



ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE

FAKULTA BIOMEDICÍNSKÉHO INŽENÝRSTVÍ
Katedra biomedicínské techniky

**Porovnání radiojódu ve formě roztoku a
kapslí z hlediska nákladů a bezpečnosti**

**Comparison of radioiodine in form of liquid
and capsules in terms of costs and safety**

Diplomová práce

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

Autor diplomové práce: Bc. Jakub Suchánek
Vedoucí diplomové práce: Ing. Vojtěch Kamenský

Kladno 2019

I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Suchánek** Jméno: **Jakub** Osobní číslo: **470439**
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**
Garantující katedra: **Katedra biomedicínské techniky**
Studijní program: **Biomedicínská a klinická technika**
Studijní obor: **Systemová integrace procesů ve zdravotnictví**

II. ÚDAJE K DIPLOMOVÉ PRÁCI

Název diplomové práce:

Porovnání radiojódů ve formě roztoku a kapslí z hlediska nákladů a bezpečnosti

Název diplomové práce anglicky:

Comparison of radioiodine in the forms of solution and capsules in respect of costs and safety

Pokyny pro vypracování:

Cílem diplomové práce je provést porovnání efektivity použití radiojódů ve formě roztoku a kapslí z hlediska bezpečnosti a nákladovosti. Analyzujte současný stav problematiky využití kapalného radiojódů v léčbě karcinomu štítné žlázy v ČR a zahraničí. Ve spolupráci s Klinikou nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN v Motole analyzujte technická a nákladová data a pomocí vhodných metod HTA analyzujte efektivitu terapií. Výstupem práce bude doporučení obsahující informace ohledně efektivity z pohledu klinických výstupů, nákladů a nákladové efektivity a bude obsahovat doporučení pro výběr terapie.

Seznam doporučené literatury:

[1] Goddman, C.S., HTA 101 - Introduction to health technology assessment, Virginia USA, 2004

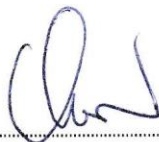
Jméno a příjmení vedoucí(ho) diplomové práce:

Ing. Vojtěch Kamenský

Jméno a příjmení konzultanta(ky) diplomové práce:

Datum zadání diplomové práce: **18.02.2019**

Platnost zadání diplomové práce: **20.09.2020**



prof. Ing. Peter Kneppo, DrSc.
podpis vedoucí(ho) katedry



prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.
podpis děkana(ky)

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci s názvem „Porovnání radiojódů ve formě roztoku a kapslí z hlediska nákladů a bezpečnosti“ 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).

V Kladně 16.5. 2019

.....

Bc. Jakub Suchánek

PODĚKOVÁNÍ

Rád bych poděkoval svému vedoucímu Ing. Vojtěchu Kamenskému za podnětné připomínky a trpělivou spolupráci při psaní tohoto dokumentu. Dále bych rád poděkoval kolektivu Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a fakultní nemocnice v Motole za poskytnutá data a odborné konzultace při psaní této diplomové práce.

ABSTRAKT

Porovnání radiojódů ve formě roztoku a kapslí z hlediska nákladů a bezpečnosti

Cílem práce bylo provést porovnání radioaktivního jódu ^{131}I v kapalné formě, používaného v terapii diferencovaného karcinomu štítné žlázy, s formou radiojódů v kapslích z hlediska nákladů a bezpečnosti. Pro porovnání byla zvolena metoda analýzy nákladové efektivity. Sledovaným efektem v nákladové analýze bylo porovnání radiační zátěže pro aplikující personál při používání jednotlivých forem radiojódů. Pro zpracování analýzy byla data o radiační zátěži personálu čerpána z Kliniky nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a fakultní nemocnici v Motole. Nákladová analýza byla provedena z perspektivy poskytovatele zdravotní péče a byla doplněna o citlivostní analýzu. Pro ilustraci a kvantifikaci možných nežádoucích událostí spojených s používáním radiojódů byla provedena analýza rizik.

Při používání radiojódů ve formě kapslí byl zaznamenán pokles radiační zátěže za cenu vyšších nákladů. Inkrementální poměr přínosů a nákladů byl vypočítán pro osobní dávkové ekvivalenty $H_P(10) - 783\,950$ Kč za rok za snížení o 1 mSv ročně a $H_P(0,07) - 892\,592$ Kč za rok při snížení o 1 mSv ročně. Dále byl počítán inkrementální poměr přínosů a nákladů pro ekvivalentní dávku na kůži z dat z prstových dozimetrů – $H_T(\text{pravý prst}) - 85\,171$ Kč a $H_T(\text{levý prst}) - 61\,040$ Kč za snížení o 1 mSv ročně oproti roztoku. Inkrementální poměr přínosů byl vypočítán i pro kontaminaci štítné žlázy, kde by snížení akumulovaného radiojódů o 1 Bq za rok stálo 1250 Kč.

V závěru praktické části pak bylo formulováno doporučení pro volbu vhodné lékové formy, které se přiklání k výběru radiojódů ve formě kapslí, protože efekt se za vyšší cenu zdá odpovídající.

Práce by mohla sloužit jako přehledné porovnání radiojódů ve formě roztoku a kapslí a věřím, že by mohla napomoci při výběru nákladově efektivní formy a optimalizaci radiační ochrany v praxi.

Klíčová slova

radiojód, diferencovaný karcinom štítné žlázy, hodnocení zdravotnických technologií, analýza nákladové efektivity

ABSTRACT

Comparison of radioiodine in form of liquid and capsules in terms of costs and safety

The aim of this work was to compare the radioactive iodine ^{131}I in liquid form used in the therapy of differentiated thyroid cancer with the form of radioiodine in capsules in terms of costs and safety. The cost-effectiveness analysis method was chosen for the comparison. The observed effect in the cost analysis was to compare the radiation load of the personnel in charge of administration in the use of individual forms of radioiodine. For the analysis, the data on the radiation load of the staff were drawn from the Department of Nuclear Medicine and Endocrinology of the 2nd Faculty of Medicine of Charles University and Motol University Hospital. Cost analysis was conducted from the perspective of the health care provider and was supplemented by sensitivity analysis. A risk analysis was performed to illustrate and quantify possible adverse events connected with use of radioiodine.

When using radioiodine in capsule form, a decrease in radiation load was noted at the cost of higher costs. The incremental cost-effectiveness ratio was calculated for personal dose equivalents $H_P(10)$ - CZK 783,950 per year for a reduction of 1 mSv and $H_P(0,07)$ - CZK 892,592 per year for a reduction of 1 mSv per year. It was also calculated for equivalent dose on the skin from data acquired from finger dosimeters – $H_T(\text{right finger})$ - 85 171 CZK and $H_T(\text{left finger})$ 61 040 CZK for a reduction of 1 mSv per year. The incremental cost-effectiveness ratio was also calculated for thyroid contamination, where a 1 Bq reduction of accumulated radioiodine would cost 1250 CZK per year. At the end of the practical part a recommendation was formulated for the selection of a suitable dosage form, which tilt the selection of radioiodine in the form of capsules, because the effect even at a higher price seems adequate.

This work could serve as a clear comparison of radioiodine in form of solution and capsule form and I believe it could help in the selection of cost-effective form and optimization of radiation protection in practice.

Keywords

radioiodine, differentiated thyroid cancer, health technology assessment, cost-effectiveness analysis

Obsah

Seznam symbolů a zkratk.....	9
Úvod	10
1 Přehled současného stavu.....	11
1.1 Cílená radionuklidová terapie	11
1.2 Diferencovaný karcinom štítné žlázy	12
1.3 Jód – 131	12
1.3.1 Fyzikální vlastnosti a výroba.....	12
1.3.2 Formy radiojódu	13
1.3.3 Farmakokinetika	13
1.3.4 Flexibilita dávkování	14
1.3.5 Uchovávání a podávání pacientům.....	14
1.3.6 Komplikace.....	14
1.4 Radiační zátěž	15
1.4.1 Porovnání radiační zátěže pracovníků – radiojód roztok vs kapsle ...	15
1.4.2 Porovnání radiační zátěže pacientů – kapalný radiojód vs kapsle	15
1.5 Ochrana pracovníků při přípravě a podávání	15
1.5.1 Měření radiační zátěže radiačních pracovníků v ČR.....	16
1.6 Přehled doporučených postupů	16
1.7 Ekonomické hodnocení	20
1.8 Shrnutí současného stavu	21
2 Metody	22
2.1 Sběr dat.....	22
2.2 Sběr dat pro vyhodnocení radiační zátěže	22
2.3 Statistické vyhodnocení souboru dat.....	22
2.4 Vyčíslení nákladů.....	23
2.4.1 Mapování procesů	23
2.5 Základní typy ekonomických analýz v hodnocení zdravotnických technologií .	25
2.5.1 Komparátor.....	25
2.5.2 Perspektiva	25
2.5.3 Časový horizont.....	26

2.5.4	Diskontování.....	26
2.6	Analýza nákladové efektivity.....	26
2.6.1	Inkrementální poměr přínosů a nákladů.....	27
2.6.2	Citlivostní analýza.....	27
2.6.3	Jednocestná citlivostní analýza.....	27
2.7	Analýza rizik.....	28
3	Výsledky.....	29
3.1	Hodnocení radiační zátěže.....	29
3.1.1	Popisná statistika.....	29
3.1.2	Statistické testování.....	33
3.2	Náklady.....	33
3.3	Analýza nákladové efektivity.....	37
3.3.1	Citlivostní analýza.....	38
3.4	Analýza rizik.....	41
3.4.1	Kritéria významnosti rizika.....	41
3.4.2	Výpočet analýzy rizik.....	43
3.5	Doporučení k výběru vhodné lékové formy.....	46
4	Diskuse.....	47
5	Závěr.....	51
	Seznam použité literatury.....	52
	Seznam tabulek.....	56
	Seznam obrázků.....	57
	Příloha A: Data z měření radiační zátěže RA1.....	58
	Příloha B: Data z měření radiační zátěže RA2.....	59
	Příloha C: Data z měření radiační zátěže štítné žlázy RA1.....	60
	Příloha D: Data z měření radiační zátěže štítné žlázy RA2.....	61

Seznam symbolů a zkratek

Seznam symbolů

Symbol	Jednotka	Význam
$H_P(10)$	mSv	Osobní dávkový ekvivalent v hloubce 10 mm
$H_P(0,07)$	mSv	Osobní dávkový ekvivalent pro kůži
H_T	mSv	Ekvivalentní dávka

Seznam zkratek

Zkratka	Význam
2. LF UK a FN Motol	2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a fakultní nemocnice v Motole
ALARA	Princip – As low as reasonable achievable
ATD	Antityreoidální léky
BIA	Analýza dopadu na rozpočet
BTK	Bezpečnostně-technická kontrola
CBA	Analýza nákladů a přínosů
CCA	Analýza nákladů a dopadů
CEA	Analýza nákladové efektivity
CMA	Analýza minimalizace nákladů
COI	Analýza nákladů na nemoc
CUA	Analýza nákladů a užítku
DTC	Diferencovaný karcinom štítné žlázy
EANM	Evropská asociace pro nukleární medicínu
FMEA	Analýza možného výskytu a vlivu vad
HRQoL	Kvalita života související se zdravím
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
IAEA	Mezinárodní agentura pro atomovou energii
ICER	Inkrementální poměr přínosů a nákladů
KNME	Klinika nukleární medicíny a endokrinologie
MRS	Místní radiologické standardy
MZČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NRS	Národní radiologické standardy
OWSA	Jednocestná citlivostní analýza
PSA	Probabilistická citlivostní analýza
QALY	Kvalitně strávené roky života
RA1	První radiologický asistent
RA2	Druhý radiologický asistent
rhTSH	Rekombinantní lidský tyreotropní hormon
SNMMI	Společnost pro nukleární medicínu a molekulární zobrazování
SÚJB	Státní úřad pro jadernou bezpečnost
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TRT	Cílená radionuklidová terapie
TSH	Tyreotropní hormon
ZN	Zhoubný novotvar

Úvod

Narůstající výskyt nádorových onemocnění představuje závažný problém v celosvětovém měřítku. Jedná se o druhou nejčastější příčinu úmrtí, po kardiovaskulárních chorobách, a v roce 2015 byla zodpovědná za 8,8 milionu zemřelých [1]. V České republice bylo podle národního onkologického registru ČR za rok 2015 nahlášeno celkem 94 462 nových případů zhoubných novotvarů (ZN) a novotvarů *in situ*. Oproti roku 2011 se jedná o nárůst o 12 %. Z celkového počtu nových onemocnění bylo nahlášeno 48 666 případů u mužů a 45 796 případů u žen. [2]

Z dlouhodobého hlediska incidence ZN v ČR roste. Ačkoliv se úmrtnost v absolutních číslech zdá být neměnná, v roce 2015 se jednalo o 26 852 pacientů – z toho 14 826 mužů a 12 026 žen, v relativních ukazatelích vykazuje, s ohledem na stárnutí obyvatelstva, pokles. [2]

Počet nádorových onemocnění vzrůstá nejen s rostoucím věkem populace, ale i s vyšším výskytem kancerogenů v životním prostředí a s kvalitou lékařské péče. Díky ní lze tato onemocnění dříve diagnostikovat, a především následně účinněji i léčit. S tímto trendem souvisí i stagnující mortalita. Diagnostické i terapeutické metody využívající radioaktivního záření vykazují velmi rychlý pokrok ať na straně přístrojového vybavení, nebo volbou a vývojem radiofarmak.

Radiojód je v terapii karcinomu štítné žlázy používán již mnoho let. Studie štítné žlázy pomocí radiojodu byly první klinicky významné procedury v nukleární medicíně a daly základní podnět pro vznik celé disciplíny. Jeho použití se v USA rozšířilo krátce po druhé světové válce. V roce 1947 byl poprvé použit k léčbě zbytků štítné žlázy po odstranění nádoru. [3] Jedná se o nejdéle používaný radionuklid pro účely terapie nádorových onemocnění, a to především díky jeho poměrně jednoduché možnosti přípravy, vhodnému poločasů přeměny a také samovolnému selektivnímu vychytání v požadované tkáni. Díky těmto vlastnostem je jeho aplikace pacientovi jednoduchá a radiační zátěž pro zdravou tkáň je nižší než v případě podání neselektivně vychytávaného radioterapeutika.

Cílem této práce bylo vytvořit přehledné srovnání radiojodu podávaného ve formě roztoku s formou podávanou v kapslích. Obě výše uvedené formy mají své klady i zápory. Aspekt bezpečnosti je popsán z hlediska radiační zátěže pro pacienty a personál, dále je pozornost věnována flexibilitě přípravy požadované dávky pro daného pacienta, možným komplikacím při aplikaci, farmakokinetice, a podávání pacientům. V závěru je provedena analýza nákladové efektivity s výpočtem poměru přínosů a nákladů a analýza rizik.

1 Přehled současného stavu

Výskyt karcinomu štítné žlázy je na vzestupu. [4] Za rok 2015 přibylo v České republice 901 nových případů ZN štítné žlázy u žen a 242 u mužů. [2] Jodid sodný značený ^{131}I je radiofarmakum vhodné, jak pro diagnostiku, tak pro terapii u pacientů s různými abnormalitami štítné žlázy. [5] Po celkové tyreoidektomii dobře diferencovaných nádorů štítné žlázy se středně vysokými nebo vysoko rizikovými znaky patologie zůstává radiojód jedním z hlavních pilířů jako standard terapie pro ablaci pozůstatků štítné žlázy stejně jako pro léčbu metastatického onemocnění. [4]

Volba mezi kapalnou formou radiojódu a kapslemi je čistě na rozhodnutí lékaře, preferencích kliniky, dostupnosti jedné nebo druhé lékové formy a svoji neopomenutelnou roli hraje také cena. [6] Kapsle s radiojódem jsou v současné době preferovanou aplikační formou především proto, že poskytují pohodlnější a bezpečnější podávání radioaktivního jódu pacientům. Avšak kapsle radiojódu stojí přibližně dvakrát tolik jako kapalný radiojód (rozdíl v ceně se snižuje s vyšší radioaktivitou), a navíc neposkytují takovou flexibilitu při volbě dávky. Také biologická dostupnost radiojódu ve formě kapslí je nižší než u kapalně lékové formy. Pacient musí spolýkat více kapslí, pokud je zapotřebí použít velké množství radioaktivity ^{131}I . Kapslová forma není vhodná pro pacienty, kteří mají potíže s polykáním kapslí, mají výživovou sondu nebo vyžadují intravenózní aplikaci roztoku ^{131}I . [5]

Největší centrum pro terapii karcinomu štítné žlázy ve Střední Evropě – Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a fakultní nemocnice v Motole (KNME 2. LF UK a FN v Motole) – využívá radiojód k cílené radionuklidové terapii (TRT – z angl. targeted radionuclide therapy). Radiojód je zde indikován k terapii diferencovaného karcinomu štítné žlázy (DTC – z angl. differentiated thyroid cancer) a do září roku 2014 využívala kapalnou lékovou formu a kvůli neopravitelnému poškození pipetizátoru, který se používal k odměřování aktivit roztoku ^{131}I v boxu s laminárním prouděním, přešla na formu kapslí. [7]

1.1 Cílená radionuklidová terapie

Cílená radionuklidová terapie, založená na konceptu dodávání cytotoxických úrovní záření do místa nemoci, je jedna z nejrychleji rostoucích oblastí nukleární medicíny. Na rozdíl od konvenční radioterapie cílí radionuklidová terapie na buněčné nebo molekulární úrovni. [8] Jedním z hlavních přínosů TRT je možnost personalizované péče, optimalizované přesně pro pacienta a charakter onemocnění. Oproti běžné chemoterapii umožňuje TRT transport radiace přímo na cílené místo onemocnění s potenciálně nižší toxicitou pro zdravé tkáně, díky jejich menšímu vystavení radiaci. První využití TRT se objevila téměř před 75 lety s použitím radioaktivního jódu při poruchách štítné žlázy včetně nádorových onemocnění. [9]

1.2 Diferencovaný karcinom štítné žlázy

Diferencovaný karcinom štítné žlázy je definován jako nádor pocházející z folikulárního epitelu, který si zachovává základní charakteristiky zdravé tkáně štítné žlázy, včetně sodno-jodidového symportu – klíčové buněčné vlastnosti pro specifické vychytávání jódu. [10]

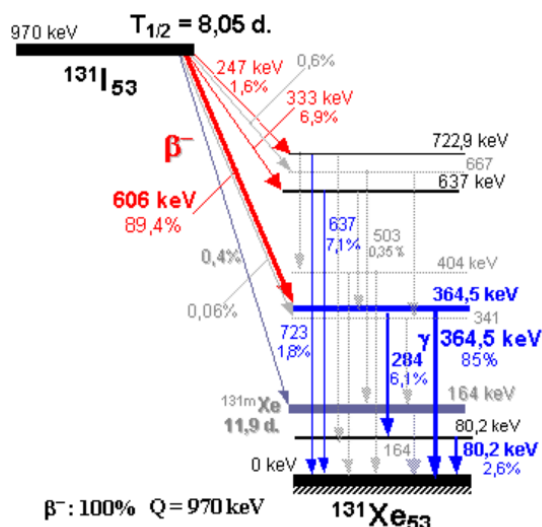
Přibližně 95 % všech karcinomů štítné žlázy představuje DTC; z nich připadá přibližně 85–90 % na papilární, cca 10 % na folikulární a zbylá 3 % tvoří karcinomy Hurthových buněk nebo nádory se špatně diferencovanou histologií. [4]

Diferencovaný karcinom štítné žlázy je jedním z nejčastějších typů solidních nádorů na světě s rostoucím výskytem, zvláště u žen. Navzdory nárůstu výskytu se úmrtnost související s onemocněním výrazně nemění, dokonce nepatrně klesá. Ostrý nárůst incidence za posledních třicet let je spojen s rozvojem citlivých diagnostických metod a jejich dostupností. [11]

1.3 Jód – 131

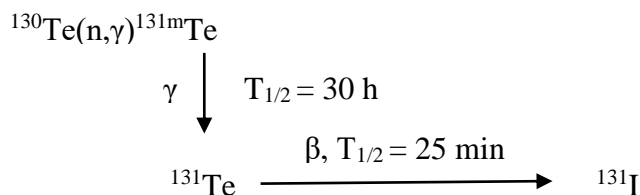
1.3.1 Fyzikální vlastnosti a výroba

Jód je vysoce reaktivní prvek ze skupiny halogenů. V periodické tabulce prvků zaujímá 53. pozici. Jedná se o prvek biogenní, který využívá výše zmiňovaná štítná žláza pro tvorbu hormonů (především thyroxinu). Nejčastěji se vyskytuje ve formě sloučeniny – jodidu sodného. Nejznámějším a nejčastěji využívaným radioizotopem jódu je ^{131}I , jehož fyzikální poločas přeměny je 8,02 dne. Jedná se o smíšený zářič emitující beta a gama záření. Maximální energii beta částic je 606 keV a střední hodnota 191 keV. Emise β -částic je doprovázena emisí γ -paprsků o energiích 364 a 637 keV. [12,13] Přeměnové schéma ^{131}I je uvedeno na Obr. 1.1.



Obr. 1.1: Přeměnové schéma ^{131}I [14]

Jód-131 je vyráběn uměle dvěma možnými postupy. Jedním z nich je izolace štěpného produktu ^{235}U . Druhým možným postupem je příprava v jaderných reaktorech ozařováním oxidu telluričitého neutrony. Příprava je prováděna ve dvou krocích. Nejprve dojde k ozařování ^{130}Te neutrony za vzniku metastabilního radioizotopu $^{131\text{m}}\text{Te}$. Následně pak dochází přeměnou gama a beta ke vzniku samotného ^{131}I . [12,13] Celé schéma je zobrazeno na Obr. 1.2.



Obr. 1.2: Schéma přípravy ^{131}I ozařováním oxidu telluričitého neutrony. [13]

1.3.2 Formy radiojódů

Radiojód ve formě jodidu sodného je běžně využívané radiofarmakum pro rutinní zobrazování a radioterapii štítné žlázy díky relativně nízké ceně a dobré dostupnosti. Jodid sodný značený ^{131}I je dostupný od komerčních dodavatelů ve formě roztoku nebo kapslí. [5] Roztok jodidu sodného je získáván několikakrokovou separací z terčového materiálu v „non-carrier added“ („bez přidaného nosiče“) formě. Roztok používaný pro injekce je připravován jako speciální forma pro přímou intravenózní aplikaci. Velikost podávané radioaktivity se liší v závislosti na účelu použití: různé dávky pro diagnostické a terapeutické účely. [15,16] Radiojódové kapsle jsou připravovány adsorbováním roztoku radiojódů na vnitřní výplň pevné želatinové kapsle [5]

1.3.3 Farmakokinetika

V případě perorálně podávaného roztoku jodidu sodného je přibližně 90 % adsorbováno horní částí gastrointestinálního traktu v průběhu 60 minut. Absorpce je ovlivněna vyprazdňováním žaludku a v případě hypertyreózy je zvýšena, v případě hypotyreózy snížena. Maximální akumulaci ve štítné žláze pak můžeme pozorovat v průběhu 24-48 hodin od podání. [17]

Vylučování probíhá zejména prostřednictvím moči. Malé množství Na^{131}I je pak vychytáváno ve slinných žlázách, žaludeční mukózou a může se také vyskytnout v mateřském mléce a placentě. Moč se na eliminaci podílí z 37–75 %, stolice z 10 % a nepatrné množství je vyloučeno potem. [17]

Studie, které se zabývaly rozpouštěním kapslí s radiojódem, zjistily, že k rozpuštění kapsle dojde během 5-12 minut a že radioaktivita se homogenně rozprostře po sliznici žaludku. [18]

Po podání kapsle s Na^{131}I je vychytání radiojódů v pacientově těle značně závislé na funkčním stavu štítné žlázy. Při orálním podání je kapsle účinně vstřebána z gastrointestinálního traktu do krevního řečiště. Během 60 minut po perorálním podání dosahuje koncentrace ^{131}I v krvi maxima. Za normálních podmínek jsou každou hodinu přibližně 2 % volného cirkulujícího radiojódů absorbovány do štítné žlázy. [19]

1.3.4 Flexibilita dávkování

V případě použití radiojódů ve formě kapslí je lékař omezen pouze na kombinaci vyráběných kapslí. Musí tedy pro daného pacienta v určitých případech zvolit buď vyšší, nebo nižší hodnotu aplikované radioaktivity. Nejběžněji podávané kapsle mají radioaktivitu 3,7 GBq. Na druhé straně u formy kapalného radiojódů lze zvolit přesnou hodnotu radioaktivity pro daného pacienta na základě akumulčního testu. Podle rozhodnutí o podané radioaktivitě je připravena přesná dávka pro pacienta odpipetováním ze zásobního roztoku. V obou případech je však plánována předem a na základě výše podané radioaktivity je ovlivňována i doba pobytu na lůžkovém oddělení. [4,20]

1.3.5 Uchovávání a podávání pacientům

Množství radioaktivity radiojódů používané k terapii musí být skladováno, transportováno a podáváno za použití dostatečných stínících prostředků tak, aby se zajistilo, že ozáření personálu bude tak nízké, jak jen je rozumně dosažitelné. [6]

Orálně aplikovaná kapalná forma radiojódů může být podávána v malém stíněném kontejneru odolném proti rozlití s portem nebo otvorem pro pacienta, přes který může vypít svoji dávku (obvykle pomocí slámky). Dále má kontejner větrací otvory pro nasávání vzduchu a port pro jeden nebo více výplachů kontejneru, aby pacient obdržel celou svoji dávku. [6]

Radiojód v kapslích bývá poskytován ve stíněném kontejneru. Z něj pak kapsli pacient vyjme pomocí dodaného aplikátoru a spolkně. Následně ji pacient zapije dostatečným množstvím vody, aby se zajistilo, že každá kapsle je kompletně spolknutá a ne např. uváznutá v jícnu. [6]

1.3.6 Komplikace

Kapalná forma ^{131}I představuje potenciální riziko kontaminace, zejména během přípravy a podávání (např. pacient nebo personál může upustit pohár obsahující kapalnou radiojód). [20] I v případě podávání radiojódů ve speciálním kontejneru hrozí kontaminace. Pacient se může rozkašlat a rozptýlit tak radioaktivní jód po okolí.

Kapalnou radiojód je těkavý, a proto s sebou nese riziko inhalace personálem, a navíc snadno prostupuje kůží. Při znečištění prostředí nebo potřísnění zúčastněných je

potřeba kontaktovat dohlížející osobu, zabránit šíření, provést dekontaminaci a záznam o radiologické události.

U kapslí je velice nepravděpodobné, že by mohlo dojít k významné kontaminaci. Nicméně rozžvýkání kapsle by mohlo vést k potenciální kontaminaci srovnatelné s kapalnou formou. [21] V případě kapslí může také dojít k nedokonalému rozpuštění, což může mít za následek falešně pozitivní nález při provedení celotělové scintigrafie. [22]

1.4 Radiační zátěž

Radiační ochrana v radiologii, nukleární medicíně a radiologické onkologii je nesmírně důležitá. [23] Terapie karcinomu štítné žlázy pomocí radiojódů přináší riziko vnějšího i vnitřního ozáření pro zaměstnance, kteří s ním nakládají. Riziko vzniká jak přímým kontaktem s radiofarmakem, tak s naaplikovanými pacienty a kontaminovaným materiálem. [10]

1.4.1 Porovnání radiační zátěže pracovníků – radiojód roztok vs kapsle

Volba jedné nebo druhé lékové formy může mít vliv na pravděpodobnost kontaminace pracovních povrchů, ochranných pomůcek a pracovníků. Porovnání radiační zátěže u pracovníků bylo provedeno při přechodu z kapalné formy na kapsle. Výsledkem bylo zjištění, že při používání kapslí poklesla naměřená hodnota kontaminace štítné žlázy o desítky procent u personálu v přímém kontaktu s radiojodem. Rozdíl u ostatních pracovníků nebyl zaznamenán. [7]

1.4.2 Porovnání radiační zátěže pacientů – kapalný radiojód vs kapsle

Stále více klinik nukleární medicíny praktikuje podávání ^{131}I ne ve formě roztoku, ale ve formě kapslí. To snižuje radiační zátěž pracovníků. Naproti tomu kapsle představují vyšší expozici žaludku pacienta ve srovnání s podáním kapalného radiojódů. Lokální dávka v žaludku po aplikaci kapalného jodidu sodného ^{131}I je přibližně 135 mSv / GBq, po aplikaci jedné kapsle ^{131}I přibližně 1 Sv / GBq. [24]

1.5 Ochrana pracovníků při přípravě a podávání

Roztok ^{131}I je těkavý, proto je zcela nezbytné provádět přípravu dávky pro pacienta před aplikací v laminárním boxu. Nicméně riziko vnitřní kontaminace pracovníků prostřednictvím inhalace existuje i v případě kapslí, a proto je nutné monitorovat obsah ^{131}I ve štítné žláze pracovníků u obou forem radiojódů. [25]

Státní úřad pro jadernou bezpečnost (SÚJB) ve svých požadavcích uvedl v souvislosti s volbou vhodných stínících prostředků dávkový příkon nad povrchem

připravené dávky jak pro roztok, tak pro kapsle. Pro ilustraci jsou zde úřadem stanovené dávkové příkony uvedeny: [25]

„Dávkový příkon záření gama na povrchu běžné skleněné nádoby o obsahu 50 ml z poloviny zaplněné roztokem ^{131}I o aktivitě 1 MBq je $0,22 \text{ mSv}\cdot\text{h}^{-1}$; např. je-li v nádobce 3,7 GBq, je dávkový příkon na jejím povrchu $0,22 \times 3700 = 814 \text{ mSv}\cdot\text{h}^{-1}$.“ [25]

„Dávkový příkon záření gama ve vzdálenosti 10 cm od kapsle ^{131}I o aktivitě 3,7 GBq je $\sim 20 \text{ mSv}\cdot\text{h}^{-1}$; umístí-li se do oloveného kontejneru o tloušťce stěny 19 mm, sníží se dávkový příkon na 2,4 % původní hodnoty, tj. $\sim 480 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$.“ [25]

Při práci s pacientem po podání radiojodu ať ve formě kapsle, nebo roztoku by měl personál omezit délku kontaktu s pacientem na co nejkratší možnou dobu a udržovat vhodnou vzdálenost z důvodu základních principů ochrany před účinky ionizujícího záření – tedy ochrana časem a vzdáleností. [25]

„Dávkový příkon ve vzdálenosti 1 m od těla pacienta měřený v krátké době po aplikaci radiojodu vztahovaný na 1 GBq v těle se v odborné literatuře udává v rozmezí od 45 do $60 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$; doporučuje se používat hodnotu $50 \mu\text{Sv}\cdot\text{h}^{-1}$.“ [25]

1.5.1 Měření radiační zátěže radiačních pracovníků v ČR

Radiační pracovníci kategorie A (kategorizace radiačních pracovníků – vyhláška č. 422/2016 Sb.) musí nosit celotělové dozimetry, které splňují vyhláškou stanovenou podmínku – tedy musí zajistit měření všech druhů záření, se kterými radiační pracovník nakládá, na referenčním místě (přední levá strana hrudníku). *„Pokud jeden osobní dozimetr neumožňuje dostatečně přesné určení efektivní dávky a ekvivalentní dávky v orgánech a tkáních, pro které jsou stanoveny limity, musí být radiační pracovník vybaven dalšími osobními dozimetry, které svými vlastnostmi nebo umístěním toto určení umožní.“ [26]* Z tohoto důvodu pracovníci manipulující s radiofarmaky nosí navíc s celotělovými dozimetry i dozimetry prstové na prostředním prstu každé ruky. Tyto dozimetry slouží k měření ekvivalentní dávky na kůži.

Celotělové i prstové dozimetry jsou vyhodnocovány externě s měsíční periodicitou. Pro měření kontaminace štítné žlázy je využíván scintilační detektor. Měření kontaminace štítné žlázy je prováděno jednou za 14 dní. V případě podezření na překročení zákonem stanovených limitů, např. při radiační události, je možné odeslat dozimetry na okamžité vyhodnocení. [25,26]

1.6 Přehled doporučených postupů

V následující části je uveden stručný přehled vydaných doporučených postupů pro terapii DTC pomocí radiojodu, které jsou publikovány odbornými společnostmi a v případě České republiky pak Ministerstvem zdravotnictví České republiky (MZČR).

Doporučené postupy v přehledu jsou seřazeny od národních, přes evropské po mezinárodní.

V České republice podléhá tvorba místních radiologických standardů (MRS) doporučením, která jsou uvedena v Národních radiologických standardech (NRS), které vydává MZČR ve spolupráci se SÚJB. Poslední verze vyšla ve věstníku MZČR [27] v únoru roku 2016 a z 364 stran se problematice podávání radiojódů za účelem terapie DTC věnuje na 3 stranách. Jedná se tedy pouze o doporučení k tvorbě radiologických standardů jednotlivých klinik a např. u aplikované radioaktivity odkazuje na principy uvedené v doporučeních odborných společností. Otázkou podávané lékové formy, bezpečnosti podávání ani ochranou personálu se nezabývá.

Evropská asociace pro nukleární medicínu (EANM – z angl. European association of Nuclear Medicine) vydala poslední verzi doporučených postupů (guidelines) [28] v roce 2008 o rozsahu 19 stran. Doporučení uvedená v tomto dokumentu mají také vliv na tvorbu MRS v ČR (viz aplikované aktivity v předchozím odstavci). Avšak guidelines EANM je ucelený dokument obsahující doporučení formulovaná na základě současné literatury a odborných posudků týkající se zdůvodnění, indikací, kontraindikací, aplikovaných aktivit a technik k přípravě pacienta a podávání radiojódů. Dokument se také zabývá přezkoumáním potenciálních vedlejších účinků terapie a jsou zde mimo jiné uvedeny i informace o dozimetrii a scintigrafii po terapii. Guidelines doporučují podávání kapslí a jako důvody udávají větší pohodlí pacienta a bezpečnější podávání pro aplikující personál z hlediska radiační ochrany. Toto doporučení je shrnuto v jedné větě.

The American Thyroid Association vydala svá poslední doporučení [29] v roce 2015. Jedná se o guidelines vydaná společností, která se nezabývá nukleární medicínou ale endokrinologií, proto jsou informace o podávání radiojódů omezena jen na jeho indikace. Lékové formy ani bezpečnost se zde neřeší.

Společnost pro nukleární medicínu a molekulární zobrazování (SNMMI – z angl. Society For Nuclear Medicine and Molecular Imaging) publikovala poslední doporučení [30] pro léčbu onemocnění štítné žlázy radioaktivním jódem v roce 2012. Dokument na 19 stranách popisuje, na rozdíl od doporučených postupů od EANM, využití radioaktivního jódů nejen v terapii DTC. V kapitole, která se zabývá radiofarmaky, je uveden odstavec věnující se bezpečnostním opatřením pro manipulaci s radiojódem. Konkrétně upozorňuje na potřebu minimalizace vypařování nebo inhalace vypařeného radiojódů v průběhu přípravy dávky a aplikace. Toho lze dosáhnout např. využitím boxu s laminárním prouděním nebo udržováním alkalického pH. Toto doporučení se vztahuje na obě lékové formy.

Mezinárodní agentura pro atomovou energii (IAEA – z angl. International Atomic Energy Agency) publikovala v roce 2009 rozsáhlý dokument [21] (286 stran), který rozebírá problematiku karcinomu štítné žlázy od epidemiologie, etiologie a klasifikace, přes diagnostické metody až po terapeutické možnosti, včetně nově se objevujících strategií. K otázce výběru lékové formy se staví konzervativně a uvažuje

faktory jako pohodlí, dostupnost, cenu a jak dobře pacienti spolupracují. Výčet kladů a záporů jednotlivých forem podle IAEA je pak shrnut v přehledné Tab. 1.1.

Tab. 1.1: Klady a zápory jednotlivých forem radiojódů dle IAEA [21]

	Výhody	Nevýhody
Kapalná forma	Cena	Dá se snadno rozlít
		Těkavá
	Snadno dostupné	Může tvořit kapičky
		Obtížnější manipulace
Kapsle	Jednoduché podávání	Cena
		Nesmí být rozžvýkána
	Nízké riziko kontaminace	Vyšší radioaktivita ve střevech

Pro použití radiojódů v České republice jsou stěžejní NRS a doporučené postupy vydávané EANM. Nicméně i publikace od IAEA má svoji nezpochybnitelnou váhu. Všechny výše zmiňované doporučené postupy jsou pro přehlednost uvedeny v Tab. 1.2.

Tab. 1.2: Přehled dostupných doporučených postupů

Místo	Název	Instituce	Rok vydání	Počet stran
Česká republika	Národní radiologické standardy – Věstník Ministerstva zdravotnictví	Ministerstvo zdravotnictví České republiky	2016	3 (351-353,364 str.)
Evropa	Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer	European Association of Nuclear Medicine	2008	19
USA	American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer	The American Thyroid Association	2015	133
USA, Kanada	The SNM Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹ I	Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging	2012	19
Svět	Nuclear Medicine in Thyroid Cancer Management: A Practical Approach	International Atomic Energy Agency	2009	22 (Kapitola 11, 286 str.)

1.7 Ekonomické hodnocení

V průběhu vypracovávání literární rešerše nebyly nalezeny žádné studie, které by porovnávaly kapalný radiojód s kapslemi z ekonomického hlediska. Z tohoto důvodu je část rešerše, věnující se ekonomickému hodnocení, zaměřena na problematiku radiojódu a jeho nákladovou efektivitu při použití v jiných indikacích (radioaktivní jód je využíván nejen v léčbě DTC, ale lze využít např. i v terapii Graves-Basedowovy nemoci nebo toxického adenomu štítné žlázy), dále jsou zde uvedeny např. studie zabývající se využitím stimulace štítné žlázy za účelem podpory vychytávání radiojódu. Studie byly vybrány na základě společného jmenovatele, kterým je radioaktivní jód v terapii onemocnění štítné žlázy. Ze studií, které se zabývají hodnocením více léčebných strategií, vyplývá, že i když v těchto indikacích není radiojód nákladově nejefektivnější variantou, je variantou nejlevnější.

Karcinom štítné žlázy má významný ekonomický a sociální dopad. V USA přesáhl odhad nákladů na péči za rok 2013 1,6 miliardy USD. [31] S diagnózou a léčbou nově diagnostikovaných pacientů souvisí významné náklady, které dále rostou v následném sledování pacientů. [32]

Studie od Borget I. et al. 2015 [32] se zabývala hodnocením nákladové efektivity a vlivu dvou metod stimulace štítné žlázy spolu s aplikací nižších dávek radiojódu na kvalitu života vztaženou ke zdraví. Podpora vychytávání jódu buňkami štítné žlázy je docílena stimulací štítné žlázy thyreotropním hormonem (TSH – thyroid-stimulating hormon). Toho lze dosáhnout vysazením hormonů štítné žlázy na 3–5 týdnů, nebo podáváním injekcí rekombinantního lidského TSH (rhTSH – recombinant human TSH). Předpokladem bylo, že v případě podávání rhTSH se oproti vysazení hormonů kvalita života související se zdravím (HRQoL – z angl. Health related quality of life) nezmění, ale zkrátí se nemocniční pobyt a délka pracovní neschopnosti. Nicméně rhTSH je drahý léčivý přípravek a jeho rutinní použití by mělo být podpořeno ekonomickým hodnocením. Dále byl sledován vliv podání nižších radioaktivit radiojódu pro ablaci pozůstatků štítné žlázy na HRQoL a nákladovou efektivitu. Pacienti byli rozděleni do čtyř randomizovaných skupin, kde každá skupina obsahovala kombinace podání různých aktivit ^{131}I a různých přístupů stimulace štítné žlázy. [32]

Po podání ^{131}I se ukázalo, že vysazení hormonů způsobilo klinicky významné zhoršení HRQoL, zatímco po podání rhTSH zůstalo HRQoL stabilní. Studie prokázala, že použití rhTSH bylo efektivnější ve smyslu kvalitně strávených roků života (QALY – z angl. Quality-adjusted-life-years), ale je také nákladnější. V případě této studie šlo o 474 EUR na pacienta. Použití nižších dávek pro ablaci zbytků štítné žlázy, tedy 1,1 GBq namísto 3,7 GBq snížilo náklady na pacienta o 955 EUR, nicméně se nepatrně snížila efektivnost (-0,007 QALY na pacienta). [32]

V léčbě Graves-Basedowovi nemoci se využívá třech standardních postupů, jejichž přínosy a potenciální následky pro pacienty se liší. Použití radiojódů je spojeno s nižším výskytem relapsů oproti antityreoidálním lékům (ATD – z angl. Anti-thyroid drugs), ale hrozí vyšší riziko vzniku Gravesovi oftalmopatie. Použití ATD může vést k dlouhodobé remisi, ale při jejich využití je vysoké riziko relapsů a je spojeno s potenciálně katastrofickými vedlejšími účinky, jako je např. agranulocytóza. Totální tyreoidektomie má nejvyšší úspěšnost léčby, ale má také nejvyšší vstupní náklady a potenciální dlouhodobé následky jako hypoparatyreózu nebo recidivující laryngeální nervovou paralýzu. [33]

Ve studii od Donovan PJ. et al., (2016) [33] byla provedena analýza nákladů a užítku, která prokázala, že léčba radiojódem vychází nejlevněji. Léčba pomocí ATD byla ve studii jako nákladově efektivní alternativa k terapii radiojódem. Totální tyreoidektomie se pak ukázala jako dražší a méně efektivní možnost oproti radiojódu. [33]

Stejně jako ve studii od Donovan PJ. et al., (2016) [33], byly ve studii od In H. et al. (2008) [34] porovnávány tři léčebné strategie, tentokrát z hlediska nákladové efektivity – totální tyreoidektomie, doživotní podávání ATD a léčba radiojódem. Radiojód vyšel jako nejméně nákladná, ale také nejméně efektivní strategie. Totální tyreoidektomie byla vyhodnocena jako nákladově nejefektivnější strategie. [34]

Porovnáním tří léčebných metod v terapii Graves-Basedowovi nemoci se zabýval také Zanocco K, et al. (2012) [35]. Ve studii byla analyzována léčba podáváním ATD, radiojódů a chirurgickým zákrokem – subtotální tyreoidektomií. Jako nejméně efektivní, ale také nejméně nákladná byla vyhodnocena léčba podáváním ATD. V rámci porovnávání radiojódů a subtotální tyreoidektomie, vyšla subtotální tyreoidektomie jako nákladnější, ale také jako efektivnější strategie.

Cílem studie od Gwenaëlle M., et al. 2004 [36] bylo posoudit nákladovou efektivitu terapeutických strategií toxického adenomu štítné žlázy – lobektomie štítné žlázy po tříměsíčním podáváním ATD, aplikace vysokých (>555 MBq) a nízkých (<555 MBq) dávek radiojódů a celoživotní podáváním ATD. Lobektomie štítné žlázy po tříměsíčním podáváním ATD vyšla ve studii jako nejvíce nákladově efektivní a podání nižší dávky radiojódů jako nejlevnější strategie. Lobektomie vyšla jako také méně nákladná a účinnější strategie než celoživotní podáváním ATD. [36]

1.8 Shrnutí současného stavu

Po zpracování přehledu současného stavu bylo zjištěno, že lze očekávat nižší radiační zátěž pro personál při použití kapslí namísto roztoku, a že kapsle nabízí vyšší komfort při podávání. Nicméně roztok nabízí vyšší variabilitu dávkování, nižší cenu a vyšší biologickou dostupnost.

2 Metody

Následující kapitola se zabývá popisem metod, které byly použity ke zhodnocení nákladové efektivity obou forem radiojódů. Je zde také ve stručnosti popsáno, jaká data a jakým způsobem byla sbírána. Pro zpřesnění výsledků byla dále provedena citlivostní analýza.

2.1 Sběr dat

Tato podkapitola se zabývá popisem postupu sběru dat. Je rozdělena na sběr dat dozimetrických a ekonomických. Pro zpracování praktické části diplomové práce byla dozimetrická data a část ekonomických dat čerpána z dokumentace KNME 2. LF UK a FN v Motole. Analýza byla vytvořena za použití retrospektivních primárních dat o ekvivalentních dávkách, osobních dávkových ekvivalentech a měření kontaminace štítné žlázy.

2.2 Sběr dat pro vyhodnocení radiační zátěže

Data pro zhodnocení radiační zátěže aplikujících pracovníků (radiologických asistentů) byla získána ze záznamů 2. stanice lůžkového oddělení KNME 2. LF UK a FN Motol z období od září 2012 do srpna 2014 pro kapalnou formu radiojódů a od září 2014 do srpna 2016 pro kapsle u prvního radiologického asistenta (dále RA1). U druhého radiologického asistenta (dále RA2) jsou použita data pouze od března 2014 do prosince 2015, tedy za celou dobu jeho pracovního poměru.

Pro porovnání byla použita data z osobních celotělových dozimetrů a prstových dozimetrů, které jsou vyhodnocovány měsíčně a data z měření kontaminace štítné žlázy na scintilační sondě, které se provádí jednou za čtrnáct dní. Výše zmiňovaní radiologičtí asistenti byli pro zhodnocení vybráni, protože jako jediní pracovali s radiojódem, jak ve formě roztoku, tak ve formě kapslí.

2.3 Statistické vyhodnocení souboru dat

Data získaná za účelem zhodnocení radiační zátěže personálu u jednotlivých variant radiojódů byla zpracována do tabulek a byla vytvořena popisná statistika obsahující veličiny – průměr, medián, směrodatnou odchylku a extrémní hodnoty – minimum a maximum. Data byla následně statisticky testována na hladině významnosti 0,05 pomocí Wilcoxonova dvouvýběrového testu.

2.4 Vyčíslení nákladů

Na začátku bylo provedeno zmapování procesů terapie pomocí jednotlivých lékových forem. Na základě zmapování pak byly přiřazeny náklady k roztoku a kapslím zvlášť. Po porovnání získaných dat bylo zjištěno, že náklady se liší pouze v přípravě a podávání radiojodu. Další procesy terapie, jako např. příjem a hospitalizace, jsou u o obou forem bez rozdílu. Procesy přípravy a podávání radiojodových kapslí byly mapovány na 2. stanici lůžkového oddělení KNME 2. LF UK a FN Motol. Nákladová data pro roztok radiojodu byla odvozena částečně z požadavků na standardní vybavení pracoviště s otevřeným radionuklidovým zdrojem, které jsou uvedeny v příloze č. 9 vyhlášky č. 422/2016 Sb., částečně z dokumentu „Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních“ – LEK-17, který byl publikován Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) a po konzultaci s odborníky.

2.4.1 Mapování procesů

Za účelem terapie karcinomu štítné žlázy se podle NRS (Věstník MZČR č. 2/2016) běžně podává radioaktivita ^{131}I 1,85 – 7,4 GBq. Podání terapeutické radioaktivity předchází provedení akumulčního testu, který se uskutečňuje pomocí perorálního podání kapsle nebo roztoku radiojodu o radioaktivitě 111 MBq. Tato diagnostická aplikace se vykonává k ověření dozimetrických podmínek před stanovením aplikované radioaktivity ^{131}I u pacientů s diferencovaným karcinomem štítné žlázy po thyreoidektomii před thyreoablací ^{131}I nebo před terapií ^{131}I , za účelem zobrazení reziduální tkáně štítné žlázy, nebo vyhledání metastáz DTC. Komerčně dodávané kapsle THERACAP, se kterými počítá analýza, jsou dodávány o radioaktivitách 0,74 GBq; 1,85 GBq a 3,7 GBq pro terapii a o radioaktivitě 111 MBq pro diagnostiku (je vyráběna i kapsle o radioaktivitě 185 MBq, ale není zahrnuta do výpočtů vzhledem k nízké četnosti jejího používání).

Podávání jednotlivých lékových forem se výrazně neliší. V obou případech je třeba předem připravit stanovenou radioaktivitu, a následně pacient buď spolkne kapsli, nebo vypije potřebné množství roztoku, a vše řádně zapije tekutinou (většinou čajem). Příprava radioaktivity ve formě kapslí je poměrně jednoduchá. Pro pacienta je připravena potřebná kombinace kapslí (např. je-li třeba aplikovat 7,4 GBq – jsou tedy připraveny dvě kapsle o radioaktivitě 3,7 GBq). Před podáním je každá kapsle změřena radiologickým asistentem v měřiči radioaktivity se studnovou komorou. Radiologický asistent musí při přípravě pracovat v rukavicích, aby zabránil kontaminaci kůže. Po přeměření požadované radioaktivity přichází poučený pacient a postupně spolky kapsle, které následně zapije dostatečným množstvím tekutiny, a odchází na pokoj.

V případě aplikace kapalně formy radiojodu musí být roztok na rozdíl od kapslí připravován v boxu s laminárním prouděním s třídou čistoty A, který musí být umístěn v čistých prostorách třídy C. K přípravě roztoku pro jednotlivé pacienty je využíváno

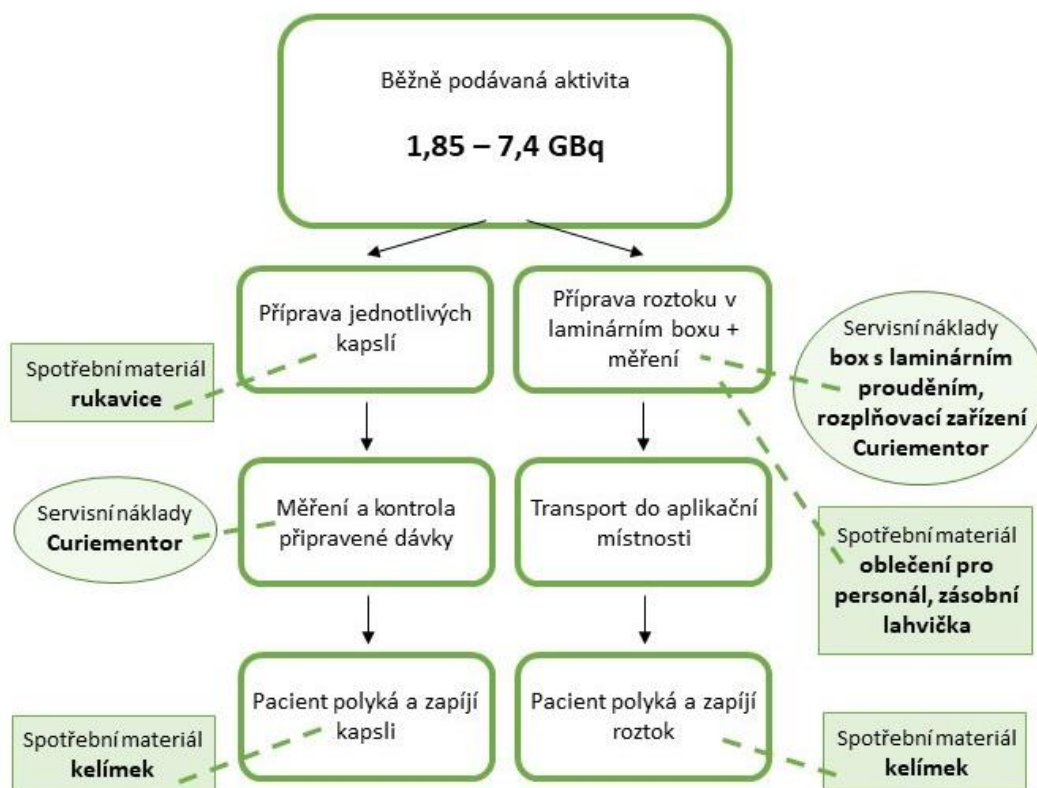
zařízení pro přípravu dávek k perorální aplikaci roztoku ^{131}I , které je umístěno v laminárním boxu. Zařízení dávku připraví, změří a obsluha pak předá připravenou dávku do aplikační místnosti, kde ji pacient vypije, zapije dostatečným množstvím tekutiny a také odchází na pokoj.

V minulosti byl na KNME využíván na zakázku vyrobený pipetizátor. Ten se bohužel rozbil a v dnešní době by již ani nevyhovoval požadavkům na radiační ochranu. Pro výpočet nákladů bylo proto počítáno s modernějším zařízením, které zmíněným požadavkům vyhovuje.

Do nákladů byl také zahrnut spotřební materiál používaný v laboratoři při přípravě roztoku radiojódů, který vyžaduje Státní ústav pro kontrolu léčiv v dokumentu, který se zabývá přípravou sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních – LEK 17.

„Vlasy a kde je potřebné i vousy mají být zakryty. Oblečení má sestávat z krátkého kabátku a kalhot, nebo z kombinézy, rukávy mají být na zápěstí utaženy, kabátek mít vysoký límec, a na nohou mají být vhodné boty nebo návleky. Z oblečení se nemají uvolňovat žádná vlákna nebo částice.“ [37]

Procesy přípravy a podávání, spolu s odkazy na přiřazené náklady, jsou pro zřehlednění graficky znázorněny na Obr. 2.1.



Obr. 2.1: Diagram přípravy a podávání radiojódů

2.5 Základní typy ekonomických analýz v hodnocení zdravotnických technologií

K ekonomickým analýzám se dá přistupovat mnoha způsoby. Vhodnou metodu pro hodnocení vybíráme v závislosti na účelu hodnocení, dostupných datech a dalších zdrojích. [38]

Mezi základní typy ekonomických analýz používaných v hodnocení zdravotnických technologií (HTA – z angl. – health technology assessment) patří [38]:

- Analýza nákladů na nemoc (COI – z angl. Cost-of-illness) slouží k posouzení ekonomického dopadu nemoci např. na danou populaci, oblast nebo zemi.
- Analýza minimalizace nákladů (CMA – z angl. Cost-minimization analysis) napomáhá ke stanovení nejméně nákladné alternativy intervence, u které se předpokládá, že přinese rovnocenné výsledky.
- Analýza nákladové efektivity (CEA – z angl. Cost-effectiveness analysis) porovnává náklady v peněžním vyjádření s výstupy v naturálních jednotkách – např. snížená nemocnost nebo morbidita.
 - Analýza nákladů a užítku (CUA – z angl. Cost-utility analysis). Jedná se o formu analýzy nákladové efektivity, která porovnává náklady v peněžním vyjádření s výstupy ve formě užítku, obvykle pacientovu, který je měřen např. v QALY.
 - Analýza nákladů a dopadů (CCA – z angl. Cost-consequences analysis) je další forma CEA, která prezentuje náklady a výstupy zvlášť, bez agregace a vážení.
- Analýza nákladů a přínosů (CBA – z angl. Cost-benefit analysis) porovnává náklady a přínosy. Obě proměnné jsou vyčísleny v peněžních jednotkách.
- Analýza dopadu na rozpočet (BIA – z angl. Budget impact analysis) vymezuje dopad implementace nové technologie na určený rozpočet.

2.5.1 Komparátor

Pojem komparátor odkazuje na všechny intervence nebo scénáře, se kterými je daná intervence porovnávána. Jakákoliv nákladová analýza musí mít jasně specifikovaný komparátor, kterým může být např. standardně užívaný druh péče, případně i žádná péče (např. placebo). [38,39]

2.5.2 Perspektiva

Perspektiva nákladové analýzy označuje hledisko, ze kterého jsou výpočty nákladů a výstupů počítány, tedy jaké náklady a výstupy v analýze uvažujeme. Můžeme sem zařadit např. perspektivu celospolečenskou, plátce zdravotní péče, lékaře, poskytovatele zdravotní péče, nebo samotného pacienta. Nejjobsáhlejší je perspektiva celospolečenská,

kdy je třeba započítat všechny relevantní náklady a výstupy nehledě na to, na koho mají dopad. Nicméně společnost jako taková nemusí mít rozhodující slovo, a co může být nákladově efektivní z jejího pohledu, nemusí být nákladově efektivní z perspektivy ministerstva zdravotnictví, plátce zdravotní péče, poskytovatele zdravotní péče, pacienta a dalších. [38, 39]

2.5.3 Časový horizont

V nákladové analýze je mimo jiné nezbytné určit časový horizont, tedy dobu, za kterou jsou náklady a výstupy uvažovány. Náklady a výstupy spojené s konkrétní intervencí obvykle nenarůstají v pravidelných intervalech a v mnoha případech můžeme zdravotní benefity, vyplývající z investic do zdravotní péče, sledovat až po letech od zavedení nového zdravotního programu. Z toho vyplývá, že doba sledování může mít vliv na výši nákladů i výstupů. [38, 39] Pro dostatečnou validitu nákladové analýzy je třeba pracovat s dostatečně dlouhým časovým horizontem, který by měl být stejně dlouhý pro náklady i výstupy porovnávané intervence. [40]

2.5.4 Diskontování

Nákladová analýza nesmí opomínat skutečnost, že budoucí náklady a výstupy mají obvykle nižší současnou hodnotu, než jakou představují dnes. Diskontování, tedy počítání současných hodnot budoucích nákladů a výstupů může napomoci v porovnání zdravotnických technologií, jejichž náklady a výstupy nenastanou ve stejný čas. Náklady a výstupy by měly být diskontovány diskontní mírou například 3–5 % za rok z jejich současné hodnoty. Diskontní míra bývá obvykle nastavena podle úrokové sazby státních dluhopisů nebo tržních úrokových sazeb pro náklady na kapitál, jehož splatnost má podobnou dobu trvání jako zdravotnická technologie, kterou hodnotíme. [38,39]

V rámci této diplomové práce není uvažován dlouhodobý horizont, tudíž nákladová analýza není diskontována.

2.6 Analýza nákladové efektivity

Analýza nákladové efektivity je metoda ekonomického hodnocení, která slouží k porovnání nákladů a efektů dvou a více alternativních technologií. Náklady jsou měřeny v peněžních jednotkách a efekty jsou měřeny v naturálních jednotkách – např. získané roky života, nebo snížení výskytu nežádoucích událostí. Tato analýza je praktickým nástrojem v rozhodovacím procesu, kde nám umožní posoudit, která z daných alternativ má nejnižší náklady na jednotku výstupu. Hodnota nákladové efektivity je dána vztahem (2.1):

$$CEA = \frac{C}{E} \quad (2.1)$$

kde C jsou náklady a E značí efekt (výstup). [38,39,40]

2.6.1 Inkrementální poměr přínosů a nákladů

Inkrementální poměr přínosů a nákladů (ICER – z angl. Incremental Cost-Effectiveness Ratio) je vyjádřen jako rozdíl v nákladech dané intervence se srovnávanou intervencí vydělený rozdílem výstupů dané intervence s porovnávanou. [41] Výsledná hodnota odpovídá nákladům, které je třeba vynaložit na jednotku efektu. [40]

ICER je vyjádřen pomocí vztahu (2.2):

$$ICER = \frac{C_A - C_B}{E_A - E_B} \quad (2.2)$$

kde platí:

- C_A – náklady na novou technologii
- C_B – náklady na srovnávanou technologii
- E_A – efekt nové technologie
- E_B – efekt srovnávané technologie. [40]

2.6.2 Citlivostní analýza

Citlivostní analýza by měla být provedena u každé nákladové analýzy a její součástí musí být všechna vstupní data a parametry, které by mohli mít negativní vliv na výsledky dané nákladové analýzy. Slouží tedy k odhalení a posouzení vlivu nepřesností a nejistoty. Citlivostní analýza může např. odhalit, že zahrnutí nepřímých nákladů nebo použití vyšší diskontní sazby v analýze, mění nákladovou efektivitu jedné intervence ve srovnání s jinou intervencí. V praxi jsou nejčastěji využívány metody jednocestné a probabilistické citlivostní analýzy. [38,40]

2.6.3 Jednocestná citlivostní analýza

Jednocestná citlivostní analýza (OWSA – z angl. one-way sensitivity analysis) umožňuje zhodnotit, jaký vliv bude mít změna daného vstupního parametru na výstup v nákladové analýze. Součástí OWSA je tabulka, která obsahuje zkoumané vstupní parametry včetně extrémních hodnot (minimum a maximum), které jsou podložené např. intervalem spolehlivosti. Jedná se o nejjednodušší formu citlivostní analýzy, protože nepřihlíží k možné korelaci mezi jednotlivými parametry. Ke shrnutí výsledků OWSA jsou využívány tornádo diagramy. [39,42]

2.7 Analýza rizik

Analýza možného výskytu a vlivu vad (FMEA – z angl. Failure Mode and Effects Analysis) je metoda využívaná v řízení kvality. FMEA poskytuje možnost definovat míru potenciálního rizika a díky tomu pak vytvořit a přijmout opatření, která povedou ke snížení možného rizika. [43] Pro stanovení významnosti rizika je třeba připravit hodnotící škálu, která nám umožní zhodnotit dopady rizika. Dále je nutné určit pravděpodobnost výskytu a pravděpodobnost odhalení např. nežádoucí události. Tyto hodnotící škály nám posléze dovolí vyhodnotit stupeň významnosti rizika. V analýze jsou pak vybrána rizika, která je možné eliminovat nebo alespoň snížit míru jejich dopadu. Pro ty jsou pak definována opatření a analýza se zopakuje pro získání výsledného rizikového čísla, které nám definuje stupeň významnosti. [44]

Tato metoda byla v diplomové práci využita pro kvantitativní zhodnocení možných komplikací či nežádoucích událostí spojených s přípravou a podáváním radiojodu.

3 Výsledky

V této kapitole jsou popsány výsledky hodnocení nákladové efektivity obou lékových forem radiojódů. V první části se kapitola věnuje vyhodnocení dat radiační zátěži personálu při použití roztoku a kapslí. Dále se pak zabývá výpočtem nákladů na přípravu a podání radiojódů pro výpočet nákladové efektivity a je zde uveden jejich přehled. Kapitulu pak uzavírá samotná analýza nákladové efektivity, citlivostní analýza a analýza rizik.

3.1 Hodnocení radiační zátěže

Nejprve byla vypočtena popisná statistika. Ta byla doplněna navíc o dvouvýběrový statistický test pro zhodnocení statistické významnosti rozdílu radiační zátěže. Již z popisné statistiky je zřejmé (konkrétně z rozdílu průměrných dávek a kontaminace štítné žlázy), že v případě používání radiojódů ve formě roztoku je významně vyšší radiační zátěž pro aplikující personál jak na dávkách získaných z dozimetrů, tak z měření štítné žlázy.

3.1.1 Popisná statistika

Zpracovaná data z dozimetrů jsou uvedena v Tab. 3.1 a 3.2 pro každého radiologického asistenta zvlášť. Hodnoty $H_P(10)$ představují osobní dávkový ekvivalent v hloubce 10 mm, $H_P(0,07)$ osobní dávkový ekvivalent v hloubce 0,07 mm pro hodnocení dávky na kůži, ruce a nohy, $H_T(\text{prst}) P$ ekvivalentní dávku na kůži měřenou na prostředním prstu pravé ruky a $H_T(\text{prst}) L$ ekvivalentní dávku pro kůži měřenou na prostředním prstu levé ruky. Všechny uvedené hodnoty jsou udávány v jednotkách mSv. Souhrnná data pro oba radiologické asistenty jsou pak uvedeny v tabulce Tab. 3.3. Data z měření kontaminace štítné žlázy jsou uvedeny v Tab. 3.4 pro oba radiologické asistenty. Hodnoty uvedené v Tab. 3.4 jsou v jednotkách Bq.

Tab. 3.1: Popisná statistika RA1

RA1 roztok	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst) P [mSv]	H _T (prst) L [mSv]
Průměr	0,29	0,29	3,06	3,43
Medián	0,28	0,29	2,77	2,92
Směr. Od.	0,15	0,14	2,24	2,03
Min	0,05	0,10	0,11	0,10
Max	0,65	0,64	10,19	8,01
RA1 kapsle	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst) P [mSv]	H _T (prst) L [mSv]
Průměr	0,12	0,13	1,02	0,99
Medián	0,12	0,12	0,88	0,93
Směr. Od.	0,04	0,03	0,55	0,48
Min	0,05	0,10	0,30	0,30
Max	0,20	0,20	2,26	1,92
Rozdíl	59 %	56 %	67 %	71 %

U RA1 došlo ke snížení o více než 50 % u všech uvedených hodnot. Průměrný měsíční osobní dávkový ekvivalent v hloubce 10 mm poklesl téměř o 60 %, v případě ekvivalentní dávky pro kůži měřené na prstech byl rozdíl dokonce vyšší (celkem 69 %).

Tab. 3.2: Popisná statistika RA2

RA2 roztok	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst) P [mSv]	H _T (prst) L [mSv]
Průměr	0,40	0,39	2,71	3,99
Medián	0,41	0,40	2,30	2,87
Směr. Od.	0,12	0,12	1,54	2,45
Min	0,25	0,25	0,65	1,01
Max	0,63	0,62	4,78	7,47
RA1 kapsle	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst) P [mSv]	H _T (prst) L [mSv]
Průměr	0,13	0,17	0,66	0,73
Medián	0,11	0,17	0,69	0,60
Směr. Od.	0,06	0,05	0,27	0,33
Min	0,06	0,10	0,20	0,32
Max	0,25	0,24	1,24	1,51
Rozdíl	67 %	57 %	76 %	82 %

U RA2 je rozdíl dokonce vyšší – osobní dávkový ekvivalent v hloubce 10 mm je nižší o přibližně 67 % při používání kapslí. Výrazný rozdíl byl také zaznamenán u ekvivalentní dávky pro kůži na prstech, který byl celkem pro obě ruce 79 %.

Tab. 3.3: Souhrnná data oba RA

	H _P (10)	H _P (0,07)	H _T (prst) P	H _T (prst) L
Roztok (mSv)	0,35	0,34	2,88	3,71
Kapsle (mSv)	0,12	0,15	0,84	0,86
Rozdíl (mSv)	0,22	0,20	2,04	2,85
Pokles	64 %	57 %	71 %	77 %

Souhrnně lze říci, že u obou radiologických asistentů došlo ke snížení radiační zátěže o více než 50 % (průměrné snížení všech hodnot u obou radiologických asistentů představuje pokles o 67 %) při používání kapslí namísto roztoku.

Tab. 3.4: Popisná statistika kontaminace štítné žlázy

Roztok	RA1 (Bq)	RA2 (Bq)
Průměr	60	153
Medián	49	145
Směr. Od.	46	82
Min	2	57
Max	269	293
Kapsle	RA1 (Bq)	RA2 (Bq)
Průměr	32	39
Medián	30	36
Směr. Od.	19	38
Min	5	1
Max	86	164
Rozdíl	47 %	74 %
Rozdíl celkem	60 %	

V případě kontaminace štítné žlázy byl u RA1 zaznamenán pokles 47 % za sledované období a u RA2 dokonce o 74 %. Ze získaných dat je potvrzeno, že používání kapslí má významný vliv na snížení radiační zátěže aplikujícího personálu. Celkový pokles kontaminace štítné žlázy byl 60 %. Získané výsledky z radiační zátěže byly následně využity v rámci analýzy nákladové efektivity, která kalkuluje s daty pro oba radiologické asistenty dohromady.

3.1.2 Statistické testování

Pro zhodnocení, zda rozdíl v naměřených dávkách je statisticky významný, byl proveden neparametrický dvouvýběrový Wilcoxonův test. Data z dozimetřů byla testována na hladině významnosti 0,05. Nulová hypotéza – H_0 – v souboru dat není statisticky významný rozdíl. Alternativní hypotéza byla stanovena jako – H_1 – radiační zátěž při používání kapslí je nižší než při používání roztoku. Test potvrdil statisticky významně nižší zátěž u kapslí. P-hodnoty pro jednotlivé veličiny jsou uvedeny v Tab. 3.5.

Tab. 3.5: Statistické testování

RA1	p-hodnota
H_P(10)	0,000003742
H_P(0,07)	0,000002764
H_T(Prst) P	0,000004779
H_T(Prst) L	0,00002128
RA2	
H_P(10)	0,0002566
H_P(0,07)	0,0001429
H_T(Prst) P	0,000615
H_T(Prst) L	0,001407

3.2 Náklady

Ceny radiojódových kapslí, které byly použity v nákladové analýze, byly získány z dokumentace KNME 2. LF UK a FN Motol za rok 2019. Ty se v jednotlivých zdravotnických zařízeních mohou lišit v závislosti na smlouvách s dodavateli. Ceny za roztok nicméně musely být použity z dokumentace z roku 2014, jelikož aktuální cena pro KNME je výrazně vyšší, než byla v době používání roztoku z důvodu minimálního odběru a mohlo by tak dojít ke zkreslení výsledků. Ceny jednotlivých kapslí a roztoku jsou uvedeny v Tab. 3.6.

Tab. 3.6: Ceny radiofarmak

Náklady Kapsle	Bez DPH	Cena za GBq	S DPH	Cena za GBq s DPH
Kapsle 3,7 GBq	4 759,00 Kč	1 286,00 Kč	5 235,00 Kč	1 415,00 Kč
Kapsle 1,85 GBq	2 702,00 Kč	1 460,00 Kč	2 972,00 Kč	1 606,00 Kč
Kapsle 0,74 GBq	1 608,00 Kč	2 173, Kč	1 768,00 Kč	2 390,00 Kč
Průměr	3 023, Kč	1 640,00 Kč	3 325,00 Kč	1 804,00 Kč
Kapsle 111 MBq	1 216,00 Kč	10 955,00 Kč	1 338,00 Kč	12 050,00 Kč
Roztok 9250 MBq	8 496,00 Kč	918,00 Kč	9 346,00 Kč	1 010,00 Kč

Z analýzy procesů podávání radiojodu vyloučeny také další náklady, které bylo nezbytné započítat v rámci nákladové analýzy. Z výše popsaných postupů je tedy patrné, že pro přípravu dávek je používáno různé potřebné přístrojové vybavení pro roztok a pro kapsle. Jednotlivé náklady na vybavení přiřazené k dané lékové formě jsou zobrazeny v Tab. 3.7.

Tab. 3.7: Ceny přístrojového vybavení

Přístroje	Bez DPH	S DPH
Kapsle		
Měřič aktivity se studnovou komorou	194 876,00 Kč	235 800,00 Kč
Roztok		
Box s Laminárním prouděním	2 500 000,00 Kč	3 025 000,00 Kč
Zařízení pro přípravu dávek	2 275 000,00 Kč	2 752 750,00 Kč

Cena měřiče aktivity a boxu s laminárním prouděním, které jsou uvedeny v Tab. 3.7 je získána z veřejné zakázky. Cena zařízení pro přípravu dávek musela být

odvozena z nabídky výrobce, jelikož jiná data nebyla v současnosti dostupná. Cena přístrojů se může lišit v závislosti na vysoutěžených cenách veřejných zakázek – různé ceny jsou pak uvažovány v rámci citlivostní analýzy pro dané přístroje s cenou nad 2 000 000 Kč.

Další neopomenutelnou složku nákladů tvoří náklady servisní, mezi které patří např. bezpečnostně-technické kontroly (BTK), výměny filtrů a validace. Měřič aktivity se studnovou komorou vyžaduje BTK s roční frekvencí. Box s laminárním prouděním vyžaduje jednou za pět let výměnu filtrů a validaci. Ten je zároveň vybaven měřičem aktivity se studnovou komorou, a proto je i zde třeba započítat náklady na BTK. Náklady na BTK, validace a výměnu filtrů jsou uvedeny v Tab. 3.8. V této skupině nákladů jsou započítány i filtry do čistých prostor, které je třeba měnit také jednou ročně.

Tab. 3.8: Servisní náklady

Servisní náklady	Bez DPH	S DPH
Kapsle		
BTK měřič aktivity	20 000,00 Kč	24 200,00 Kč
Roztok		
Validace	40 000,00 Kč	48 400,00 Kč
Filtry do čistých prostor	20 000,00 Kč	24 200,00 Kč
Filtry – box s laminárním prouděním	40 000,00 Kč	48 400,00 Kč
BTK měřič aktivity	20 000,00 Kč	24 200,00 Kč

Poslední skupinu nákladů, se kterými počítá nákladová analýza, tvoří spotřební materiál. Většina tohoto materiálu jsou pouze hygienické pomůcky, nicméně je tu výjimka, kterou tvoří zásobní lahvička, která je nutná pro zařízení k přípravě dávek roztoku radiojódů. Zásobní lahvičku použijeme vždy jednu na dodanou dávku roztoku, ze které jsou pak rozplňovány jednotlivé dávky. Přehled spotřebního materiálu je v Tab. 3.9.

Tab. 3.9: Náklady na spotřební materiál

Spotřební materiál	Bez DPH	Množství	S DPH
Kapsle			
Kelímky na čaj 0,5l	0,90 Kč	1 ks na pacienta	1,09 Kč
Rukavice nesterilní	2,20 Kč	1 pár na pacienta	2,66 Kč
Roztok			
Zásobní lahvička	1 200,00 Kč	Přibližně na dva pacienty u terapie	1 452,00 Kč
Kelímky na čaj 0,5l	0,90 Kč	1 ks na pacienta	1,09 Kč
Rukavice sterilní	10,52 Kč	1 pár na pacienta	12,73 Kč
Čepice	1,37 Kč	1 ks na vstup do čistých prostor	1,66 Kč
Halena	44,77 Kč	1 ks na vstup do čistých prostor	54,17 Kč
Návleky	1,78 Kč	1 pár na vstup do čistých prostor	2,16 Kč

Personální náklady analýza neuvažuje, jelikož obě lékové formy připravuje radiologický asistent a v obou případech je spíše, než časem limitován kapacitou lůžek a daným počtem pacientů. Z toho vyplývá, že jsou personální náklady pro obě formy radiojódů totožné.

Po zmapování procesů přípravy a aplikace obou forem radiojódů byly sečteny veškeré relevantní náklady, které připadají k jednotlivým formám. U přístrojové techniky byla stanovena doba životnosti na 15 let na základě konzultace s odborníkem. Náklady na pořízení přístroje pak byly rozpočítány na předpokládanou dobu životnosti. Dále byl spočítán průměrný počet terapeutických i diagnostických aplikací za poslední 4 roky (od roku 2015 do roku 2018) na 2. lůžkové stanici KNME 2. LF UK a FN Motol. V průměru je zde provedeno přibližně 614 terapeutických a 609 diagnostických aplikací za rok. Průměrná podaná radioaktivita za rok pak vychází 2,91TBq za terapii a diagnostiku dohromady, tedy 2,85 TBq za terapii samotnou a 53 GBq za samostatnou diagnostiku. Aplikovaná radioaktivita na terapii je předepsána 1,1 – 7,4 GBq a po přepočtu z počtu aplikací a celkové aplikované radioaktivity vychází průměrná aplikovaná radioaktivita na pacienta 4648 MBq. Náklady na radiofarmakum pak byly

spočítány vynásobením průměrné ceny za GBq radiofarmaka s celkovou aplikovanou radioaktivitou.

Po započtení všech uvažovaných nákladů vyšly náklady na terapii za jeden rok pomocí radiojódů ve formě kapslí na 5 285 795 Kč a na terapii ve formě roztoku na 3 940 164 Kč. Po připočítání nákladů na diagnostické kapsle, které nelze opomenout jsou celkové náklady 6 101 946 Kč. Celkové náklady za roztok včetně diagnostiky jsou pak 4 013 280 Kč. Pro ilustraci byly uvedeny i náklady pro použití jednotlivých forem pro samotnou diagnostiku. Pro lepší přehlednost jsou celkové roční náklady uvedeny v Tab. 3.10. Veškeré uvedené náklady jsou včetně DPH.

Tab. 3.10: Celkové roční náklady

Roční náklady ¹³¹ I	Roztok	Kapsle
Terapie	3 940 164,00 Kč	5 285 795,00 Kč
Diagnostika	640 519,00 Kč	856 821,00 Kč
Celkem	4 013 280,00 Kč	6 101 946,00 Kč

3.3 Analýza nákladové efektivity

Pro zhodnocení nákladové efektivity radiojódů ve formě roztoku a kapslí byl vypočítán ICER. Ten byl vyjádřen z průměrných ročních ekvivalentních dávek, ročních osobních dávkových ekvivalentů a roční kontaminace štítné žlázy pro oba radiologické asistenty dohromady. Výsledky hodnocení nákladové efektivity jsou uvedeny v Tab. 3.11.

Tab. 3.11: Hodnocení nákladové efektivity

Jednotka	Veličina	Hodnota
mSv	ICER H _P (10)	783 950,00 Kč
	ICER H _P (0,07)	892 592,00 Kč
	ICER H _T (Prst P)	85 171,00 Kč
	ICER H _T (Prst L)	61 040,00 Kč
Bq	ICER Štítná žláza	1 250,00 Kč

Z uvedené tabulky (Tab. 3.11) vyplývá, že za snížení osobního dávkového ekvivalentu v hloubce 10 mm o 1 mSv je ročně zapláceno navíc o 783 950,00 Kč oproti roztoku. Za pokles osobního dávkového ekvivalentu pro kůži a končetiny o 1 mSv je

ročně zapláceno navíc 892 592,00 Kč. Redukce ekvivalentní dávky pro kůži rukou o 1 mSv oproti roztoku na rok pak vyjde na 85 171,00 Kč pro pravou ruku a 61 040,00 Kč pro levou ruku. V posledním řádku je pak uvedeno, kolik by stálo snížit množství akumulovaného radiojodu ve štítné žláze o 1 Bq.

Inkrementální poměr přínosů a nákladů byl propočítán i s variantou procentuálního snížení radiační zátěže aplikujícího personálu. Výsledky jsou uvedeny v Tab. 3.12.

Tab. 3.12: Hodnocení nákladové efektivity v procentech

Pokles	ICER	Hodnota
1 %	H _P (10)	32 906,00 Kč
	H _P (0,07)	36 808,00 Kč
	H _T (Prst P)	29 346,00 Kč
	H _T (Prst L)	27 306,00 Kč
	Štítná žláza	36 636,00 Kč
	Celkem	31 646,00 Kč

Data v tabulce vyjadřují finanční obnos, který by bylo třeba zaplatit za snížení radiační zátěže aplikujícího personálu o 1 % při použití kapslí namísto roztoku. Na posledním řádku je pak částka za snížení všech ukazatelů dohromady o 1 %.

3.3.1 Citlivostní analýza

Pro prozkoumání vlivu různých faktorů na výsledek nákladové analýzy byla provedena citlivostní analýza. Mezi vybrané vlivy bylo zvoleno zdražování a zlevňování radiofarmaka ($\pm 10\%$), rozdíl v cenách přístrojů přesahujících cenu 2 000 000 Kč $\pm 20\%$ a rozdíl v poklesu radiační zátěže při používání kapslí o $\pm 10\%$ a $\pm 20\%$.

Vliv ceny radiofarmaka je uveden v Tab. 3.13. Nárůst nebo pokles ceny byl spočítán u obou lékových forem radiojodu.

Tab. 3.13: Citlivostní analýza – cena radiofarmaka ± 10 %

Jednotka	ICER	Cena RF o 10 % vyšší	Cena RF o 10 % nižší
mSv	H _P (10)	898 750,00 Kč	669 149,00 Kč
	H _P (0,07)	1 023 302,00 Kč	761 882,00 Kč
	H _T (Prst P)	97 643,00 Kč	72 699,00 Kč
	H _T (Prst L)	69 978,00 Kč	52 101,00 Kč
Bq	Štítná žláza	1 300,00 Kč	968,00 Kč
%	H _P (10)	37 366,00 Kč	27 820,00 Kč
	H _P (0,07)	42 160,00 Kč	31 390,00 Kč
	H _T (Prst P)	33 770,00 Kč	25 143,00 Kč
	H _T (Prst L)	31 142,00 Kč	23 186,00 Kč
	Štítná žláza	39 589,00 Kč	29 475,00 Kč

Z tabulky vyplívá, že vyšší cena radiofarmaka (roztoku i kapslí) má na hodnotu ICER velký vliv v neprospěch kapslí. Zároveň vypovídá o skutečnosti, že cena kapslí tvoří velký podíl celkových nákladů na terapii.

V rámci citlivostní analýzy byl posouzen i vliv různé ceny přístrojové techniky. Ta se totiž může u jednotlivých zakázek výrazně lišit ať už v závislosti na požadavcích na výbavu, nebo rozdílné ceny výrobců, proto byl cenový rozptyl zvolen ± 20 %. Výsledek posouzení tohoto vlivu je uveden v Tab. 3.14.

Tab. 3.14: Citlivostní analýza – cena přístrojové techniky $\pm 20\%$

Jednotka	ICER	Cena přístrojů o 20 % vyšší	Cena přístrojů o 20 % nižší
mSv	HP(10)	755 035,00 Kč	812 864,00 Kč
	HP(0,07)	859 671,00 Kč	925 514,00 Kč
	HT(Prst P)	82 030,00 Kč	88 312,00 Kč
	HT(Prst L)	58 788,00 Kč	63 291,00 Kč
Bq	Štítná žláza	1 092,00 Kč	1 176,00 Kč
%	HP(10)	31 391,00 Kč	33 795,00 Kč
	HP(0,07)	35 418,00 Kč	38 131,00 Kč
	HT(Prst P)	28 370,00 Kč	30 543,00 Kč
	HT(Prst L)	26 162,00 Kč	28 166,00 Kč
	Štítná žláza	33 258,00 Kč	35 805,00 Kč

Data, která jsou zde k dispozici poukazují na fakt, že radiojód ve formě roztoku vyžaduje poměrně nákladné vybavení a různá cena tohoto vybavení má pak odpovídající vliv na výsledný ICER.

V Tab. 3.15 je uveden výpočet ICER při poklesu dávky $\pm 10\%$ při užívání kapslí oproti roztoku. V případě vyšší ceny přístrojové techniky je ICER pro kapsle pozitivnější.

Tab. 3.15: Citlivostní analýza – pokles dávky při používání kapslí ± 10 %

Jednotka	ICER	Pokles dávky o 10 % vyšší	Pokles dávky o 10 % nižší
mSv	HP(10)	712 682,00 Kč	871 055,00 Kč
	HP(0,07)	811 448,00 Kč	991 769,00 Kč
	HT(Prst P)	77 428,00 Kč	94 634,00 Kč
	HT(Prst L)	55 491,00 Kč	67 822,00 Kč
Bq	Štítná žláza	1 136,00 Kč	1 389,00 Kč
%	HP(10)	29 914, Kč	36 562,00 Kč
	HP(0,07)	33 462,00 Kč	40 898,00 Kč
	HT(Prst P)	26 678,00 Kč	32 606,00 Kč
	HT(Prst L)	24 823,00 Kč	30 339,00 Kč
	Štítná žláza	33 305,00 Kč	40 706,00 Kč

Výpočet s vyšším a nižším poklesem dávek při používání kapslí reaguje na změnu poklesu podle očekávání. S vyšším poklesem je ICER příznivější a s nižším poklesem naopak.

3.4 Analýza rizik

Za účelem kvantitativního posouzení rizikovosti byla vypracována analýza rizik, která ilustruje nejčastější možná rizika, která jsou s podáváním a přípravou radiojodu spojena. Analýza byla provedena pro každou formu zvlášť na základě literatury a konzultace s aplikujícími odborníky. Pro tyto potřeby byla zvolena zjednodušená varianta, která nepočítá s definováním opatření k eliminaci rizik, jelikož jediné myslitelné opatření je zkušený personál a dobře edukovaný pacient.

3.4.1 Kritéria významnosti rizika

Před samotným výpočtem stupně významnosti rizika byla kritéria významnosti rizika stanovena na základě zkušeností odborníků, kteří mají dlouholetou praxi s terapií pomocí radiojodu ve formě roztoku i kapslí.

Pravděpodobnost výskytu

Pravděpodobnost výskytu byla nadefinována pomocí číselné stupnice, která byla zvolena, protože vystihuje poměrně přesně a velmi přehledně četnost výskytu. Škála pravděpodobnosti výskytu je uvedena v Tab. 3.16.

Tab. 3.16: Pravděpodobnost výskytu

Definice	Pravděpodobnost	Hodnota
Velmi častý	>1/10	5
Pravděpodobný	<1/10	4
Občasný	<1/100	3
Malý	<1/1 000	2
Nepravděpodobný	<1/10 000	1

Závažnost

Pro stanovení závažnosti rizika byla vytvořena pětistupňová škála závažnosti dopadů, která byla vytvořena po konzultaci s odborníky. Kritický dopad byl vymezen i když se v praxi neočekává. Škála pro hodnocení závažnosti je uvedena v Tab. 3.17.

Tab. 3.17: Závažnost dopadů

Dopad	Definice	Hodnota
Kritický	Omezení provozu	5
Velmi významný	Významná kontaminace, povrchů, kůže pacienta a personálu a riziko vnitřní kontaminace inhalací, vliv na terapii podáním nižší radioaktivity.	4
Významný	Významná kontaminace povrchů, kůže pacienta a personálu a riziko vnitřní kontaminace inhalací.	3
Méně významný	Nezanedbatelná kontaminace.	2
Zanedbatelný	Zanedbatelná kontaminace.	1

Pravděpodobnost odhalení

Pravděpodobnost odhalení je u většiny možných komplikací/rizik velmi vysoká díky přítomnosti personálu u aplikace a provádění celotělových scintigrafií, které by

mohli další problémy, jako například nerozpuštění kapsle radiojódů odhalit. Definice pravděpodobnosti odhalení s hodnotící škálou je uvedena v Tab. 3.18.

Tab. 3.18: Pravděpodobnost odhalení

Dopad	Definice	Hodnota
Velmi nepravděpodobně	0-2 %	5
Nepravděpodobně	3-10 %	4
Existuje možnost	11-70 %	3
Pravděpodobně	71-94 %	2
Velmi pravděpodobně	95-100 %	1

3.4.2 Výpočet analýzy rizik

Zvolená nebezpečí byla odvozena z dostupné literatury. Rizika, která jsou s nimi spojena pak byla popsána po konzultaci s odborníky z oblasti nukleární medicíny, kteří se také podíleli na bodování hodnocení rizika.

Roztok

Již v teoretické části práce jsou rozebírána možná rizika při práci s radiojódem ve formě roztoku. Z popisu rizik zřetelně vyplývá, že nebezpečí spojená s roztokem jsou nezanedbatelná. Jako nezávažnější lze považovat rozkašlání při pití, protože dojde nejen ke kontaminaci, ale tato situace může mít i vliv na terapii, a při vykašlání většího množství radiojódů může mít za následek snížení efektu terapie. Navíc lze jen těžko určit, jaké množství pacient již skutečně vypil a kolik radioaktivity zůstalo např. v dýchacím ústrojí. Nicméně i z rozlití mohou vyplynout závažné problémy, kdy při vylití celé terapeutické dávky dojde k závažné kontaminaci pacienta, bezprostředního okolí a personálu a také může dojít k odkladu terapie v důsledku nedostatku dalšího radiofarmaka.

Kapsle

Na rozdíl od roztoku jsou u kapslí rizika s používáním minimální. Kapsle nelze rozlít a pokud by při podávání kapsle upadla na zem, stačí ji sebrat a kontaminace je v podstatě vyřešena (nicméně je stále potřeba přeměřit dotčené povrchy). Nebezpečí nerozpuštění kapsle je zcela minimální, nicméně bylo popsáno v literatuře [22], a proto je zde uvedeno. V Tab. 3.19 pak naleznete výpočet analýzy rizik pro roztok a v Tab. 3.20 je znázorněn výpočet analýzy rizik pro kapsle.

Tab. 3.19: Analýza rizik – roztok

Nebezpečí	Rizika	Hodnocení rizika			
		Pravděpodobnost	Závažnost	Odhalení	Stupeň významnosti
Rozlití / upuštění poháru	Kontaminace povrchů, pacienta a personálu – riziko vnější kontaminace i vnitřní kontaminace inhalací. Může nastat i odklad terapie z důvodu nedostatku RF.	2	3	1	6
Rozkašlaní při pití	Kontaminace povrchu, pacienta a personálu, včetně potenciální vnitřní kontaminace inhalací. Komplikace terapie. Riziko snížení efektu terapie.	2	4	1	8
Nedokonalé rozpuštění	U roztoku nehrozí.	1	3	1	3
Zvracení	Kontaminace povrchů, snížení terapeutické efektivity – vliv na terapii.	2	3	1	6

Tab. 3.20: Analýza rizik – kapsle

Nebezpečí	Rizika	Hodnocení rizika			
		Pravděpodobnost	Závažnost	Odhalení	Stupeň významnosti
Rozlítí/ Upuštění poháru	U kapsle nehrozí	1	3	1	3
Rozkašlaní při pití	U kapsle nehrozí	1	4	1	4
Nedokonalé rozpuštění	Falešně pozitivní nález u celotělové scintigrafie, nižší vstřebaná radioaktivita.	2	3	1	6
Zvracení	Kapsle nemusí být zcela rozpuštěná, proto je snazší zlikvidovat kontaminaci. Snížení terapeutické efektivity – vliv na terapii.	2	3	1	6

Ačkoliv je celkový stupeň významnosti jednotlivých nebezpečí relativně nízký, je třeba si uvědomit, že je to dané nízkou četností výskytu a vysokou pravděpodobností odhalení. Rizika spojená s kontaminací roztokem radiojódu, které z analýzy rizik vycházejí hůře oproti radiojódu ve formě kapslí, jsou nezanedbatelná a mohou ohrozit samotnou terapii. Riziko kontaminace radiojódem je obzvláště významné s ohledem na charakter záření a poločas přeměny ¹³¹I.

3.5 Doporučení k výběru vhodné lékové formy

Na základě získaných poznatků z literární rešerše, praxe a zpracované analýzy nákladové efektivity vyplívá následná formulace mého doporučení. Obě lékové formy mají při použití v terapii DTC stejný klinický efekt, ale liší se náklady na jejich používání a jejich další vlastnosti. Radiojód ve formě roztoku je levnější – to je skutečnost, která může v napjatých rozpočtech zdravotnických zařízení hrát významnou roli. Navíc nabízí vyšší variabilitu při přípravě dávek a má vyšší biologickou dostupnost. Zde výčet pozitiv končí. Mezi jeho negativní vlastnosti patří vyšší radiační zátěž pro personál, vyšší riziko výskytu a závažnosti nežádoucích událostí. Oproti tomu kapsle nabízejí rychlou a bezpečnou aplikaci, menší nároky na přístrojové vybavení a práci s kapslemi zvládne bezpečně i méně zkušený personál. Například i EANM doporučuje podávání kapslí z důvodu nižší radiační zátěže pro personál a vyššího pohodlí pro pacienta. Proto z výše uvedených důvodů doporučuji podávání radiojódu ve formě kapslí, pokud je to ve finančních možnostech daného zdravotnického zařízení.

4 Diskuse

Navzdory skutečnosti, že radiojód je v terapii nejen DTC využíván již desítky let, téma porovnání radiojódu ve formě roztoku a kapslí je téměř nedotčené. Tato skutečnost se ukázala jako problém při zpracovávání současného stavu problematiky a porovnávání získaných výsledků s literaturou. Existuje ovšem pár zdrojů [6,21], kde se objevují obě lékové formy, ale ty uvádí jen základní informace o radiojódu, proto např. farmakokinetika byla popsána z údajů dostupných v souhrnu údajů o přípravku (dostupný v databázi SÚKL a vždy je dodáván s radiofarmakem [17,18]), které také hrají svou roli při rozhodování o vhodnější lékové formě. Na druhou stranu by vypracování této diplomové práce, tedy vytvoření přehledného porovnání obou forem radiojódu, mělo mít přidanou hodnotu a mohlo by mít efekt při rozhodování jednotlivých klinik, kterou lékovou formu radiojódu zvolit.

V současném stavu problematiky bylo téma, po vysvětlení základních pojmů, rozděleno do podkapitol zabývajících se klíčovými vlastnostmi a jejich porovnáním pro obě lékové formy. Současný stav problematiky zároveň řešil oblast ochrany pracovníků před ionizujícím zářením a jak se měří radiační zátěž radiojódových pracovníků v České republice podle vyhlášky č. 422/2016 Sb. Teoretická část diplomové práce zároveň obsahuje přehled dostupných doporučených postupů a nabízí tak ucelený pohled na danou problematiku.

Otázka využití radiojódu a jeho nákladové efektivity vůči alternativním kurativním metodám benigních onemocnění štítné žlázy je stručně probráno v kapitole 1.7. *Ekonomické hodnocení*, která ilustruje, že v napjatých rozpočtech zdravotnických zařízeních bude radiojód vždy schůdnou možností. Této problematice se věnují konkrétně studie od Donovan P.J., et al. (2016) [32], IN H., et al. (2008) [33], Zanicco K., et al. (2015) [34] a Gwenaëlle M., et al. (2004) [35] a jejich výsledky by se daly shrnout, tak že ačkoliv radiojód není nákladově nejefektivnější varianta terapie, ve většině případů je nejlevnější.

Dále je zde také v krátkosti řešena otázka dvou možností stimulování štítné žlázy při terapii (vysazení hormonů a použití rhTSH), spolu s podáním nižších aktivit radiojódu, kterou se zabýval Borget I., et al. (2015) [31].

Diplomová práce se zabývala problematikou radiojódu z hlediska bezpečnosti a nákladů. Bezpečnost byla v teoretické části popsána z pohledu možných komplikací při podávání a ochrany radiačních pracovníků při přípravě a podávání. Otázka radiační zátěže personálu je přehledu současného stavu např. zmiňována v práci od Jonášová L. et al. (2017) [7], kde je uvedeno, že používání radiojódu ve formě kapslí vede ke snižování radiační zátěže pracovníků. Toto tvrzení bylo potvrzeno vyhodnocením dat z osobních dozimetřů a měření kontaminace štítné žlázy aplikujícího personálu z 2. lůžkové stanice KNME 2. LF UK a FN Motol, které bylo provedeno v praktické části.

Při používání kapslí poklesla celková radiační zátěž o přibližně 67 %. Data z měření byla použita jen od dvou radiologických asistentů, kteří pracovali jako aplikující odborníci a jako jediní měli zkušenosti s radiojódem ve formě roztoku i kapslí.

Validita získaných výsledků o radiační zátěži by mohla být limitována měřením na malém vzorku personálu, nicméně větší vzorek aplikujícího personálu se zkušenostmi s oběma formami nebyl v daném zdravotnickém zařízení k dispozici. Získaná data by pak mohla být ovlivněna např. poklesem podávaných aktivit při přechodu na kapsle ve sledovaném období, ale za dobu sledování byl naopak zaznamenán nárůst o přibližně 13 %. U druhého radiologického asistenta je rozdíl v radiační zátěži i v kontaminaci štítné žlázy výrazně vyšší, což velice pravděpodobně souvisí s menšími zkušenostmi při přípravě dávek roztoku radiojodu.

Otázku nákladů otevírá v současném stavu problematiky Hung J., (1997) [5], který uvádí, že radiojód ve formě kapslí je přibližně dvakrát dražší než radiojód ve formě roztoku. Ze získaných dat lze říci, že kapsle jsou skutečně dražší, i když rozdíl není tak markantní jako je uvedeno v současném stavu problematiky, zvláště v případě podávání vyšších aktivit, kde se cenový rozdíl významně snižuje. Například cena kapsle o radioaktivitě 3,7 GBq je dražší „pouze“ o přibližně 40 % při přepočtu ceny na cenu za 1 GBq. Rozdíl v ceně se pak prohlubuje v závislosti na radioaktivitě a dá se říct, že s klesající radioaktivitou rozdíl roste. U diagnostické radioaktivity je rozdíl v ceně zvláště významný – za jednu kapsli pro diagnostiku o aktivitě 111 MBq zaplatí poskytovatel zdravotní péče (v závislosti na nasmlouvaných cenách) přibližně 1300 Kč (pro výpočet byla uvažována cena 1337 Kč s DPH), v přepočtu ceny na 1 GBq pak zaplatí 12 050 Kč za 1 GBq radioaktivity. Pro srovnání cena za 1 GBq roztoku s DPH je přibližně 1000 Kč (nákladová analýza počítala s cenou 1010 Kč s DPH) a diagnostická radioaktivita 111 MBq je pak v přepočtu za cenu 112 Kč včetně DPH.

Náklady na používání jedné nebo druhé lékové formy radiojodu nicméně nejsou jen o ceně radiofarmaka, ale celkové náklady zahrnují i náklady na potřebné vybavení, které se pro jednotlivé formy liší. Roztok radiojodu vyžaduje pro přípravu nákladné vybavení, které výrazný rozdíl v ceně samotného radiofarmaka, s ohledem na celkové náklady, podstatně snižuje. Celkové náklady pak byly propočítány na rok. Pro výpočet celkových nákladů byl počet ošetřených pacientů stanoven z průměrného počtu ošetřených pacientů na KNME 2.LF UK a FN Motol za roky 2014 až 2018 – tedy 614 pacientů na terapeutické aplikaci a 609 pacientů na diagnostické aplikaci o aktivitě 111 MBq. Celkové náklady na kapsle pak byly vyčísleny na 6 101 947, 00 Kč a na roztok 4 013 280, 00 Kč. Je třeba říct, že celkové náklady by mohly být ovlivněny počtem vyšetřených pacientů, a to hned z více důvodů. Prvním důvodem je skutečnost, že s každým dalším pacientem jsou náklady na přístroje rozměňovány a v analýze nákladové efektivity to samozřejmě hraje velkou roli. Druhý důvod je možná více zřejmý – s vyšším odběrem kapslí nebo roztoku se snižuje cena a z výsledků citlivostní analýzy zkoumající vliv ceny radiofarmaka, kde byla hladina nastavena na $\pm 10\%$,

je zřejmé, že cena radiofarmaka má na výsledek nákladové analýzy významný vliv. V kalkulaci nákladů bylo také třeba zohlednit cenu přístrojové techniky, která se může lišit, a proto i ta byla zkoumána v citlivostní analýze. Zde bylo počítáno s hladinou $\pm 20\%$ pro přístroje s cenou přesahující 2 000 000 Kč.

Analýza nákladové efektivity byla v praktické části vyjádřena pomocí ICER. Ten byl vypočítán z ročních nákladů a dávek, které byly vypočítány z průměrných měsíčních dávek. ICER byl vyjádřen v poklesu o 1 mSv ročně a také o 1 % ročně, a to pro každou sledovanou hodnotu zvlášť. Celkem zajímavý je rozdíl mezi ICERem pro ekvivalentní dávky z prstových dozimetrů. Rozdíl téměř 25 000 Kč za 1 mSv ročně je dán tím, že oba sledovaní radiologičtí asistenti byli praváci.

Možná limitace analýzy nákladové efektivity by mohla být způsobena započítáním modernějšího zařízení pro přípravu dávek radiojodu, u kterého lze očekávat nižší radiační zátěž pro obsluhující personál. Bohužel data z používání započítaného přístroje ještě nejsou k dispozici. Na druhou stranu tato skutečnost otevírá další možnosti pro budoucí výzkum.

Nákladová efektivita vyjádřená pomocí ICER bývá zohledňována ochotou platit (willingness to pay), která je stanovená pro QALY. Nicméně není stanovena pro pokles radiační zátěže. Obnos, který je dané pracoviště ochotné platit za snížení radiační zátěže svého personálu je tedy čistě na jejich vlastním rozhodnutí. Zde by šlo diskutovat o principech ALARA (z angl. As Low As Reasonable Achievable) – jedná se o princip ochrany před ionizujícím zářením – tak nízký, jak je rozumně dosažitelný při respektování hospodářských a sociálních hledisek. Co je ještě rozumné a co již není, ale není stanoveno, takže stále platí, že rozhodnutí je na vedení daného pracoviště a jeho možnostech.

V této oblasti je třeba pohlížet na radiační zátěž i z hlediska stochastických účinků, kdy se stoupající dávkou narůstá pravděpodobnost výskytu poškození způsobeného ionizujícím zářením. Pokud je pak personál zaměstnaný ve zdravotnickém zařízení, které pracuje s radiojodem, delší dobu – v řádu let až desítek let – rozdíl v radiační zátěži získané při práci s roztokem oproti kapslím je skutečně významný. Z tohoto hlediska by tak práce s kapalným radiojodem mohla mít podstatně větší vliv na riziko výskytu poškození z důvodu vystavení většímu množství ionizujícího záření ve srovnání s kapslemi.

V rámci vypracovávání praktické části diplomové práce byla provedena i analýza rizik. Ta byla v práci použita pro ilustraci a kvantifikaci možných nežádoucích událostí a následků, které by s sebou mohly přinést. Tato modifikace FMEA dle mého názoru posloužila pro tyto potřeby velmi dobře a splnila zamýšlený účel. Z provedené analýzy je zcela zřejmé, že používání kapalného radiojodu s sebou nese vyšší riziko nejen kontaminace pacienta, povrchů a personálu, ale nehoda by mohla mít i vliv na terapeutický efekt.

V rozhodování o vhodné lékové formě radiojódů je třeba uvážit nejen snížení radiační zátěže, ale také pohodlí, rychlejší podávání a v neposlední řadě bezpečí pro pacienta. Používání kapslí eliminuje riziko rozlití radiofarmaka, rozkašlání při pití, nebo upuštění poháru, či kelímku s roztokem radiojódů. Také je s kapslemi spojena menší zátěž s pořizováním a servisem přístrojů.

Zajímavou možnost řešení této problematiky nabízí kombinace roztoku i kapslí. Používání roztoku pro diagnostické aplikace a kapslí pro terapeutické aplikace by z celkových nákladů (oproti kapslím pro terapii i diagnostiku zároveň) ušetřilo přibližně 215 000 Kč a pravděpodobně by se dalo počítat s podobným efektem nižší radiační zátěže, protože největší podíl na ní mají právě vysoké dávky získané při podávání terapie. Zároveň by dostupnost techniky pro přípravu kapalného radiojódů umožnila připravit dávku i pro pacienta, který trpí problémy s polykáním kapslí.

5 Závěr

Terapie nejen DTC, ale také benigních onemocnění štítné žlázy, pomocí ^{131}I je využívána již desítky let a v dnešní medicíně má stále své místo. Tato diplomová práce se v teoretické části zabývala popsáním rozdílů mezi lékovou formou kapslí a roztoku radiojódů pro použití v terapii DTC. Pozornost byla věnována flexibilitě dávkování, způsobu podávání, farmakokinetice, možným komplikacím při podávání a otázce radiační zátěže, která hraje v diplomové práci klíčovou roli. Druhý klíčový prvek této práce spočíval ve vyčíslení nákladů na terapii při používání jednotlivých forem.

Cílem této práce pak bylo provést porovnání efektivity použití radiojódů ve formě roztoku a kapslí z hlediska bezpečnosti a nákladovosti. Toho bylo dosaženo vypracováním analýzy nákladové efektivity z dat, která byla získána zpracováním primárních retrospektivních dat o radiační zátěži aplikujícího personálu z 2. lůžkové stanice KNME 2. LF UK a FN Motol a analýzou nákladů, které byly k jednotlivým lékovým formám přiřazeny po zmapování procesů přípravy a podávání. Výsledkem analýzy nákladové efektivity bylo, že z perspektivy poskytovatele získáme snížení radiační zátěže o přibližně 66 % za 2 088 000 Kč ročně při používání kapslí namísto roztoku.

Pro kvantitativní zhodnocení a ilustraci možných nežádoucích událostí byla ještě zpracována analýza rizik. V té byly podrobeny zkoumání z literatury odvozené nežádoucí události. A vyhodnocena byla ve spolupráci s odborníky.

V poslední části diplomové práce pak bylo formulováno doporučení týkající se volby vhodné lékové formy. To bylo založené na všech informacích získaných při zpracovávání současného stavu problematiky a vypracované analýze nákladové efektivity a bylo vysloveno ve prospěch radiojódů ve formě kapslí.

Seznam použité literatury

- [1] World health organization [online]. 2018 [cit. 2018-05-20]. Dostupné z: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [2] Novotvary 2015. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR, 2015, dostupné z: <https://www.uzis.cz/publikace/novotvary-2015>
- [3] WELCH, Michael J., REDVANLY, Carol S.. *Handbook of radiopharmaceuticals: radiochemistry and applications*. New York: J. Wiley, c2003. ISBN 978-0-471-49560-4.
- [4] GREWAL, Ravinder K., HO, Alan, SCHÖDER, Heiko. Novel Approaches to Thyroid Cancer Treatment and Response Assessment. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2016, **46**(2), 109-118. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2015.10.010. ISSN 00012998.
- [5] HUNG, Joseph C. "Radioiodine Dispensing and Usage in a Centralized Hospital Nuclear Pharmacy." *Thyroid* 7, no. 2 (April): 289-94. Accessed May 10, 2018.
- [6] AKTOLUN, Cumali, GOLDSMITH, Stanley J., ed. *Nuclear Medicine Therapy*. New York, NY: Springer New York, 2013. ISBN 978-1-4614-4020-8.
- [7] JONÁŠOVA, Lenka, KRÁČMEROVÁ, Tereza, SOLNÝ Pavel. Porovnání radiační zátěže pracovníků při přechodu od roztoku ¹³¹I ke kapslím. *Nukleární Medicína*. 2017, **6**(3), 4.
- [8] DASH, Ashutosh, KNAPP, F. F., PILLAI, M. Targeted Radionuclide Therapy – An Overview. *Current Radiopharmaceuticals*. 2013, **6**(3), 152-180. DOI: 10.2174/18744710113066660023. ISSN 18744710.
- [9] ZUKOTYNSKI, Katherine, JADVAR, Hossein, CAPALA, Jacek, et al. Targeted Radionuclide Therapy: Practical Applications and Future Prospects. *Biomarkers in Cancer*. 2016, **8s2**, BIC.S31804. DOI: 10.4137/BIC.S31804. ISSN 1179-299X.
- [10] HODGSON, Nicole C., BUTTON, Jaclyn, SOLORZANO, Carmen C.. Thyroid Cancer: Is the Incidence Still Increasing?. *Annals of Surgical Oncology*. 2004, **11**(12), 1093-1097. DOI: 10.1245/ASO.2004.03.066. ISSN 1068-9265.
- [11] NABHAN, Fadi, RINGEL, Matthew D. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocrine-Related Cancer*. 2017, **24**(2), R13-R26. DOI: 10.1530/ERC-16-0432. ISSN 1351-0088.
- [12] MAYSON, Sarah E., YOO, Don C., GOPALAKRISHNAN, Geetha. The Evolving Use of Radioiodine Therapy in Differentiated Thyroid Cancer. *Oncology*. 2015, **88**(4), 247-256. DOI: 10.1159/000369496. ISSN 1423-0232.

- [13] MAJER, Vladimír. *Základy jaderné chemie*. 2. vyd., přeprac. Praha: Státní nakladatelství technické literatury, 1981.
- [14] ULLMANN, Vojtěch. *AstroNuklFyzika* [online]. [cit. 2018-05-15]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika4.htm>
- [15] *Manual for reactor produced radioisotopes*. Vienna: IAEA, 2003. ISBN 9201011032.
- [16] Summary of product characteristic: POLATOM - Sodium iodide Na¹³¹I, solution for injection. 20.5. 2018. Dostupné z: <https://www.polatom.pl/sites/default/files/2016.05.17%20-%20Jodek%20sodu%20-%20roztw%C3%B3r%20do%20wstrzykiwa%C5%84-SPC-Polatom.pdf>
- [17] Souhrn údajů o přípravku - Sodium Iodide (¹³¹I) Injection 37–1 110 MBq/ml injekční roztok. 20.5. 2018. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0043803&tab=texts>
- [18] Souhrn údajů o přípravku: Sodium Iodide (¹³¹I) Capsule T 37-7400 MBq, tvrdá tobolka. 20. 5. 2018. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?kod=0066411&tab=texts>
- [19] Summary of product characteristic: POLATOM - Sodium iodide Na¹³¹I, capsules for diagnostic use. 20.5. 2018. Dostupné z: <https://www.polatom.pl/sites/default/files/2016.05.17%20-%20Jodek%20sodu%20-%20roztw%C3%B3r%20do%20wstrzykiwa%C5%84-SPC-Polatom.pdf>
- [20] JENSEN, Paul F., HUNG, Joseph C.. SAFETY DEVICES FOR DELIVERY OF RADIOACTIVE IODINE. *Health Physics*. 2008, **94**(1), 67-70. DOI: 10.1097/01.HP.0000284886.04665.10. ISSN 0017-9078.
- [21] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Nuclear Medicine in Thyroid Cancer Management: A Practical Approach*. 2009. ISBN 978-92-0-113108-9.
- [22] OH, Jong-Ryool, JEONG, Shin Young, YOON, Hyundae. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015, **40**(2), 177-178. DOI: 10.1097/RLU.0000000000000528. ISSN 0363-9762.
- [23] LÜTZEN, Ulf, ZHAO, Yi, MARX, Marlies, et al. Effective method of measuring the radioactivity of [¹³¹I]-capsule prior to radioiodine therapy with significant reduction of the radiation exposure to the medical staff. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*. 2016, **17**(4), 59-72. DOI: 10.1120/jacmp.v17i4.5942. ISSN 15269914.
- [24] HERAUSGEGEBEN VON WILHELM BÖRNER ... [ET AL.]. *Strahlenschutz für Patienten und Personal in Diagnostik und Therapie mit offenen Radionukliden: 23. Jahrestagung der Vereinigung Deutscher Strahlenschutzärzte, 8 Jahrestagung*

des Verbandes für Medizinischen Strahlenschutz in Österreich. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1982. ISBN 3134524015.

- [25] STÁTNÍ ÚŘAD PRO JADERNOU BEZPEČNOST. *Požadavky SÚJB při provádění terapie onemocnění štítné žlázy radiojódem na pracovištích nukleární medicíny*. 2000.
- [26] ČESKO. Vyhláška č. 422/2016 Sb. ze dne 23. prosince 2016 o radiální ochraně a zabezpečení radionuklidového zdroje. In: *Sbírka zákonů České republiky*. 2016, částka 172, s. 6618-6903. Dostupné také z: <https://www.sujb.cz/fileadmin/sujb/docs/legislativa/vyhlasky/sb0172-2016.pdf>
- [27] MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR. *Věstník MZČR: NÁRODNÍ RADIOLOGICKÉ STANDARDY – NUKLEÁRNÍ MEDICÍNA*. 2. 2016.
- [28] LUSTER, M., S. E. CLARKE, M. DIETLEIN, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2008, **35**(10), 1941-1959. DOI: 10.1007/s00259-008-0883-1. ISSN 1619-7070.
- [29] HAUGEN, Bryan R., ALEXANDER, Erik K., BIBLE, Keith C., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016, **26**(1), 1-133. DOI: 10.1089/thy.2015.0020. ISSN 1050-7256.
- [30] SILBERSTEIN, E. B., A. ALAVI, H. R. BALON, et al. The SNMMI Practice Guideline for Therapy of Thyroid Disease with ¹³¹I 3.0. *Journal of Nuclear Medicine*. 2012, **53**(10), 1633-1651. DOI: 10.2967/jnumed.112.105148. ISSN 0161-5505.
- [31] LUBITZ, Carrie C., KONG, Chung Y., MCMAHON, Pamela M., et al. Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States. *Cancer*. 2014, **120**(9), 1345-1352. DOI: 10.1002/cncr.28562. ISSN 0008543X.
- [32] BORGET, Isabelle, BONASTRE, Julia, CATARGI, Bogdan, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2015, **33**(26), 2885-2892. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6722. ISSN 0732-183X.
- [33] DONOVAN, Peter J., MCLEOD, Donald S.A., LITTLE, Richard, et al. Cost-utility analysis comparing radioactive iodine, anti-thyroid drugs and total thyroidectomy for primary treatment of Graves' disease. *European Journal of Endocrinology*. 2016, **175**(6), 595-603. DOI: 10.1530/EJE-16-0527. ISSN 0804-4643.

- [34] IN, Haejin, PEARCE, Elizabeth N., WONG, Arthur K.G., et al. Treatment options for Graves' Disease: A cost-effectiveness analysis. *Journal of the American College of Surgeons*. 2008, **207**(3), S78-. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.06.193. ISSN 10727515.
- [35] ZANOCCO, Kyle, HELLER, Michael, ELARAJ, Dina, et al. Is subtotal thyroidectomy a cost-effective treatment for Graves disease? A cost-effectiveness analysis of the medical and surgical treatment options. *Surgery*. 2012, **152**(2), 164-172. DOI: 10.1016/j.surg.2012.02.020. ISSN 00396060.
- [36] VIDAL-TRECAN, Gwenaëlle M., STAHL, James E., ECKMAN, Mark H. Radioiodine or Surgery for Toxic Thyroid Adenoma: Dissecting an Important Decision. A Cost-Effectiveness Analysis. *Thyroid*. 2004, **14**(11), 933-945. DOI: 10.1089/thy.2004.14.933. ISSN 1050-7256.
- [37] Státní ústav pro kontrolu léčiv. LEK-17 *Příprava sterilních léčivých přípravků v lékárně a zdravotnických zařízeních*. Praha, 15. 4. 2016. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/lekarny/lek-17>
- [38] GOODMAN C.S. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2014
- [39] EUnetHTA. Methods for health economic evaluations: A guideline based on current practices in Europe [online]. 2015, [cit. 2018-12-02]. Dostupné z: https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/03/Methods_for_health_economic_evaluations.pdf
- [40] SP-CAU-028-W. *Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity*. 1. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2017.
- [41] ROGALEWICZ, Vladimír, JUŘIČKOVÁ Ivana. *Hodnocení zdravotnických technologií – metodická příručka*. Kladno: České vysoké učení technické v Praze, FBMI, 2014. ISBN978-80-01-05541-0.
- [42] *Univariate/One Way Sensitivity Analysis* [online]. 2016. York; York Health Economics Consortium; 2016, [cit. 2018-12-02]. Dostupné z: <https://www.yhec.co.uk/glossary/univariateone-way-sensitivity-analysis/>
- [43] *Nebojte se FMEA* [online]. [cit. 2019-05-12]. Dostupné z: <http://kvalita-jednoduse.cz/fmea/>
- [44] *Analýza rizik* [online]. [cit. 2019-05-12]. Dostupné z: <https://www.vlastnicesta.cz/metody/analyza-rizik-risk/>

Seznam tabulek

Tab. 1.1: Klady a zápory jednotlivých forem radiojódů dle IAEA [21].....	18
Tab. 1.2: Přehled dostupných doporučených postupů.....	19
Tab. 3.1: Popisná statistika RA1.....	30
Tab. 3.2: Popisná statistika RA2.....	31
Tab. 3.3: Souhrnná data oba RA.....	31
Tab. 3.4: Popisná statistika kontaminace štítné žlázy.....	32
Tab. 3.5: Statistické testování.....	33
Tab. 3.6: Ceny radiofarmak.....	34
Tab. 3.7: Ceny přístrojového vybavení.....	34
Tab. 3.8: Servisní náklady.....	35
Tab. 3.9: Náklady na spotřební materiál.....	36
Tab. 3.10: Celkové roční náklady.....	37
Tab. 3.11: Hodnocení nákladové efektivity.....	37
Tab. 3.12: Hodnocení nákladové efektivity v procentech.....	38
Tab. 3.13: Citlivostní analýza – cena radiofarmaka $\pm 10\%$	39
Tab. 3.14: Citlivostní analýza – cena přístrojové techniky $\pm 20\%$	40
Tab. 3.15: Citlivostní analýza – pokles dávky při používání kapslí $\pm 10\%$	41
Tab. 3.16: Pravděpodobnost výskytu.....	42
Tab. 3.17: Závažnost dopadů.....	42
Tab. 3.18: Pravděpodobnost odhalení.....	43
Tab. 3.19: Analýza rizik – roztok.....	44
Tab. 3.20: Analýza rizik – kapsle.....	45

Seznam obrázků

Obr. 1.1: Přeměnové schéma ^{131}I [14]	12
Obr. 1.2: Schéma přípravy ^{131}I ozařováním oxidu telluričitého neutrony.....	13
Obr. 2.1: Diagram přípravy a podávání radiojódu.....	24

Příloha A: Data z měření radiační zátěže RA1

Monit. období	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst)P [mSv]	H _T (prst)L [mSv]	Monit. období	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst)P [mSv]	H _T (prst)L [mSv]
09/2012	0,46	0,46	3,59	2,92	09/2014	0,16	0,17	0,92	0,92
10/2012	0,58	0,57	8	3,79	10/2014	0,12	0,12	0,49	0,71
11/2012	0,18	0,18	2,82	1,82	11/2014	0,1	0,1	0,46	0,43
12/2012	0,11	0,11	1,48	0,6	12/2014	0,06	< 0,1	0,6	0,56
01/2013	0,32	0,31	1,98	1,89	01/2015	0,1	0,1	1,04	0,93
02/2013	0,26	0,25	2,24	5,22	02/2015	0,12	0,12	0,77	0,81
03/2013	0,29	0,29	2,72	5,78	03/2015	0,13	0,13	0,74	0,85
04/2013	0,19	0,18	4,28	3,78	04/2015	0,14	0,13	0,84	0,96
05/2013	0,2	0,18	1,78	3,83	05/2015	0,16	0,14	2,03	1,57
06/2013	0,26	0,28	4,28	6,03	06/2015	0,1	0,1	0,43	0,65
07/2013	< 0,05	< 0,1	0,11	0,1	07/2015	0,06	< 0,1	0,75	0,3
08/2013	0,65	0,64	5,18		08/2015	0,14	0,14	0,7	0,95
09/2013	0,21	0,2	1,73	2,8	09/2015	0,2	0,2	1,44	1,83
10/2013	0,18	0,17	0,85	6,75	10/2015	0,14	0,14	2,25	1,92
11/2013	0,31	0,31	0,93	8,01	11/2015	0,09	< 0,1	0,73	0,82
12/2013	0,09	< 0,1	0,5	1,12	12/2015	0,11	0,11	1,16	1,13
01/2014	0,32	0,32	1,96	3,63	01/2016	0,1	0,1	1,2	0,94
02/2014	0,37	0,37	3,52	4,78	02/2016	0,19	0,19	2,26	1,86
03/2014	0,15	0,16	1,32	0,87	03/2016	0,06	< 0,1	1	0,98
04/2014	0,32	0,3	3,22	2,17	04/2016	0,2	0,19	1,28	0,87
05/2014	0,56	0,55	10,19	5,5	05/2016	0,16	0,16	0,96	1,18
06/2014	0,35	0,37	3,55	2,79	06/2016	0,13	0,13	1,65	1,79
07/2014	0,27	0,27	3,6	2,19	07/2016	< 0,05	< 0,1	0,39	0,43
08/2014	0,39	0,37	3,51	2,49	08/2016	< 0,05	< 0,1	0,3	0,3

Příloha B: Data z měření radiační zátěže RA2

Monit. období	H _P (10) [mSv]	H _P (0,07) [mSv]	H _T (prst)P [mSv]	H _T (prst)L [mSv]
03/2014	0,28	0,28	0,65	2,66
04/2014	0,25	0,25	2,44	7,47
05/2014	0,63	0,62	4,78	3,08
06/2014	0,39	0,38	4,69	7,2
07/2014	0,42	0,41	2,15	2,51
08/2014	0,42	0,42	1,54	1,01
09/2014	0,22	0,21	0,82	0,9
10/2014	0,21	0,21	0,73	0,71
11/2014	0,08	< 0,1	0,6	0,53
12/2014	0,07	< 0,1	0,32	0,52
01/2015	0,06	< 0,1	0,64	0,6
02/2015	0,11	0,11	0,49	0,43
03/2015	0,15	0,15	0,73	0,79
04/2015	0,17	0,16	0,2	0,54
05/2015	0,17	0,17	1	1,15
06/2015	0,06	< 0,1	0,81	1,04
07/2015	0,09	< 0,1	0,33	0,41
08/2015	0,25	0,24	0,5	
09/2015	< 0,05	< 0,1	< 0,10	< 0,10
10/2015	0,06	< 0,1	0,84	0,32
11/2015	0,11	0,1	1,24	1,51
12/2015	< 0,05	< 0,1	< 0,10	< 0,10

Příloha C: Data z měření radiační zátěže štítné žlázy RA1

Datum	imp	Bq	Datum	imp	Bq	Datum	imp	Bq	Datum	imp	Bq
4.1.12	42		7.2.13	157	47	28.2.14	365	110	29.4.15	43	13
1.2.12	28	8	8.2.13	148	44	12.3.14	244	73	12.5.15	28	8
8.2.12	213	64	20.2.13	246	74	26.3.14	168	51	27.5.15	66	20
15.2.12	276		6.3.12	198	59	10.4.14	168	51	17.6.15	63	19
29.2.12	158	47	20.3.13	121	36	23.4.14	74	22	2.7.15	41	12
14.3.12	90	27	28.3.13	167	50	7.5.14	148	45	19.8.15	56	17
28.3.12	160	48	29.4.13	98	29	23.5.14	164	49	9.9.15	169	51
12.4.12	129	39	9.5.13	234	70	12.6.14	125	37	23.9.15	127	38
5.9.12	29	9	22.5.13	82	25	20.6.14	227	68	19.10.15	114	34
23.5.12	27		5.6.13	211	63	4.7.14	667	200	4.11.15	28	8
12.6.12	-22		20.6.13	108	33	13.8.14	-85		18.11.15	-72	
4.7.12	66	20	16.7.13	13	4	27.8.14	239	72	20.1.16	90	27
15.8.12	-7		14.8.13	43	13	10.9.14	103	31	3.2.16	146	44
7.9.12	897	269	22.8.13	29	9	24.9.14	133	40	17.2.16	146	44
12.9.12	531	159	4.9.13	144	43	8.10.14	116	35	4.3.16	85	26
26.9.12	426	128	2.10.13	247	74	29.10.14	78	23	23.3.16	187	56
3.10.12	397	119	11.10.13	359	108	19.11.14	264	79	30.3.16	99	30
17.10.12	203	61		242	73	3.12.14	66	20	13.4.16	19	6
24.10.12	159	48	25.10.13	320	96	8.1.15	67	20	27.4.16	130	39
7.11.12	190	57		326	98	16.1.15	212	64	11.5.16	116	35
21.11.12	157	47	31.10.13	137	41	04.2.15	288	86	25.5.16	104	31
5.12.12	97	29		159	48	18.2.15	196	59	15.6.16	82	25
19.12.12	165	49	21.1.14	173	52	4.3.15	142	43	28.6.16	52	16
7.1.13	7	2	30.1.14	178	53	18.3.15	128	38	7.7.16	80	24
23.1.13	163	49	24.2.14	296	89	1.4.15	53	16	20.7.16	18	5
4.2.13	80	24	26.2.14	243	73	15.4.15	132	40			

Příloha D: Data z měření radiační zátěže štítné žlázy RA2

Datum	imp	Bq	Datum	imp	Bq
3.3.14	-34		8.1.15	3	1
26.3.14	808	243	16.1.15	390	117
26.3.14	975	293	4.2.15	119	36
28.3.14	484	145	18.2.15	123	37
10.4.14	277	83	4.3.15	32	10
23.4.14	249	75	18.3.15	161	48
14.5.14	282	85	8.4.15	70	21
6.6.14	287	86	22.4.15	207	62
20.6.14	935	281	6.5.15	83	25
26.6.14	497	149	12.5.15	40	12
11.7.14	617	185	27.5.15	165	49
13.8.14	-32		10.6.15	37	11
10.9.14	119	36	25.6.15	19	6
24.9.14	150	45	8.7.15	68	21
8.10.14	148	45	19.8.15	244	73
29.10.14	227	68	21.10.15	15	5
13.11.14	546	164	4.11.15	15	4
3.12.14	20	6			