

**Univerzita Karlova v Praze  
1. Lékařská fakulta  
Zdravotnická technika**



**Ekonomické aspekty současné léčby roztroušené  
sklerózy v České republice**

**Bakalářská práce**

**Autor: Martin ZAVADIL**

**Vedoucí diplomové práce: MUDr. Martin Holcát**

***Praha 2007***

**Čestné prohlášení:**

**Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracoval samostatně a výhradně s použitím citované literatury.**

**V Praze dne 21.8.2007**

**Martin ZAVADIL**

## **OBSAH**

<b>1. ÚVOD</b>	<b>6</b>
<b>2. KLINICKÉ ASPEKTY LÉČBY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY</b>	<b>7</b>
2.1 ETIOLOGIE A PATOGENEZE	7
2.2 KLINICKÝ OBRAZ NEMOCI	8
2.3 PRŮBĚH ONEMOCNĚNÍ	11
2.4 KVANTIFIKACE STUPNĚ INVALIDITY U PACIENTŮ S RS	12
2.5 POMOCNÉ VYŠETŘOVACÍ METODY	15
2.5.1 MAGNETICKÁ REZONANCE	15
2.5.2 VYŠETŘENÍ MOZKOMÍŠNÍHO MOKU	17
2.5.3 EVOKOVANÉ POTENCIÁLY	17
2.5.4 OFTALMOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ	18
2.6 TERAPIE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY	18
2.6.1 LÉČBA AKUTNÍ ATAKY	19
2.6.2 DLOUHODOBÁ LÉČBA VE STÁDIU RRMS	19
2.6.3 DLOUHODOBÁ LÉČBA SPMS	20
2.6.4 LÉČBA PMS	21
2.6.5 SYMPTOMATICKÁ LÉČBA	21
2.6.6 ALTERNATIVNÍ TERAPIE	22
2.7 SOUČASNÝ VÝZKUM	22
<b>3. EKONOMICKÉ HODNOCENÍ V LÉČBĚ ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY</b>	<b>23</b>
3.1 PŘEHLED METOD PRO EKONOMICKOU ANALÝZU	24
3.1.1 DRUHY EKONOMICKÉHO HODNOCENÍ	25
3.1.2 HODNOCENÍ KVALITY ŽIVOTA	27
3.1.3 EQ-5D	31
3.1.4 QALY	32
3.1.5 DESKRIPTIVNÍ HODNOCENÍ	34
3.2 NÁKLADY	36
3.3 NÁKLADY NA LÉČBU ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY	40
3.3.1 BELGIE	40
3.3.2 HOLANDSKO	41
3.3.3 ŠVÉDSKO	43
3.3.4 SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ	43
3.3.5 ŠPANĚLSKO	44
3.3.6 RAKOUSKO	45
3.3.7 ŠVÝCARSKO	47
3.3.8 NĚMECKO	48
3.3.9 ITÁLIE	49
<b>4 DISKUZE</b>	<b>51</b>
<b>5 ZÁVĚR</b>	<b>54</b>
<b>6 SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY</b>	<b>56</b>

## **Abstrakt**

Roztroušená skleróza je vážné chronické onemocnění, které pacientům způsobuje těžké nevratné postižení a její léčba je velice nákladná a má vysoký ekonomický dopad na společnost. Práce měla identifikovat nejvýznamnější původce nákladů a na základě toho navrhnout možnosti snížení nákladů. Jako podklad pro analýzu byly zvoleny studie nákladů uskutečněné v devíti evropských zemích (Belgie, Holandsko, Švédsko, Spojené království, Španělsko, Rakousko, Švýcarsko, Německo, Itálie). Zhodnocení prokázalo, že náklady významně rostou s růstem EDSS (rozšířená stupnice stavu invalidity) a to pětinašobně mezi počátkem nemoci a pozdními stavy. Dále, že náklady rostou s každým prodělaným relapsem přibližně o 3 500 € a v neposlední řadě, že významný podíl z nákladů v pozdních fázích nemoci reprezentuje laická péče a to v některých případech přes 50%. Aby se minimalizovaly náklady na léčbu roztroušené sklerózy a zlepšila se kvalita života pacientů, je nejvýhodnější zaměřit léčbu na zastavení progresu choroby v časných stádiích za použití účinných medikamentů. Zpomalení progresu postižení pomocí těchto léků může značně snížit společenské náklady na péči o tyto pacienty.

## **Abstract**

Multiple sclerosis (MS) is a serious chronic disease, which causes an irreversible disability to patients. The treatment of MS is very expensive and it also brings high costs for both patients and society. The primary goal of the paper is to identify the most serious resources of costs and on the basis of this identification to propose possibilities for reduction of the costs. Cost-of-illness studies from nine European countries (Belgium, the Netherlands, Sweden, the United Kingdom, Spain, Austria, Switzerland, Germany and Italy) were chosen as the basis for the analysis. Evaluation clearly shows a significant correlation between the costs and EDSS (expanded disability status scale) score: there is fivefold increase between the early and the late stage of the disease. Relapses are associated with a cost of approximately 3,500 € and last but not least the costs of informal care increase to more than 50% of the total costs in some countries. The most effective way both to minimize the costs of multiple sclerosis therapy and increase the quality of patients' life is to stop the progression of the disease in the early stage by using highly effective pharmaceuticals. Usage of these drugs can slow down the disability progression and thus lower the costs related to care about patients suffering from MS.

## 1. Úvod

Potřeba ekonomického hodnocení zdravotnických technologií a procesů v posledních letech výrazně vzrostla. Obrovský rozmach nových technologií umožňující využívat vysoce účinné postupy v diagnostice i terapii, jejichž výzkum a vývoj však sebou nese veliké finanční náklady, vedl k nutnosti zjišťovat nakolik se tyto postupy ve zdravotnictví vyplatí. Rozdílné druhy léčby musí být srovnávány na základě jejich přínosu a nákladů. Neekonomičtější řešení je pak předurčeno k realizaci. Tento trend požaduje aby zdravotničtí pracovníci a lékaři zvláště, byli schopni takové rozhodnutí učinit. Jednou z předních oblastí medicíny kde je ekonomické hodnocení nezbytně nutné je léčba roztroušené sklerózy (RS). Z lékařského hlediska nedávný objev nových a velmi drahých léčebných postupů otevřel diskusi o jejich užité hodnotě.

Jak se znalosti o roztroušené skleróze rozvíjely byla modifikována patologická a terapeutická kritéria a diagnózu bylo možné často určit dříve. Tato fakta způsobila vznik větší populace pacientů kteří jsou indikováni k léčbě a následně zvýšila celkové náklady na léky a ostatní zdravotnickou péči. Ve studiích obsahujících data z druhé poloviny devadesátých let reprezentovaly náklady na léky přibližně 5-10% celkových nákladů. Některé studie obsahovaly poměrně vyšší odhad na podíl léků na celkových nákladech (až 70% i více), avšak tyto výsledky byly způsobeny jejich velmi limitovaným složením při konečném zhodnocení (prakticky pouze zdravotnické náklady). Nicméně náklady na léky, zvláště na nové nemoc modifikující léky (Disease Modifying Drugs – DMD), reprezentují podstatnou část současných nákladů na léčbu roztroušené sklerózy. Ekonomické zhodnocení nákladů je primárním cílem mé práce.

Ekonomické hodnocení léčby roztroušené sklerózy jsem pro svou práci zvolil z toho důvodu, že se RS dá chápat jako model pro ekonomické studie chronických onemocnění. Na základě zhodnocení relativně rozsáhlých

evropských studií je mým záměrem identifikovat nejpálčivější ekonomické problémy při současné léčbě roztroušené sklerózy a podle svých možností interpretovat možné principy řešení, umožňující snížit vysokou nákladovost této léčby.

## **2. Klinické aspekty léčby roztroušené sklerózy**

### **2.1 Etiologie a patogeneze**

Roztroušená skleróza je onemocnění centrální nervové soustavy (CNS) které působí destruktivně na myelin obalující nervová vlákna. Příčiny vzniku nemoci a patogeneze nejsou dosud zcela rozkryty nicméně předpokládá se, že určitý antigen stimuluje specifické T - Lymfocyty, mající takový T cell receptor, který je schopen rozpoznat tento antigen. Poté specifické T - Lymfocyty prostupují přes hematoencefalickou bariéru, kde hledají svůj cílový antigen a způsobují zde zánětlivý proces. Tento zánět je potlačen vlastní imunitou a tzv. ataka odeznívá. Postupem času je vlastní imunita proti těmto atakám méně spolehlivá a v kombinaci s ireverzibilním stavem narušení myelinových pochev z předchozích atak se stav pacienta neustále zhoršuje. Takto onemocnění stále programuje, až způsobí svému nositeli kompletní parézu. Zatímco na zvířecích modelech je tento mechanismus dobře popsán, u člověka se setkáváme se zásadním problémem a to, že není známý antigen který onemocnění vyvolává. Přestože nebyla úloha virů při patogenezi RS dosud nikdy prokázána, je stále zvažována a zejména mezi retroviry se na některých světových pracovištích stále hledá původce RS.

## 2.2 Klinický obraz nemoci

Klinicky se RS projevuje různými neurologickými příznaky závisujícími na lokalizaci zánětlivých ložisek a z části také na jejich velikosti. Jedná se především o optické nervy, míchu a mozkový kmen. Nejčastější symptomy jsou:

- 1) **Optická neuritida** - může postihnout jeden nebo oba optické nervy. Projevuje se zamlženým viděním vedoucím až ke ztrátě zraku, výpadky částí zorného pole, zhoršené vnímání ostrosti barev a bolestí zejména za bulbem a při pohybu očí.
- 2) **Parestézie** - nepříjemné pocity mravenčení, píchání a pálení, které může doprovázet porucha citlivosti bez jasné kořenné nebo periferní distribuce obtíží. Jedná se o velmi časté obtíže. Výskyt parestézií a optické neuritidy na počátku onemocnění je považován za příznivý ukazatel budoucího vývoje nemoci.
- 3) **Motorické symptomy** - Vyskytují se monoparézy, hemiparézy i paraparézy častěji postihující dolní končetiny. V počátečních fázích vývoje choroby může docházet k jejich úplné úpravě. Později jsou častá rezidua vyskytující se v podobě spastických paréz. Spasticita u těžkých paréz vede k nevratným změnám, jako je vývoj kontraktur a atrofií z inaktivity.
- 4) **Poškození drah** přivádějících impulzy k jádrům mozkových nervů
  - a) Okohybné poruchy – parézy okohybných nervů, eventuálně nystagmus. Disociovaný nystagmus je zcela typický pro RS a většinou se nevyskytuje u jiných kmenových lézí.
  - b) Obrna lícního nervu – Parézy v oblasti postranního smíšeného systému. V terminálním stadiu nemoci těžká dysartrie spojená s poruchou polykání.



c) Neuralgie trigeminu, často spojená se vznikem plaky na rozhraní centrálního a periferního myelinu těsně za odstupem nervu.

- 5) **Mozečkové poruchy** - Objevuje se špatná koordinace pohybů a zhoršená plynulost. Dochází k intenzivnímu třesu, který brání pacientovi používat i běžné nástroje v domácnosti (příbor, kartáček na zuby, skleničku apod.).
- 6) **Vertigo** – porucha někdy provázená nauzeou ztěžující pacientovi pohyb v prostoru. Nalézáme příznaky centrálního vestibulárního syndromu přičemž nystagmus není vždy přítomen. Závratě spojené s točením hlavy a pocity nejistoty v prostoru značně ovlivňují akční rádius pacienta a často ho nutí setrávat doma, i když jsou všechny motorické funkce zachovány.
- 7) **Inkontinence moči** – Poruchy močení jsou často úměrné parézám dolních končetin. Kolem 75% pacientů s RS má některé poruchy spojené s kontrolou vyprazdňování moči. Nejčastěji se vyskytuje imperativní mikce již při malé náplni močového měchýře způsobená míšní lézí. Dále pak neúplné vyprazdňování způsobené nedokonalými kontrakcemi detruzoru a dyssynergií mezi detruzorem a sfinkterem. Reziduum v močovém měchýři je dobrou živnou půdou pro bakterie a může způsobovat uroinfekce. Jedním z dalších dopadů těchto poruch bývá deprimující stav pacienta s inkontinencí spojený.
- 8) **Poruchy vyprazdňování** – Nejčastěji se jedná o urgentní močení, retenci a inkontinenci vyskytující se u více než 60% pacientů, častá je i zácpa. Obtíže s močením většinou korelují s parézami dolních končetin.
- 9) **Sexuální poruchy** – Vyskytují se u mužů v 75% případů a u žen v 50% případů. Jedná se zejména o poruchy erekce, předčasnou ejakulaci u mužů a o problém spasticity adduktorů, hypestézie v oblasti genitálu a neschopnosti dosáhnout orgasmu u žen.

- 10) **Únava** – Nejčastější nespecifická obtíž popisovaná pacienty s RS. Vzhledem k tomu, že únava je vysoce subjektivní příznak dá se jen těžko objektivizovat. Existuje několik vysvětlení pro zvýšenou únavu pacientů s RS. Původcem únavy může být demyelinizace nervových vláken spojená se snížením jejich schopnosti vést vzruch. Další příčinou je nepochybně vliv prozánětlivých cytokinů na neurotransmisi. Na únavě může participovat i bolest a sfinkterové poruchy narušující normální průběh spánku. 20% pacientů s únavou trpí depresí.
- 11) **Deprese** – Deprese se v některé z fází nemoci vyskytuje téměř u poloviny pacientů. Příčinu můžeme vidět v přirozené reakci na chronické progredující nevléčitelné onemocnění. Nicméně vzhledem k odlišnému charakteru deprese u RS se mnozí poznatky poukazující na to, že jde o následek vlastního chorobného procesu. Deprese u RS nekoreluje s délkou trvání ani se stupněm postižení. Suicidita u pacientů s RS je statisticky významně vyšší než u běžné populace. U pacientů s chronicko-progresivním průběhem nemoci, těžkou invaliditou a kognitivními poruchami se vyskytuje euforie, která má souvislost s rozšířením mozkových komor a ložiscích ve frontálních lalocích a v limbickém systému.
- 12) **Kognitivní poruchy** – Vyskytují se většinou v pokročilejších fázích choroby a nejčastěji se projevují jako poruchy paměťových funkcí a soustředění.
- 13) **Paroxysmální symptomy** – Décharge électrique (Lhermitův příznak), Uhthoffův fenomén, tonické záchvaty, epileptické záchvaty, nejčastěji jacksonské motorické záchvaty, méně pak záchvaty typu grand mal.

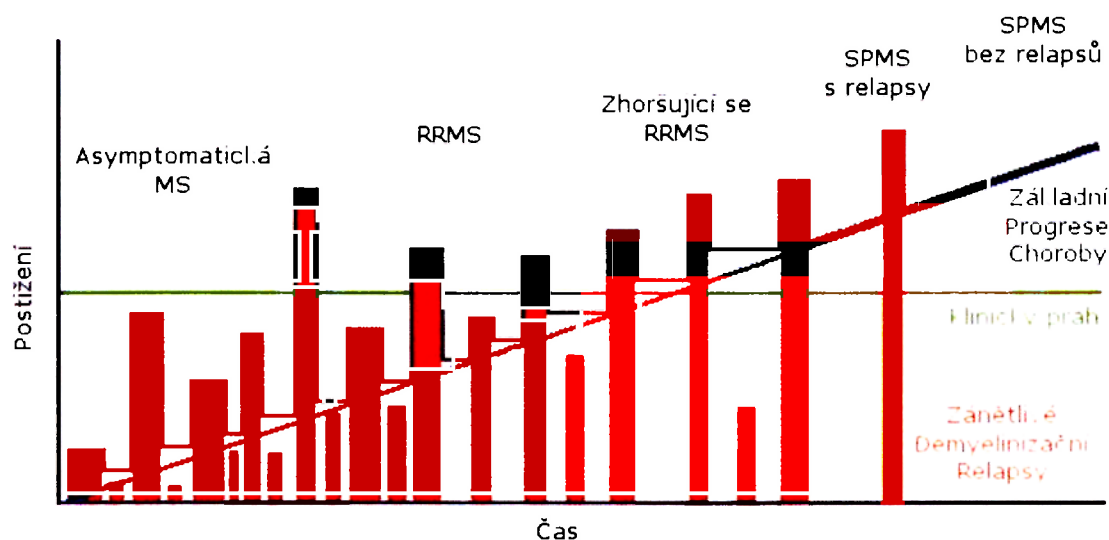
## 2.3 Průběh onemocnění

V počátcích onemocnění se asi u tří čtvrtin pacientů setkáváme s relabující nebo remitentní formou onemocnění (relapsing-remitting multiple sclerosis - RRMS) při které pacienty postihují ojedinělé motorické, sensorické, mozečkové nebo zrakové ataky s trváním řádově několik týdnů. U některých pacientů narůstá neurologické postižení s každou epizodou zatímco ostatní klinické příznaky v období mezi atakami zklidňují. U druhé části pacientů se střídají ataky s fázemi klinické remise, které mohou být dlouhé i několik let. Počáteční ataky nemusejí zanechat žádný neurologický deficit. Nicméně v průběhu 10 let od vypuknutí nemoci přibližně polovina pacientů s RRMS přechází do fáze sekundárně progresivní (secondary progressive multiple sclerosis SPMS). Tento typ RS se vyznačuje v začátku snížením počtu relapsů, zatímco dochází k progresivnímu nárůstu neurologické disability nezadržitelně vedoucí k invaliditě. Jelikož této fázi předchází RRMS nazývá se sekundární. Na druhé straně asi 15% pacientů postihuje forma nemoci, která se už od svého začátku projevuje pozvolným narůstajícím neurologickým deficitem, a to zejména v podobě spastických paraparéz dolních končetin. Tento typ se označuje jako primárně progresivní (progressive multiple sclerosis – PMS). PMS se od ostatních typů odlišuje poněkud odlišnými neuropatologickými nálezy s minimem zánětlivých reakcí a časnou ztrátou oligodendrocytů. Tento fakt, vzhledem k tomu, že současné terapeutické postupy umožňují pouze ovlivňovat míru zánětlivých procesů, způsobuje, že je tento typ nejhůře terapeuticky zvládnutelný. U menší části pacientů se setkáváme s benigním průběhem choroby, u kterých v průběhu 10 – 15 let dochází jen k minimálnímu postižení. Rozložení vážnosti onemocnění v populaci pacientů sleduje Gaussovo normální rozložení.

Průběh nemoci u jednotlivých pacientů je velice rozmanitý. Mnoho let zcela benigní forma se náhle zvrátí ve velmi aktivní formu. Naopak se progresí

nemoci může úplně zastavit a zůstat po mnoho let, z hlediska neurologického nálezu, beze změn. Tyto náhlé zvraty nejsou naprosto uspokojivě vysvětlitelné. S největší pravděpodobností je toto způsobeno posuny v rovnováze imunitního systému zatím neidentifikovatelnými faktory.

Prognóza onemocnění je v zásadě dána typem RS a její aktivitou. Nicméně v současné době se zdá, že průběh nemoci koreluje s počtem atak v počátcích nemoci. Čím více atak v prvním roce nemoci, tím dříve se dá očekávat úplná invalidita.



Graf 1. Průběh roztroušené sklerózy v čase

## 2.4 Kvantifikace stupně invalidity u pacientů s RS

Stupeň invalidity u pacientů s roztroušenou sklerózou se určuje podle několika hodnotících stupnic. Zdaleka nejpoužívanější je EDSS (Expanded Disability Status Scale – Rozšířená stupnice stavu invalidity) také označována jako Kurtzkeho stupnice. EDSS je rozšířená stupnice DSS kterou Kurtzke

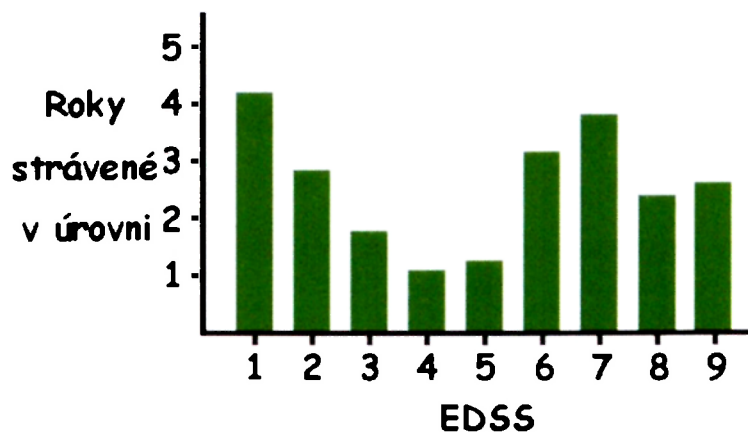
popsal v roce 1955. DSS byl přímý důsledek druhé světové války po jejímž skončení zůstalo ve Spojených Státech 15 milionů veteránů, kterým vláda zaručovala patřičnou léčebnou péči. Dr. Kurtzke během svého působení ve Veterans Medical Centre Bronx NY, vzhledem k pokroku v léčbě RS, vytvořil stupnici, která kvantifikovala progresi nemoci a usnadnila tak srovnávání pacientů v rámci klinických studií. Tato desetiúrovňová stupnice byla později rozšířena rozpůlením každého stupně.

Pacient je umístěn na stupnici EDSS podle symptomů zjištěných během standardního neurologického vyšetření. Tato klinická pozorování jsou klasifikována do funkčních systémů. Rozeznáváme osm funkčních systémů (FS), přičemž každý z nich k sobě poutá určité symptomy pro různé neurologické funkce: Pyramidový, Mozečkový, Kmenový, Sensorický, Vylučovací, Visuální, Mozkový a Ostatní.

I když je EDSS standardem při hodnocení invalidity při onemocnění RS, je kritizována pro důraz kladený na schopnost chůze a relativně malou citlivost vůči zhoršení kognitivních funkcí. Kvantifikované MRI jsou široce využívány pro hodnocení postižení v klinických studiích, ale mnohem hůře korelují s invaliditou. Pravděpodobně je to z toho důvodu, že značné množství lézí nemá klinicky detekovatelné symptomy. Mnoho dalších hodnotících stupnic se používá pro kvantifikování dalších různorodých aspektů postižení při RS.

EDSS Úroveň	Popis
0.0	Normální neurologický nález
1.0	Žádná invalidita, minimální známky poškození v jednom funkčním systému
1.5	Žádná invalidita, minimální známky poškození ve více funkčních systémech
2.0	Minimální invalidita v jednom funkčním systému (FS)
2.5	Lehká invalidita v jednom FS nebo minimální invalidita ve dvou FS
3.0	Střední invalidita v jednom FS, nebo lehká invalidita ve třech nebo čtyřech FS. Plně pohyblivý
3.5	Plně pohyblivý s mírnou invaliditou v jednom FS a více než minimální v několika dalších
4.0	Plně pohyblivý bez pomoci, soběstačný, mimo lůžko přibližně 12 hodin denně navzdory relativně těžké invaliditě, schopný ujít bez pomoci nebo odpočinku asi 500 m.
4.5	Plně pohyblivý bez pomoci, mimo lůžko většinu dne, schopný pracovat celý den, nicméně s určitým omezením plné aktivity nebo vyžaduje minimální asistenci; charakteristický relativně těžkou invaliditou; schopný ujít bez pomoci nebo odpočinku asi 300 m
5.0	Chodící bez pomoci nebo odpočinku asi 200 m; těžká invalidita omezující celodenní aktivity (pracuje celý den bez zvláštních opatření)
5.5	Chodící bez pomoci nebo odpočinku asi 100 m; těžká invalidita vylučující celodenní aktivity
6.0	Přerušovaná nebo jednostranná stálá asistence (hůl, berle, opora) umožňující chůzi asi 100 m s nebo bez odpočinku
6.5	Stálá oboustranná asistence (hole, berle, opora) umožňující chůzi asi 20 m bez odpočinku
7.0	Neschopný ujít více než asi 5 m i s pomocí, V podstatě odkázaný na vozík; ovládá standardní vozík sám a přemísťuje se samostatně;
7.5	Neschopný udělat více než pár kroků; odkázaný na vozík; vyžaduje pomoc při přesunu; Standardní vozík ovládá sám, ale nevydrží po celý den; může být za potřebí motorový vozík
8.0	V podstatě odkázaný na lůžko, křeslo nebo vozík, ale může být mimo lůžko většinu dne; udržuje si mnoho self-care funkcí; zpravidla efektivně používá ruce
8.5	V podstatě odkázaný na lůžko po většinu dne; z části efektivně používá ruce udržuje si některé self-care funkce
9.0	Upoután na lůžko; stále komunikuje a přijímá potravu.
9.5	Zcela bezmocný ležící pacient; neschopný efektivně komunikovat nebo přijímat potravu
10.0	Smrt důsledkem RS

Tabulka 1., Kurtzkeho rozšířená stupnice stavu invalidity



Graf 2. Průměrný čas strávený v jednotlivých úrovních EDSS

## 2.5 Pomocné vyšetřovací metody

Diagnóza RS je založena na přítomnosti lézí v centrální nervové soustavě, které jsou rozesté v čase a prostoru (tzn. Vyskytující se v odlišných partiích CNS vzdálených od sebe časově nejméně jeden měsíc). Protože žádný test není zcela spolehlivý při identifikování RS a mnoho stavů může RS napodobovat, diagnóza zcela závisí na klinických vyšetřeních doplněných výsledky pomocných vyšetření.

### 2.5.1 Magnetická rezonance

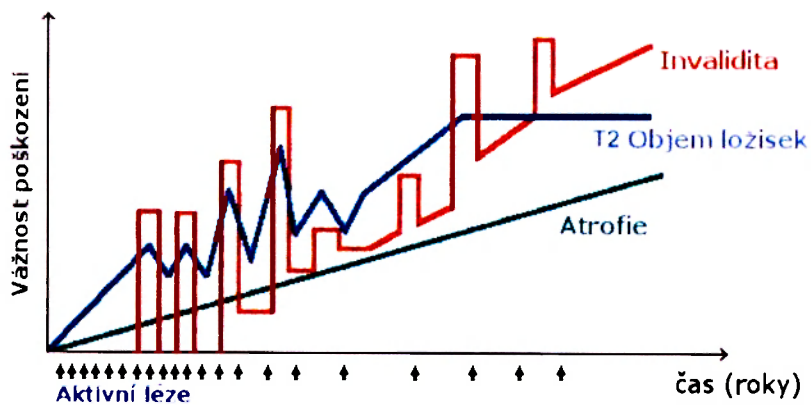
Magnetic resonance imaging (MRI) je vysoce senzitivní metoda pro detekci klinicky němých ložisek v CNS způsobených roztroušenou sklerózou. Z toho plyne, že nálezy této zobrazovací metody jsou obsaženy v diagnostických kriteriích. Hlavní výhoda MRI při diagnóze RS spočívá v umožnění vizualizace zánětlivých ložisek a sledování jejich dynamiky. Díky MRI se zjistilo, že zánětlivých lézí vzniká přibližně 5 – 10 krát více než je počet klinických atak.

Při diagnostice RS se standardně používá  $T_2$ -vážených obrazů, v nichž jsou viditelná ložiska hyperintenzního signálu o velikosti od 1 mm do několika

centimetrů, která jsou lokalizována především v bílé hmotě obou komor a nad jejich stropy, dále pak v mozkovém kmeni, prodloužené míše, mozečku a v horní krční míše. Pro zobrazení aktivního ložiska se používá kontrastní látka (gadolinium), která prochází přes porušenou hematoencefalickou bariéru. Ta se nalézá v akutním ložisku. Při zobrazení T<sub>1</sub>-váženými obrazy gadolinium tuto lézi zvýrazní.

Postižení bílé hmoty u běžného pacienta narůstá přibližně o 6-10% ročně. Zastavení tohoto nárůstu viditelné na MRI jako důsledek léčby se považuje za důkaz zastavení chorobného procesu. Ačkoliv je magnetická rezonance velice účinný nástroj při monitorování postižení důsledkem RS, vzhledem k vysoké ceně vyšetření je opakované zobrazování vyhrazeno pouze pro klinické studie. V praxi se opakuje pouze při pochybnostech o účinnosti léčebného procesu.

MRI a klinický obraz roztroušené sklerózy



Graf 3. – MRI a klinický obraz roztroušené sklerózy



### **2.5.2 Vyšetření mozkomíšního moku**

U přibližně 90% pacientů postižených RS nalézáme zvýšenou hodnotu IgG v mozkomíšním moku oproti ostatním proteinům. Také zde nacházíme plazmatické buňky, které se za běžných okolností v mozkomíšním moku nevyskytují. Zdaleka nejdůležitější je výskyt oligoklonálních proužků na elektroforéze mozkomíšního moku. Pro diagnostiku RS se požaduje přítomnost minimálně 2 proužků v likvoru, které nejsou obsaženy v séru. Oligoklonální proužky nalézáme u 95% pacientů s RS. V počátečních stádiích nemoci je možná i jejich nepřítomnost.

### **2.5.3 Evokované potenciály**

Evokované potenciály jsou vyšetřením, které testuje rychlost vzruchu vedenou nervovým vláknem. Odpovědi jsou měřeny pomocí EEG snímaného ze standardního umístění a nebo příležitostně z jiných oblastí těla. Demyelinizované neurony vedou nervový signál pomaleji než myelinizované. Tato změna může být evokovanými potenciály dobře detekovatelná. Ačkoliv by se mohlo zdát, že remyelinizované neurony povedou vzruch stejně, jsou také pomalejší než zdravé, a proto mohou být detekované i historické léze. Nicméně role EP v diagnostice RS je v současnosti poněkud zastíněna magnetickou rezonancí a vyšetřením mozkomíšního moku. V současnosti se používají tři druhy evokovaných potenciálů. Jsou to zrakové EP (VEP), kmenové (BAEP) a somatosenzorické (SEP), přičemž VEP jsou nejefektivnější, protože dokáží poskytnout objektivní důkaz o lézi na zrakovém nervu, která nemusí být zcela patrná na obrazech z magnetické rezonance.

#### **2.5.4 Oftalmologické vyšetření**

Vzhledem k častému výskytu optické neuritidy v iniciálních stádiích nemoci je oftalmologické vyšetření důležitým potvrzujícím bodem v diagnóze RS. Je důležité zejména proto, že u některých pacientů, kteří nikdy neměli klinickou symptomatologii odpovídající optické neuritidě, můžeme pozorovat na očním pozadí patologický nález: atrofii papily očního nervu. Ta se vyvíjí zpravidla 4-6 týdnů po akutním postižení zrakového nervu.

Optická neuritida se často projevuje přítomností skotomů, nejčastěji centrálních. Poruchy zorného pole se liší podle závažnosti a umístění léze v průběhu zrakové dráhy. Ačkoliv se může zorné pole vyšetřit orientačně již během základního neurologického vyšetření, upřednostňuje se vyšetření počítačovým perimetrem, které umožňuje při opakovaném vyšetření porovnání v čase.

#### **2.6 Terapie roztroušené sklerózy**

Roztroušená skleróza je charakteristická svým průběhem, kdy se střídají období klinicky aktivní s obdobími asymptomatickým. Díky širokému rozšíření zobrazovacích metod (MRI) již dnes víme, že RS nikdy „nespí“ a je aktivní dlouhou dobu před nástupem prvních příznaků. Nemoc sama nejen, že napadá myelin obalující nervová vlákna, ale také citelně poškozuje samotné axony, což je hlavní příčina progresivní invalidity u RS. Tato poškození jsou ireverzibilní a proto, vzhledem k zmíněnému klinicky tichému počátku nemoci, je podle konsensu světových odborníků nejideálnější zahájit léčbu co nejdříve a zastavit tak invalidizaci pacientů.

### **2.6.1 Léčba akutní ataky**

Při léčbě akutních atak roztroušené sklerózy došli celosvětoví odborníci ke konsensu. Nově vzniklá zánětlivá ložiska se silným klinickým projevem, které nejsou vázány na horečku při současném infekčním onemocnění, trvající déle než 24 hodin, jsou léčeny podáváním kortikosteroidů (methylprednisolonu intravenózně v dávce 3-5 g po dobu pěti až deseti dnů). Po dávce infuzí methylprednisolonu je důležité nasadit perorální kortikosteroidy ve snižujících se dávkách kvůli prevenci rebound fenoménu. Kortikosteroidy mají silný protizánětlivý, antialergický, imunosupresivní a antiproliferativní účinek. Snižují proto množství imunitních buněk přítomných v zánětlivém ložisku, brání rozpadu buněk nervové tkáně v místě zánětu a jejich opakované podání brání ztrátě mozkové tkáně.

### **2.6.2 Dlouhodobá léčba ve stádiu RRMS**

Cílem dlouhodobé terapie ve fázi RRMS je snížit počet atak a zpomalit invalidizující progresi nemoci. Od poloviny devadesátých let se v léčbě roztroušené sklerózy objevily nové léky. V rozsáhlých klinických studiích bylo prokázáno, že redukují počet a vážnost relapsů, redukují počet nových lézí objevujících se na skenech z magnetické rezonance a pravděpodobně redukují dlouhodobou progresi nemoci. Tyto chorobu modifikující léky (disease modifying drugs - DMD) zahrnují injekce interferon beta-1b (Betaferon subkutánní; Schering, Berlin); interferon beta-1a (Avonex intramuskulární; Biogen, Cambridge, MA; Rebif subkutánní; Serono, Ženeva) a glatiramer acetát (Copaxone subkutánní; Teva; Petach Tikva, Izrael). I pro toto stádium choroby existuje mezinárodní konsenzus, který se stále vyvíjí. Nicméně podle nejnovějších studií je zřejmé, že zahájit terapii pomocí DMD je ideální co nejdříve [6,7,8]. Nicméně vzhledem k tomu že léčba DMD je spojena s velmi

vysokými náklady je potřeba brát v úvahu i ekonomiku země. Je nezbytně nutné velmi přesně zhodnotit pro které pacienty bude léčba DMD přínosná stejně tak jaké bude mít dopady na využití omezených zdrojů ve zdravotnictví a ekonomiku země jako celku ať už ve smyslu plus nebo minus. Vzhledem k těmto prvkům je pro nasazení léčby DMD v České republice stanoveno kritérium. Léčení mohou být pacienti, kteří mají diagnostikovanou RRMS podle McDonaldova kritéria z roku 2001. Mají vysokou aktivitu nemoci: dvě ataky za rok nebo tři ataky za dva roky. A kteří mají relativně dobrý klinický stav Kurtzke EDSS  $\leq 4,5$ . To jest pro pacienty jejichž choroba je nejvíce aktivní.

Pokud není možné začít léčbu DMD, ať již z ekonomických nebo jiných důvodů, jsou indikovány podle mezinárodního konsenzu intravenózní imunoglobuliny nebo azathiopyrin. Azathiopyrin je velmi dobře schopen omezit vznik nových ložisek v bílé hmotě a uvážíme-li jeho nízkou cenu, jedná se o velmi použitelný preparát při léčbě RS.

Přibližně jeden ze čtyř pacientů co obdrží interferon beta-1b nebo subkutánní interferon beta-1a a jeden z dvaceti co obdrží intramuskulární interferon beta-1a je postižen výskytem neutralizačních protilátek proti léku a v průběhu dvou let se sníží jeho efektivita. Jestliže nejsou protilátky detekované po dvou letech, pak již nejsou žádné další testy zapotřebí. Při výskytu protilátek je doporučení převést pacienty na glatiramer acetát.

### **2.6.3 Dlouhodobá léčba SPMS**

Pro léčbu SPMS již žádný mezinárodní konsenzus nenalzáme. Léčba je velice komplikovaná vzhledem k povaze stádia choroby, kdy ubývá zánětlivých atak, které jsme relativně efektivně schopni léčit a zdůrazňuje se trvalá progresivní invalidita. Z výše zmiňovaných důvodů je jasné že léčba DMD nebude efektivní (kromě období kdy ještě přetrvávají zánětlivé ataky). Žádné preparáty schopné účinně ochránit zbylá nervová vlákna zatím nejsou k dispozici. Pro potlačení

zbytků zánětu, se podle studií, které prokazují určitou úspěšnost, používá následujících schémat. Pulsní léčba methylprednisolonem v kombinaci s cyklofosfamidem. Pulsní léčba mitoxantronem s methylprednisolonem nebo samotným mitoxantronem u nemocných s rychle se zhoršujícím stavem. Imunoglobuliny intravenózně jednou měsíčně. Methotrexát v malých dávkách. Nebo interferon beta u pacientů u nichž se ještě vyskytují ataky.

Cyklofosfamid, mitoxantron a methotrexát jsou velmi účinné v likvidaci imunitních buněk, které se účastní zánětu při RS. Protože se jedná o účinná cytostatika, jsou jejich dávky při léčbě RS nízké a tím jsou na únosnou mez sníženy i jejich vedlejší účinky. Rozhodující úlohu v této fázi nemoci má rehabilitace, jejíž úkol je zachovat schopnosti pacienta na co nejlepší úrovni.

#### **2.6.4 Léčba PMS**

Primárně progresivní forma nemoci je s největší pravděpodobností založena na jiném podkladě než běžná forma. Vzhledem k menší účasti zánětu jsou léky podávané při RRMS v tomto případě jen málo účinné.

#### **2.6.5 Symptomatická léčba**

RS může produkovat mnoho vedlejších symptomů, značnou část z nich je možno efektivně ovlivňovat. Vylučovací problémy často mohou dobře reagovat na oxybutynin. Spasmy a bolest ze spastických končetin obvykle reagují na baclofen. Emocionální labilita s patologickým smíchem nebo pláčem může být ovlivněna antidepresivy typu SSRI nebo tricyklickými antidepresivy. Amantadin redukuje únavu u více než třetiny pacientů. Mnohem obtížnější je ovlivnit bolest, sexuální dysfunkce, slabost, dysestézii a ostatní sensorické symptomy - tremor, ataxie, a dále kognitivní změny. Ale dokonce i tyto mohou

reagovat na různé terapeutické přístupy. Je důležité vzít na vědomí, že polovina pacientů s RS se stává depresivními a následkem toho může být nezbytné psychologické poradenství či terapie.

### **2.6.6 Alternativní terapie**

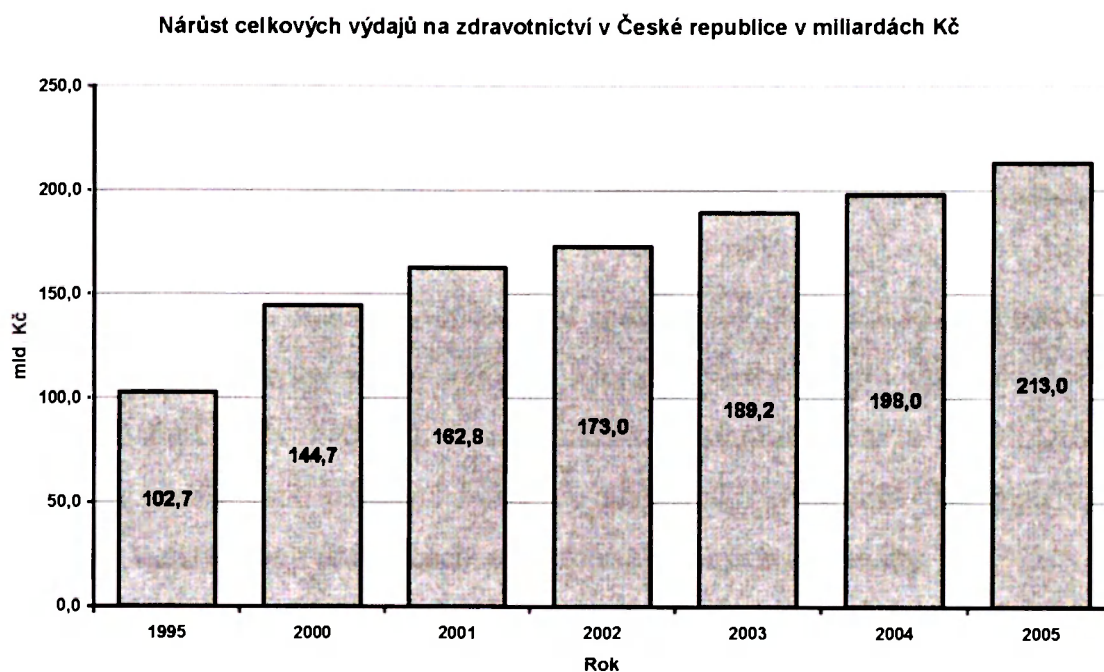
I když většina doplňkových a alternativních přípravků nebyla zapojena do klinických studií, tři ze čtyř pacientů ve světě s diagnózou RS užívají jeden či více doplňkových nebo alternativních přípravků a navštěvují alternativní praktiky více, než své vlastní lékaře. Počet pacientů, kteří se uchylují k alternativní terapii je závislý na přístupu k financování zdravotnictví v zemi kde žijí. V některých zemích je velmi důležité jak má pacient nastaveno zdravotní pojištění, protože pro něj může být standardní terapie s ekonomických důvodů naprosto nedostupná. I když finance pro výzkum doplňkových a alternativních přípravků jsou dostupné, nejsou vždy využity, protože takové studie je velmi obtížné vytvořit a objektivizovat a zájem o ně je malý.

### **2.7 Současný výzkum**

Výzkum nyní směřuje k neuroprotekcí, opravě a obnově nervové tkáně stejně jako k pochopení poškození centrální nervové soustavy důsledkem RS. Nové léčby poukazují na příslib naděje do budoucna v krátkodobé léčbě, ale všechny důležité otázky jsou dlouhodobé. Proto jsou dlouhodobé náklady nezbytné jako výchozí bod při hodnocení ekonomičnosti současných a budoucích terapií. Genetická predispozice, geografická distribuce a potenciaální spouštěcí mechanismus nemoci jsou nejvíce upřednostňované oblasti současného a budoucího výzkumu.

### 3. Ekonomické hodnocení v léčbě roztroušené sklerózy

Během posledních několika desetiletí exponenciálně vzrostla naše schopnost poskytovat efektivní léčbu. Tento vývoj byl umožněn zejména díky dvěma základním faktům: nástupem nových moderních technologií při diagnostice i léčbě nemocí a s tím související zvýšení průměrného věku pacientů, který výrazně zvětšil poptávku po zdravotnických službách. Jako přirozený následek tohoto stavu se dostavily i zvýšené náklady na zdravotní péči. Vývoj celkových nákladů na zdravotnickou péči v České republice ukazuje graf 4.



Graf 4.

### 3.1 Přehled metod pro ekonomickou analýzu

Ekonomické hodnocení ve zdravotní péči je definováno jako *srovnávací analýzy alternativních postupů v souvislosti s jejich náklady a jejich důsledky (efektivitou)*. Analýzy nákladové efektivity (cost-effectiveness analyses) jsou proto vždy srovnávací a aplikované na konkrétní alternativy; jeden farmaceutický produkt může být srovnáván s jiným typem intervence, například s chirurgickým zákrokem nebo s žádnou léčbou (pokud je tato možnost realistická). Léčba nemůže být nákladově efektivní sama o sobě, ale pouze v souvislosti s jednou nebo několika alternativami, a pro definovanou skupinu pacientů.

Léčebné postupy nebo spíše léčebné strategie, jsou srovnávány oceněním vstupů (využití zdrojů) a jejich úrovni výstupů pro každý postup. Pokud je léčebná strategie efektivnější a méně nákladná, je obvykle zvolena jako léčba první volby. Častěji, i když je léčba lepší, je také více nákladná a rozhodnutí musí být provedeno na základě poměru inkrementálních výsledků a nákladů.

Vstupy nebo náklady léčby jsou definovány jako náklady spojené se správou a aplikací léčby minus náklady, kterým je zabráněno v důsledku léčby. A i když není vždy jednoduché identifikovat, kvantifikovat a ocenit zdroje použité, ztracené nebo ušetřené z důvodu nedostatku detailních dat, jsou vždy vyjádřeny v měnových jednotkách, a proto mohou být srovnávány.

Výstupy je více obtížné zhodnotit z několika důvodů. Léčba má často efekt v různých, rozdílných parametrech. Například, při léčbě roztroušené sklerózy může léčba snížit počet relapsů, ale také změnit jejich závažnost nebo dobu jejich trvání. Ve stejném časovém úseku může léčba zpomalit progresi do méně zřetelného postižení, ale také redukovat únavu a zvýšit celkovou kvalitu života. Tyto výhody mohou být částečně kompenzovány vedlejšími účinky.



V ekonomickém hodnocení jsou náklady vyjádřeny jako jedno efektivní měření a není vždy jednoduché zkombinovat rozmanité efekty do nadřazeného měření.



Schéma 1. – Struktura ekonomického hodnocení

### 3.1.1 Druhy ekonomického hodnocení

- 1) **Analýza minimalizace nákladů (Cost-Minimization Analysis, CMA).** Tyto metody je vhodné použít v případě, kdy jsou klinické výsledky (tj. účinnost a bezpečnost) daného léku a srovnávaného léku (komparátora) prakticky stejné. V takovém případě se při rozhodování zvažují jen náklady.
- 2) **Analýza nákladů a dopadů (Cost-Consequence Analysis, CCA).** Náklady na lék a výsledky jeho podávání jsou prezentovány odděleně, přičemž jak náklady, tak výsledky jsou porovnávány s komparátorem. Znamená to např. separátní vyčíslení nákladů na samotný lék, na hospitalizaci, ostatní náklady, počet odvrácených případů cévní mozkové příhody, počet závažných i nezávažných nežádoucích příhod, atd. jednak u nového léku a jednak u léku, se kterým je nový lék srovnáván. Sumární hodnocení je tak přeneseno na čtenáře studie.

- 3) **Analýza nákladové efektivity (Cost-Effectiveness Analysis).** Při tomto typu studie se náklady ve formě inkrementálních, tedy přírůstkových nákladů porovnávají s inkrementálními výsledky léčby nového léku i komparátoru. Důležité je nejen procentní vyjádření, ale i uvedení absolutních čísel. Ukazatelem klinického stavu mohou být např. snížení krevního tlaku v mmHg, počet odvrácených dní pracovní neschopnosti, počet zachráněných životů, počet získaných roků života. Účinky intervencí jsou vyjádřeny jednou hlavní proměnnou, přičemž tyto proměnné se již nesumují do žádných souhrnných indexů či podobných čísel.
- 4) **Analýza užitečnosti nákladů (Cost-Utility Analysis, CUA).** Inkrementální náklady jsou porovnávány s inkrementálními výsledky tak jako v případě CEA, ale výsledky jsou měřeny speciální formou, nejčastěji pomocí získaných roků zlepšené kvality života (Quality-Adjusted Life Years, QALY). Pokud je užitá jiná podobná alternativa, je třeba zdůvodnit, proč nebyla QALY použita. Jiné alternativy jsou např. následující: Rok zdravého života (HeLY), který též začleňuje riziko mortality a morbiditu do jediného čísla, TwiST (čas strávený bez příznaků nemoci a toxicity léčby), nebo DALY (rok kvality života o snížené kvalitě) apod.
- 5) **Analýza prospěšnosti nákladů (Cost-Benefit Analysis, CBA).** Finanční náklady vynaložené na léčbu se porovnávají s finančními náklady, které budou léčbou ušetřeny nebo získány. Účelem je získat odhad, zda se určitá intervence vyplatí penězi.

V praxi jsou a budou užívána i hodnocení typu „**cost of illness**“ (cena nemoci) a „**budget impact**“ (očekávaný dopad nového léku na veřejný rozpočet). I když se nejedná o klasický typ farmakoekonomické analýzy, je legitimní tyto metody používat, ovšem při dodržení všech pravidel vědecké studie. Ostatně „budget impact“ lze považovat za zvláštní typ CCA.

### 3.1.2 Hodnocení kvality života

Kvalita života je ryze subjektivní veličinou a lze ji definovat jako „subjektivní posouzení vlastní životní situace“. Její definice vychází z koncepčního modelu daného čtyřmi doménami plnohodnotného života jedince:

1. fyzický stav,
2. psychický stav a psychologické aspekty,
3. sociální stav,
4. spirituální aspekty.

Metody na měření kvality života lze rozdělit do tří skupin:

1. hodnotitelem kvality života je druhá osoba,
2. hodnotitelem kvality života je sama daná osoba,
3. metody smíšené (kombinace metod typu 1 a 2)

#### *1. Hodnotitelem kvality života je druhá osoba*

Předchůdcem této metody měření kvality života byly tzv. Health State – rejstříky zdravotního stavu daného pacienta, zdokonalenou formou pak byly tzv. Health State Profiles – profily zdravotního stavu pacienta. Smyslem těchto rejstříků a profilu byla snaha nastínit zdravotní stav pacienta z lékařského, obecně fyziologického hlediska. Mezi přístupy k hodnocení celkového stavu pacienta ryze fyziologickými a patofyziologickými kritérii lze zahrnout: APACHE II (Acute Physiological and Chronic Health Evaluation Systém – hodnotící systém akutního a chronicky změněného zdravotního stavu), Karnofskyho index – PSI – Performance Status Index, symbolické vyjádření kvality života, slovní vyjádření kvality života.

### *2. Hodnotitelem kvality života je sama daná osoba*

Mezi tyto metody lze zahrnout: DDRS (Distress and Disability Rating Scale - Posuzovací škála stresu a neschopnosti), SWLS (Satisfaction with Life Scale - Stupnice spokojenosti se životem), SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life) - Systém individuálního hodnocení kvality života.

### *3. Smíšené metody zjišťování kvality života*

Mezi tyto metody lze zahrnout: MANSA (Manchester Short Assessment of Quality of Life - krátký způsob hodnocení kvality života vypracovaný univerzitou v Manchesteru), LSS (Life Satisfaction Scale – škála spokojenosti). Kvalitu života lze v zásadě hodnotit na základě objektivních a subjektivních přístupů, přičemž nejpodstatnějším je subjektivní hodnocení nemocného tak, jak sám vnímá vlastní životní situaci včetně schopnosti svého sebeuplatnění v pracovním, rodinném sociálním prostředí. Nástroji k měření kvality života formalizovaným a standardizovaným způsobem jsou dotazníky kvality života, které kvantifikují dopad nemoci a její léčby na běžný život nemocného. V praxi je vytvořena celá řada dotazníků k zjišťování kvality života, přičemž jejich psychometrická výpovědní hodnota a spolehlivost byly testovány podle současných standardů „měření zdraví“. K měření kvality života jsou používány dotazníky, které lze rozdělit na *generické* (obecné) a *specifické* (specifické pro dané onemocnění, pro daný aspekt kvality života).

**Generické dotazníky** hodnotí všeobecně celkový stav nemocného bez ohledu na konkrétní onemocnění. Jsou široce použitelné u jakékoli skupiny populace, bez ohledu na pohlaví, věk apod. Společnou výhodou těchto generických dotazníků je fakt, že si všímají kvality života nemocných v co nejširším záběru. To znamená, že jsou vhodné zejména k hodnocení kvality života nevýběrových vzorků populace nebo ke srovnání velikosti ovlivnění kvality života různými onemocněními.

**Specifické dotazníky** jsou vytvořeny pro jednotlivé typy onemocnění nebo pro specifický aspekt kvality života, přičemž mnohdy je jejich součástí právě generický dotazník. Specifické dotazníky jsou výrazem snahy jednak o co nejpresnější poznání faktorů ovlivňujících kvalitu života nemocných a o zachování přiměřeného rozsahu - hodnotí poměrně úzké spektrum faktorů, které bezprostředně s daným onemocněním souvisí. Jsou tedy mnohem citlivější také k malým změnám v rámci tohoto spektra. Na straně druhé, tyto dotazníky kvality života, nejsou vhodné k hodnocení dalších vlivů spoluurčujících celkovou kvalitu života. Mezi důležité vlastnosti dotazníku kvality patří: spolehlivost, přesnost, citlivost, vnímavost a validita. Spolehlivý test je ten, který měří „něco“ konzistentně a opakovatelně. Spolehlivost se zvyšuje počtem dotazů. Přesnost je důležitá z důvodu umožnění najít rozdíly mezi pacienty. Citlivost představuje schopnost dotazníku detekovat rozdíly v kvalitě života mezi pacienty či skupinami pacientů. Tato vlastnost je obzvláště důležitá pro klinické studie, kdy se hodnotí kvalita života mezi dvěma randomizovanými skupinami pacientů. U vnímavosti se jedná o schopnost dotazníku detekovat rozdíly v kvalitě života u jednoho pacienta při jejím zhoršení či zlepšení. Validní dotazník hodnotí to, co se požaduje. Validizace dotazníku je proces, kdy se hodnotí interní a externí validita. Existuje mnoho problémů týkajících se hodnocení kvality života nemocných. Tyto problémy lze rozdělit do několika skupin:

1. problémy spojené s pacientem,
2. problémy spojené s dotazníky,
3. problémy týkající se doby podávání dotazníku,
4. chybějící data.

### *1. Problémy spojené s pacientem*

- Pacient by měl dotazník vyplnit samostatně, tzn.. že dotazníky musí být jednoduché a výstižné. Žádá-li pacient pomoc při vyplnění dotazníku, musí mu být poskytnuta takovou formou, aby neovlivnila jeho rozhodnutí.

- S přibývajícím věkem se zvyšuje procento pacientů odmítajících vyplnit dotazník. Obdobně je tomu u pacientů s diseminovaným onemocněním a u pacientu s nižším vzděláním.

### *2. Problémy spojené s dotazníky*

- Velkým problémem se zdají být dlouhodobé studie užívající pouze jeden typ dotazníku. Takový dotazník nedostatečně odráží vlastní vývoj onemocnění a vliv léčby.

- Další problémy jsou ryze technického rázu, zejména pak vlastní statistické vyhodnocení dotazníku. Důležitá je psaná forma dotazníku.

### *3. Problémy týkající se doby podávání dotazníku*

- V rámci klinických studií jsou dány časové intervaly, kdy se dotazníky budou předkládat. Tyto intervaly závisí na cíli studie, diagnóze a vlastní léčbě daného onemocnění.

- Při vyplňování dotazníku často asistuje needukovaný střední zdravotnický personál, který může nechtěně ovlivnit vlastní výpověď pacienta.

- Nedostatečně poskytnutá informace pacientovi o účelu dotazníku, což může vést k vágnímu přístupu k hodnocení dotazníku ze strany pacienta.

### *4. Chybějící data*

- Problémy s počtem možností odpovědí, tj. pacient nemusí najít vhodnou odpověď.

- Problémy s textem, tj. pacient nemusí dostatečně pochopit otázku.

- Neadekvátní či složité otázky zejména u starších pacientů.

- Problémy s překladem dotazníku, tj. není vhodný pro určitou populaci.

- Problémy s pochopením struktury dotazníku.

- Problémy s dotazy týkajícími se určité oblasti, zejména pak intimní dotazy.
- Vyčerpanost pacientů při vyplňování dlouhých dotazníků.

### **3.1.3 EQ-5D**

Jedním s nejčastěji používaných dotazníků je mezinárodní generický dotazník European Quality of Life Questionnaire – verze EQ-5D. Dotazník poměrně přesně hodnotí objektivní ukazatele kvality života pacientů. Objektivní ukazatele zahrnují pět dimenzí kvality života: pohyblivost, sebeobsluha, obvyklá činnost, bolest/obtíže a úzkost/deprese. Výstupem je EQ-5D index (utilita), což je vlastně dimenze kvality života nabývající hodnot 0 – 1 (0 = smrt, 1 je nejlepší zdravotní stav). Můžeme se také setkat s hodnotami menšími než nula a to zejména pro vyjádření stavů horších než smrt.

Skóre EQ-5D je generováno na základě schopností pacientů v pěti různých dimenzích. Jsou to:

#### **Pohyblivost**

1. Žádné problémy s chůzí.
2. Problémy s chůzí.
3. Upoután na lůžko.

#### **Bolest/obtíže**

1. Žádná bolest nebo obtíže.
2. Střední bolest nebo obtíže.
3. Extrémní bolest nebo obtíže.

#### **Sebeobsluha**

1. Žádné problémy se sebeobsluhou.
2. Problémy s umýváním a oblékáním.

3. Neschopnost se umýt nebo obléct.

### **Úzkost/deprese**

1. Bez úzkosti nebo deprese.
2. Střední úzkost nebo deprese.
3. Extrémní úzkost nebo deprese.

### **Obvyklá činnost**

(zaměstnání, studium, domácí práce, aktivity ve volném čase)

1. Žádné problémy s provozováním obvyklých činností.
2. Problémy s provozováním obvyklých činností.
3. Neschopnost provozovat obvyklé činnosti.

Každá z pěti dimenzí používá tři úrovně závažnosti - bez problémů, s problémy a se závažnými problémy - které vytvářejí celkem 243 možných kombinací a tedy zdravotních stavů. K těmto stavům jsou ještě přidány bezvědomí a smrt, takže celkový počet kombinací je 245.

### **3.1.4 QALY**

QALY (Quality Adjusted Life Year) znamená rok života vztažený k jeho kvalitě. Jedná se o univerzální ukazatel, který se může použít u všech onemocnění a pacientů a umožňuje tak srovnávat onemocnění a terapeutické postupy mezi sebou. Tento ukazatel v sobě zahrnuje jak měření délky života, tak i jeho kvalitu.

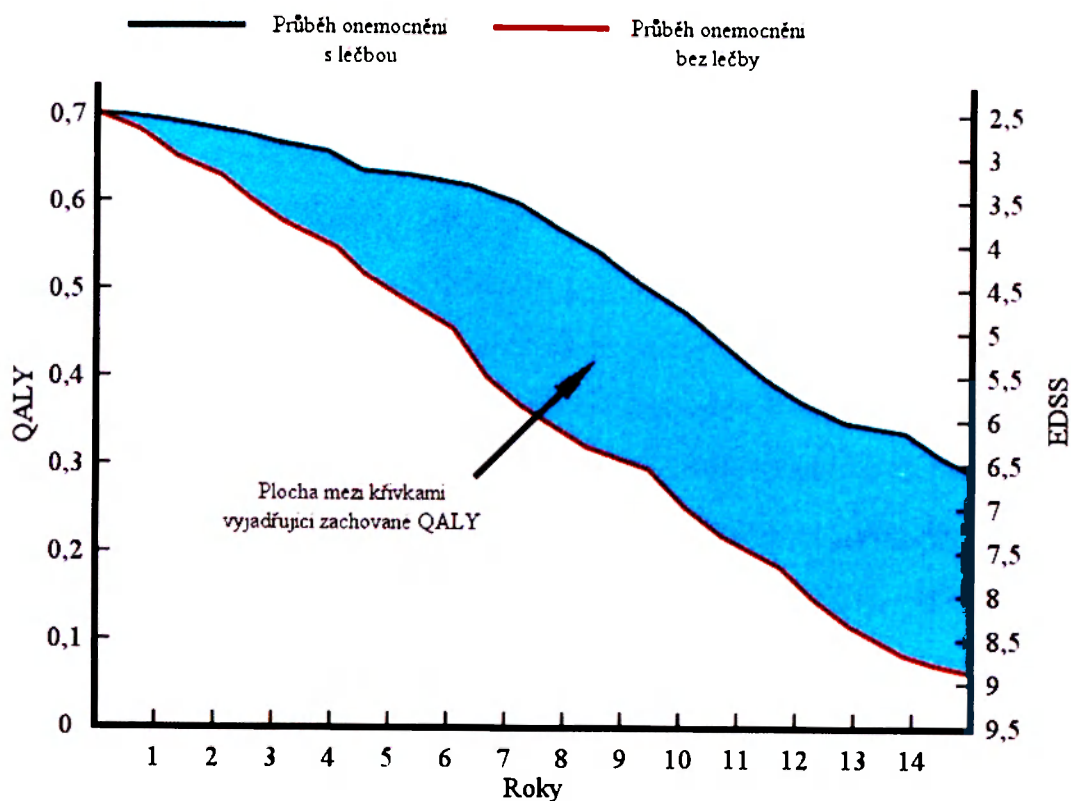
QALY klade váhu na čas strávený v rozdílných zdravotních stavech. Jeden rok života v perfektním zdravotním stavu, zatímco rok života v horším, než perfektním zdravotním stavu je ohodnocen v rozmezí od 0 do 1. Uvádí se také stavy horší než smrt, pro které se uvádí záporné hodnoty.

Také poskytuje základní náhled pro zhodnocení rozsahu výhod získaných z různých zákroků v souvislosti s kvalitou života vztaženou na



zdravotní stav a přežívání pacientů. Pokud se zkombinuje s náklady na provedení zákroků a s výsledky ukazatelů užitečnosti nákladů; toto indikuje dodatečné náklady potřebné pro vytvoření jednoho roku ve stavu perfektního zdraví (1 QALY). Porovnání může být provedeno mezi intervencemi a priority mohou být založeny na základě těch intervencí, které nejsou relativně drahé (nízké náklady na QALY) a těch které jsou relativně drahé (vysoké náklady na QALY).

QALY není zdaleka perfektní pro měření nákladů, z důvodu mnoha technologických a metodologických nedostatků. Nicméně, použití QALY v rozhodování o alokaci zdrojů znamená, že šance skupin pacientů soupeřících o zdravotní péči jsou jasně vymezené a pověřené osoby mohou jasně vidět potenciální výhody z investování do nových technologií a léčebných postupů.



Graf 5. – Příklad použití QALY při hodnocení průběhu choroby

### 3.1.5 Deskriptivní hodnocení

Deskriptivní hodnocení je reprezentováno studiiemi cost-of-illness nebo burden-of-illness. Tyto studie vztahují náklady k nemoci a snaží se zhodnotit ekonomickou zátěž, kterou definovaná nemoc zatěžuje společnost. Jako takové, tyto studie nejsou ekonomickým hodnocením, ale mohou posloužit jako základ pro ekonomické analýzy a poskytnout informace pro odpovědné osoby vytvářející zdravotní politiku.

Studie cost-of-illness jsou obecně prováděné ze společenského úhlu pohledu a všechny náklady, bez ohledu na to kdo je poskytuje, jsou zahrnuty. Tudiž jsou zvažovány náklady na zdravotní péči, na sociální služby, pacientů samotných, ale také ztráty produkce zatímco transferní platby (např. důchody) jsou ignorovány. Transferní platby (náklady) jsou například zdravotní pojištění a refundace ztrát důsledkem nemoci (dávky při nemoci). Pro společnost jako celek tyto náklady představují tok peněžních prostředků z jedné části společnosti do druhé, nicméně jsou tyto prostředky stále k dispozici v rámci společnosti. Z tohoto důvodu jsou náklady v ekonomických studiích oceněny jako skutečné náklady nebo *náklady ušlé příležitosti* (opportunity cost), definované jako nejvyšší výnos, vyjádřený v penězích, ztracený rozhodnutím se pro jednu z více navzájem se vylučujících alternativ. Jednoduchým příkladem opportunity cost jsou náklady na čas lékaře během návštěvy. Čas využitý během jedné konzultace nemůže být využit pro jinou konzultaci, a proto se jedná o výdaj. Opportunity cost v tomto případě znamená hodnotu ztráty za konzultaci, která nebyla provedena.

Data pro provedení studie cost-of-illness jsou zřídka snadno dostupné; různé metody mohou být použity pro identifikaci, kvantifikaci a ocenění nákladů a různé přístupy se používají pro jejich prezentaci. V závislosti na ekonomických otázkách, jsou náklady odhadovány na základě prevalence nebo incidence.

Ve studiích založených na prevalenci jsou vypočítány všechny náklady pro populaci pacientů v dané geografické oblasti a pro daný časový úsek (většinou 1 rok). Takové studie jsou vhodné pro tvůrce zdravotní politiky při plánování a rozpočtových rozhodnutích. Příkladem může být částka vynaložená státem za jeden rok v péči o pacienty s Alzheimerovou nemocí. Čím více lidí se dožívá pokročilého věku, tím více roste počet pacientů s Alzheimerovou chorobou. To je důležité pro prognostiku, plánování a řízení růstu nákladů.

Studie založené na incidenci odhadují celoživotní náklady na pacienta od diagnózy až po vyléčení a nebo do úmrtí u chronických nemocí. Tyto studie jsou užitečnější pokud je efekt léčby na budoucí náklady již odhadnut. Za použití příkladu s Alzheimerovou nemocí z předchozího odstavce, tato studie může být použita ke zjištění jakému druhu nákladů při léčbě, která předchází ztrátám mentálních schopností, může být zabráněno.

Co se týče dostupnosti dat z různých registrů a úrovně detailů, které jsou potřebné pro odpovědi na otázky, které studie pokládá, jsou studie rozděleny na top-down a bottom-up.

V top-down studiích jsou pro odhad nákladů pro daný prevalenční vzorek použity databáze a registry. Problémem tohoto přístupu je, že ve většině zemí některé náklady, nebo pro onemocnění jako je Alzheimerova nemoc nebo roztroušená skleróza většina nákladů, nejsou obvykle v těchto registrech obsaženy a studie proto podceňuje celkové náklady.

V bottom-up studiích jsou náklady sbírány retrospektivně přímo ze vzorku pacientů použitím tabulek a dotazníků a nebo sledováním vzorku pacientů prospektivně po daný časový úsek. Při tomto přístupu je obtížné zajistit aby byl vzorek objektivní a reprezentativní v rámci celé populace.

### 3.2 Náklady

Rozeznáváme několik různých druhů nákladů: přímé zdravotní a nezdravotní, nepřímé a nehmotné.

Přímé náklady jsou náklady vztažené k využití zdrojů vztažených k nemoci nebo k její léčbě. Zahrnují v sobě náklady na systém zdravotní péče, ale stejně tak náklady na sociální služby a náklady pacientů vztahující se k nemoci nebo jejich příbuzných.

Nepřímé náklady jsou náklady zahrnující ztráty produkce v důsledku nemoci nebo její léčby, které postihují společnost.

Nehmotné náklady souvisejí s útrapami a snížením kvality života v důsledku nemoci nebo léčby, které postihují pacienta.

Druh nákladů	Zdroje nákladů
Přímé zdravotní náklady	Hospitalizace <ul style="list-style-type: none"><li>- počet dnů hospitalizace</li><li>- náklady spojené s propuštěním a přijímáním pacientů</li></ul> Návštěvy v ambulanci Procedury a testy <ul style="list-style-type: none"><li>- analýza krevních vzorků</li><li>- diagnostické zobrazovací metody (rentgen, magnetická rezonance, ultrasonografie)</li><li>- Chirurgické zákroky</li></ul> Pomůcky <ul style="list-style-type: none"><li>- hole, berle, chodítka, kolečková křesla, naslouchátka, apod.)</li></ul> Služby <ul style="list-style-type: none"><li>- Pečovatelská služba</li></ul>

Přímé nezdravotní náklady	Transport pacientů ze zdravotních důvodů Služby <ul style="list-style-type: none"> <li>- asistenti v místě bydliště</li> <li>- dovoz jídla do místa bydliště</li> <li>- sociální pomoc</li> </ul> Pomůcky a investice <ul style="list-style-type: none"> <li>- přizpůsobení obydlí</li> <li>- přizpůsobení vozu</li> </ul> Laická péče <ul style="list-style-type: none"> <li>- péče poskytovaná příbuznými (někdy se zahrnuje mezi nepřímé náklady)</li> </ul>
Nepřímé náklady	Pracovní neschopnost Předčasný důchod v důsledku nemoci Předčasná smrt
Nehmotné náklady	Bolest, deprese, úzkost, sociální handicap

Tabulka 2. – Zdroje nákladů

Z pohledu společnosti jsou všechny náklady zahrnuty a zhodnoceny jako náklady ušlé příležitosti. Nicméně studie cost-of-illness zřídka obsahují nehmotné náklady, protože neexistuje žádná standardizovaná metoda pro finanční vyjádření kvality života. Namísto toho jsou tyto náklady obvykle uváděny samostatně za použití instrumentů hodnotících kvalitu života. Navzdory tomu ekonomické hodnocení v sobě zahrnuje ztráty kvality života, ale spíše jako součást závěrů než jako náklady.

Abychom mohli odhadnout náklady zjišťujeme detaily o využití zdrojů. Tabulka 2. prezentuje příklady (orientační) zdrojů, které se váží k jednotlivým druhům nákladů. Pro každý zdroj je definována jednotka spotřeby zdroje, např. hospitalizace (příjetí), 1 den hospitalizace, návštěva lékaře. Náklady na jednotku

jsou poté přiděleny jednotlivým položkám zdroje a množství použitých zdrojů je vynásobeno jejich jednotkovou cenou, čímž se vyjádří celkové náklady

V běžných, dobře fungujících trzích, tržní ceny dobře reprezentují náklady ušlé příležitosti zdrojů, ale ve zdravotnictví to nebývá pravidlem. V některých zemích jsou snadným zdrojem zjištění nákladů tarify (rozuměj ceny nastavené vládou nebo veřejným pojištěním pro uskutečnění plateb poskytovatelům zdravotní péče jako nemocnicím nebo lékařům), a i když pro některé zdroje mohou být náklady aktuálně reprezentovány tarify, pro většinu z nich nejsou. V poplatkovém systému, kde je každá služba placena individuálně, mohou být tarify částečně nastaveny tak, aby obsahovaly pobídky pro jednotlivé úrovně využití daných zdrojů. A to většinou tak, aby vysoké tarify povzbuzovaly k využití zatímco nízké od něj odrazovaly. V ostatních zemích jsou nejnáze dostupné jednotkové náklady fakturovány (vyúčtovány) poskytovateli různým plátcům, zpravidla pojišťovnám nebo zdravotnickým projektům. Často mohou být taková vyúčtování využita pro dotování jiných aktivit, např. v rámci nemocnice a z toho důvodu mohou být vyšší než opportunity cost. V zemích s plně státním zdravotnictvím jako například Spojené Království nebo Švédsko ceníky častěji reprezentují opportunity cost.

Jinými slovy odhadnuté náklady na jednotku mohou být rozdílné z několika důvodů:

- Rozdíly v absolutních cenových hladinách mezi státy
- Rozdíly v dostupných nákladech (výdaje, poplatky, tarify) v různých zemích
- Rozdílné metody použité pro stanovení jednotkové ceny daného zdroje v různých studiích

Dobrou ilustrací posledního bodu může být hospitalizace. Obecně jsou náklady na jeden den hospitalizace na daném oddělení známy z účetnictví nemocnice. Tyto náklady obsahují všechno co může nastat během dne a jsou založeny na celkových nákladech nemocnice nebo oddělení dělených celkovým počtem dnů

na lůžku. Náklady na pobyt v nemocnici jsou pak počítány jako počet dnů hospitalizace násobených cenou za jeden den.

Další metodou, jejíž frekvence se v ekonomickém hodnocení zvyšuje, je použití DRG (diagnosis related groups) skupin. DRG je systém pro klasifikaci různých nemocničních služeb vztažených k jedné klíčové indikaci. Pro každou DRG skupinu je cena za hospitalizaci odhadnuta. DRG skupiny mají tu výhodu, že mohou být srovnávány na mezinárodní úrovni mezi většinou států, nicméně ne všechny státy DRG využívají. V rámci státu nejsou často skupiny dostatečně detailní, pokud například srovnáme náklady v různých nemocnicích. V tom případě je vhodné použít takzvaný micro costing, to jest každý individuální zdroj použitý během hospitalizace, musí být oceněn odděleně.

Jiným příkladem je hodnocení ztrát produktivity. Obecně, z pohledu teorie lidského kapitálu, produkce jedné individuality je vážena v tržní ceně. V tomto případě to je ekvivalent k platu včetně daní placených zaměstnavatelem. Jeden den pracovní neschopnosti nebo roky ztraceného pracovního času, v případě předčasného důchodu nebo předčasné smrti, budou tedy hodnoceny na základě průměrného platu (pokud je to možné, přizpůsobeného věku a pohlaví). Nicméně trvale se diskutuje zda tato metoda nenadhodnocuje nepřímé náklady v obdobích nebo v oblastech s vysokou nezaměstnaností. Zda-li ztráty produktivity nejsou limitovány nahrazením pacientů, kteří předčasně odejdou do důchodu za jistou dobu nebo dočasným přerozdělením práce pacientů, kteří jsou krátkodobě pracovně neschopní. Důsledkem toho někteří badatelé užívají odlišnou metodu zvanou *Friction method*, která vede k odlišným odhadům.

Nakonec existují další metodologické odlišnosti, které mají vliv na hodnocení nákladů, některé jsem vzpomínal již dříve, jako například výběr vzorků pacientů ve studiích typu bottom-up nebo složení nákladů které do studie zahrneme případně nezahrneme. Zvláště pak je zde důležitá odlišnost a to zdali jsou odhady učiněny pro nemoc a nebo pro pacienta trpícího nemocí. Pro studie

cost-of-illness je více relevantní první případ, to jest, že jsou zahrnuty pouze náklady vztažené k nemoci, i když není vždy jednoduché rozeznat, které náklady jsou důsledkem nemoci a které důsledkem komorbidit. Mnohdy je nezbytné zařadit kontrolní skupinu, která přidá nesnadnost identifikace relevantní kontrolní skupiny ke komplexnosti procesu vytváření vzorku populace. V případě roztroušené sklerózy je specifikum, že pacienti jsou často mladí s žádnými nebo minimálními komorbiditami, a proto rozlišení mezi náklady vztažené k RS a ostatními náklady je možné. Zvláště ve studiích bottom-up se zdá být možné ptát se pacientů na označení pouze těch nákladů, které souvisejí s RS. Ostatní studie obsahují kontrolní skupinu, na druhou stranu u menších studií se vybízí otázka nakolik je kontrolní skupina relevantní.

### **3.3 Náklady na léčbu roztroušené sklerózy**

Pro zhodnocení nákladů a kvality života roztroušené sklerózy jsem zvolil analýzu nedávných studií na toto téma vypracovaných v devíti evropských zemích. Následuje jejich stručné shrnutí:

#### **3.3.1 BELGIE**

Cílem bylo analyzovat náklady a kvalitu života vztaženou k úrovni závažnosti nemoci. Pacienti ze čtyř specializovaných RS center se podíleli na průzkumu vyplňováním dotazníků zaslaných jim prostřednictvím pošty. Kromě detailů onemocnění (typ nemoci, relapsy, stupeň funkčního postižení) se dotazník ptal na informace týkající se konzumace všech zdravotnických i nezdravotnických zdrojů, pracovní neschopnost, předčasný odchod do důchodu, nezdravotnickou péči stejně tak, jako na kvalitu života (ve formě utility).



Celkem studie zahrnovala 799 pacientů (míra odpovědí 38%). Průměrný věk kohorty byl 48 let a 12% pacientů bylo starších 65 let. 65% pacientů měli lehké postižení (EDSS 0 – 3), 20% těžké (EDSS více než 7) a průměrné EDSS ve vzorku bylo 4,2 (medián 4,0) a průměrná utilita 0,51. Náklady a utilita vysoce koreluje se závažností choroby. Podíl průceschopných mezi pacienty klesal přibližně od 75% až 80% v raných stádiích nemoci a asi k 6% ve velmi pokročilém stádiu.

Hospitalizace i ambulantní návštěvy se zvýšily desetinásobně mezi časnou a pozdní fází choroby. Investice a služby se zvýšily z prakticky nulových nákladů na 6 až 7 tisíc euro za rok. Ztráty produktivity narostly devětkrát a laická péče se nákladově zvýšila ze 300€ za rok při EDSS 0 – 1 na 15 000 až 16 000€ při EDSS 7 nebo více. Proto jsou celkové průměrné náklady bytostně závislé na vážnosti nemoci a pohybují se v rozmezí 12 000€ za rok při EDSS 0 – 1 až 51 500€ za rok při EDSS 8 – 9.

To samé platí také pro utilitu, která klesá od 0,85 až k 0,06 kdy nemoc je již velmi těžká. Ztráty utility srovnané s běžnou populací jsou vysoké ve všech fázích onemocnění (0,25 při EDSS 2 a 0,44 při EDSS 5 – 6) což vede k odhadované ztrátě 0,3 QALY na pacienta. Relapsy u pacientů s EDSS nižším než 5 jsou spojeny s náklady pohybujícími se okolo 3 360€ a ztrátou utility 0,1 během čtvrtletí ve kterém se projevily. Veřejní plátcí pokryli odhadem 55% všech nákladů.

### **3.3.2 HOLANDSKO**

Tato studie ceny nemoci byla založená na informacích od 1 549 pacientů. Cílem bylo analyzovat náklady a kvalitu života vztaženou na úroveň postižení a progresi. Pacienti ze tří specializovaných RS center se podíleli na průzkumu vyplňováním dotazníků zaslaných prostřednictvím pošty. Kromě detailů onemocnění (typ nemoci, relapsy, stupeň funkčního postižení) se

dotazník ptal (míra odpovědí 52%) na informace týkající se konzumace všech zdravotnických i nezdravotnických zdrojů, pracovní neschopnost, předčasný odchod do důchodu, nezdravotnickou péči stejně tak jako na kvalitu života (ve formě utility). Průměrný věk kohorty byl 47 let a 7,6% pacientů byli starší 65 let. 48% pacientů mělo mírné postižení (EDSS 0 – 3), 40% střední (EDSS 4 – 6,5) a 11% těžké (EDSS více než 7). Průměrné EDSS ve vzorku bylo 3,9 (medián 4,0) a utilita 0,61. Náklady a utilita významně korelovaly s vážností choroby. Práceschopnost se snížila z asi 75 – 80% při časných fázích nemoci na méně než 5% ve velmi pozdních fázích. Hospitalizace se v časných fázích vyskytují velmi řídko a reprezentují je náklady méně než 500€ za rok pro pacienty s EDSS méně než 6, ale příkře stoupají u pacientů s EDSS vyšším než 7. Ambulantní péče narůstá pětinasobně mezi počáteční a pozdní fází choroby. Náklady na služby vzrůstají prakticky z nulových hodnot k téměř 8 000€ za rok u pacientů s EDSS 7 a 19 000€ za rok u pacientů s EDSS 8 – 9. Ztráty produktivity jsou desetinásobně vyšší v pozdních fázích, zatímco náklady laické péče rostou z částky 300€ za rok při EDSS 0 – 1 k téměř 15 000€ za rok při EDSS 8 – 9.

Proto jsou celkové průměrné náklady závislé na rozložení závažnosti nemoci ve vzorku a pohybují se v rozmezí 9 300€ za rok při EDSS 0 – 1 k 50 000€ za rok při EDSS 7 až k 78 500€ za rok při EDSS 8 – 9. To samé platí také pro utilitu, která se pohybuje v rozmezí od 0,85 do 0,05 v nejtěžších fázích nemoci. Ztráta utility srovnávaná podle věku a pohlaví s běžnou populací je vysoká ve všech fázích nemoci (0,25 při EDSS 2 do 0,4 při EDSS 5 – 6), což vede k odhadnuté roční ztrátě 0,24 QALY na pacienta. Relapsy u pacientů s EDSS menším než 5 jsou spojeny s náklady okolo 2 800€ a ztrátou utility 0,15 během čtvrtletí kdy se projeví.

### 3.3.3 ŠVÉDSKO

Cílem studie bylo analyzovat náklady a kvalitu života při onemocnění roztroušenou sklerózou v závislosti na vážnosti onemocnění ve Švédsku. Informace o demografii, onemocnění, využití zdrojů, potřebách laické péče, pracovních kapacitách a kvalitě života (vyjádřené utilitou) byly sbírány za použití dotazníků zaslaných pacientům. Analýza zahrnovala celkem 1 139 pacientů. 73% pacientů byly ženy a průměrný věk činil 53 let (směrodatná odchylka [SD]: 12 let). Průměrný EDSS byl 5,1 (SD: 2,2); pouze 29% pacientů mělo mírné postižení (EDSS menší než 4), 46% bylo postiženo středně a 25% mělo těžké postižení nemocí (EDSS 7 nebo více).

Náklady významně korelovaly s vážností nemoci a narůstaly od přibližně 16 000€ při EDSS 0 – 1 ke 116 000€ při EDSS 8 – 9. Stejně tak klesala utilita se zhoršováním nemoci z 0,825 až k 0,047, přičemž průměr je 0,546 (SD: 0,287). To je významně nižší výsledek oproti věkově a pohlavně stejnému vzorku běžné populace, který je odhadován na 0,80 – 0,85. U pacientů s relapsem během posledních tří měsíců byl zaznamenán významný nárůst nákladů o 3 800€ a ztráta utility 0,088. Náklady a utilita vysoce korelují s EDSS a průměrné náklady na pacienta jsou tedy značně ovlivněny rozložením závažnosti onemocnění ve vzorku.

### 3.3.4 SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ

Cílem bylo analyzovat náklady a kvalitu života (utilitu) v závislosti na vážnosti onemocnění. Pacienti s diagnózou RS byli dotazováni prostřednictvím dotazníků zasílaných poštou. Kromě detailů týkajících se nemoci (typ choroby, počet relapsů, stupeň funkčního postižení), zjišťoval dotazník informace o využití zdrojů, jak lékařských tak nelékařských, o pracovní neschopnosti a laické péči stejně tak i o kvalitě života (utilita).

Analýza zahrnovala 2048 pacientů (míra odpovědí 19%). Průměrný věk kohorty byl 51 let a 23% pacientů bylo starších šedesáti let. Průměrné EDSS bylo 5,1, ze všech respondentů mělo 21% pacientů mělo mírné postižení (EDSS menší než 4), 60% bylo postiženo středně a 19% mělo těžké postižení v důsledku nemoci (EDSS 7 nebo více).

Náklady a utilita byly ve významném vztahu se závažností postižení. Průměrné roční náklady všech pacientů ve studii stouply z přibližně 12 000£ (17 900€) při EDSS menším než 4 téměř k 60 000£ (89 500€) při EDSS vyšším než 7. Podíl průceschopných byl redukován z 82% v počátečních fázích na 2% při EDSS 8. Náklady na hospitalizaci, investice, laická péče a ztráty produktivity více než desetkrát od EDSS 0 – 1 do EDSS 7 a více. Utilita se snížila z 0,92 při EDSS 0 do stavu horšího než smrt při nejzávažnějších stavech (-0,18 při EDSS 9).

### **3.3.5 ŠPANĚLSKO**

Analýza nákladovosti byla založena na vzorku 1 848. Cílem bylo analyzovat náklady a kvalitu života v souvislosti se závažností nemoci a její progresí. Pacienti byli dotazováni dotazníkem zasílaným prostřednictvím pošty (míra odpovědí 31,8%). Kromě detailů týkajících se nemoci (typ choroby, počet relapsů, stupeň funkčního postižení), zjišťoval dotazník informace o využití zdrojů, jak lékařských tak nelékařských, o pracovní neschopnosti a laické péči stejně tak i o kvalitě života (utilita). Průměrný věk kohorty byl 45 let a pouze 5,5% pacientů bylo starších 65 let. Přibližně 36% pacientů mělo mírné postižení (EDSS 0 – 3), 44,8% mělo střední postižení (EDSS 4 – 6,5) a 17,7% pacientů bylo postiženo vážně (EDSS 7 a více).

Průměrné EDSS činilo ve vzorku 4,5 (medián 5,0) a průměrná utilita 0,554. Náklady a utilita byly ve významném vztahu se závažností nemoci. Průceschopnost klesala od přibližně 70% v časně fázi choroby k méně než 5%

ve velmi pozdních stádiích. Hospitalizace nebyly časté v počátcích onemocnění, představovaly méně než 1 300€ na pacienta za rok pro pacienty s EDSS menším než 6, ale značně vzrostly u pacientů s EDSS vyšším než 7.

Ambulantní péče vzrostla pětkrát mezi časnou a pozdní fází nemoci, zatímco investice a služby narostly prakticky z nuly na 6 000€ ročně při EDSS 7 a vyšším. Ztráty produktivity narostly více než osmkrát a laická péče vzrostla z 533€ při EDSS 0 – 1 na 34 228 při EDSS 8 – 9.

Celkové průměrné náklady na pacienta jsou tedy řízeny rozdělením úrovně závažnosti choroby ve vzorku narůstající od 10 425€ při EDSS 0 – 1 do 45 264€ při EDSS 7 a 65 693€ při EDSS 8 – 9. Totéž platí pro utilitu, která se snižuje z 0,865 na 0,084 jak u pacientů postupuje nemoc od nejlehčí po nejtěžší úroveň postižení.

Ztráty utility porovnané s věkově a pohlavně totožným vzorkem běžné populace je vysoká ve všech úrovních průběhu choroby (přibližně 0,25 při EDSS 2 – 3 a přibližně 0,4 u pacientů s EDSS vyšším než 6), což vede k odhadnuté roční ztrátě 0,276 QALY na pacienta. Relapsy u pacientů s EDSS menším než 5 jsou spojeny s náklady 2 750€ a ztrátou utility 0,1 během čtvrtletí ve kterém se projeví.

### **3.3.6 RAKOUSKO**

Cílem studie bylo odhadnout náklady a kvalitu života vztaženou na úroveň vážnosti onemocnění a progresi. Dotazníky byly rozeslány 2 995 (míra odpovědí: 34%) pacientům. Pacienti byli dotazováni o jejich nemoci zahrnující typ choroby, počet relapsů, úroveň funkčních postižení, konzumaci zdrojů, pracovní neschopnosti, nezdravotnickou péči a kvalitu života (utilitu). Průměrný věk pacientů činil 50 let (SD: 12,2), 70% pacientů byly ženy. Pacienti s mírným postižením (EDSS 0 – 3) činili 41% celku, 36% mělo středně závažné postižení

(EDSS 4 – 6,5) a 22% mělo vážné postižení (EDSS větší než 7). Průměrné EDSS vzorku bylo 4,4 (SD: 2,4) a průměrná utilita 0,55 (SD: 0,32).

Náklady byly prezentovány, jak z celospolečenské perspektivy tak, z úhlu pohledu plátců zdravotní péče. Průměrné celkové roční náklady na průměrného pacienta ze vzorku byly odhadnuty na 40 300€ z celospolečenské perspektivy, zatímco nákladů plátců byly odhadnuty pouze na polovinu této částky. DMD reprezentovaly čtvrtinu nákladů z pohledu plátců, ale pouze 12% nákladů z celospolečenské perspektivy. Pro společnost znamenaly nejvyšší náklady ztráty produktivity (36%), přičemž platby za tyto ztráty (invalidní penze, nemocenské dávky) zahrnovaly pouze 21% celkových nákladů plátců. Náklady mají významnou souvislost s progresí choroby, vzrůstají čtyřnásobně od počáteční fáze do velmi těžkého stavu (od 16 000€ do 63 800€).

Průměrné roční náklady na pacienta jsou závislé na distribuci vážnosti postižení ve vzorku. Práceschopnost poklesla ze zhruba 75% v začátcích nemoci na méně než 10% v pozdních stádiích a to navzdory faktu, že 70% pacientů s EDSS 8 nebo 9 jsou již v řádném důchodovém věku. Z toho plyne, že ztráty produktivity narostly více než pětikrát. Současně náklady na nezdravotnickou péči vzrostly z 325€ za rok u pacientů s EDSS 0 – 1 na více než 20 000€ u pacientů s EDSS 8 – 9. V začátcích choroby jsou hospitalizace poměrně řídké. Náklady na ně jsou menší než 1 000€ na pacienta za rok při EDSS 0 – 1, ale svižně stoupají u pacientů s EDSS vyšším než 5.

Kvalita života (měřená jako utilita), rapidně klesá od téměř 0,90 k hodnotám okolo 0,05 jak se postižení stává vážným. Nicméně ztráty utility jsou patrné ve všech fázích onemocnění. Mladí pacienti s přibližnou hodnotou EDSS 2 mají utilitu o 0,15 nižší než srovnatelné osoby v běžné populaci. Tato ztráta narůstá na přibližně 0,4 u pacientů starších šedesáti let s průměrným EDSS od 6,0 do 6,5. Pacienti s nedávným relapsem mají nižší utilitu (-0,1) a vyšší náklady (+4 750€).

### 3.3.7 ŠVÝCARSKO

Studie byla založena na vzorku 1 101 švýcarských pacientů (míra odpovědí: 44%). Cílem studie bylo analyzovat náklady a kvalitu života v závislosti na závažnosti nemoci a její progresi. Pacienti byli kontaktováni prostřednictvím elektronické pošty. Kromě detailů týkajících se nemoci (typ choroby, počet relapsů, stupeň funkčního postižení) zjišťoval dotazník informace o využití zdrojů, jak lékařských, tak nelékařských, o pracovní neschopnosti a laické péči stejně tak i o kvalitě života (utilita) a stupni únavy. Průměrný věk respondentů činil 53 let a 21% z nich bylo starších 65 let.

Téměř jedna čtvrtina vzorku (23%) trpěla závažným postižením (EDSS větší než 7), zatímco 36% mělo střední (EDSS 4 - 6,5) a 38% mírné (EDSS 0 - 3) postižení následkem nemoci. Průměrné EDSS vzorku bylo 4,5 (medián 5,0). Průměrná utilita činila 0,53, a průměrná únava byla ohodnocena 5,4 (na měřítku kde 1 znamená žádnou únavu a 10 extrémní únavu). Utilita a únava byla horší u pacientů s nedávno prodělaným relapsem.

Náklady a utilita výrazně korelovaly se závažností choroby. Práceschopnost klesala z více než 80% v počátcích nemoci k méně než 10% ve velmi pozdních stavech, zatímco celkové náklady stouply více než pětikrát mezi EDSS 0 – 1 a EDSS 7 a o více než 40% pak dále od EDSS 7 k horším stavům.

Většina druhů nákladů stoupala pozvolna, dokud pacienti nedosáhli EDSS 7, poté došlo k ostrému nárůstu nákladů za domácí péči, sociální služby a nezdravotnickou péči. Průměrné roční náklady na pacienta ze vzorku (60 000CHF tj.42 000€) odpovídá pacientům s EDSS kolem 5. Utilita klesala od 0,89 k 0,1 jak se nemoc stávala závažnější, ale ztráty srovnané s porovnatelným vzorkem běžné populace můžeme pozorovat ve všech fázích nemoci jako vysoké (přibližně 0,1 při EDSS 2 a přibližně 0,3 při EDSS 5 – 6).

To vede k odhadnuté roční ztrátě 0,3 QALY na pacienta. Relapsy u pacientů s EDSS nižším než 5 byly spojeny se ztrátou utility 0,08 a jednotkovým nákladem 5 500CHF (3 500€) v průběhu čtvrtletí ve kterém k relapsu došlo.

Náklady na zdravotní péči jsou z velké části pokryty pojištěním a podstatná část služeb jako domácí péče je pro pacienty s těžkým postižením dobře dostupná. Tyto služby reprezentovaly přibližně 15% celkových nákladů společnosti a jsou rozsáhle pokryty jak je patrné z toho, že představují 30% celkových nákladů plátců. Navzdory tomu veliké množství nákladů postihuje rodiny poskytující nemocným z těžkým postižením péči.

### **3.3.8 NĚMECKO**

Tato studie byla založena na informacích od 2 973 pacientů s roztroušenou sklerózou. Cílem bylo analyzovat náklady a kvalitu života v závislosti na závažnosti onemocnění. Pacienti ze šesti center a pacienti registrovaní v databázi byli požádáni, aby se podíleli na průzkumu prostřednictvím dotazníků zaslaných jim poštou (míra odpovědí: 38%). Kromě detailů týkajících se nemoci (typ choroby, počet relapsů, stupeň funkčního postižení), zjišťoval dotazník informace o využití zdrojů, jak lékařských, tak nelékařských, o pracovní neschopnosti a laické péči, stejně tak i o kvalitě života (utilita). Průměrný věk kohorty byl 45 let a 18% pacientů bylo starších 65 let. 47% pacientů mělo lehkou formu nemoci (EDSS 0 – 3), 36% mělo středně závažnou formu (EDSS 4 – 6,5) a 12% bylo postiženo těžkou formou nemoci (EDSS větší než 7). Průměrné EDSS vzorku pacientů činilo 3,8 (medián 4,0) s průměrnou utilitou 0,62. Náklady a utilita významně korelovaly se závažností nemoci. Práceschopnost klesala ze 73% při velmi časných stádiích choroby až k méně než 10% ve velmi pozdních stavech. Což vedlo k desetinásobnému vzrůstu ztráty produktivity v pozdních stádiích nemoci. Hospitalizace a ambulantní péče vzrostly pětkrát až šestkrát mezi počátečními a pozdními



fázemi vývoje choroby. Investice a služby vzrostly z prakticky nulových nákladů na 2 700€ na pacienta ročně. Laická péče vzrostla dvacetsedmkrát u pacientů s EDSS 7 a padesátkrát u pacientů s EDSS 8 – 9. Z tohoto důvodu jsou celkové průměrné náklady na pacienta nezbytně závislé na rozložení stupně postižení ve vzorku pacientů, kolísající mezi 18 500€ při EDSS 0 – 1 a 70 500€ při EDSS 8 – 9. To samé platí také pro utilitu, která klesá z 0,86 na 0,10 jak se nemoc stává závažnou. Nicméně ztráta utility porovnaná se shodným vzorkem běžné populace je vysoká ve všech fázích onemocnění, což vede k odhadované ztrátě 0,2 QALY na pacienta. Relapsy jsou spojeny s náklady přibližně 3 000€ a ztrátou utility 0,1 během čtvrtletí kdy k nim došlo.

### **3.3.9 ITÁLIE**

Tato studie nákladovosti nemoci byla založená na informacích od 921 pacientů. Cílem bylo analyzovat náklady a kvalitu života v závislosti na závažnosti onemocnění a jeho progresi. Pacienti registrovaní v italské organizaci pacientů s roztroušenou sklerózou byli požádáni o spolupráci prostřednictvím poštou zaslaných dotazníků (míra odpovědí: 31%). Pacienti byli dotazováni o jejich nemoci zahrnující typ choroby, počet relapsů, úroveň funkčních postižení, konzumaci zdrojů, pracovní neschopnosti a předčasný odchod do důchodu, nezdravotnickou péči a kvalitu života (utilitu) a míru únavy. Průměrný věk respondentů byl 46 let a 8,5% bylo starších 65 let. 20% pacientů trpělo vážným postižením v důsledku nemoci (EDSS větší než 7), 47% středním (EDSS 4 – 6,5) a pouze 31% mělo lehké postižení (EDSS 0 – 3). Průměrné EDSS vzorku bylo 4,6 (medián: 5,0) a průměrná utilita 0,53 a míra únavy 6,4. Náklady a utilita významně korelovaly se závažností nemoci. Práceschopnost klesala z přibližně 80% v počátcích nemoci k méně než 10% ve velmi pozdních fázích. Celkové náklady stouply pětkrát mezi EDSS 0 – 1 a 7. Náklady na zdravotní péči nicméně vykazovaly omezený vzestup se zhoršující se nemocí. Náklady na

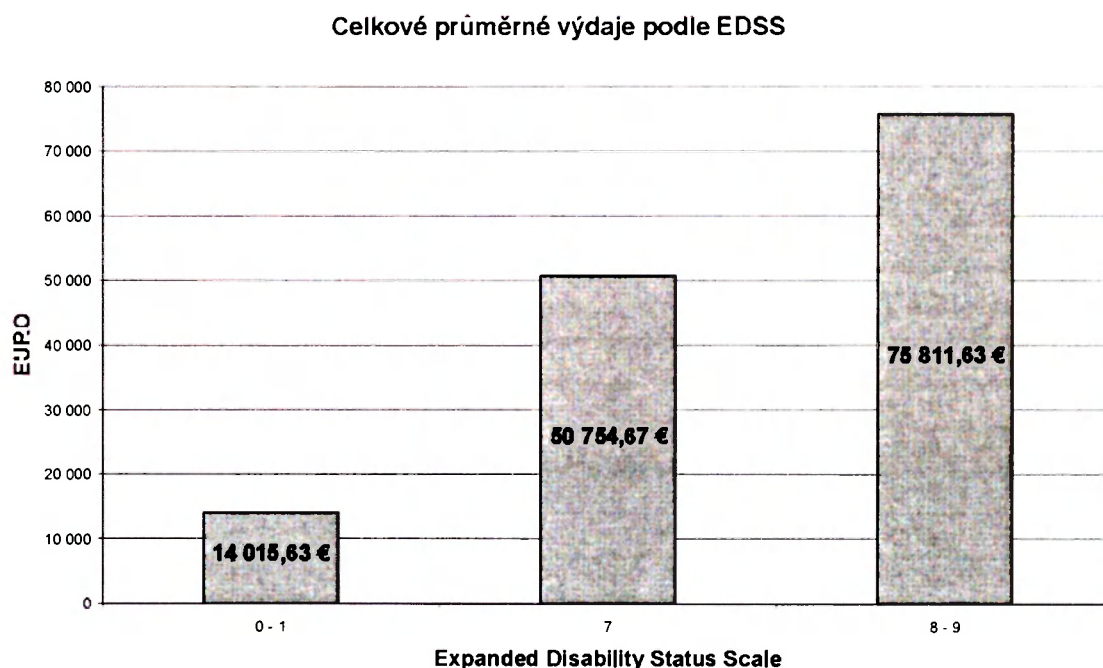
hospitalizaci vzrostly z 800€ na pacienta na 3 200€ a ambulantní péče stoupla 900€ na 1500€. Náklady na ztráty produktivity však na druhou stranu stouply dvanáctkrát, zatímco náklady na nezdravotnickou péči z 500€ při EDSS 0 – 1 na téměř 25 000€ při EDSS 7 a na 39 000€ při EDSS 8 – 9. To znamená, že celkové průměrné náklady na pacienta jsou závislé na rozložení závažnosti onemocnění ve vzorku a stoupají z 12 000€ při EDSS 0 – 1 na 57 000€ při EDSS 7 a na 71 000€ při EDSS 8 – 9. to samé platí také pro utilitu klesá z 0,80 na 0,06 společně s progresí choroby. Nicméně ztráty utility porovnané s pohlavně a věkově shodným vzorkem běžné populace jsou vysoké ve všech fázích nemoci, což vede k odhadované roční ztrátě 0,3 QALY na pacienta. Relapsy u pacientů s EDSS menším než 5 jsou spojeny s náklady přibližně 4 000€ a ztrátou utility 0,18během čtvrtletí kdy se projeví.

Země	Počet pacientů	průměrný věk	EDSS 0 - 3	EDSS 4 – 6,5	EDSS 7 - 10	Průměr EDSS	Průměrná utilita
Belgie	799	48	65,0%	15,0%	20,0%	4,2	0,51
Nizozemí	1 549	47	48,0%	40,5%	11,5%	3,9	0,61
Švédsko	1 139	53	29,0%	46,0%	25,0%	5,1	0,55
UK	2 048	51	21,0%	60,0%	19,0%	5,1	0,51
Španělsko	1 848	45	37,5%	44,8%	17,7%	4,5	0,55
Rakousko	2 995	50	41,0%	36,5%	22,5%	4,4	0,55
Švýcarsko	1 101	53	39,0%	37,0%	24,0%	4,5	0,53
Německo	2 973	45	47,0%	36,0%	17,0%	3,8	0,62
Itálie	921	46	31,7%	47,7%	20,6%	4,6	0,53

Tabulka 3. Charakteristika respondentů v analyzovaných studiích

## 4 Diskuze

Analýzou studií jsem došel k závěru, že roztroušená skleróza je nákladné onemocnění s vysokým ekonomickým dopadem na společnost. Aby se minimalizovaly náklady na léčbu RS a zlepšila se kvalita života pacientů je nejuvhodnější zaměřit léčbu na zastavení progresu choroby v časných stádiích za použití účinných medikamentů (DMD, monoklonální protilátky). Zpomalení progresu postižení pomocí těchto léků může značně snížit společenské náklady na péči o tyto pacienty. Tyto výhody však mohou existovat pouze za předpokladu, že pacienti s diagnózou RS budou včas diagnostikováni a léčba se zahájí co nejdříve, dokud se nenahromadí postižení související s chorobou. Aby toho mohlo být dosaženo je nutné prolomit určité bariéry související s dnes již osvědčenými léčebnými postupy. Především jde o informativní a komunikační překážky v přístupu k odborníkům a k ekonomickým bariérám a správná informovanost politicky odpovědných organizací.



Graf 6. Celkové průměrné výdaje podle EDSS

Studie jasně prokázaly, že náklady na léčbu se výrazně zvyšují se vzrůstajícím EDSS a to pětinasobně při EDSS 7 nebo větším a EDSS od 0 do 1. To znamená výrazné snížení nákladů v případě udržení pacientů v nižších úrovních postižení a současně významné zvýšení kvality života, která jak vyplývá z těchto studií, je také úměrná stupni postižení (EDSS) a to nepřímo.

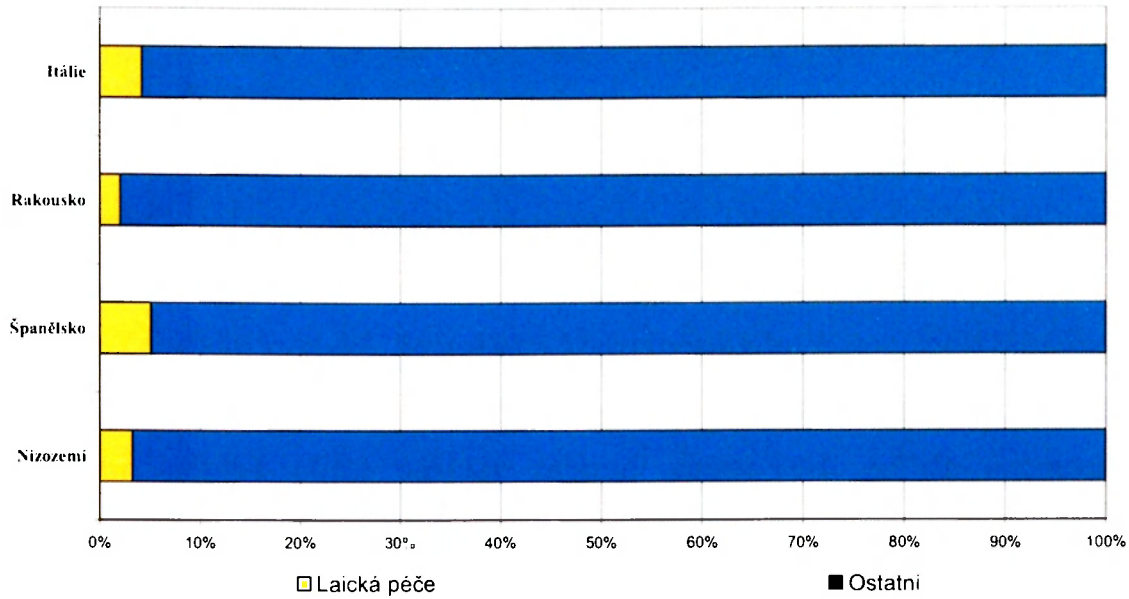
Zejména závažný je nárůst laické péče (informal care), jejíž podíl na celkových nákladech stoupá ve všech zemích z jednotek procent na desítky procent a v některých zemích je zdrojem více než poloviny celkových průměrných nákladů. Na této skutečnosti je problematické zejména to, že většinu laické péče nese rodina pacienta a tyto náklady většinou nejsou refundovány z veřejných zdrojů. Je potřebné si uvědomit, že se nejedná pouze o náklady spojené s přímými platbami, ale také o náklady ušlé příležitosti jinak praceschopných rodinných příslušníků, které snižují vytváření hodnot a tím oslabují ekonomiku země.

Dále je také potřeba zdůraznit fakt zvýšení nákladů v důsledku relapsů a to zejména v počátcích choroby kdy jsou relapsy nejčastější a kdy může jeden relaps navýšit celkové průměrné náklady až o dvacet procent. Efektivní předcházení relapsům se může významně podílet na snížení celkových průměrných nákladů zejména v počátečních fázích onemocnění.

<b>Země</b>	<b>Náklady na relaps</b>	<b>Ztráta utility v důsledku relapsu</b>
Belgie	3 360,00 €	0,10
Nizozemí	2 800,00 €	0,15
Švédsko	3 800,00 €	0,09
Španělsko	2 750,00 €	0,10
Rakousko	4 750,00 €	0,10
Švýcarsko	3 500,00 €	0,08
Německo	3 000,00 €	0,10
Itálie	4 000,00 €	0,18
<b>Průměr</b>	<b>3 495,00 €</b>	<b>0,11</b>

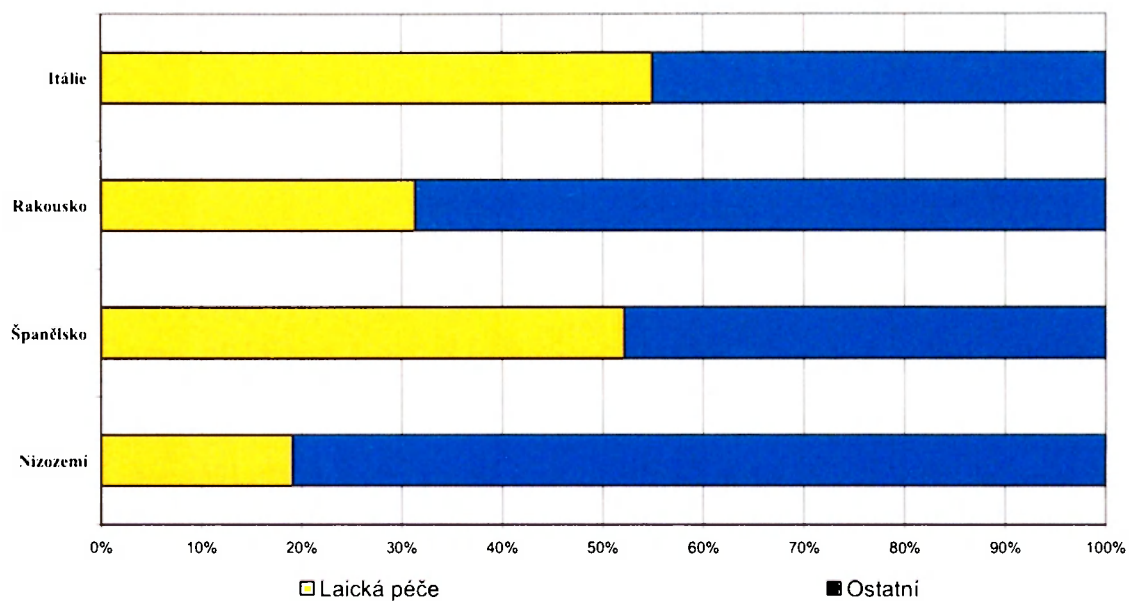
Tabulka 4. Přehled nárůstu nákladů a ztráty utility v důsledku relapsu

Podíl laické péče na celkových průměrných nákladech při EDSS 0 - 1



Graf 7. Podíl laické péče na celkových průměrných nákladech při EDSS 0 - 1

Podíl laická péče na celkových průměrných nákladech při EDSS 8 - 9



Graf 8. Podíl laické péče na celkových průměrných nákladech při EDSS 8 - 9

Tyto postoje podporují i závěry australské studie nákladů na léčbu roztroušené sklerózy publikované letos (2007) v červnu v Journal of Clinical Neuroscience [9]. Modely nákladové efektivity této studie obsahují epidemiologická data založená na etiologii nemoci, konzumaci zdravotní péče a ostatních zdrojů, pracovní kapacity po celý průběh onemocnění, kvalitu života vztahenou k vážnosti postižení a data efektivity léčebných postupů ve smyslu změny průběhu choroby.

Ze studie vyplývá, že největší konzumenti zdrojů jsou společně imunitu modulující činitelé, konzultace a ošetrovatelská péče. Faktory, které významně ovlivňují celkové přímé náklady zahrnují agresivnější průběh onemocnění (SPMS, těžké symptomy RS) a vyšší hladinu postižení (vyšší EDSS).

V České republice se v současnosti na podobné studii pracuje, nicméně dá se předpokládat, že výsledky vyznějí velmi podobně. Navzdory rozdílnosti celkových částek za různé zdroje nákladů, které přisuzují odlišným cenám za jednotlivé zdroje napříč státy, se dá s vysokou mírou pravděpodobnosti odhadovat, že celkové náklady budou přímo úměrné progresi postižení a kvalita života nepřímo úměrná stupni postižení.

## **5 Závěr**

Roztroušená skleróza je chronické onemocnění, které v současnosti nedokážeme efektivně léčit. S nástupem nových, finančně velmi nákladných medikamentů se rozvířila diskuse o efektivním využívání zdrojů při léčbě této nemoci. Na základě analýzy studií cost-of-illness z devíti evropských zemí jsem dospěl k několika závěrům, které by při uvedení do praxe snížily celkové náklady na léčbu roztroušené sklerózy.

Na prvním místě stojí včasná diagnostika pacientů postižených RS, která je předpokladem pro úspěšné léčení. Dále pak zastavení progresu choroby v prvních fázích nemoci co nejčasnějším nasazením vysoce účinných léků

(DMD, monoklonální protilátky). Včasná aplikace těchto přípravků může významně zpomalit progresi choroby a snížit tak celospolečenské náklady v souvislosti s postižením pacientů trpících roztroušenou sklerózou. S tím souvisí také předcházení relapsům nemoci, které jsou důvodem značného navýšení celkových nákladů na léčbu.

V neposlední řadě stojí za zmínku fakt týkající se celkového sociálního zabezpečení pacientů s postižením. Zastávám názor, že dobře propracovaný systém pomoci těmto našim spoluobčanům by přinesl benefity i pro celkovou ekonomiku země a to zejména snížením nákladů ušlé příležitosti jejich rodinných příslušníků.

## 6 Seznam použité literatury

- [1] Havrdová E., Roztroušená skleróza, 2. Vydání, Triton s.r.o., Praha 2000
- [2] Clegg A., Bryant J., Milne R., Disease-modifying drugs for multiple sclerosis: a rapid and systematic review, Health Technology Assessment 2000; Vol. 4: No. 9
- [3] Calabresi P. A., Diagnosis and management of multiple sclerosis, American Family Physician Volume 70 Number 10, str.1935 – 1944
- [4] Kurtzke J. F., Origin of DSS: to present the plan, Mult Scler. 2007 Jan;13(1):120-3.
- [5] Murray T. J., Diagnosis and treatment of multiple sclerosis, BMJ 2006;332:525-527
- [6] Jacobs L.D., Beck R.W., Simon J.H., Murray T.J. et al., Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during first demyelinating event in multiple sclerosis, N Engl J Med 2000;343:898-304
- [7] Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, et al., Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. Lancet. 2001 May 19;357(9268):1576-82.
- [8] Pakdaman H, Sahraian MA, Fallah A, Pakdaman R, et al., Effect of early interferon beta-1a therapy on conversion to multiple sclerosis in Iranian patients with a first demyelinating event. Acta Neurol Scand. 2007 Jun;115(6):429-31.
- [9] Taylor B., McDonald E., Fantino B., Sedal L., MacDonnell R., Pittas F. and Groom T. The cost of multiple sclerosis in Australia. Journal of Clinical Neuroscience 2007; 14(6): 532-539
- [10] Kobelt G. Costs and quality of life for patients with multiple sclerosis in Belgium. Eur J Health Econ. 2006 Sep;7 Suppl 2:S24-33.



- [11] Kobelt G, Berg J, Lindgren P. Costs and quality of life in multiple sclerosis in The Netherlands. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S55-64.
- [12] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Battaglia M, Lucioni C, Uccelli A. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Italy. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S45-54.
- [13] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Izquierdo G, Sanchez-Solino O, Perez-Miranda J, Casado MA; Asociacion Espanola de Esclerosis Multiple. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Spain. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S65-74.
- [14] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Elias WG, Flachenecker P, Freidel M, Konig N, Limmroth V, Straube E. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Germany. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S34-44.
- [15] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Plesnilla C, Baumhackl U, Berger T, Kolleger H, Vass K. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Austria. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S14-23.
- [16] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Gerfin A, Lutz J. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Switzerland. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S86-95.
- [17] Kobelt G, Berg J, Lindgren P, Kerrigan J, Russell N, Nixon R. Costs and quality of life of multiple sclerosis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S96-104.
- [18] Berg J, Lindgren P, Fredrikson S, Kobelt G. Costs and quality of life of multiple sclerosis in Sweden. *Eur J Health Econ.* 2006 Sep;7 Suppl 2:S75-85.
- [19] Kobelt G. *Outcomes Research in Multiple Sclerosis - A guide to economic evaluation in multiple sclerosis.* PPS Europe, Worthing, UK, 2000.

- [20] Slováček L, Slováčková B, Jebavý L, Blažek M, Kvalita života onkologických nemocných: koncepční model, možnosti měření, Vojenské zdravotnické listy Ročník LXXIV, 2005, č. 5-6 st. 180-182
- [21] Kobelt G., Health Economic Issues in MS, The International MS Journal 2006; 13: 16–26