance 2015: OECD Indicators*, OECD Publishing, Paris. DOI: [http://dx.doi.org/10.1787/health\\_glance-2015-74-en](http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-74-en)

- [13] ÚZIS. 7.2.8 *Mortalita – Alzheimerova nemoc, demence a senilita (G30, F00–F07)*. Dostupné na <http://reporting.uzis.cz/bm/index.php?pg=statisticke-vystupy--mortalita--mortalita-dle-precin-umrti--mortalita-alzheimerova-nemoc-demence-a-senilita-g30-f00-f07&studie=0700&analyza=ii>
- [14] *Psychiatrická péče 2015*. ÚZIS ČR 2016. Dostupné na <http://www.uzis.cz/node/7576>
- [15] HOLMEROVÁ, Iva, Jakub HORT, Robert RUSINA, Anders WIMO a Michal ŠTEFFL. *Costs of dementia in the Czech Republic. The European Journal of Health Economics* [online]. , - [cit. 2017-05-31]. DOI: 10.1007/s10198-016-0842-x. ISSN 1618-7598.
- [16] *Overview of data availability relevant to Alzheimer's disease and other types of dementias*. EUROSTAT, dostupné na [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/alzheimer\\_data\\_dementia\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/alzheimer_data_dementia_en.pdf)
- [17] MÁTL, Ondřej, HOLMEROVÁ Ivana, MÁTLOVÁ Martina. *Zpráva o stavu demence 2014*. Praha: Česká alzheimerovská společnost, o.p.s., 2014.
- [18] BARTOS, Aleš. *Léčba Alzheimerovy choroby inhibitory acetylcholinesterázy. Causa Subita: Neurologie*. 8(3).
- [19] OECD. *Health at a Glance 2011: Long-term Care*. 2011. Dostupné na [http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major\\_chronic\\_diseases/docs/alzheimer\\_data\\_dementia\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/major_chronic_diseases/docs/alzheimer_data_dementia_en.pdf)
- [20] *Národní akční plán pro Alzheimerovu nemoc a další obdobná onemocnění na léta 2016-2019*. Ministerstvo zdravotnictví ČR [online]. [cit. 2017-05-31]. Dostupné z: na [http://www.mzcr.cz/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-alzheimerovu-nemoc-a--dalsi-obdobna-onemocneni-na-leta-2016-2019\\_12997\\_3216\\_1.html](http://www.mzcr.cz/dokumenty/narodni-akcni-plan-pro-alzheimerovu-nemoc-a--dalsi-obdobna-onemocneni-na-leta-2016-2019_12997_3216_1.html)
- [21] OECD (2015), *Addressing Dementia: The OECD Response*, OECD, Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <http://dx.doi.org/10.1787/9789264231726-en>
- [22] *Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2010*. Dostupné na: [https://www.alz.org/documents/national/World\\_Alzheimer\\_Report\\_2010.pdf](https://www.alz.org/documents/national/World_Alzheimer_Report_2010.pdf)
- [23] WHO: *Dementia: A public health priority* [online]. 2012. Dostupné z: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75263/1/9789241564458_eng.pdf)

[24] ADI: *Policy Brief for Heads of Government: The Global Impact of Dementia 2013–2050* Dostupné na:

<https://www.alz.co.uk/research/GlobalImpactDementia2013.pdf>

[25] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. *Neurology*. 1984;34:939–44.

[26] MCKHANN, Guy M., David S. KNOPMAN, Howard CHERTKOW, et al. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & Dementia* [online]. 2011, 7(3), 263-269 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. ISSN 15525260. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1552526011001014>

[27] DUBOIS, Bruno, Howard H FELDMAN, Claudia JACOVA, et al. *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria*. *The Lancet Neurology* [online]. 2014, 13(6), 614-629 [cit. 2018-05-06]. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0. ISSN 14744422. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442214700900>

[28] VYHNÁLEK M, Bartoš A, Dostál V, Franková V, Holmerová I, Laczó J, Línek V, Rektorová I, Ressler P, Rusina R, Sheardová K, Vališ M, Hort J. *Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? Výsledky průzkumu ve světle nových doporučení*. *Neurologie pro praxi*, 2011; 12(5): 352–358.

[29] HORT, J., A. BARTOS, T. PIRTTILÄ a P. SCHELTENS. *Use of cerebrospinal fluid biomarkers in diagnosis of dementia across Europe*. *European Journal of Neurology* [online]. 2010, 17(1), 90-96 [cit. 2017-05-30]. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02753.x. ISSN 13515101.

[30] MÁTL, Ondřej, HOLMEROVÁ Ivana, MÁTLOVÁ Martina. *Zpráva o stavu demence 2015*. Praha: Česká alzheimerovská společnost, o.p.s., 2015.

[31] BARTOS, Ales a Miloslava RAISOVA. *The Mini-Mental State Examination: Czech Norms and Cutoffs for Mild Dementia and Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's Disease*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* [online]. 2016-9-29, 42(1-2), 50-57 [cit. 2017-05-29]. DOI: 10.1159/000446426. ISSN 1420-8008.

[32] *MMSE: KRÁTKÉ KOGNITIVNÍ TESTY*. *AD Centrum* [online]. [cit. 2017-05-30]. Dostupné z: [http://www.nudz.cz/adcentrum/kratke\\_kognitivni\\_testy.html#mmse](http://www.nudz.cz/adcentrum/kratke_kognitivni_testy.html#mmse)



- [33] HORT, Jakub. *ČASNÁ STADIA DEMENCE – možnosti diagnostiky a léčby: Neurologie pro praxi*. 2015(6).
- [34] *TEST KRESLENÍ HODIN: KRÁTKÉ KOGNITIVNÍ TESTY*. AD Centrum [online]. [cit. 2017-05-30]. Dostupné z: [http://www.nudz.cz/adcentrum/velmi\\_kratke\\_zkousky.html#hodiny](http://www.nudz.cz/adcentrum/velmi_kratke_zkousky.html#hodiny)
- [35] AGRELL, B., & DEHLIN, O. (1998). *The clock-drawing test*. *Age and Ageing*, (27), 399-403. Dostupné z: <http://ageing.oxfordjournals.org/content/27/3/399.full.pdf>
- [36] *Test kreslení hodin: Alzheimer centrum* [online]. [cit. 2017-05-30]. Dostupné z: <http://www.alzheimercentrum.cz/alzheimerovo-onemocneni/testy-demence/>
- [37] BARTOŠ A., JANOUŠEK, PETROUŠOVÁ, HOHINOVÁ: *Tři časy Testu kreslení hodin hodnocené BaJa skórováním u časně Alzheimerovy nemoci*. *Cesk Slov Neurol N* 2016; 79/112(4): 406-412.
- [38] *ACE: KRÁTKÉ KOGNITIVNÍ TESTY*. AD Centrum [online]. [cit. 2017-05-30]. Dostupné z: [http://www.nudz.cz/adcentrum/kratke\\_kognitivni\\_testy.html#ace](http://www.nudz.cz/adcentrum/kratke_kognitivni_testy.html#ace)
- [39] MIOSHI E et al. *The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening*. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(11):1078-85.
- [40] BARTOŠ A, JIRÁK R. *Posuzovací škály a testy používané v gerontopsychiatrii*. In: Jirák R, Gerontopsychiatrie, Praha: Galén, 2013, s. 47-68. ISBN 978-80-7262-873-5.
- [41] RAISOVÁ, M.; KOPEČEK, M.; ŘÍPOVÁ, D.; BARTOŠ, A.: *Addenbrookský kognitivní test a jeho možnosti použití v lékařské praxi*. *Psychiatrie*, 2011, 15(3): 145-150.
- [42] BARTOŠ, A.; RAISOVÁ, M.; KOPEČEK, M.: *Novelizace české verze Addenbrookského kognitivního testu (ACE-CZ)*. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2011, 74(6): 681-684.
- [43] NEKULA, Josef a Jana CHMELOVÁ. *Základy zobrazování magnetickou rezonancí: principy a neurochirurgické aplikace*. Vyd. 1. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Zdravotně sociální fakulta, 2007, 67 s. ISBN 978-807-3683-351.

- [44] MRZÍLKOVÁ J, KOUTELA A, KUTOVÁ M, PATZELT M, IBRAHIM I, AL-KAYSSI D, BARTOŠ A, ŘÍPOVÁ D, ČERMÁKOVÁ P, ZACH P. *Hippocampal spatial position evaluation on MRI for research and clinical practice*. PLoS ONE 9(12): e115174. doi:10.1371/journal.pone.0115174.
- [45] NAVRÁTIL, Leoš a Jozef ROSINA, et al. *Medicínská biofyzika*. 1. vydání. Praha : Grada, 2005. 524 s. s. 435. ISBN 80-247-1152-4.
- [46] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, et al. *Nukleární medicína*. 1. vydání. vydavatel, 2007. 185 s. s. 49-53. ISBN 978-80-903584-9-2.
- [47] PÍCHOVÁ R, BARTOŠ A, TROJANOVÁ H, LANG O, ŘÍPOVÁ D. *Význam SPECT mozku u kognitivních poruch – porovnání klinické diagnózy a perfúzní scintigrafie mozku*. Praktická radiologie, 2011; (2): 4–7.
- [48] *Vizamyl™ Flutemetamol F 18 Injection: HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION*. GE Healthcare, 2017.
- [49] KOUDELKOVÁ, Martina. *Praktické zkušenosti s laboratorní diagnostikou Alzheimerovy nemoci pomocí tau proteinu, fosfo-tau proteinu a beta amyloidu v likvoru*. *Neurol. pro praxi*. 2009(10(5), 290–293.
- [50] DUBOIS, B., S. EPELBAUM, A. SANTOS, F. DI STEFANO, A. JULIAN, A. MICHON, M. SARAZIN a H. HAMPEL. *Alzheimer disease: From biomarkers to diagnosis*. *Revue Neurologique* [online]. 2013, **169**(10), 744-751 [cit. 2017-12-04]. DOI: 10.1016/j.neurol.2013.07.016. ISSN 00353787. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378713008758>
- [51] JORDAN, Lucy, *Navigating dementia*. *Antenna, UCL Psychology and Language Sciences* [online]. London: UCL, 2017 [cit. 2017-05-24]. Dostupné z: <https://medium.com/ucl-antenna/navigating-dementia-65a233d43bb8>
- [52] MORGAN, Jules. *Gaming for dementia research: a quest to save the brain*. *The Lancet Neurology* [online]. 2016, [cit. 2017-05-24]. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30123-5. ISSN 14744422. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442216301235>
- [53] TITCOMB, James. *Playing this smartphone game can help fight dementia*. London: The Telegraph, 2016. Dostupné také z: <http://www.telegraph.co.uk/technology/2016/05/04/playing-this-smartphone-game-can-help-fight-dementia/>

- [54] *Sea Hero Quest: Why play Sea Hero Quest* [online]. [cit. 2017-05-24]. Dostupné z: <http://www.seaheroquest.com/cs/why-play-sea-hero>
- [55] BRISBOURNE, Robin. *How can a virtual reality game improve the diagnosis of dementia?. Dementia Blog*[online]. 27.8.2017 [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <https://www.dementiablog.org/how-can-a-virtual-reality-game-improve-the-diagnosis-of-dementia/>.
- [56] LERCHE, Olivia. *How sea monster game could help diagnose early dementia..* [online]. Express, 2016 [cit. 2017-05-25]. Dostupné z: <http://www.express.co.uk/life-style/health/666661/mobile-game-could-help-diagnose-early-dementia>
- [57] *Mobile game Sea Hero Quest 'helps dementia research'*. London: BBC News, 2016. Dostupné také z: <http://www.bbc.com/news/technology-36203674>
- [58] HORNBERGER, M., H.J. SPIERS a C. HOLSCHER. *Global determinants of navigation ability*. 2017. DOI: 10.1101/188870.
- [59] LIU, Chia-Chen, Takahisa KANEKIYO, Huaxi XU a Guojun BU. *Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. Nature Reviews Neurology* [online]. 2013, **9**(2), 106-118 [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1038/nrneurol.2012.263. ISSN 1759-4758. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.263>.
- [60] LANOISELÉE, Hélène-Marie, Gaël NICOLAS, David WALLON, et al. APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLOS Medicine*[online]. 2017, **14**(3), e1002270- [cit. 2018-05-08]. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002270. ISSN 1549-1676. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002270>
- [61] BAGYINSZKY, Eva. The genetics of Alzheimer's disease. *Clin Interv Aging*. 2014(9), 535–551.. DOI: 10.2147/CIA.S51571.
- [62] *Analyses of speech for early diagnosis of Parkinson's disease*. SAMI (Signal, Analysis, Modeling, and Interpretation) [online]. FEL ČVUT, 2017 [cit. 2018-05-08]. Dostupné z: <http://sami.fel.cvut.cz/publication.htm>
- [63] FINK, Arlene. *Conducting research literature reviews: from the internet to paper*. 4th ed. Los Angeles: Sage, c2014, xv, 257 s. ISBN 9781452259499. VĚD-210.

- [64] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097
- [65] SAATY, T.L., 1980. "The Analytic Hierarchy Process." McGraw-Hill, New York.
- [66] ŠUBRT, Tomáš. *Ekonomické-matematické metody*. 1. vyd. Plzeň: Vydavatelství a nakladatelství Aleš Čeněk, 2011. ISBN 978-80-7380-345-2
- [67] LIBERATORE, Matthew J. and Robert L. NYDICK. The analytic hierarchy process in medical and health care decision making: A literature review. *European Journal of Operational Research* [online]. 2008, vol. 189, no. 1, pp. 194–207. ISSN03772217. Dostupné z: doi:10.1016/j.ejor.2007.05.001
- [68] IVLEV, Ilya, Peter KNEPPO and Miroslav BARTAK. *Multicriteria Decision Analysis: a Multifaceted Approach to Medical Equipment Management*. Technological and Economic Development of Economy. 2014. In Press.
- [69] FIALA, Petr; JABLONSKÝ, Josef; MAŇAS, Miroslav. *Vícekritériální rozhodování*. Praha: VŠE, 1994. ISBN 80-7079-748-7.
- [70] KŘUPKA, Jiří. Rozhodovací procesy. KAŠPAROVÁ, Miloslava a MÁCHOVÁ. ÚSTAV SYSTÉMOVÁHO INŽENÝRSTVÍ A INFORMATIKY, Fakulta ekonomicko-správní, Univerzita Pardubice. *Rozhodovací procesy* [online]. Pardubice [cit. 2018-03-20]. Dostupné z: <http://www.rozhodovacicprocesy.cz/>
- [71] GOODMAN, Clifford S. *HTA 101: Introduction to health technology assessment*, The Lewin Group, Virginia, USA, 2004.
- [72] GOLD, Marthe R. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996. ISBN 978-0195108248.
- [73] *Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity*. 2. Praha: STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV, 2017.
- [74] EICHLER, Hans-Georg, Sheldon X. KONG, William C. GERTH, Panagiotis MAVROS a Bengt JÖNSSON. *Use of Cost-Effectiveness Analysis in Health-Care Resource Allocation Decision-Making: How Are Cost-Effectiveness Thresholds Expected to Emerge? Value in Health*[online]. 2004, 7(5), 518-528 [cit. 2017-11-29]. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2004.75003.x. ISSN 10983015. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301510602161>

[75] MINOSHIMA, Satoshi a Alexander E. DRZEZGA. *SNMMI Procedure Standard-EANM Practice Guideline for Amyloid PET*. 2016.

[76] KAPUCU, Özlem L., Flavio NOBILI, Andrea VARRONE, et al. *EANM procedure guideline for brain perfusion SPECT using 99mTc-labelled radiopharmaceuticals, version 2*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* [online]. 2009, **36**(12), 2093-2102 [cit. 2018-04-24]. DOI: 10.1007/s00259-009-1266-y. ISSN 1619-7070. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00259-009-1266-y>

[77] ŠIMUNDIĆ, Ana-Maria. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. *EJIFCC*. 2009 Jan; 19(4):. , 203–211.

[78] PALMQVIST, Sebastian, Henrik ZETTERBERG, Kaj BLENNOW, et al. *Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid  $\beta$ -Amyloid 42*. *JAMA Neurology* [online]. 2014, 71(10), 1282- [cit. 2018-05-15]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1358. ISSN 2168-6149. Dostupné z: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaneurol.2014.1358>

[79] BOUTOLEAU-BRETONNIÈRE, Claire. *Value of Neuropsychological Testing, Imaging, and CSF Biomarkers for the Differential Diagnosis and Prognosis of Clinically Ambiguous Dementia*. *Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 28, no. 2, pp. 323-336. 2012. DOI: 10.3233/JAD-2011-110761.

[80] RIVA, Valentina, Elisabetta GALLONI, Michela MARCON, Laura DIONISIO, Cristina DELUCA, Lucia MELIGRANA, Andrea BOLNER a Francesco PERINI. *Analysis of Combined CSF Biomarkers in AD Diagnosis*. *Clinical Laboratory* [online]. 2014, **60**(04/2014), - [cit. 2018-05-15]. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2013.130440. ISSN 1433-6510. Dostupné z: <http://www.clin-lab-publications.com/article/1469>

[81] YANG, Xianfeng, Ming Zhen TAN, Anqi QIU a Yong FAN. *CSF and Brain Structural Imaging Markers of the Alzheimer's Pathological Cascade*. *PLoS ONE* [online]. 2012, 7(12), e47406- [cit. 2018-05-15]. DOI: 10.1371/journal.pone.0047406. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0047406>

## Seznam obrázků

Obrázek 1.1: Graf incidence demence vyspělých a méně vyspělých států [6].	19
Obrázek 1.2: Graf nejčastěji předepisovaných diagnostických modalit ACH v ordinacích lékařů [28].	23
Obrázek 1.3: Test kreslení hodin zleva: bezchybné provedení; lehká prostorová chyba ciferníku (čísllice mimo vnitřní okraj kruhu); střední stupeň dezorganizace (absence ručiček); těžký stupeň dezorganizace [36].	25
Obrázek 1.4: Negativní a pozitivní axiální řez flutemetamol PET/CT [48].	29
Obrázek 2.1: Heat mapa zaznamenaného pohybu po mapě [51].	33
Obrázek 2.2: Graf poklesu navigačních schopností dle věku v ČR [58].	34
Obrázek 3.1: Obecný PRISMA flow diagram [64].	37
Obrázek 3.2: Obecná třístupňová hierarchická struktura AHP [66].	38
Obrázek 3.3: Příklad Saatyho matice [zdroj vlastní].	39
Obrázek 4.1: PRISMA flow diagram [zdroj vlastní].	47
Obrázek 4.2: Boxplot graf průměrného věku pacientů dle diagnostické metody [zdroj vlastní].	48
Obrázek 4.3: Boxplot graf průměrně získaných bodů v MMSE dle diagnostické metody [zdroj vlastní].	49
Obrázek 4.4: Boxplot graf průměrné senzitivity diagnostických testů [zdroj vlastní].	50
Obrázek 4.5: Boxplot graf průměrné specificity diagnostických testů [zdroj vlastní].	52
Obrázek 4.6: ROC křivka CBAS studie [zdroj vlastní].	60
Obrázek 4.7: Tří stupňová hierarchická struktura AHP [zdroj vlastní].	62
Obrázek 4.8: Graf nákladů na jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení [zdroj vlastní].	71
Obrázek 4.9: Porovnání nákladů z pohledu plátce a poskytovatele zdravotní péče [zdroj vlastní].	73

## Seznam tabulek

Tabulka 1.1: Prevalence incidence demence v ČR [3, 11].	16
Tabulka 1.2: Incidence demence v populaci ČR [3].	16
Tabulka 1.3: Prevalence demence ve světě u populace nad 60 let [6].	20
Tabulka 1.4: Celosvětové náklady na léčbu demence [6].	20
Tabulka 1.5: Bodová škála MMSE [31].	24
Tabulka 2.1: Rozložení alel ApoE genu v populaci [59].	35
Tabulka 3.1: Způsob přiřazování preferencí – bodů kritériím [65].	39
Tabulka 3.2: Random indexy pro $n < 10$ [65].	41
Tabulka 4.1: Průměrný věk pacientů dle diagnostické metody [zdroj vlastní].	48
Tabulka 4.2: Průměrný získaný počet bodů MMSE dle diagnostické metody [zdroj vlastní].	49
Tabulka 4.3: Průměrná senzitivita diagnostických testů [zdroj vlastní].	50
Tabulka 4.4: Průměrná specificita diagnostických testů [zdroj vlastní].	51
Tabulka 4.5: Hodnoty efektivních dávek dle diagnostické modality [zdroj vlastní].	53
Tabulka 4.6: Délka hospitalizace dle vyšetření [zdroj vlastní].	54
Tabulka 4.7: Délka vyšetření dle modality [zdroj vlastní].	55
Tabulka 4.8: 2x2 kontingenční tabulka možných výsledků testu [zdroj vlastní].	57
Tabulka 4.9: Vztah AUC a diagnostické přesnosti testu [61].	61
Tabulka 4.10: Váhy variant dle kritérií a váhy kritérií [zdroj vlastní].	62
Tabulka 4.11: Výsledné hodnocení variant pomocí metody AHP [zdroj vlastní].	63
Tabulka 4.12: Technické parametry a váhy kritérií [zdroj vlastní].	64
Tabulka 4.13: Vzdálenosti od bazální a ideální varianty [zdroj vlastní].	64
Tabulka 4.14: Výsledné hodnocení variant pomocí metodou TOPSIS [zdroj vlastní].	64
Tabulka 4.15: Náklady na pořízení PET/CT [zdroj vlastní].	66
Tabulka 4.16: Náklady na pořízení SPECT [zdroj vlastní].	67
Tabulka 4.17: Náklady na CSF biomarkery [zdroj vlastní].	67
Tabulka 4.18: Pořizovací náklady jednotlivých modalit na jedno vyšetření [zdroj vlastní].	67
Tabulka 4.19: Roční průměrné servisní náklady [zdroj vlastní].	68

Tabulka 4.20: Roční průměrné režijní náklady [zdroj vlastní].	68
Tabulka 4.21: Personální náklady na vyšetření PET/CT [zdroj vlastní].	69
Tabulka 4.22: Personální náklady na vyšetření SPECT [zdroj vlastní].	69
Tabulka 4.23: Personální náklady na vyšetření CSF biomarkerů [zdroj vlastní].	70
Tabulka 4.24: Materiálové náklady na jednoho pacienta [zdroj vlastní].	70
Tabulka 4.25: Náklady na jednoho pacienta z pohledu zdravotnického zařízení [zdroj vlastní].	71
Tabulka 4.26: Vykazované výkony u flutemetamol PET/CT [zdroj vlastní].	72
Tabulka 4.27: Vykazované výkony u biomarkerů CSF [zdroj vlastní].	72
Tabulka 4.28: Vykazované výkony u SPECT [zdroj vlastní].	73
Tabulka 4.29: Porovnání nákladů z pohledu plátce a poskytovatele zdravotní péče [zdroj vlastní].	73
Tabulka 4.30: Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu poskytovatele ZP [zdroj vlastní].	74
Tabulka 4.31: Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu plátce ZP [zdroj vlastní].	74
Tabulka 4.32: Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu poskytovatele ZP [zdroj vlastní].	75
Tabulka 4.33: Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu plátce ZP [zdroj vlastní].	75
Tabulka 4.34: Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu poskytovatele ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].	76
Tabulka 4.35: Analýza nákladové efektivity (C/E) z pohledu plátce ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].	76
Tabulka 4.36: Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu poskytovatele ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].	77
Tabulka 4.37: Analýza nákladové efektivity (E/C) z pohledu plátce ZP po změně nejvyšší nákladové položky [zdroj vlastní].	77

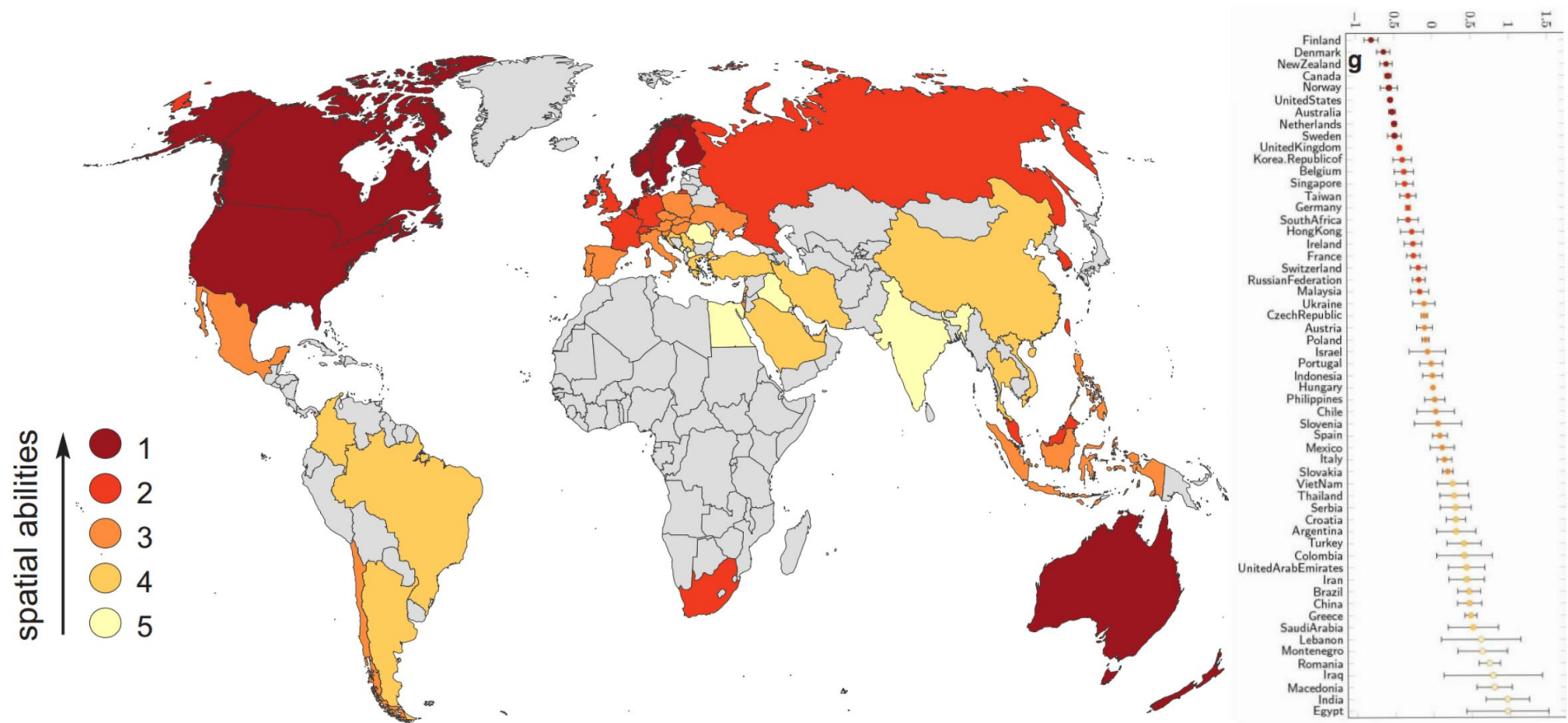


## Seznam příloh

Příloha 1: Mapa světa s rozložením prostorové navigace zdravé populace jednotlivých zemí [58].	98
Příloha 2: Studie zařazené do systematické rešerše literatury.	99
Příloha 3: Expertní matice porovnání kritérií.	102
Příloha 4: Metoda AHP – porovnání alternativ vzhledem ke kritériím.	106
Příloha 5: Metoda TOPSIS.	112
Příloha 6: Nákladová analýza.	114
Příloha 7: Obsah přiloženého CD.	119

# Přílohy

Příloha 1: Mapa světa s rozložením prostorové navigace zdravé populace jednotlivých zemí [58].



**Příloha 2: Studie zařazené do systematické rešerše literatury.**

Tabulka č. 1: Charakteristika studií zaměřených na flutemetamol PET/CT.

<b>Autor</b>	<b>Rok</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Průměrný věk</b>	<b>Pohlaví M/Ž</b>	<b>MMSE</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>
Duara et al.	2013	27	69,6	12/15	23,3	92,6 %	93,3 %
Morris et al.	2015	207	-	-	-	95 %	87 %
Vandenberghe et al.	2010	42	69,6	19/23	23,3	92,6 %	96 %
Nelissen et al.	2009	8	68,6	6/2	23,1	75 %	87,5 %
Salloway et al.	2017	106	80,8	48/58	-	91,9 %	87,5 %
Palmqvist et al.	2015	366	72,875	160/206	27,95	73,5 %	87,5 %
Pannee et al.	2016	100	-	51/49	-	82 %	81 %
Hatashita et al.	2014	77	-	-	-	97,2 %	85,3 %
Rinne et al.	2012	52	-	-	-	93 %	100 %
CBAS, Hort et al.	2018	36	69,7	16/20	25,65	92 %	81,8 %

Tabulka č. 2: Charakteristika studií zaměřených na HMPAO SPECT.

<b>Autor</b>	<b>Rok</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Průměrný věk</b>	<b>Pohlaví M/Ž</b>	<b>MMSE</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>
Andriuta et al.	2017	120	-	-	-	69 %	64 %
Bloudek et al.	2011	-	-	-	-	80 %	85 %
Quaranta et al.	2018	42	69,64	20/22	25,6	87 %	63 %
Nobili et al.	2009	74	-	-	-	69 %	75 %
O'Brian et al.	2014	98	-	-	-	71 %	70 %
Yeo et al.	2013	-	72,3	-	27,4	75,1 %	78,5 %
Rollin-Sillaire et al.	2012	48	63,4	-	23,8	57 %	92 %
Habert et al.	2011	83	-	-	-	82 %	90 %
Van Heertum et al.	2010	127	-	-	-	41,9 %	82,3 %

Tabulka č. 3: Charakteristika studií zaměřených na specifické biomarkery mozkomíšního moku.

<b>Autor</b>	<b>Rok</b>	<b>Počet pacientů</b>	<b>Průměrný věk</b>	<b>Pohlaví M/Ž</b>	<b>MMSE</b>	<b>Senzitivita</b>	<b>Specificita</b>
Bloudek et al.	2011	-	-	-	-	80,7 %	85 %
Palmqvist et al.	2015	-	72,875	-	27,95	87,3 %	83,7 %
Li et al.	2015	157	-	-	-	92 %	92 %
Zwan et al.	2016	433	-	-	-	87 %	80 %
Boutoleau-Bretonnière et al.	2012	60	-	-	-	100 %	71 %
Ritchie et al.	2017	-	-	-	-	76,5 %	61,3 %
Seeburger et al.	2014	227	-	-	-	89 %	89 %
Rubi et al.	2018	120	-	-	-	91 %	93 %
Rumeileh et al.	2017	230	66,2	-	23,9	82,8 %	79 %
Mazzeo et al.	2016	96	-	-	-	86 %	96 %
Forlenza et al.	2015	184	-	-	-	82,7 %	62 %
Haris et al.	2015	61	-	-	-	79 %	72 %
Chu et al.	2015	36	-	-	-	94,1 %	90 %
De Riva et al.	2014	102	-	-	-	84 %	52 %
Xianfeng et al.	2012	218	74	134/84	22,9	80 %	44 %
Buchhave et al.	2012	137	-	-	-	94 %	82 %
Brys et al.	2009	27	-	-	-	64,7 %	84,7 %

### Příloha 3: Expertní matice porovnání kritérií.

Tabulka č. 1: Saatyho matice porovnání kritérií – expert č. 1.

Expert č. 1	Senzitivita	Specifická	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření
Senzitivita	1	1	7	5	9
Specifická	1	1	7	5	9
Hospitalizace	1/7	1/7	1	1/5	3
Ozáření	1/5	1/5	5	1	3
Doba vyšetření	1/9	1/9	1/3	1/3	1

Tabulka č. 2: Normalizovaná matice kritérií a konzistence matice – expert č. 1.

Expert č. 1	Senzitivita	Specifická	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření	Suma	Průměr	Konzistence
Senzitivita	0,41	0,41	0,34	0,43	0,36	1,95	0,390559	5,47
Specifická	0,41	0,41	0,34	0,43	0,36	1,95	0,390559	5,47
Hospitalizace	0,06	0,06	0,05	0,02	0,12	0,30	0,0605902	4,99
Ozáření	0,08	0,08	0,25	0,09	0,12	0,62	0,1231216	5,59
Doba vyšetření	0,05	0,05	0,02	0,03	0,04	0,18	0,0351703	5,21
SUMA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	5,00	1,00	
							CI	0,086503
							RI	1,12
							CR	7,72 %

Tabulka č. 3: Saatyho matice porovnání kritérií – expert č. 2.

Expert č. 2	Senzitivita	Specificita	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření
Senzitivita	1	3	3	5	9
Specificita	1	1	1	3	5
Hospitalizace	1/3	1	1	1	5
Ozáření	1/5	1/3	1	1	5
Doba vyšetření	1/9	1/5	1/5	1/5	1

Tabulka č. 4: Normalizovaná matice kritérií a konzistence matice – expert č. 2.

Expert č. 2	Senzitivita	Specificita	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření	Suma	Průměr	Konzistence
Senzitivita	0,51	0,54	0,48	0,49	0,36	2,38	0,4763707	5,28
Specificita	0,17	0,18	0,16	0,29	0,20	1,00	0,200934	5,37
Hospitalizace	0,17	0,18	0,16	0,10	0,20	0,81	0,1617184	5,13
Ozáření	0,10	0,06	0,16	0,10	0,20	0,62	0,1241388	5,09
Doba vyšetření	0,06	0,04	0,03	0,02	0,04	0,18	0,0368381	5,08
SUMA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	5,00	1,00	
							CI	0,047607
							RI	1,12
							CR	4,25 %

Tabulka č. 5: Saatyho matice porovnání kritérií – expert č. 3.

Expert č. 3	Senzitivita	Specificita	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření
Senzitivita	1	1/3	5	9	7
Specificita	3	1	9	9	7
Hospitalizace	1/5	1/9	1	1/3	1/3
Ozáření	1/9	1/9	3	1	1
Doba vyšetření	1/7	1/7	3	1	1

Tabulka č. 6: Normalizovaná matice kritérií a konzistence matice – expert č. 3.

Expert č. 3	Senzitivita	Specificita	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření	Suma	Průměr	Konzistence
Senzitivita	0,22	0,20	0,24	0,44	0,43	1,53	0,306014	5,91
Specificita	0,67	0,59	0,43	0,44	0,43	2,56	0,5124215	5,69
Hospitalizace	0,04	0,07	0,05	0,02	0,02	0,19	0,038949	5,25
Ozáření	0,02	0,07	0,14	0,05	0,06	0,34	0,0687258	5,10
Doba vyšetření	0,03	0,08	0,14	0,05	0,06	0,37	0,0738896	5,09
SUMA	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	5,00	1,00	
							CI	0,102209
							RI	1,12
							CR	9,13 %



Tabulka č. 7: Saatyho matice porovnání kritérií – expert č. 4.

Expert č. 4	Senzitivita	Specificita	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření
Senzitivita	1	3	7	7	9
Specificita	1/3	1	3	7	9
Hospitalizace	1/7	1/3	1	3	7
Ozáření	1/7	1/7	1/3	1	3
Doba vyšetření	1/9	1/9	1/7	1/3	1

Tabulka č. 8: Normalizovaná matice kritérií a konzistence matice – expert č. 4.

Expert č. 4	Senzitivita	Specificita	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření	Suma	Průměr	Konzistence
Senzitivita	0,58	0,67	0,61	0,38	0,31	2,55	0,510732	5,68
Specificita	0,19	0,22	0,26	0,38	0,31	1,37	0,2741506	5,53
Hospitalizace	0,08	0,04	0,09	0,16	0,24	0,62	0,123925	5,23
Ozáření	0,08	0,03	0,03	0,05	0,10	0,30	0,0603365	5,08
Doba vyšetření	0,06	0,02	0,01	0,02	0,03	0,15	0,0308559	5,05
SUMA	0,58	0,67	0,61	0,38	0,31	5,00	1,00	
							CI	0,0787
							RI	1,12
							CR	7,03 %

**Příloha 4: Metoda AHP – porovnání alternativ vzhledem ke kritériím.**

Tabulka č. 1: Porovnávací Saatyho matice alternativ vzhledem k senzitivitě.

Senzitivita	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF biomarkery	Geometrický průměr	Relativní hodnocení	Váhy
flutemetamol PET/CT	1	7	3,5	2,9	67,41 %	0,6741
HMPAO SPECT	0,14	1	0,22	0,32	7,35 %	0,0735
CSF	0,29	4,5	1	1,09	25,24 %	0,2524
SUMA	1,43	12,50	4,72	4,31	100 %	1

Tabulka č. 2: Normalizovaná matice alternativ vzhledem k senzitivitě a konzistence matice.

Senzitivita	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF	Geom. průměr	Suma	Průměr	Konzistence
flutemetamol PET/CT	0,70	0,56	0,74	0,66	2,00	0,667	3,14
HMPAO SPECT	0,10	0,08	0,05	0,07	0,23	0,076	3,01
CSF	0,20	0,36	0,21	0,25	0,77	0,257	3,06
SUMA	1,00	1,00	1,00	0,98	3,00	1	
						CI	0,0372
						RI	0,58
						CR	6,41 %

Tabulka č. 3: Porovnávací Saatyho matice alternativ vzhledem ke specifitě.

Specifita	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF biomarkery	Geometrický průměr	Relativní hodnocení	Váhy
flutemetamol PET/CT	1	7	3,5	2,9	67,41 %	0,6741
HMPAO SPECT	0,14	1	0,22	0,32	7,35 %	0,0735
CSF	0,29	4,5	1	1,09	25,24 %	0,2524
SUMA	1,43	12,50	4,72	4,31	100 %	1

Tabulka č. 4: Normalizovaná matice alternativ vzhledem ke specifitě a konzistence matice.

Specifita	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF	Geom. průměr	Suma	Průměr	Konzistence
flutemetamol PET/CT	0,70	0,56	0,74	0,66	2,00	0,667	3,14
HMPAO SPECT	0,10	0,08	0,05	0,07	0,23	0,076	3,01
CSF	0,20	0,36	0,21	0,25	0,77	0,257	3,06
SUMA	1,00	1,00	1,00	0,98	3,00	1	
						CI	0,0372
						RI	0,58
						CR	6,41 %

Tabulka č. 5: Porovnávací Saatyho matice alternativ vzhledem k hospitalizaci.

Hospitalizace	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF biomarkery	Geometrický průměr	Relativní hodnocení	Váhy
flutemetamol PET/CT	1	1	9	2,08	47,37 %	0,4737
HMPAO SPECT	1	1	9	2,08	47,37 %	0,4737
CSF	0,11	0,11	1	0,23	5,26 %	0,0526
SUMA	2,11	2,11	19	4,39	100 %	1

Tabulka č. 6: Normalizovaná matice alternativ vzhledem k hospitalizaci a konzistence matice.

Hospitalizace	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF	Geom. průměr	Suma	Průměr	Konzistence
flutemetamol PET/CT	0,7	0,08	1,91	0,47	2,69	0,895	3
HMPAO SPECT	0,7	0,08	1,91	0,47	2,69	0,895	3
CSF	0,08	0,01	0,21	0,05	0,3	0,099	3
SUMA	1,48	0,17	4,02	1	5,67	1,89	
						CI	0
						RI	0,58
						CR	0 %

Tabulka č. 7: Porovnávací Saatyho matice alternativ vzhledem k ozáření.

Ozáření	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF biomarkery	Geometrický průměr	Relativní hodnocení	Váhy
flutemetamol PET/CT	1	1	0,11	0,48	9,09 %	0,0909
HMPAO SPECT	1	1	0,11	0,48	9,09 %	0,0909
CSF	9	9	1	4,33	81,82 %	0,8182
SUMA	11	11	1,22	5,29	100 %	1

Tabulka č. 8: Normalizovaná matice alternativ vzhledem k ozáření a konzistence matice.

Ozáření	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF	Geom. průměr	Suma	Průměr	Konzistence
flutemetamol PET/CT	0,7	0,08	0,02	0,11	0,8	0,268	3
HMPAO SPECT	0,7	0,08	0,02	0,11	0,8	0,268	3
CSF	6,3	0,72	0,21	0,99	7,23	2,411	3
SUMA	7,7	0,88	0,26	1,21	8,84	2,946	
						CI	0
						RI	0,58
						CR	0 %

Tabulka č. 9: Porovnávací Saatyho matice alternativ vzhledem k délce vyšetření.

Délka vyšetření	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF biomarkery	Geometrický průměr	Relativní hodnocení	Váhy
flutemetamol PET/CT	1	1	9	2,08	47,37 %	0,4737
HMPAO SPECT	1	1	9	2,08	47,37 %	0,4737
CSF	0,11	0,11	1	0,23	5,26 %	0,0526
SUMA	2,11	2,11	19	4,39	100 %	1

Tabulka č. 10: Normalizovaná matice alternativ vzhledem k délce vyšetření a konzistence matice.

Délka vyšetření	flutemetamol PET/CT	HMPAO SPECT	CSF	Geom. průměr	Suma	Průměr	Konzistence
flutemetamol PET/CT	0,7	0,08	1,91	0,47	2,69	0,895	3
HMPAO SPECT	0,7	0,08	1,91	0,47	2,69	0,895	3
CSF	0,08	0,01	0,21	0,05	0,3	0,099	3
SUMA	1,48	0,17	4,02	1	5,67	1,89	
						CI	0
						RI	0,58
						CR	0 %

Tabulka č. 11: Výsledková tabulka metody AHP.

Kritéria	Váhy kritérií	relativní hodnocení	celkové hodnocení	Váhy kritérií	relativní hodnocení	celkové hodnocení	Váhy kritérií	relativní hodnocení	celkové hodnocení
<b>Modalita</b>	<b>flutemetamol PET/CT</b>			<b>HMPAO SPECT</b>			<b>CSF</b>		
<b>Senzitivita</b>	23,33	0,67	15,72950255	23,33	0,07	1,714836723	23,33	0,25	5,888994
<b>Specifická</b>	20,67	0,67	13,93184511	20,67	0,07	1,518855383	20,67	0,25	5,215966
<b>Hospitalizace</b>	6,53	0,47	3,095488722	6,53	0,47	3,095488722	6,53	0,05	0,343943
<b>Ozáření</b>	6,69	0,09	0,608513709	6,69	0,09	0,608513709	6,69	0,82	5,476623
<b>Doba vyšetření</b>	2,65	0,47	1,253383459	2,65	0,47	1,253383459	2,65	0,05	0,139265
<b>EFEKT</b>			34,61873355			8,191077996			17,06479
<b>%</b>			57,82 %			13,68 %			28,5 %

## Příloha 5: Metoda TOPSIS.

Tabulka č. 1: Počáteční rozhodovací matice.

	<b>Senzitivita</b>	<b>Specifická</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Doba vyšetření</b>
<b>PET/CT</b>	88,48	88,69	0	6,02	150
<b>SPECT</b>	70,23	77,75	0	6,61	150
<b>CSF</b>	85,34	77,45	24	0	30
<b>Povaha</b>	MAX	MAX	MIN	MIN	MIN
<b>Normalizované váhy kritérií</b>	0,39	0,345	0,109	0,112	0,044
<b>Váhy kritérií</b>	23,33	20,67	6,53	6,69	2,65

Tabulka č. 2: Normalizovaná rozhodovací matice.

	<b>Senzitivita</b>	<b>Specifická</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Doba vyšetření</b>
<b>PET/CT</b>	0,6249629	0,6285570	0	0,6733406	0,7001400
<b>SPECT</b>	0,4960572	0,5510239	0	0,7393324	0,7001400
<b>CSF</b>	0,6027841	0,5488978	1	0	0,1400280

Tabulka č. 3: Vážená normalizovaná rozhodovací matice.

	<b>Senzitivita</b>	<b>Specifická</b>	<b>Hospitalizace</b>	<b>Ozáření</b>	<b>Doba vyšetření</b>
<b>PET/CT</b>	0,24353406	0,21700808	0	0,07524050	0,03099000
<b>SPECT</b>	0,19330241	0,19023992	0	0,08261457	0,03099000
<b>CSF</b>	0,23489146	0,18950587	0,10906965	0	0,00619800



Tabulka č. 4: Vzdálenost od bazální varianty.

Vzdálenost od D	Senzitivita	Specifická	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření	D-
<b>PET/CT</b>	0,00252322	0,00075637	0,01189619	0,00005438	0	0,12341052
<b>SPECT</b>	0	0,00000054	0,01189619	0	0	0,10907212
<b>CSF</b>	0,00172965	0	0	0,00682517	0,00061464	0,09575729

Tabulka č. 5: Vzdálenost od ideální varianty.

Vzdálenost od H	Senzitivita	Specifická	Hospitalizace	Ozáření	Doba vyšetření	D+
<b>PET/CT</b>	0	0	0	0,00566113	0,00061464	0,07921979
<b>SPECT</b>	0,00252322	0,00071653	0	0,00682517	0,00061464	0,10334197
<b>CSF</b>	0,00007469	0,00075637	0,01189619	0	0	0,11281513

Tabulka č. 6: Výsledková tabulka metody TOPSIS.

Modalita	Preference variant	Procentuální vyjádření	Pořadí
<b>PET/CT</b>	0,609 (38,51 %)	100 %	1.
<b>CSF</b>	0,513 (29,03 %)	84,31 %	3.
<b>SPECT</b>	0,459 (32,47 %)	75,38 %	2.

**Příloha 6: Nákladová analýza.**

Tabulka č. 1: Roční servisní náklady na PET/CT.

<b>Rok</b>	<b>Zařízení</b>	<b>Cena s DPH (Kč)</b>	<b>% pořizovací ceny</b>
2015	Nemocnice Jihlava	2 904 000	5,06
2015	KNTB Zlín	3 630 000	5,7
2015	Nemocnice České Budějovice	3 421 190,3	5
2015	Masarykova nemocnice Ústí n. Labem	3 531 250,69	5
2016	Nemocnice Na Homolce	3 428 333,33	6,07
2016	Fakultní nemocnice Olomouc	2 540 823,15	5

Tabulka č. 2: Roční servisní náklady na SPECT.

<b>Rok</b>	<b>Zařízení</b>	<b>Cena s DPH (Kč)</b>	<b>% pořizovací ceny</b>
2014	Nemocnice Kyjov	1 145 000	8,44
2014	Uherskohradišťská nemocnice	1 210 000	8,93
2015	Nemocnice Znojmo	1 036 376	6,04
2015	Krajská nemocnice Liberec	1 004 700	6,67
2017	Fakultní nemocnice Brno	1 040 600	8

Tabulka č. 3: Roční servisní náklady na CSF.

<b>Rok</b>	<b>Zařízení</b>	<b>Výrobce</b>	<b>% pořizovací ceny</b>
<b>ELISA reader</b>			
2016	FNM	Innotest	10
<b>Chladicí box</b>			
2015	FNM	-	10
2017	FNM	-	10

Tabulka č. 4: Roční režijní náklady na PET/CT.

Rok	Zařízení	Cena s DPH (Kč)	% pořizovací ceny
2015	Nemocnice Jihlava	11 470 800	20
2015	KNTB Zlín	12 734 800	20
2015	Nemocnice České Budějovice	13 684 761	20
2015	Masarykova nemocnice Ústí n. Labem	14 125 002	20
2016	Nemocnice Na Homolce	11 298 980	20
2016	Fakultní nemocnice Olomouc	10 163 292	20

Tabulka č. 5: Roční režijní náklady na SPECT.

Rok	Zařízení	Cena s DPH (Kč)	% pořizovací ceny
2014	Nemocnice Kyjov	4 068 000	30
2014	Uherskohradišťská nemocnice	4 065 600	30
2015	Nemocnice Znojmo	5 144 436	30
2015	Krajská nemocnice Liberec	4 521 150	30
2017	Fakultní nemocnice Brno	3 902 250	30

Tabulka č. 6: Roční režijní náklady na CSF.

Rok	Zařízení	Výrobce	% pořizovací ceny
<b>ELISA reader</b>			
2016	FNM	Innotest	30
<b>Chladicí box na</b>			
2015	FNM	-	30
2017	FNM	-	30

Tabulka č. 7: Materiálové náklady na jedno vyšetření PET/CT.

<b>Materiál</b>	<b>Počet</b>	<b>Cena s DPH (Kč)</b>	<b>CELKEM (Kč)</b>
Kanyla	1	22,98	22,98
Krytí kanyl	1	1	1
Krycí obinadlo	1	0,06	0,06
Rukavice	2	0,75	1,50
Ultrasite	1	50	50
Hadička 0,45	1	6,50	6,50
Omnifix 20 ml	1	9,48	9,48
Stříkačka 3 ml	1	6,50	6,50
Zpětná klapka	1	5,40	5,40
Stříkačka 10 ml	1	1,21	1,21
Stripy	1	7	7
Jehla	1	0,66	0,66
Náplast s polštářkem	1	1	1
Zátka	2	0,48	0,96
NaCl 100 ml	1	7,70	7,70
Hadička 1,5 m	1	14,40	14,40
Spinocan	1	70	70
Jehla laminár	1	1,50	1,50
Kompresy 20 ks	1	17	17
Tampony 20 ks	1	6,44	6,44
Desinfekce	1	3,50	3,50
Vizamyl	1	42 768	42 768
		<b>CELKEM</b>	<b>42 910,50</b>

Tabulka č. 8: Materiálové náklady na jedno vyšetření SPECT.

<b>Materiál</b>	<b>Počet</b>	<b>Cena s DPH (Kč)</b>	<b>CELKEM (Kč)</b>
Kanyla	1	22,98	22,98
Krytí kanyl	1	1	1
Krycí obinadlo	1	0,06	0,06
Rukavice	2	0,75	0,75
Ultrasite	1	50	50
Hadička 0,45	1	6,50	6,50
Omnifix 20 ml	1	9,48	9,48
Stříkačka 3 ml	1	6,50	6,50
Zpětná klapka	1	5,40	5,40
Stříkačka 10 ml	1	1,21	1,21
Stripy	1	7	7
Jehla	1	0,66	0,66
Náplast s polštářkem	1	1	1
Zátka	2	0,48	0,48
NaCl 100 ml	1	7,70	7,70
Hadička 1,5 m	1	14,40	14,40
Spinocan	1	70	70
Jehla laminár	1	1,50	1,50
Kompresy 20 ks	1	17	17
Tampony 20 ks	1	6,44	6,44
Desinfekce	1	3,50	3,50
Molybden-techneciový generátor 10 GBq	1	29 249	974,97
Ceretek kit	1	5 307,50	5 307,50
		<b>CELKEM</b>	<b>6 517,25</b>

Tabulka č. 9: Materiálové náklady na jedno vyšetření CSF biomarkerů.

<b>Materiál</b>	<b>Počet</b>	<b>Cena s DPH (Kč)</b>	<b>CELKEM (Kč)</b>
Spinocan (traumatická jehla)	2	70	140
Rukavice	4	0,75	3
Sterilní rouška	2	10,90	21,80
Emitní miska jednorázová	1	2,10	2,10
Sterilní stáčené tampony	2	6,44	12,88
Náplast s polštářkem	1	1	1
Sterilní zkumavka	3	2,2	6,60
Sterilní rukavice	1	11	11
Desinfekce	1	3,50	3,50
Lokální anestezie (mesokain 1 %)	1	53	53
Sterilní pinzeta	1	12	12
Stříkačka 20 ml	1	2,71	2,71
Stříkačka 10 ml	1	1,21	1,21
Jehla	1	0,66	0,66
ELISA kity	1	2 230,98	2 230,98
Nerezové stojany	1	243,20	243,20
Nerezové krabičky	1	33,33	33,33
		<b>CELKEM</b>	<b>2778,97</b>

### **Příloha 7: Obsah přiloženého CD.**

- Klíčová slova ČJ
- Klíčová slova AJ
- Abstrakt ČJ
- Abstrakt AJ
- Zadání diplomové práce
- 17KMSDP\_405391\_Robert\_Chlád.pdf
- 17KMSDP\_405391\_Robert\_Chlád.zip
  - AHP
  - TOPSIS
  - Náklady
  - Studie