

**M A S A R Y K O V A
U N I V E R Z I T A**

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

**Vícestavové modely v hodnocení
trajektorií pacientů v akutní
lůžkové péči**

Diplomová práce

MONIKA MAZALOVÁ

Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.

Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí
obor Matematická biologie

Brno 2020

Bibliografický záznam

Autor: Bc. Monika Mazalová
Přírodovědecká fakulta, Masarykova univerzita
Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Název práce: Vícestavové modely v hodnocení trajektorií pacientů
v akutní lůžkové péči

Studijní program: Experimentální biologie

Studijní obor: Matematická biologie

Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.

Rok: 2020

Počet stran: 98

Klíčová slova: Trajektorie pacienta; Akutní lůžková péče; Akutní infarkt
myokardu; Novotvar mozku; Analýza přežití;
Kompetitivní rizika; Vícestavové modely

Bibliographic record

Author: Bc. Monika Mazalová
Faculty of Science, Masaryk University
Research Centre for Toxic Compounds in the Environment

Title of Thesis: Multi-state models for patient trajectory identification
in inpatient care

Degree Programme: Experimental Biology

Field of Study: Computational Biology

Supervisor: RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.

Year: 2020

Number of Pages: 98

Keywords: Patient trajectory; Inpatient care; Acute myocardial
infarction; Brain tumor; Survival analysis; Competing
risks; Multi-state models

Abstrakt

Tak jako je jedinečný každý pacient, je jedinečná i jeho trajektorie zdravotním systémem. Pro svůj stav je vystaven různým diagnostickým a léčebným výkonům, hospitalizován na různých odděleních, případně v různých nemocnicích. Naší snahou by však mělo být tuto péči systematizovat. Identifikace a popis trajektorií pacientů je prvním krokem k určení slabých míst zdravotního systému.

Komplexním nástrojem pro popis trajektorií pacientů jsou tzv. vícestavové modely. Těmi můžeme hodnotit časové intervaly mezi jednotlivými stavy trajektorie pacienta a faktory, které jejich výskyt ovlivňují. V této práci jsou vícestavové modely představeny a využity při tvorbě a analýze typologií trajektorií pacientů s akutním infarktem myokardu a pacientů se zhoubným novotvarem mozku. Identifikovaná léčebná schémata jsou následně diskutována s literaturou. Ani u jednoho z onemocnění nebyla zjištěna významná odchýlení od doporučených postupů a většina z faktorů ovlivňujících průběh léčby měla své opodstatnění doložitelné literaturou.

Abstract

Just as each patient is unique, so is their trajectory through the healthcare system. Due to their health condition, they are exposed to various diagnostic and therapeutic procedures, hospitalized in various wards or various hospitals. However, our effort should be to systematize this care. Identification and description of patient trajectories is the first step to recognize weaknesses in the healthcare system.

The so-called multi-state models are a complex tool for the description of patient trajectories. They allow us to evaluate the time intervals between individual states of the patient's trajectory and the factors that affect their occurrence. In this work, multi-state models are introduced and used in the formation and analysis of typologies of trajectories of patients with acute myocardial infarction and patients with malignant brain tumors. The identified care schemes are then discussed with the literature. No significant deviations from the guidelines were found and most of the factors influencing the course of treatment were justified by the literature.



ZADÁNÍ DIPLOMOVÉ PRÁCE

Akademický rok: 2018/2019

Ústav: Centrum pro výzkum toxických látek v prostředí

Studentka: Bc. Monika Mazalová

Program: Experimentální biologie

Obor: Matematická biologie

Ředitel *Centra pro výzkum toxických látek v prostředí* PŘF MU Vám ve smyslu Studijního a zkušebního řádu MU určuje diplomovou práci s názvem:

Název práce: Vícetavové modely v hodnocení trajektorií pacientů v akutní lůžkové péči

Název práce anglicky: Multi-state models for patient trajectory identification in inpatient care

Oficiální zadání:

Vícetavové modely jsou statistickým nástrojem pro popis a modelování procesů, které lze charakterizovat oddělenými stavy (např. pobyt v nemocnici a mimo ni). Stále častěji jsou tyto modely využívány v hodnocení průchodu pacienta zdravotním systémem, tzv. trajektorií pacienta. Cílem studenta bude využít vícetavové modely v popisu a modelování trajektorií pacientů v akutní lůžkové péči. Úkoly studenta jsou:

1. nastudovat metodiku vícetavových modelů,
2. připravit rešerši využití vícetavových modelů v hodnocení tzv. trajektorií pacienta,
3. využít vícetavové modely pro vytvoření typologie trajektorií pacienta v akutní lůžkové péči na vybraných chronických a akutních onemocněních,
4. diskutovat získané výsledky s publikovanou literaturou.

Literatura:

MARUBINI, Ettore a Maria Grazia VALSECCHI. *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995. xvi, 414. ISBN 0471939870.

HOSMER, David W., Stanley LEMESHOW a Susanne MAY. *Applied survival analysis : regression modeling of time-to-event data*. 2nd ed. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience, 2008. xiii, 392. ISBN 9780471754992.

BEYERSMANN, Jan, Arthur ALLIGNOL a Martin SCHUMACHER. *Competing risks and multistate models with R*. New York: Springer, 2011. xi, 245. ISBN 9781461420347.

Jazyk závěrečné práce: čeština

Vedoucí práce: RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.

Datum zadání práce: 13. 12. 2018

V Brně dne: 14. 1. 2019

Souhlasím se zadáním (podpis, datum):

.....
Bc. Monika Mazalová
studentka

.....
RNDr. Tomáš Pavlík, Ph.D.
vedoucí práce

.....
doc. RNDr. Ladislav Dušek, Ph.D.
zástupce ředitele Centra pro
výzkum toxických látek v prostředí

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat vedoucímu mé diplomové práce RNDr. Tomáši Pavlíkovi, Ph.D. za cenné rady, podněty a čas, který mi věnoval. Poděkování chci věnovat také své rodině a příteli za jejich podporu v průběhu studia.

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem svoji diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením vedoucího práce s využitím informačních zdrojů, které jsou v práci citovány.

V Brně 13. června 2020

.....
Monika Mazalová

OBSAH

SEZNAM OBRÁZKŮ	9
SEZNAM TABULEK	10
SEZNAM ZKRATEK	12
1 ÚVOD	13
2 ÚVOD DO STUDIA VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ	14
2.1 Komponenty vícestavových modelů.....	14
2.2 Základní typy vícestavových modelů dle uspořádání stavů.....	14
3 ZÁKLADNÍ MODEL ÚMRTÍ	16
3.1 Charakterizace dat o přežití.....	16
3.2 Základní funkce analýzy přežití.....	17
3.3 Neparametrické odhady základních funkcí.....	18
3.4 Regresní modelování.....	20
4 MODEL Y KOMPETITIVNÍCH RIZIK	23
4.1 Základní funkce modelů kompetitivních rizik.....	23
4.2 Neparametrické odhady základních funkcí.....	24
4.3 Regresní modelování v kontextu kompetitivních událostí.....	25
5 VÍCESTAVOVÉ MODEL Y S PŘECHODNÝMI STAVY	26
5.1 Časové škály při analýze vícestavových modelů.....	26
5.2 Základní funkce vícestavových modelů.....	26
5.3 Základní vícestavové modely dle intenzit přechodu.....	27
5.4 Neparametrické odhady základních funkcí.....	29
5.5 Regresní modelování v kontextu vícestavových modelů s přechodnými stavy	30
6 VYUŽITÍ VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ PŘI HODNOCENÍ TRAJEKTORIÍ PACIENTŮ	32
7 AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU	34

7.1	Popis onemocnění	34
7.2	Diagnostika a nejčastější léčebné postupy	35
8	ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU	36
8.1	Popis onemocnění	36
8.2	Diagnostika a nejčastější léčebné postupy	37
9	DATOVÉ ZDROJE A SOFTWARE POUŽITÉ PRO ANALÝZU TRAJEKTORIÍ PACIENTŮ	38
9.1	Datové zdroje	38
9.2	Software	39
10	TRAJEKTORIE PACIENTŮ S AKUTNÍM INFARKTEM MYOKARDU	40
10.1	Definice datového souboru	40
10.2	Zpracování datového souboru	42
10.3	Metodika statistického hodnocení.....	47
10.4	Vybrané výsledky	47
10.5	Diskuze	60
11	TRAJEKTORIE PACIENTŮ SE ZHOUBNÝM NOVOTVAREM MOZKU	64
11.1	Definice datového souboru	64
11.2	Zpracování datového souboru	65
11.3	Metodika statistického hodnocení.....	70
11.4	Vybrané výsledky	70
11.5	Diskuze	86
12	ZÁVĚR	89
	LITERÁRNÍ ZDROJE	90
	INTERNETOVÉ ZDROJE	98

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Znázornění základních typů vícestavových modelů (šedě zvýrazněny terminální stavy)	15
Obrázek 2: Znázornění třístavového modelu transplantace srdce (Meira-Machado a kol., 2008).....	21
Obrázek 3: Grafické porovnání clock forward a clock reset přístupu	26
Obrázek 4: Postup definice analyzovaného datového souboru pacientů s AIM	41
Obrázek 5: Schéma vícestavového modelu pacientů s provedeným výkonem PCI s číselným označením stavů a přechody doplněnými počty pacientů (N = 8 932)	48
Obrázek 6: Aalenův-Johansenův odhad pravděpodobností přechodu (predikce v čase $s = 0$) pro stavy označené dle obrázku 5: výkon PCI (stav 2), překlad z nemocnice provádějící PCI (stav 3), druhý překlad po výkonu PCI (stav 4), propuštění (stav 5), úmrtí (stav 6)	52
Obrázek 7: Odhad pravděpodobnosti rehospitalizace z různých příčin a úmrtí založený na kumulativních incidenčních funkcích (nalevo: pacienti propuštění do 30 od přijetí, napravo: všichni propuštění pacienti bez ohledu na délku hospitalizace).....	57
Obrázek 8: Postup definice analyzovaného datového souboru osob se ZN mozku	65
Obrázek 9: Schéma vícestavového modelu léčby pacientů se ZN mozku	71
Obrázek 10: Kaplanův-Meierův odhad pravděpodobnosti přežití a odhad specifického přežití založený na kumulativních incidencích v závislosti na klasifikaci nádoru.....	75
Obrázek 11: Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní intenzity přechodu a odhad pravděpodobnosti založený na kumulativních incidencích pro dobu do zahájení léčby v kontextu rizika úmrtí	77
Obrázek 12: Nelsonův-Aalenův odhad kumulativních intenzit přechodu pro léčbu po prvním výkonu resekce dle věku a konkrétní léčebné modality.....	82
Obrázek 13: Kaplanův-Meierův odhad pravděpodobnosti přežití a odhad specifického přežití založený na kumulativních incidencích v závislosti na době do adjuvantní terapie	84

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Léčebné modalitty definované na základě kódů ze Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami (URL 7) a klasifikačního systému CZ-DRG verze 2.0 (URL 8).....	42
Tabulka 2: Základní popisná statistika datového souboru pacientů s AIM (N = 13 389)	46
Tabulka 3: Popis typologií trajektorií pacientů s AIM a výkonem PCI (pro spojitě proměnné uveden průměr a medián, pro kategoriální proměnné absolutní a relativní četnost)	50
Tabulka 4: Výsledky Coxova modelu a Aalenova modelu s reportovaným sklonem kumulativních regresních koeficientů (modře podbarvené přechody) pro průběh hospitalizace po výkonu PCI dle schématu na obrázku 5 (N = 8 932)	53
Tabulka 5: Výsledky Coxova modelu a Aalenova modelu s reportovaným sklonem kumulativních regresních koeficientů (modře podbarvené přechody) pro průběh hospitalizace po výkonu PCI a následném překlada dle schématu na obrázku 5 (N = 2 919)	54
Tabulka 6: Základní popisná statistika podsouboru pacientů propuštěných do 30 dnů od přijetí a podsouboru všech propuštěných pacientů bez ohledu na délku hospitalizace.....	56
Tabulka 7: Výsledky Fineova-Grayova modelu pro výskyt rehospitalizace z různých příčin na podsouboru pacientů propuštěných do 30 dnů od přijetí (N = 8 371).....	58
Tabulka 8: Výsledky Fineova-Grayova modelu pro výskyt rehospitalizace z různých příčin na podsouboru všech propuštěných pacientů bez ohledu na délku hospitalizace (N = 8 492)	59
Tabulka 9: Léčebné modalitty definované na základě kódů ze Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami (URL 7) a klasifikace léčiv ATC s vazbou na MKN-10 kódy a datum provedení.....	67
Tabulka 10: Základní popisná statistika datového souboru pacientů se ZN mozku (N = 4 630)	69
Tabulka 11: Popis typologií trajektorií pacientů se ZN mozku (pro věk uveden průměr a medián, pro kategoriální proměnné absolutní a relativní četnost).....	73
Tabulka 12: Výsledky Coxova modelu pro celkové přežití a Fineova-Grayova modelu pro specifické přežití hodnocené od diagnostiky ZN (N = 4 509)	74
Tabulka 13: Mediány a pravděpodobnosti tříletého celkového přežití od diagnostiky dle klasifikace nádoru, věku a celkově.....	76
Tabulka 14: Základní popisná statistika doby od prvního zdravotnického kontaktu do zahájení léčby dle klasifikace nádoru, věku a celkově.....	77
Tabulka 15: Výsledky Coxova modelu pro dobu od prvního zdravotnického kontaktu do první z léčebných modalit (N = 4 509)	78
Tabulka 16: Základní popisná statistika doby od prvního resekcčního výkonu do zahájení pooperační terapie dle klasifikace nádoru, věku a celkově	79
Tabulka 17: Výsledky Coxova modelu pro dobu od prvního resekcčního výkonu do pooperační terapie (N = 2 773)	80
Tabulka 18: Absolutní a relativní četnosti zastoupení srovnávaných skupin dle doby od prvního resekcčního výkonu do adjuvantní terapie	83

Tabulka 19: Výsledky Coxova modelu pro celkové přežití a Fineova-Grayova modelu pro specifické přežití hodnocené od zahájení pooperační terapie s adjustací na věk, pohlaví a histologii ($N_{HG} = 1\ 511$, $N_{LG} = 226$)	83
Tabulka 20: Základní popisná statistika doby od prvního do druhého resekcčního výkonu dle klasifikace nádoru, věku a celkově.....	85
Tabulka 21: Výsledky Coxova modelu pro dobu od prvního do druhého resekcčního výkonu se zohledněním časově závislé proměnné RT/CHT po prvním resekcčním výkonu ($N = 2\ 773$)	85

SEZNAM ZKRATEK

AIM	– Akutní infarkt myokardu
ATC	– Anatomicko-terapeuticko-chemické skupiny léčiv
CC	– Komplikace a komorbidity (<i>Complications and Comorbidities</i>)
CNS	– Centrální nervová soustava
CT	– Výpočetní tomografie (<i>Computed Tomography</i>)
DRG	– Diagnosis-Related Groups
HG	– Vysoký stupeň malignity (<i>High-Grade</i>)
HP	– Hospitalizační případ
HR	– Poměr rizik (<i>Hazard Ratio</i>)
CHT	– Chemoterapie
IS	– Interval spolehlivosti
LG	– Nízký stupeň malignity (<i>Low-Grade</i>)
LPZ	– List o prohlídce zemřelého
MKN-10	– Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a přidružených zdravotních problémů, desátá revize
MR	– Magnetická rezonance
ND	– Nesouvisející diagnóza
Non-STEMI	– Infarkt myokardu bez elevací úseku ST (<i>Non-ST-Elevation Myocardial Infarction</i>)
NOR	– Národní onkologický registr
NRHZZ	– Národní registr hrazených zdravotních služeb
NS	– Nespecifikovaný
PCI	– Perkutánní koronární intervence (<i>Percutaneous Coronary Intervention</i>)
RH	– Rehospitalizace
RT	– Radioterapie
RV	– Revaskularizace
SD	– Související diagnóza
STEMI	– Infarkt myokardu s elevacemi úseku ST (<i>ST-Elevation Myocardial Infarction</i>)
ÚZIS ČR	– Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
ZN	– Zhoubný novotvar

1 ÚVOD

Trajektorií pacienta rozumíme jeho průchod zdravotním systémem. Tento pojem je velice obecný, a umožňuje proto řadu pohledů. Zaměřit se můžeme například na sled provedených léčebných výkonů, překladů mezi jednotlivými odděleními nebo nemocnicemi, případně na dlouhodobější léčebné linie u chronicky nemocných.

Trajektorie pacientů s konkrétním onemocněním by měla do značné míry odpovídat **doporučeným postupům**, které jsou vydávány odbornými lékařskými společnostmi a představují shrnutí nejnovějších ověřených léčebných poznatků. V praxi však trajektorii ovlivňují i jiné faktory. Zejména je nutné zohlednit **jedinečnost pacienta** danou například věkem, reakcí organismu na léčbu, celkovým zdravotním stavem a prodělanými léčebnými intervencemi. Trajektorie pacienta dále podléhá **zdravotnímu systému** a **ekonomickým možnostem** dané země či regionu. Stejně tak hraje roli samotná **nemocnice** provádějící léčbu, a to ať už prostřednictvím kapacity jednotlivých oddělení, technickou vybaveností, nebo počtem zdravotnického personálu. Vliv mohou mít také **organizační provázanosti mezi nemocnicemi** nebo jejich **finanční motivace** částečně podřídit organizaci léčby ve prospěch vyšší úhrady.

Popis trajektorií pacientů nemá ambici kvalitu a organizovanost péče soudit. Umožňuje ale poukázat na nejasná místa léčebných postupů a může tak být hybnou silou pro diskuzi jejich opodstatnění. Identifikace typů trajektorií nám umožňuje porozumět průběhu onemocnění a jeho léčby. Může být také prospěšná pro samotnou nemocnici, a to z organizačních důvodů, při plánování počtu lůžek a úvazků na jednotlivých odděleních, pro koordinaci a zefektivnění léčby a lepší alokaci nákladů (Kao, 1974; Ranjan a kol., 2017; Warr a Collins, 2015).

Analýzou trajektorií můžeme například určit pacienty, u kterých je vyšší riziko výskytu opakovaných hospitalizací nebo nutnosti překlada do jiné nemocnice. Hodnotit můžeme také přežití pacientů, jejich rekonvalescenci po výkonu nebo návaznost provedených léčebných intervencí. Důležitou roli při těchto analýzách přitom hraje nejenom výskyt dané události, ale i čas, ve kterém k ní dojde. **Vícestavové modely** zohledňují oba zmíněné ukazatele a navíc umožňují identifikovat faktory, které je ovlivňují. Jak název napovídá, jsou nástrojem k analýze procesu, který je složený z více stavů. A tím trajektorie pacienta bezpochyby je.

V této práci bude představený koncept základních typů vícestavových modelů a jejich role při hodnocení průběhu léčby pacientů. V praktické části se zaměříme na aplikaci těchto metod při modelování vytvořených typologií trajektorií pacientů s **akutním infarktem myokardu** a pacientů se **zhoubným novotvarem mozku**. Jako primární datový zdroj bude využit **Národní registr hrazených zdravotních služeb**, který poskytuje informace o veškeré vykázané zdravotní péči a tím představuje optimální datovou základnu pro analýzu trajektorií pacientů. Cílem práce je z tohoto objemného datového zdroje získat ucelenou informaci o léčbě pacientů jak s akutním, tak s chronickým onemocněním a zasadit ji do kontextu doporučených postupů a odborné literatury.

2 ÚVOD DO STUDIA VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ

Vícestavové modely jsou statistický nástroj pro analýzu průběhu děje, který lze popsat posloupností různých stavů a přechodů mezi nimi. Tyto modely mají uplatnění zejména v medicíně, kde jsou využívány pro detailnější analýzu průběhu pacientova stavu. V tomto případě jsou stavy dány vývojem onemocnění – například změnou v klinických symptomech, biologických markerech nebo výskytem komplikací. Vícestavové modely umožňují především (Meira-Machado a kol., 2008):

- odhad rizika přechodu do jednotlivých stavů,
- posouzení vlivu charakteristik pacienta na výskyt jednotlivých přechodů,
- posouzení vlivu události na výskyt události jiné,
- předpověď budoucího stavu.

Mimo medicínu jsou vícestavové modely využívány v mnohých jiných odvětvích, např. v pojistné matematice, ekonometrii nebo průmyslu (Beyersmann a kol., 2012).

2.1 KOMPONENTY VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ

Vícestavový model je definován svými stavy a přechody. Rozlišujeme počáteční, přechodné a terminální stavy.

Počátečním stavem rozumíme stav, ve kterém se subjekt nachází na počátku sledování. Často bývá uvažován jeden společný počáteční stav, ze kterého subjekty vycházejí (např. zdravé osoby). **Přechodný stav** je takový, u kterého je umožněn jak přechod do něj, tak i z něj (např. výskyt onemocnění). Pro **terminální** neboli **absorpční stav** je typické, že z něj není modelován žádný přechod (Beyersmann a kol., 2012). Tato absorpce je důsledkem logickým (např. úmrtí pacienta) nebo důsledkem cíle analýzy (např. ukončení hospitalizace).

2.2 ZÁKLADNÍ TYPY VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ DLE USPOŘÁDÁNÍ STAVŮ

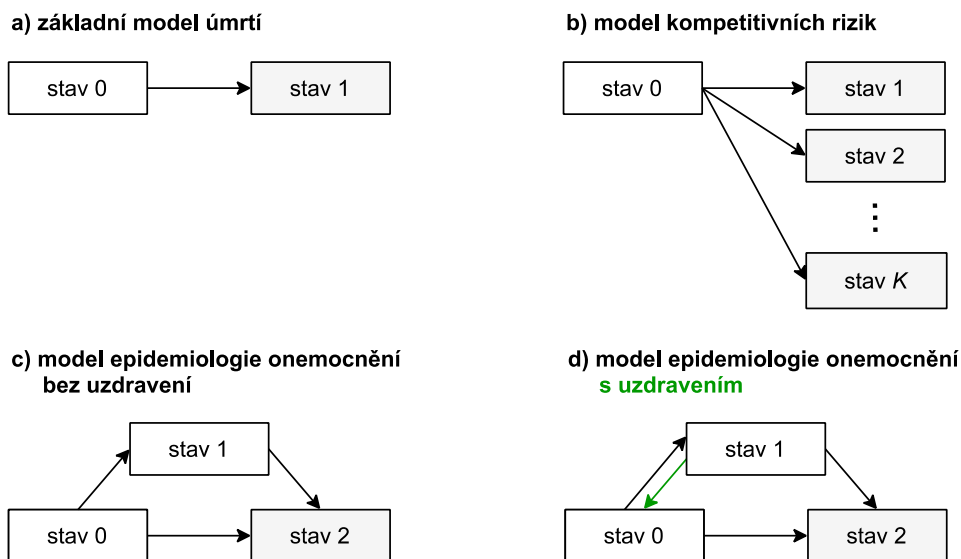
Dle uspořádání stavů a přechodů rozeznáváme různé typy vícestavových modelů, které se mimo jiné liší ve způsobu analýzy a požadavku na formát datového souboru.

Nejjednodušším typem je **základní model úmrtí** složený ze dvou stavů (počátečního a terminálního) a jednoho možného přechodu. Jeho schéma je znázorněno na obrázku 1a). Oblast, která se těmito modely zabývá, se nazývá analýza přežití. Ve třetí kapitole jsou popsány základní pojmy analýzy přežití, které jsou zobecnitelné i pro složitější modely.

Druhým speciálním typem jsou **modely kompetitivních rizik**. Pro tyto modely je typické, že se skládají z jednoho počátečního a K terminálních stavů, kde $K \geq 2$. Terminální stavy reprezentují nejčastěji různé příčiny selhání (např. úmrtí z různých příčin). Schéma tohoto typu modelu je znázorněno na obrázku 1b). Modely kompetitivních rizik jsou blíže popsány v kapitole čtvrté.

Složitějšími jsou **modely s přechodnými stavy**. Učebnicovým příkladem je třístavový model s jedním přechodným stavem. Pro tento model je užíváno označení model epidemiologie onemocnění (illness-death model) a jeho stavy jsou pojmenovány „zdravý“ (stav 0), „nemocný“ (stav 1) a „mrtvý“ (stav 2). Na obrázku 1c) je znázorněno schéma tzv. modelu epidemiologie onemocnění bez uzdravení (illness-death model without recovery), kdy neuvažujeme přechod $1 \rightarrow 0$. Obrázek 1d) znázorňuje schéma modelu pro případ možného uzdravení (illness-death model with recovery), pro který je přechod $1 \rightarrow 0$ možný. Modely s přechodnými stavy jsou předmětem páté kapitoly.

Mimo zde zmíněné existují i jiná uspořádání stavů a přechodů, která si získala svá specifická jména. Tyto modely však nejsou předmětem praktické části, proto se jimi nebudeme zabývat a pouze odkážeme na literaturu (Hougaard, 1999; Meira-Machado a kol., 2008).



Obrázek 1: Znázornění základních typů více-stavových modelů (šedě zvýrazněny terminální stavy)

3 ZÁKLADNÍ MODEL ÚMRTÍ

Nejjednodušším vícestavovým modelem je základní model úmrtí, ve kterém sledujeme čas do výskytu jedné události, nejčastěji úmrtí. V této kapitole budou představeny pojmy, z jejichž znalosti budeme vycházet při popisu složitějších vícestavových modelů.

3.1 CHARAKTERIZACE DAT O PŘEŽITÍ

Data o přežití mají určité rysy, které je odlišují od klasických dat a které je nutné zohlednit při jejich vyhodnocování. V této podkapitole bude popsán pojem cenzorování a krácení zleva a bude představena struktura dat o přežití.

3.1.1 Cenzorování

Pro data o přežití je typické tzv. cenzorování, které můžeme považovat za neúplnou informaci o výskytu sledované události. Rozlišujeme pravostranné, levostranné a intervalové cenzorování (Hosmer a kol., 2008).

Nejnámějším a nejčastěji uvažovaným typem cenzorování je **pravostranné cenzorování**. V případě takto cenzorovaného subjektu můžeme konstatovat pouze to, že doba do výskytu události je větší než doba jeho sledování. To je v případě klinických studií zapříčiněno nejčastěji:

- naplánovaným ukončením studie (tzv. administrativní cenzorování),
- odchodem pacienta ze studie (např. z důvodu náhlé změny jeho zdravotního stavu),
- výskytem jiné události, která vylučuje možnost výskytu události námi primárně sledované (tzv. kompetitivní událost).

U **levostranného cenzorování** víme pouze to, že k určité události došlo před definovaným časovým okamžikem, avšak nedokážeme již říci, kdy přesně tato událost nastala.

Intervalové cenzorování je typické pro data vznikající při pravidelných kontrolách pacienta, při kterých v diskrétních časových okamžicích pozorujeme určité změny pacientova stavu (události). Čas výskytu události tudíž nedokážeme přesně určit, pouze ho intervalově omezit.

3.1.2 Krácení zleva

Je nutné rozlišovat levostranné cenzorování a tzv. **krácení zleva**. Krácení zleva označuje situaci, kdy sledování subjektu začíná později, než je časový okamžik, který definuje počátek měření času a který je nám znám. Jedná se o neúplnou informaci vycházející ze selekčního procesu subjektů a nastavení studie (Hosmer a kol., 2008).

Počátkem měření času epidemiologické studie může být zahájení expozice určitému rizikovému faktoru. V takovém případě může být člověk faktoru vystaven delší dobu, jeho stav je však sledován s určitým zpožděním (Marubini a Valsecchi, 1995). Krácení je typické zejména pro modely s více než dvěma stavy, kdy čas měříme od vstupu pacienta do počátečního stavu.

3.1.3 Struktura dat o přežití

Struktura dat o přežití vychází z dvojice náhodných veličin (T, δ) , pro které platí (Marubini a Valsecchi, 1995):

- T je doba sledování subjektu (pozorovaná doba přežití),
- δ je indikátor, který udává, zda v této době došlo k výskytu námi sledované události, nebo se jedná o cenzorované pozorování ($\delta = 1$ v případě výskytu události, $\delta = 0$ v případě cenzorovaného pozorování).

V samotné analýze nás nezajímá tolik doba sledování popsaná veličinou T , jako skutečná doba přežití subjektu. Tu však z příčiny cenzorování nemusíme být schopni vždy pozorovat.

Označme nezápornou náhodnou veličinou popisující dobu přežití písmenem X a veličinou udávající dobu cenzorování písmenem U . Potom veličinu udávající dobu sledování můžeme zapsat následovně

$$T = \min(X, U). \quad (3.1)$$

Pro indikátor δ platí

$$\delta = \begin{cases} 1 & \text{pro } X \leq U \\ 0 & \text{pro } X > U. \end{cases} \quad (3.2)$$

Mimo tyto veličiny pracujeme často i s proměnnými, u nichž zjišťujeme efekt na výskyt sledované události. Nejčastěji se jedná o demografické či klinické parametry stanovené na počátku sledování či průběžně vyhodnocované. Tyto proměnné označujeme jako prediktory a můžeme je uvažovat jako v čase konstantní nebo v čase se měnící. Jejich efekt je vyhodnocovaný na základě regresních modelů, přičemž nejznámějším je Coxův model.

3.2 ZÁKLADNÍ FUNKCE ANALÝZY PŘEŽITÍ

Základní funkce analýzy přežití, jejichž analogie nalézáme i u vícestavových modelů, jsou:

- funkce přežití,
- riziková funkce,
- kumulativní riziková funkce.

Pro jejich definici budeme vycházet z výše definované náhodné veličiny T .

Funkce přežití udává pravděpodobnost, že do daného časového okamžiku t , $t \geq 0$, se u subjektu nedostaví sledovaná událost. Tento vztah můžeme zapsat následovně

$$S(t) = P(T > t). \quad (3.3)$$

Jedná se o funkci nerostoucí, nabývající hodnot v intervalu $[0, 1]$.

S funkcí přežití se pojí tzv. **medián přežití**, který je standardním výstupem analýzy tohoto typu dat. Medián přežití představuje časový okamžik (ozn. $t_{0,5}$), ve kterém funkce přežití dosáhne hodnoty 0,5. Zapsáno vzorcem

$$S(t_{0,5}) = 0,5. \quad (3.4)$$

Jako další definujeme tzv. **rizikovou funkci**, která popisuje okamžitou intenzitu výskytu události v čase t podmíněně na tom, že se u subjektu do tohoto času událost nevyskytla. Tento vztah zapisujeme ve tvaru

$$\lambda(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t}. \quad (3.5)$$

Riziková funkce je nezápornou funkcí a je využívána zejména při regresním modelování. Z rizikové funkce odvozujeme **kumulativní rizikovou funkci**, která načítá rizikovou funkci do času t . Zapisujeme ji následovně

$$\Lambda(t) = \int_0^t \lambda(u) du. \quad (3.6)$$

Existují různé způsoby odhadu jednotlivých funkcí analýzy přežití. Rozlišujeme neparametrické, semi-parametrické a parametrické metody. **Neparametrické metody** nepracují s žádnými předpoklady o rozdělení náhodné veličiny T (např. Kaplanův-Meierův odhad). **Semi-parametrické metody** sice nevychází z konkrétního rozdělení pravděpodobnosti, ale využívají parametry pro popis vlivu vysvětlujících proměnných (např. Coxův model). V případě **parametrických metod** využíváme pro modelování doby do události konkrétní rozdělení (např. exponenciální nebo Weibullovo).

3.3 NEPARAMETRICKÉ ODHADY ZÁKLADNÍCH FUNKCÍ

Z neparametrických metod analýzy přežití jsou nejznámější Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní rizikové funkce a Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití.

3.3.1 Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní rizikové funkce

Uvažujme datový soubor N subjektů. Označme vzestupně seřazené doby úmrtí $t_1 \leq \dots \leq t_j \dots \leq t_J$, kde $J \leq N$. Počet úmrtí v čase t_j označme d_j . Dále označme počet osob v riziku v čase t_j jako n_j . Toto číslo udává počet subjektů, u kterých je doba sledování (do výskytu události, nebo cenzorování) větší nebo rovna času t_j .

Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní rizikové funkce má tvar (Aalen, 1978; Nelson, 1972)

$$\hat{\Lambda}(t) = \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j}. \quad (3.7)$$

A odhad jeho variability vychází ze vzorce

$$\text{var}[\hat{\Lambda}(t)] = \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j^2}. \quad (3.8)$$

3.3.2 Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití

Nejnámějším odhadem funkce přežití je tzv. Kaplanův-Meierův odhad (Kaplan a Meier, 1958). Pro jeho definici nejdříve uvedeme výpočet odhadu podmíněné pravděpodobnosti přežití.

Odhad podmíněné pravděpodobnosti přežití pro čas t_j označme \hat{p}_j . Tento odhad je dán následovně

$$\hat{p}_j = 1 - \frac{d_j}{n_j}, \quad (3.9)$$

kde d_j je počet událostí v čase t_j a n_j počet osob v riziku v tomto čase.

Aby subjekt přežil do času t , musí přežít všechny časy, které t předcházejí. **Kaplanův-Meierův odhad funkce přežití** v čase t je daný součinem odhadů podmíněných pravděpodobností přežití v časech t_j takových, pro které platí $t_j \leq t$. Tento vztah můžeme zapsat následovně

$$\hat{S}(t) = \prod_{j:t_j \leq t} \hat{p}_j = \prod_{j:t_j \leq t} \left(1 - \frac{d_j}{n_j}\right). \quad (3.10)$$

Odhad funkce přežití má tvar schodovité funkce. Platí $\hat{P}(0) = 1$ (všichni pacienti jsou na počátku naživu) a to až do té doby, kdy dojde u některého ze subjektu k výskytu sledované události. Cenzorovaná pozorování jsou zohledněna při výpočtu rizikové množiny.

Odhad variability $\hat{S}(t)$ je nejčastěji určován na základě Greenwoodovy formule, která má následující tvar

$$\text{var}[\hat{S}(t)] = [\hat{S}(t)]^2 \sum_{j:t_j \leq t} \frac{d_j}{n_j(n_j - d_j)}. \quad (3.11)$$

3.4 REGRESNÍ MODELOVÁNÍ

V této podkapitole budou popsány základní modely pro analýzu vlivu vysvětlujících proměnných na rizikovou funkci. Zaměříme se na Coxův model proporcionálních rizik a dále budou uvedeny některé alternativy pro případ nesplnění jeho základního předpokladu. Uvedené modely můžeme aplikovat i v případě složitějších vícečetných modelů.

3.4.1 Coxův model proporcionálních rizik s konstantními vysvětlujícími proměnnými

Nejpoužívanější metodou regresní analýzy v oblasti analýzy přežití je Coxův model proporcionálních rizik (Cox, 1972).

Mějme skupinu N subjektů. Pro i -tý subjekt, který je popsán sadou konstantních prediktorů $\mathbf{x}_i' = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iP})$, má dle Coxova modelu riziková funkce tvar

$$\lambda(t, \mathbf{x}_i) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i), \quad (3.12)$$

kde $\lambda_0(t)$ představuje blíže nespecifikovanou tzv. **základní rizikovou funkci**, která je společná pro všechny subjekty. Tato funkce je interpretována jako okamžité riziko výskytu události v populaci s nulovými, resp. referenčními hodnotami všech vysvětlujících proměnných. Člen $\boldsymbol{\beta}$ představuje vektor P regresních koeficientů, které jsou odhadnuty z dat pomocí maximalizace parciální věrohodnosti (Cox, 1972).

Coxův model pracuje s **předpokladem proporcionality rizikových funkcí**. Proporcionalitu můžeme vysvětlit následovně. Pokud máme dva subjekty s vektory konstantních vysvětlujících proměnných \mathbf{x}_1 a \mathbf{x}_2 , pak poměr jejich rizikových funkcí závisí pouze na hodnotách vysvětlujících proměnných a je v čase konstantní. Tudíž základní rizikovou funkci není pro analýzu nutné specifikovat. Proporcionalita je dána vztahem (Marubini a Valsecchi, 1995)

$$\frac{\lambda(t, \mathbf{x}_1)}{\lambda(t, \mathbf{x}_2)} = \frac{\lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_1)}{\lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_2)} = \exp[\boldsymbol{\beta}'(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)]. \quad (3.13)$$

Proporcionalita se posuzuje pro každou vysvětlující proměnnou i pro všechny proměnné sumárně graficky nebo formálně např. pomocí statistického testu pracujícího s tzv. Schoenfeldovými rezidui (Marubini a Valsecchi, 1995).

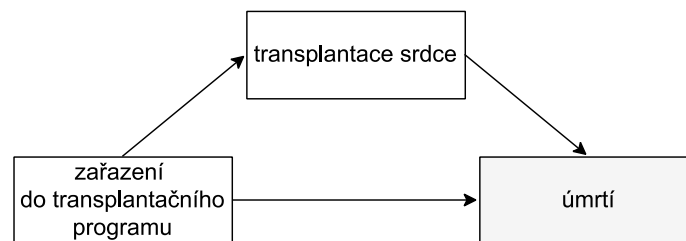
Podíl dvou rizikových funkcí označujeme jako **poměr rizik**, resp. **hazard ratio (HR)**. U Coxova modelu interpretujeme pro vysvětlující proměnnou p hazard ratio, které je dáno výrazem $\exp(\beta_p)$. HR nám říká, kolikrát se zvýší riziková funkce při navýšení vysvětlující proměnné o jednotku a zachování referenčních hodnot ostatních prediktorů. Pokud je HR u některého z prediktorů menší než jedna, hovoříme o protektivním účinku této proměnné na riziko výskytu události (s navýšením proměnné dochází ke snížení rizika). Hodnoty větší než jedna indikují zvýšené riziko události.

3.4.2 Coxův model s časově závislými vysvětlujícími proměnnými

V předchozí podkapitole popsány Coxův model pracuje s vysvětlujícími proměnnými, které jsou známy na počátku sledování subjektu a v čase nedochází k jejich změně.

Při analýze přežití nás však může zajímat i efekt takových proměnných, které se v průběhu sledování mění (např. léčba nebo biochemické markery). V kontextu vícestavových modelů můžeme uvažovat jako diskrétní časově závislé proměnné přechodné stavy, jejichž efekt na terminální událost chceme hodnotit.

Například u třístavového modelu nás může zajímat vliv provedení transplantace srdce u pacientů zařazených do transplantačního programu na výskyt úmrtí (viz obrázek 2). Pokud bychom výskyt transplantace hodnotili jako konstantní binární proměnnou, došlo by k navýšení jejího protektivního efektu, jelikož pacienti, kteří umřeli předčasně, neměli příležitost získat nové srdce.



Obrázek 2: Znázornění třístavového modelu transplantace srdce (Meira-Machado a kol., 2008)

Pro rizikovou funkci subjektu i s časově závislými vysvětlujícími proměnnými $\mathbf{x}_i'(t) = (x_{i1}(t), x_{i2}(t), \dots, x_{iP}(t))$ má Coxův model tvar (Fisher a Lin, 1999)

$$\lambda(t, \mathbf{x}_i(t)) = \lambda_0(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_i(t)). \quad (3.14)$$

Regresní koeficienty jsou i v tomto případě odhadnuty pomocí maximalizace parciální věrohodnosti. Předpokladem modelu je, že riziková funkce pro čas t závisí na hodnotách vysvětlujících proměnných pouze v tomto čase.

3.4.3 Regresní modelování při nesplnění předpokladu proporcionality rizikových funkcí

V mnohých situacích není poměr rizik konstantní a efekt vysvětlujících proměnných se v čase mění. Tento problém může vyřešit **vhodná kategorizace prediktoru**, který se od předpokladu proporcionality odchyluje. Případně můžeme využít některé alternativní modely, ze kterých popíšeme stratifikovaný Coxův model a Aalenův aditivní model.

Stratifikovaný Coxův model je vhodný, pokud je proměnná porušující proporcionalitu kategoriální. Principem tohoto přístupu je, že pro každou kategorii tohoto prediktoru uvažujeme jinou základní rizikovou funkci. Pro kategorii (resp. stratum) m má model tvar (Kay, 1977)

$$\lambda_m(t, \mathbf{x}_i) = \lambda_{0m}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}' \mathbf{x}_i), \quad (3.15)$$

kde $m = 1, \dots, M$ označuje pořadí kategorie prediktoru a $\lambda_{0m}(t)$ základní rizikovou funkci specifickou pro kategorii m . Koeficienty $\boldsymbol{\beta}$ zůstávají pro všechna strata shodné a jejich odhad je opět založený na metodě parciální věrohodnosti.

V tomto případě požadujeme proporcionalitu v rámci strat, ne však již pro danou stratifikační proměnnou. Nevýhodou tohoto modelu je, že nekvantifikuje efekt stratifikační proměnné na výskyt události. Tento efekt, pokud je pro interpretaci podstatný, je vhodné minimálně graficky znázornit. Stratifikace je také vhodná, pokud naše data pochází z více zdrojů, pro které má smysl uvažovat rozdílné základní rizikové funkce (Hosmer a kol., 2008). Jedná se o obecný přístup, který můžeme využít i v jiných modelech.

Aalenův aditivní model je příkladem modelu, který umožňuje hodnotit časově proměnný efekt vysvětlujících proměnných (Aalen, 1989). Jedná se o neparametrický aditivní model, pro který má riziková funkce subjektu i popsaného vektorem vysvětlujících proměnných $\mathbf{x}_i' = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})$ tvar

$$\lambda(t, \mathbf{x}_i) = \beta_0(t) + \sum_{p=1}^P x_{ip} \beta_p(t). \quad (3.16)$$

Regresní funkce $\beta_p(t)$ pro $p = 1, \dots, P$ v tomto případě udává změnu rizikové funkce při jednotkovém navýšení proměnné p pro čas t . $\beta_0(t)$ představuje základní rizikovou funkci.

V praxi se využívá Aalenův odhad kumulativních regresních funkcí, který je založený na metodě nejmenších čtverců. Kumulativní regresní funkci pro parametr p označíme jako $B_p(t)$ a vztah pro ni zapíšeme následovně

$$B_p(t) = \int_0^t \beta_p(u) du. \quad (3.17)$$

Samotné regresní funkce jsou derivacemi kumulativních funkcí, a tudíž se často interpretuje sklon vykreslených hodnot $B_p(t)$. Záporná směrnice značí protektivní efekt, naopak kladná efekt rizikový. Přesnější odhad regresních funkcí lze získat pomocí technik jádrového vyhlazování.

Diskuzi využití aditivních modelů při analýze vícestratových modelů je možné nalézt ve článku autorů Aalen a kol. (Aalen a kol., 2001) nebo Shu a Klein (Shu a Klein, 2005).

Mimo popsané přístupy zmíníme i tzv. **Grayův model regresních koeficientů proměnných v čase**, ve kterém jsou regresní koeficienty odhadovány specificky pro určené časové intervaly metodou maximalizace tzv. penalizované parciální věrohodnosti (Gray, 1992).

4 MODEL Y KOMPETITIVNÍCH RIZIK

Model kompetitivních rizik je složený z jednoho počátečního a několika terminálních stavů. Za kompetitivní události můžeme považovat například různé způsoby ukončení hospitalizace nebo výskyt rehospitalizace¹ z konkrétních příčin. V této kapitole budou představeny základní funkce modelů kompetitivních rizik, jejich neparametrické odhady a regresní modely využívané v kontextu kompetitivních událostí.

4.1 ZÁKLADNÍ FUNKCE MODELŮ KOMPETITIVNÍCH RIZIK

Základními funkcemi, které se využívají při analýze kompetitivních rizik, jsou:

- specifická riziková funkce,
- kumulativní specifická riziková funkce,
- funkce celkového přežití,
- kumulativní incidenční funkce (subdistribuční funkce),
- subdistribuční riziková funkce.

Předpokládejme, že subjekt je v riziku K různých příčin selhání. Necht' L je veličina, která označuje příčinu selhání a její realizace nabývá hodnot $k \in \{1, 2, \dots, K\}$. Dále označme T jako dobu do výskytu prvně nastalé příčiny selhání.

Specifická riziková funkce pro k -tou příčinu udává okamžité riziko selhání z k -té příčiny. Tato funkce má tvar

$$\lambda_k(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(t \leq T < t + \Delta t, L = k | T \geq t)}{\Delta t}. \quad (4.1)$$

V případě specifické rizikové funkce jsou subjekty, u kterých se vyskytne kompetitivní událost, v čase výskytu cenzorovány a nepřispívají dále k rizikové množině.

Dále definujeme **kumulativní specifickou rizikovou funkci** pro k -tou příčinu, pro kterou platí vztah

$$\Lambda_k(t) = \int_0^t \lambda_k(u) du. \quad (4.2)$$

Funkce celkového přežití udává pravděpodobnost, že do času t nedošlo k selhání z žádné z uvažovaných příčin, a má následující tvar

¹ Rehospitalizace představuje opětovnou hospitalizaci pacienta uskutečněnou v určitém časovém intervalu od předchozí hospitalizace. Nejčastěji se jako časový interval bere 30 dní od propuštění pacienta. Výjimkou však nejsou ani jiné časové rozestupy (např. 90 dní nebo 1 rok) a jiný počátek měření času, než je ukončení první hospitalizace, např. provedení kritického výkonu (Jencks a kol., 2009).

$$S(t) = P(T > t) = \exp \left[- \sum_{k=1}^K \Lambda_k(t) \right]. \quad (4.3)$$

Kumulativní incidenční funkce pro k -tou příčinu je následně definována pomocí vzorce

$$I_k(t) = P(T \leq t, D = k) = \int_0^t S(u) \lambda_k(u) du. \quad (4.4)$$

Kumulativní incidenční funkce pro k -tou příčinu udává pravděpodobnost výskytu selhání z k -té příčiny do času t .

Subdistribuční riziková funkce pro k -tou příčinu selhání je v přímém vztahu s kumulativní incidenční funkcí a je dána rovnostmi (Fine a Gray, 1999)

$$\begin{aligned} \lambda_k^{sub}(t) &= \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P\{t \leq T < t + \Delta t, L = k | T \geq t \cup (T < t, L \neq k)\}}{\Delta t} \\ &= - \frac{d \log(1 - I_k(t))}{dt}. \end{aligned} \quad (4.5)$$

V případě subdistribuční rizikové funkce jsou subjekty, u kterých se do času t dostavila jiná než sledovaná k -tá příčina, zahrnuty do rizikové množiny. Riziková množina se tedy zmenšuje jen o subjekty se sledovanou událostí a subjekty skutečně cenzorované (např. ukončení účasti subjektu ve studii).

4.2 NEPARAMETRICKÉ ODHADY ZÁKLADNÍCH FUNKCÍ

V této podkapitole bude představený odhad kumulativní specifické rizikové funkce a kumulativní incidenční funkce.

4.2.1 Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní specifické rizikové funkce

Označme uspořádané časy selhání z kterékoliv uvažované příčiny $t_{(1)} < \dots < t_{(j)} < \dots < T_{(j)}$, $J \leq N$ v souboru N subjektů. Dále necht' d_{kj} odpovídá počtu subjektů, které zemřely v čase t_j z k -té příčiny, kde $k \in \{1, 2, \dots, K\}$.

Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní specifické rizikové funkce pro k -tou příčinu selhání má následně tvar

$$\hat{\Lambda}_k(t) = \sum_{j: t_j \leq t} \frac{d_{kj}}{n_j}, \quad (4.6)$$

kde n_j udává počet subjektů, u kterých je doba sledování (do výskytu selhání z kterékoliv příčiny nebo cenzorování) větší nebo rovna času t_j .

4.2.2 Odhad kumulativní incidenční funkce

S využitím výše definovaných označení má odhad kumulativní incidenční funkce pro k -tou příčinu selhání tvar (Kalbfleisch a Prentice, 1980)

$$\hat{I}_k(t) = \sum_{j:t_j \leq t} \hat{S}(t_{j-1}) \frac{d_{kj}}{n_j} = \sum_{j:t_j \leq t} \hat{S}(t_{j-1}) \hat{\Lambda}_k(t), \quad (4.7)$$

kde $\hat{S}(t_{j-1})$ představuje Kaplanův-Meierův odhad funkce celkového přežití.

4.3 REGRESNÍ MODELOVÁNÍ V KONTEXTU KOMPETITIVNÍCH UDÁLOSTÍ

Pro regresní modelování dat v kontextu kompetitivních rizik je nejčastěji využíván **Fineův-Grayův model**, který umožňuje zjistit přímý efekt vysvětlujících proměnných na kumulativní incidenční funkci.

Jedná se o semi-parametrický regresní model subdistribučních rizikových funkcí, který má pro selhání z k -té příčiny i -tého subjektu tvar (Fine a Gray, 1999)

$$\lambda_k^{sub}(t, \mathbf{x}_i) = \lambda_{k,0}^{sub}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}_k^{sub} \mathbf{x}_i), \quad (4.8)$$

kde \mathbf{x}_i je vektor vysvětlujících proměnných, $\lambda_{k,0}^{sub}(t)$ označuje tzv. **základní subdistribuční rizikovou funkci** pro událost k a $\boldsymbol{\beta}_k^{sub}$ vektor regresních koeficientů pro událost k . Regresní koeficienty jsou stejně jako v případě Coxova modelu odhadovány pomocí maximalizace parciální věrohodnosti.

Fineův-Grayův model předpokládá proporcionalitu subdistribučních rizikových funkcí, kterou je možné posoudit graficky nebo statistickým testem pomocí kumulativních sum reziduí (Li a kol., 2015).

Stejně jako v případě Coxova modelu, může být i Fineův-Grayův model uvažován s časově závislými proměnnými (Beyersmann a Schumacher, 2008). Tento model má však jisté interpretační problémy, které pramení z definice subdistribuční rizikové funkce a určení hodnoty časově závislé proměnné po výskytu kompetitivní události (Austin a kol., 2019; Poguntke a kol., 2018).

Kromě Fineova-Grayova modelu můžeme využít již zavedeného **Coxova modelu**, který v kontextu kompetitivních rizik odpovídá regresi specifické rizikové funkce (Prentice a Breslow, 1978). Omezením tohoto modelu je, že regresní koeficienty nemohou být interpretovány přímo ve vztahu ke kumulativní incidenční funkci, jelikož efekt vysvětlující proměnné na specifickou rizikovou funkci může být odlišný od jejího efektu na kumulativní incidenční funkci (Gray, 1988). To vyplývá z definice kumulativní incidenční funkce, která v sobě v podobě funkce celkového přežití zahrnuje specifické rizikové funkce všech událostí.

5 VÍCESTAVOVÉ MODELY S PŘECHODNÝMI STAVY

Subjekt může za dobu sledování projít několika stavy, z čehož některé mohou být přechodné. Tato skutečnost je nejlépe popsitelná pomocí vícestavových modelů.

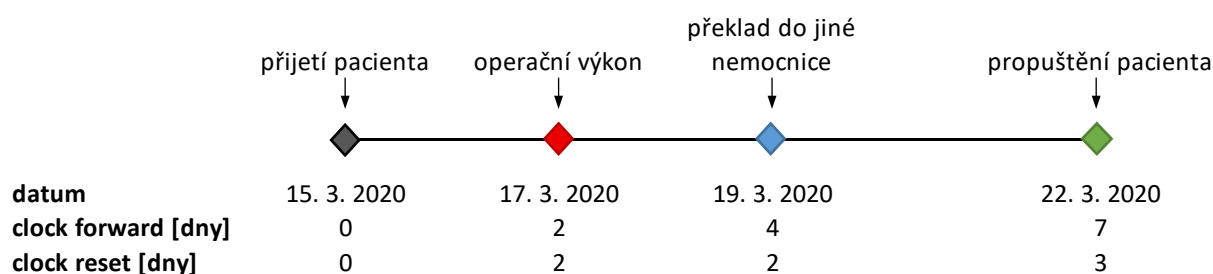
5.1 ČASOVÉ ŠKÁLY PŘI ANALÝZE VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ

Čas hraje při analýze vícestavových modelů důležitou roli, a proto je nutné si uvědomit, jakým způsobem ho vnímáme. V tomto kontextu Putter a kol. definují dva typy časových škál, tzv. clock forward a clock reset časové škály (Putter a kol., 2007).

V případě **clock forward** časové škály je čas počítán jako doba od počátku měření do současného okamžiku nezávisle na tom, kolik stavů v této době subjekt navštívil. Čas tedy plyne nepřerušovaně od počátku měření do konce sledování subjektu, a to ať už z důvodu cenzorování, nebo výskytu terminální události.

U **clock reset** přístupu je čas vynulován při každém přechodu subjektu do jiného stavu. Tímto způsobem můžeme zaznamenaný čas chápat jako dobu setrvání v současném stavu.

Porovnání těchto dvou přístupů znázorňuje schéma na obrázku 3 pro průběh hospitalizace pacienta s událostmi určenými barevnými značkami. Je patrné, že v případě clock reset přístupu při hodnocení doby do překlada pacienta po výkonu nezáleží (na rozdíl od clock forward přístupu) na době od přijetí pacienta do provedení operace.



Obrázek 3: Grafické porovnání clock forward a clock reset přístupu

5.2 ZÁKLADNÍ FUNKCE VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ

Vícestavový model můžeme popsat pomocí stochastického procesu $\{X(t), t \in T\}$ s množinou stavů $S = \{0, \dots, J\}$. Pro každý časový okamžik z intervalu $T = [0, \tau]$, $\tau < \infty$ se subjekt nachází v jednom z konečného počtu definovaných stavů S . Nově pro případ vícestavových modelů zavádíme pojem historie subjektu, kterou značíme H_{t-} a interpretujeme jako subjektem

navštívené stavy a časy přechodů mezi těmito stavy v časovém intervalu $[0, t)$ (Meira-Machado a kol., 2008).

Vícestavové modely charakterizujeme zejména těmito funkcemi:

- pravděpodobnost přechodu,
- intenzita přechodu,
- kumulativní intenzita přechodu.

Předpokládejme, že stavy $k, l \in S$ a pro s, t platí: $s, t \in T, s \leq t$. **Pravděpodobnost přechodu** ze stavu k do stavu l v časovém intervalu $(s, t]$ má tvar

$$p_{kl}(s, t) = P(X(t) = l | X(s) = k, H_{s-}), \quad (5.1)$$

kde H_{s-} označuje historii subjektu do času s . Pokud $k = l$, představuje $p_{kl}(s, t) = p_{kk}(s, t)$ pravděpodobnost setrvání ve stavu k pro daný časový interval.

Pravděpodobnosti přechodu můžeme zaznamenat do tzv. matice pravděpodobností přechodu

$$\mathbf{P}(s, t) = (p_{kl}(s, t))_{k,l}, k, l \in \{0, 1, 2, \dots, J\}. \quad (5.2)$$

Intenzita přechodu ze stavu k do stavu l má tvar

$$\lambda_{kl}(t) = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{p_{kl}(t, t + \Delta t) - p_{kl}(t, t)}{\Delta t} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0^+} \frac{P(X(t + \Delta t) = l | X(t) = k, H_{t-}) - p_{kl}(t, t)}{\Delta t}. \quad (5.3)$$

Intenzitu přechodu interpretujeme jako okamžité riziko přechodu z jednoho stavu do druhého.

Dále definujeme tzv. **kumulativní intenzitu přechodu** ze stavu k do stavu l jako

$$\Lambda_{kl}(t) = \int_0^t \lambda_{kl}(u) du. \quad (5.4)$$

5.3 ZÁKLADNÍ VÍCESTAVOVÉ MODELY DLE INTENZIT PŘECHODU

Vícestavové modely můžeme rozdělit na základě závislosti intenzit přechodů na čase a historii subjektu. V této podkapitole budou představeny:

- Markovovy modely,
- semi-Markovovy modely,
- rozšířené semi-Markovovy modely.

5.3.1 Markovovy modely

Za Markovovy modely považujeme takové modely, které splňují tzv. **Markovskou vlastnost**. Tato vlastnost říká, že budoucnost závisí na historii pouze prostřednictvím současnosti. V kontextu vícestavových modelů můžeme tuto podmínku interpretovat tak, že přechod a doba přechodu ze stavu k do stavu l závisí pouze na stavu k a čase t měřeném od začátku sledování subjektu. Pro pravděpodobnost přechodu ze stavu k do stavu l zapisujeme Markovskou vlastnost následovně

$$P(X(t) = l | X(s) = k, H_{s-}) = P(X(t) = l | X(s) = k), \quad (5.5)$$

kde $s, t \in T$, $s \leq t$ a H_{s-} označuje historii subjektu do času s . Stejným způsobem, tedy s vypuštěním členu H_{s-} , můžeme zapsat i vztah pro intenzitu přechodu (rovnice 5.3). Markovovy modely jsou nejčastěji využívaným typem vícestavových modelů. Jejich výhodou je schopnost jednoznačného vyjádření pravděpodobností přechodu z intenzit přechodu na základě Kolmogorových diferenciálních rovnic (Meira-Machado a kol., 2008).

Markovská vlastnost může být testována zahrnutím proměnných závislých na historii do regresního modelu a posouzením jejich efektu jako vysvětlujících proměnných pro uvažované přechody (Meira-Machado a kol., 2008). Pro případ modelu epidemiologie onemocnění nás zajímá Markovská vlastnost pro přechod $1 \rightarrow 2$. Tu můžeme posoudit zahrnutím doby setrvání ve stavu 0 (Keiding a Gill, 1990) nebo doby strávené ve stavu 1 (Andersen a Keiding, 2002) jako prediktoru Coxova modelu pro intenzitu přechodu λ_{12} . Pokud je tento efekt nevýznamný, splňuje model Markovskou vlastnost.

Speciálním typem Markovových modelů jsou **časově homogenní Markovovy modely**, pro které jsou intenzity přechodu konstantní v čase. V tomto případě je pravděpodobnost přechodu $p_{kl}(s, t)$ závislá pouze na rozdílu časových okamžiků t a s , nikoliv na absolutním umístění intervalu $[s, t]$ na časové ose. Časově homogenní modely bývají nejčastěji využívány k analýze objemných datových souborů nebo intervalově cenzorovaných dat (Beyersmann a kol., 2012).

5.3.2 Semi-Markovovy modely

Semi-Markovovy modely předpokládají, že přechod ze stavu k do stavu l závisí na stavu k a době strávené v tomto stavu. Tyto modely můžeme považovat za modely s clock reset časovou škálou, jelikož se čas při přechodu do jiného stavu vždy vynuluje. Semi-Markovovy modely se někdy označují také jako Markovovy modely obnovy (Putter a kol., 2007).

5.3.3 Rozšířené (semi-)Markovovy modely

V mnoha případech nelze Markovskou vlastnost ve vícestavovém modelu zajistit. Častým přístupem je zohlednění historie subjektu pomocí vysvětlujících proměnných. Například semi-Markovův model můžeme takto rozšířit o dobu dosažení nynějšího stavu, případně o počet do současné doby navštívených stavů (Putter a kol., 2007).

5.4 NEPARAMETRICKÉ ODHADY ZÁKLADNÍCH FUNKCÍ

V této podkapitole bude představen Nelsonův-Aalenův odhad kumulativních intenzit přechodu a Aalenův-Johansenův odhad pravděpodobností přechodu.

5.4.1 Nelsonův-Aalenův odhad kumulativních intenzit přechodu

Nelsonův-Aalenův odhad je neparametrickým odhadem kumulativních intenzit přechodu $\Lambda_{kl}(t)$.

Označme $Y_k(t)$ počet subjektů ve stavu k těsně před časem t a $N_{kl}(t)$ počet přímých přechodů² ze stavu k do stavu l , ke kterým došlo v časovém intervalu $[0, t]$. Počet přímých přechodů $k \rightarrow l$ v čase t můžeme určit pomocí vztahu

$$\Delta N_{kl}(t) = N_{kl}(t) - N_{kl}(t-), \quad (5.6)$$

kde $t-$ odpovídá časovému okamžiku těsně před časem t .

Nelsonův-Aalenův odhad kumulativní intenzity přechodu ze stavu k do stavu l pro čas t zapisujeme

$$\hat{\Lambda}_{kl}(t) = \sum_{s \leq t} \frac{\Delta N_{kl}(s)}{Y_k(s)}, k \neq l. \quad (5.7)$$

Pokud v daném časovém okamžiku s nedojde k žádnému přechodu $k \rightarrow l$, člen sumace bude nulový. Tudíž lze výpočet zjednodušit uvažováním jen těch časových okamžiků, ve kterých došlo k přechodu $k \rightarrow l$.

Rozptyl tohoto odhadu je dán vzorcem

$$\text{var}[\hat{\Lambda}_{kl}(t)] = \sum_{s \leq t} \frac{\Delta N_{kl}(s)}{Y_k^2(s)}, k \neq l. \quad (5.8)$$

Odhady kumulativních intenzit přechodu můžeme uspořádat do matice $\hat{\Lambda}(t)$ se členy $\hat{\Lambda}_{kl}(u)$ $k, l \in \{0, 1, \dots, J\}$, kde pro $k = l$ platí $\hat{\Lambda}_{kk}(t) = -\sum_{l=0, l \neq k}^J \hat{\Lambda}_{kl}(t)$. Tohoto vyjádření využijeme při definici tzv. Aalenova-Johansenova odhadu v následující podkapitole.

5.4.2 Aalenův-Johansenův odhad matice pravděpodobností přechodu

Aalenův-Johansenův odhad je neparametrickým odhadem matice pravděpodobností přechodu $\mathbf{P}(s, t)$, který pracuje s Nelsonovým-Aalenovým odhadem kumulativních intenzit přechodu.

Mějme vícestavový model se stavy $0, 1, \dots, J$. Aalenův-Johansenův odhad pro matici pravděpodobností přechodu $\mathbf{P}(s, t)$, kde $s, t \in T$, $s \leq t$, zapíšeme (Aalen a Johansen, 1978)

² Přímým přechodem mezi stavy k a l chápeme takový přechod, během kterého nedošlo k navštívení žádného jiného stavu (Beyersmann a kol., 2012).

$$\hat{\mathbf{P}}(s, t) = \prod_{u \in (s, t]} (\mathbf{I} + d\hat{\mathbf{\Lambda}}(u)), \quad (5.9)$$

kde \mathbf{I} je jednotková matice s rozměry $(J + 1) \times (J + 1)$ a $\hat{\mathbf{\Lambda}}(u)$ je matice Nelsonových-Aalenových odhadů kumulativních intenzit přechodu. Matice $d\hat{\mathbf{\Lambda}}(u)$ má prvky $d\hat{\Lambda}_{kl}(u) = \hat{\Lambda}_{kl}(u) - \hat{\Lambda}_{kl}(u -)$, kde $u -$ označuje časový okamžik těsně před časem u . Jedná se tudíž o okamžitý nárůst $\hat{\Lambda}_{kl}(u)$ pro čas u .

V případě, že v čase u nenastal žádný přechod, bude $d\hat{\mathbf{\Lambda}}(u)$ představovat nulovou matici. Výpočet lze tudíž zjednodušit uvažováním jen těch časových okamžiků, ve kterých došlo k nějakému přechodu.

V případě základního modelu úmrtí je Aalenův-Johansenův odhad totožný s Kaplanovým-Meierovým odhadem funkce přežití, u modelů kompetitivních rizik je tento odhad vyjádřitelný pomocí kumulativních incidenčních funkcí.

Předpokladem Aalenova-Johansenova odhadu je splnění Markovské vlastnosti. Datta a Satten však dokázali, že i v případě jiných než Markovových modelů s neinformativním cenzorováním a jedním společným počátečním stavem představuje Aalenův-Johansenův odhad konzistentní odhad pravděpodobností setrvání v jednotlivých stavech (Datta a Saten, 2001).

5.5 REGRESNÍ MODELOVÁNÍ V KONTEXTU VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ S PŘECHODNÝMI STAVY

Pro regresní analýzu vícestavových modelů můžeme využít metody z podkapitoly 3.4. Tentokrát však již není modelována riziková funkce, ale intenzita přechodu. Taktéž je nutné vzít v úvahu, jakým způsobem ovlivňuje historie subjektu následné přechody a jaká časová škála je pro modelování vhodnější.

V této podkapitole bude představený Coxův model jako ilustrativní příklad regresní analýzy vícestavových modelů.

5.5.1 Coxův model

Coxův model pro případ vícestavových modelů představuje regresní model intenzity přechodu. Pro subjekt i , který je popsán sadou v čase konstantních prediktorů $\mathbf{x}_i' = (x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{iP})$, má dle Coxova modelu intenzita přechodu $k \rightarrow l$ tvar

$$\lambda_{kl}(t, \mathbf{x}_i) = \lambda_{kl,0}(t) \exp(\boldsymbol{\beta}'_{kl} \mathbf{x}_i). \quad (5.10)$$

Jako $\lambda_{kl,0}(t)$ označujeme tzv. **základní intenzitu přechodu**, která je společná pro všechny subjekty a představuje okamžité riziko přechodu ze stavu k do stavu l v populaci s nulovými, resp. referenčními hodnotami všech vysvětlujících proměnných. Člen $\boldsymbol{\beta}_{kl}$ představuje vektor P regresních koeficientů, které jsou odhadnuty pomocí maximalizace parciální věrohodnosti.

Pro vyhodnocení efektu vysvětlujících proměnných na jednotlivé přechody můžeme každý přechod modelovat samostatně jedním Coxovým modelem, přičemž ostatní možné přechody z výchozího stavu považujeme za důvody cenzorování subjektu. Pokud v rovnici 5.10 uvažujeme za čas t dobu od počátku měření času (nezávisle na navštívených stavech), předpokládáme Markovskou vlastnost, jelikož model pro konkrétní přechod v sobě nezahrnuje informaci o dříve navštívených stavech. Proto je tento model označován jako **Coxův Markovův** (Meira-Machado a kol., 2008).

Coxův semi-Markovův model pracuje s clock-reset časovou škálou, kdy čas počítáme od vstupu do současného stavu. Pokud není Markovská vlastnost splněna nebo ji z klinického opodstatnění nepředpokládáme, můžeme využít rozšíření uvedené v podkapitole 5.3.3. Model doplníme o vysvětlující proměnnou popisující historii subjektu a její efekt na intenzitu konkrétního přechodu následně odhadneme regresním koeficientem.

Vliv přechodné události např. na výskyt události terminální můžeme hodnotit pomocí časově závislé proměnné, jak je popsáno v podkapitole 3.4.2.

6 VYUŽITÍ VÍCESTAVOVÝCH MODELŮ PŘI HODNOCENÍ TRAJEKTORIÍ PACIENTŮ

Trajektorii pacienta v rámci zdravotní péče můžeme popsat pomocí vícestavového modelu, ve kterém jednotlivé stavy odpovídají fázi léčby. V praxi se s těmito modely setkáváme zejména při hodnocení průběhu onemocnění – například při modelování výskytu metastáz, recidivy onemocnění a přežití onkologických pacientů (Putter a kol., 2006). Nalézáme však i studie, které využívají vícestavové modely při hodnocení průběhu léčby. Na následujících řádcích jsou některé z nich zmíněny.

V literatuře se setkáváme například s modelováním **překladů mezi jednotlivými odděleními** nemocnice pomocí semi-Markovových modelů (Kao, 1974; Ranjan a kol., 2017; Warr a Collins, 2015; Weiss a kol., 1982). Konkrétně v monografii Kao byla parametrickým modelem založeným na Weibullově rozdělení analyzována trajektorie pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. V rámci analýzy byly hodnoceny očekávané doby pobytu na jednotlivých odděleních a celková doba hospitalizace (Kao, 1974).

Trajektorie pacienta je charakterizována i **provedenými výkony**. Tento přístup nalézáme ve článku Gillama a kol., kteří se zabývali vícestavovým modelováním trajektorie pacientů s kloubními náhradami. Stavy byly definovány výkony endoprotéz kolene a kyčle, revizemi operací a úmrtím pacienta. Pro zjištění efektu základních proměnných na intenzity přechodů byly využity Coxovy Markovovy modely (Gillam a kol., 2012). Obsahem jiné publikace je hodnocení čekací doby do provedení operačního výkonu a její vliv na následnou hospitalizaci (Hamilton a kol., 1996). Častá je také aplikace u onkologických onemocnění – například při hodnocení doby do podání pooperační terapie, do výskytu opakovaného operačního výkonu a vlivu těchto časových prodlev na přežití pacienta (Loureiro a kol., 2016; Montemurro a kol., 2016; Van den Bent a kol., 2005).

Jiným pohledem na trajektorii pacienta je úroveň **hospitalizačních případů**, a to jak s ohledem na **překlady mezi nemocnicemi**, tak i **opakované hospitalizace**. Například ve článku Gasperoniho a kol. byla využita administrativní data pro popis trajektorie pacientů s chronickým srdečním selháním. Autoři se zaměřili na opakované vícečetné rehospitalizace pacienta v dlouhodobém měřítku. Identifikace rizikových faktorů jednotlivých přechodů byla provedena pomocí Coxova modelu (Gasperoni a kol., 2017). Pro popis rehospitalizací v kontextu rizika úmrtí jsou také často využívány modely kompetitivních rizik. Mnohdy navíc dochází k rozlišení příčiny rehospitalizace na základě hlavní diagnózy nebo provedených výkonů (Arnold a kol., 2015; Jencks a kol., 2009). Stejně tak je přístup kompetitivních rizik adekvátním popisem ukončení hospitalizace z různých příčin – úmrtí, překlady nebo propuštění (Picone a kol., 2003; Sá a kol., 2007).

Jiné studie se zabývají využitím Markovových modelů při modelování **dlouhodobé péče** o seniory (Faddy a McClean, 2007; Irvine a kol., 1994; McClean a Millard, 1998). Rozlišena je zejména akutní a dlouhodobá lůžková péče, rehabilitace, případně fáze diagnostiky a léčby. Základním cílem těchto analýz je predikce počtu pacientů v jednotlivých fázích zdravotní péče a identifikace faktorů spojených s uvažovanými přechody.

Jak bylo ukázáno, vícestavové modely jsou využívány při hodnocení průběhu léčby na více úrovních. Setkáváme se s Markovovými, případně semi-Markovovými modely. Pro regresní analýzu je standardem Coxův model.

Mnohé studie se spíše než komplexním modelováním trajektorie pacienta pomocí vícestavových modelů zabývají pouze určitými přechody. Důvodem může být nutnost komplexní definice vícestavového modelu (volba stavů a přechodů, časové škály a konkrétního modelu), nutnost přípravy dat do specifického datového formátu či omezující předpoklady některých modelů. Při překonání těchto obtíží však získáváme silný nástroj komplexní analýzy.

7 AKUTNÍ INFARKT MYOKARDU

7.1 POPIS ONEMOCNĚNÍ

Přísun živin a kyslíku do srdce zabezpečují dvě věnčité (koronární) tepny. Dlouhodobým ukládáním zejména cholesterolu do stěn těchto tepen vznikají tzv. **aterosklerotické pláty**, které snižují jejich průchodnost. Tomuto procesu se říká kornatění tepen nebo též ateroskleróza. Kritickým vyústěním aterosklerózy je prasknutí aterosklerotického plátu následované vznikem krevní sraženiny, která ucpává koronární tepnu a znemožňuje tímto průchod živin a kyslíku do srdce (Toušek, 1994).

Akutní infarkt myokardu (AIM) je onemocnění, při kterém vlivem nedostatečného zásobení srdečního svalu dochází k jeho odumírání. Mimo zmiňované prasknutí aterosklerotického plátu může být vzácně příčinou vzniku AIM sraženina z jiné oblasti krevního řečiště, která je do koronární tepny zanesena (Toušek, 1994).

Mezi rizikové faktory vzniku AIM patří kouření, vysoké hodnoty krevního cholesterolu, hypertenze, obezita, nezdravý životní styl, cukrovka nebo stres (Toušek, 1994). V roce 2017 dosahovala v České republice incidence AIM 182 případů a mortalita 44 případů (obojí přepočteno) na 100 000 obyvatel (URL 1).

Mezinárodní statistickou klasifikací nemocí a přidružených zdravotních problémů MKN-10 je AIM přidělen kód I21 a dále je na čtvrté pozici rozlišen dle lokalizace. Základním je dělení na **subendokardiální** a **transmurální** AIM. Subendokardiální AIM se od transmuralního odlišuje tím, že nezasahuje celou srdeční stěnu, ale pouze její vnitřní část – subendokard (Cheitlin a kol., 2005).

Dle přítomnosti elevací úseku ST na echokardiogramu dělíme AIM na (Ošťádal a Mates, 2018):

- **STEMI** (ST-elevation myocardial infarction): alespoň dvacet minut přetrvávající elevace úseku ST,
- **non-STEMI** (non-ST-elevation myocardial infarction): bez elevací úseku ST.

Elevace úseku ST nasvědčují úplnému ucpání koronární tepny, které vyžaduje okamžitou intervenci. V případě non-STEMI bývá tepna pouze zúžená a urgentní léčba je nutná pouze u rizikovějších pacientů, např. s přetrvávajícími depresemi úseku ST (Štejf a kol., 2007).

Mezi nejčastější komplikace AIM patří srdeční selhání, kardiogenní šok, arytmie a mechanické poškození srdečního svalu (Štejf a kol., 2007).

7.2 DIAGNOSTIKA A NEJČASTĚJŠÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

Diagnostika AIM je založena na symptomech, záznamu klidového 12svodového echokardiogramu a stanovení hladin biomarkerů krve. Rutinní invazivní diagnostikou je selektivní koronarografie, na kterou nejčastěji navazuje samotný léčebný výkon (Ošťádal a Mates, 2018). Cílem léčby AIM je co nejrychlejší zprůchodnění postižené cévy. S léčbou se tudíž začíná již před příjezdem do nemocnice. Pro tuto fázi je typické podání nitroglycerinu, kyseliny acetylsalicylové a případně heparinu (Štejfa a kol., 2007).

Nejčastější a nejspolehlivější léčebnou praktikou je v současné době tzv. **perkutánní koronární intervence (PCI)**, také označovaná jako **koronární angioplastika**. PCI předchází **koronarografické vyšetření**, při kterém se pomocí katetru zavedeného z oblasti třísla nebo předloktí vstříkne do koronárních tepen kontrastní látka a pomocí rentgenového přístroje je lokalizováno místo zúžení. Po vyšetření následuje samotný intervenční zákrok, při kterém se do poškozené tepny zavede opět z tříselného nebo radiálního přístupu tzv. balónkový katetr, který je v oblasti zúžení nafouknut a tím je tepna rozšířena (Toušek, 1994). Aby nedocházelo k opětovnému zúžení, je doporučováno spolu s balónkovou dilatací zavést do postiženého místa i výztuž v podobě ocelového pletiva, tzv. **intrakoronární stent**. Stent je nasazen na balónek a v důsledku nafouknutí je vtlačěn do stěny tepny. Poté je balónek vyfouknut a spolu s katetrem vyňat z krevního řečiště (Toušek, 1994). V současnosti jsou upřednostňovány před klasickými kovovými stenty tzv. lékové stenty nové generace, které postupně uvolňují léčivou látku bránící opakované stenóze (Kala a kol., 2017).

U méně rizikových pacientů s non-STEMI může být provedena konzervativní léčba založená na antiagregačních a antikoagulačních léčivech (Štejfa a kol., 2007).

Alternativou pro PCI u pacientů se STEMI je tzv. **trombolytická léčba**, při které jsou podány léky rozpouštějící krevní sraženinu (nejčastější altepláza). Trombolýza je indikována v prvních 12 hodinách od vzniku obtíží, pokud by byl čas od diagnózy do provedení výkonu PCI delší než 2 hodiny (Kala a kol., 2017). V České republice je trombolýza u pacientů se STEMI podávána spíše vzácně z důvodu dostatečné sítě zdravotnických zařízení provádějících PCI (Ošťádal a Mates, 2018).

V některých situacích může být jako léčebný postup zvolen **aortokoronární bypass**. Zejména se jedná o pacienty, u kterých není vhodné provádět PCI z anatomických důvodů (lokalizace zúžení nevhodná k zavedení stentu), pacienty s velkým rozsahem poškození myokardu nebo pacienty v kardiogenním šoku (Kala a kol., 2017). Tento chirurgický zákrok spočívá v přemostění ucpané tepny žilním či tepenným štěpem odebraným nejčastěji z nohou nebo hrudníku (Toušek, 1994).

8 ZHOUBNÝ NOVOTVAR MOZKU

8.1 POPIS ONEMOCNĚNÍ

Novotvary mozku představují nádorové onemocnění vznikající v důsledku nekontrolovatelného dělení poškozených buněk, které svým růstem utlačují okolní zdravou mozkovou tkáň. Pokud nádor vznikne z buněk mozkové tkáně nebo okolních struktur, označujeme ho jako primární. V případě, že se jedná o metastázu lokalizovanou v mozku, která vznikla rozšířením nádoru z jiné části těla, hovoříme o sekundárních nádorech mozku. Zhoubné novotvary (ZN) se oproti nezhooubným vyznačují vyšší mírou agresivity a infiltrativním chováním.

Incidence zhoubného novotvaru mozku dosahovala v roce 2017 v České republice 7,94 případů na 100 000 obyvatel (URL 2). Nejčastější výskyt primárních mozkových nádorů bývá u dětí do 16. roku a u pacientů starších 60 let (Adam a kol., 2010).

Klasifikace MKN-10 rozlišuje nádory dle jejich lokalizace, biologického chování (zhoubné a nezhooubné) a místa vzniku (primární a sekundární). Tzv. Mezinárodní klasifikace nemocí pro onkologii zohledňuje morfolologii, biologické chování a stupeň diferenciaci (tzv. grading) nádoru. Mnohdy bývá nižší diferenciaci spojená s vyšší agresivitou nádoru a vyšší citlivostí na léčbu. Nejvíce využívaná je v případě nádorů centrální nervové soustavy (CNS) klasifikace Světové zdravotnické organizace. Ta zohledňuje tkáňový původ, stupeň diferenciaci a nově od roku 2016 i molekulární charakteristiky nádoru (Lakomý a kol., 2018).

Z hlediska histologie buněk jsou nejčastějším typem primárních ZN CNS **gliomy** vzniklé z buněk podpůrných tkání (zejména tzv. **astrocytické nádory**). Gliomy tvoří přibližně 40–50 % všech primárních nádorů mozku (Lakomý a kol., 2014). Méně časté jsou **meningeomy** vzniklé z mozkových obalů (12–15 %), **neurinomy** mozkomíšních nervů a **adenomy** hypofýzy. Z dětských nádorů se jedná zejména o **meduloblastomy** vyskytující se nejčastěji v oblasti mozečku a **ependymomy** z oblasti míšního kanálu a mozkových komor (Adam a kol., 2010; URL 3).

Dle gradingu můžeme rozlišit novotvary **nízkého stupně malignity** (low-grade, LG) a **vysokého stupně malignity** (high-grade, HG). Např. LG gliomy se vyznačují pomalým růstem. Jsou navíc typické spíše pro mladší pacienty (průměrný věk 40 let). Naopak HG gliomy mají rychlý, invazivní a infiltrativní růst, který znemožňuje jejich vyléčení. Vyskytují se u pacientů mezi 50. až 60. rokem života (Adam a kol., 2010). Nejagresivnějším z HG gliomů je tzv. **glioblastom** vzniklý z buněk astrocytů. Medián přežití při optimálně zvolené léčbě se pohybuje mezi 12 až 15 měsíci (Lakomý a kol., 2018).

8.2 DIAGNOSTIKA A NEJČASTĚJŠÍ LÉČEBNÉ POSTUPY

Prvním krokem při diagnostice ZN mozku by mělo být vyšetření neurologem. Na toto vyšetření navazuje zobrazovací metoda, která umožní určit přítomnost a eventuální lokalizaci a rozsah nádoru. Mezi nejčastěji používané řadíme **výpočetní tomografii** (computed tomography, CT) a **magnetickou rezonanci** (MR). Méně časté je provedení **elektroencefalogramu**, **pozitronové emisní tomografie** nebo **digitální subtrakční angiografie** (Adam a kol., 2010). Tato vyšetření mívají spíše doplňkovou upřesňující roli.

Pro zjištění histologie nádoru je nutné provést tzv. **biopsii** neboli odběr podezřelé tkáně. V případě špatně přístupného či rozsáhlého nádoru nebo nádoru lokalizovaného ve funkčně důležitých oblastech mozku je odběr provedený dutou jehlou (tzv. stereotaktická biopsie). V ostatních situacích bývá provedena tzv. **kraniotomie**, při které je chirurgicky otevřena lebka a následně **resekována** (odstraněna) co největší část nádoru s maximální snahou vyhnout se neurodegenerativnímu poškození. Tento cíl je v případě prorostlého zhoubného nádoru velice obtížný, a u HG gliomů dokonce nemožný (Adam a kol., 2010).

Z tohoto důvodu bývá po operaci mnohdy nutné nasadit jiný typ léčby, nejčastěji ve formě **radioterapeutického ozařování**, případně **chemoterapie** (podání cytostatického léčiva). Pooperační neboli adjuvantní radioterapie je doporučovaným postupem zejména u HG gliomů. Moderním typem radioterapie je tzv. **stereotaktická radiochirurgie** a **stereotaktická radioterapie**, které umožňují přesné zacílení vysoké dávky ozáření s minimalizací poškození okolních zdravých tkání. Stereotaktická radiochirurgie je vykonána jednorázově a je indikována pro menší nádory, zatímco stereotaktická radioterapie je prováděna ve více dnech a je vhodnější pro objemnější malignity (Adam a kol., 2010). Radioterapie je někdy doprovázena chemoterapeutickými cykly (tzv. **konkomitantní chemoradioterapie**). Tato kombinovaná péče je využívána zejména při léčbě glioblastomů, pro které byl její účinek potvrzen studií publikovanou v roce 2005 (Stupp a kol., 2005). Chemoterapie může mít funkci jak léčebnou, tak i paliativní.

Nedílnou součástí péče je také **léčba symptomatická** tlumící příznaky onemocnění. Za tímto účelem je využívána tzv. kortikoterapie. Ve fázi výzkumu jsou léčebné modalities jako **cílená léčba**, **imunoterapie** nebo léčba glioblastomů pomocí přístroje **Optune** založená na působení střídavého elektrického proudu (Lakomý a kol., 2018).

9 DATOVÉ ZDROJE A SOFTWARE POUŽITÉ PRO ANALÝZU TRAJEKTORIÍ PACIENTŮ

9.1 DATOVÉ ZDROJE

V rámci praktické části práce byly využity anonymizované záznamy z **Národního registru hrazených zdravotních služeb** a **Národního onkologického registru**. Na tyto registry byla napojena informace o úmrtí osoby z registru **List o prohlídce zemřelého (LPZ)**, který v sobě zahrnuje mimo jiné základní demografické údaje o zesnulé osobě, datum, místo a příčinu úmrtí (URL 4).

9.1.1 Národní registr hrazených zdravotních služeb

Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) představuje rozsáhlou databázi poskytované zdravotní péče, která je za účelem úhrady vykazovaná všemi zdravotnickými zařízeními České republiky zdravotním pojišťovnám (URL 5). NRHZS obsahuje data od roku 2010 a je součástí Národního zdravotnického informačního systému, jehož správcem je Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky (ÚZIS ČR). Registr umožňuje produkci statistik poskytované ambulantní i lůžkové péče, hodnocení její dostupnosti, kvality a efektivity. NRHZS také slouží jako podklad pro predikci potřeb zdravotních služeb a pro vývoj úhradových mechanismů.

Do tohoto registru jsou sbírány:

- základní údaje o pacientovi (např. věk, pohlaví),
- informace o zdravotnickém zařízení (např. typ a lokalizace, technika, počet lůžek a úvazků),
- informace o provedené zdravotní péči (např. zdravotní výkony, léčivé přípravky a materiál).

9.1.2 Národní onkologický registr

Národní onkologický registr (NOR) představuje celoplošný populační registr shromažďující informace o onkologických onemocněních (URL 6). Od roku 1976 navazuje NOR pod záštitou ÚZIS ČR na evidenci zhoubných novotvarů, která byla v České republice zavedena v roce 1951. Účelem tohoto registru je popis epidemiologie novotvarů, vyhodnocování dopadu preventivních opatření, léčebných postupů a rizikových faktorů na výskyt a vývoj onemocnění a mortalitu pacientů. Data NOR mohou sloužit pro analýzu přežití pacientů nebo predikci počtu pacientů s konkrétním nádorovým onemocněním a tím i predikci potřeb onkologické péče.

Do NOR jsou hlášeny všechny zhoubné novotvary, novotvary in situ, nejistého nebo neznámého chování a vybrané nezhooubné novotvary. Zaznamenávají se i ty, které nejsou histologicky nebo cytologicky ověřené, a ty, které jsou diagnostikovány při pitvě nebo jsou

uvedeny pouze v LPZ. Novotvary má povinnost hlásit zdravotnické zařízení zodpovědné za stanovení diagnózy či léčbu.

V NOR jsou obsaženy:

- základní údaje o pacientovi (např. věk, pohlaví),
- informace o nádorovém onemocnění a jeho léčbě (např. klasifikace nádoru, morfologie, rozsah, klinické stádium nádoru, výskyt metastáz, datum diagnostiky a jednotlivých léčebných modalit),
- identifikátory zdravotnických pracovišť provádějících diagnostiku nebo léčbu.

9.2 SOFTWARE

Pro zpracování datového souboru a základní popisnou statistiku byl využit software IBM SPSS Statistics verze 25. Analýza vícestavových modelů a vizualizace většiny výsledků byla realizovaná v aplikaci RStudio prostřednictvím programovacího jazyka R verze 3.6.0. Konkrétně byly využity tyto knihovny za těmito účely:

- **cmprsk**: analýza a vizualizace modelů kompetitivních rizik,
- **crrSC**: analýza modelů kompetitivních rizik pro stratifikovaná data,
- **crskdiag**: hodnocení proporcionality subdistribučních funkcí hazardu,
- **etm**: Aalenův-Johansenův odhad pravděpodobností přechodu a jeho vizualizace,
- **mstate**: příprava datového souboru do vhodného formátu pro analýzu vícestavových modelů, neparametrický odhad kumulativních incidenčních funkcí a jeho vizualizace,
- **mvna**: Nelsonův-Aalenův odhad kumulativních intenzit přechodu a jeho vizualizace,
- **survival**: základní modely analýzy přežití, mj. Coxův model a Aalenův model.

10 TRAJEKTORIE PACIENTŮ S AKUTNÍM INFARKTEM MYOKARDU

V posledních desetiletích prodělala léčba akutního infarktu myokardu rozsáhlý vývoj. S tím souvisí i snížení rizika hospitalizační mortality a kratší délka hospitalizace (Canfield a Totary-Jain, 2018). V dnešní době existují propracované doporučené postupy v oblasti kardiologie, které se snaží minimalizovat jakékoliv prostoje a léčbu co nejvíce systematizovat. Cílem této kapitoly je popsat organizaci akutní lůžkové péče u pacientů s AIM a diskutovat zjištěné poznatky s doporučenými postupy a literaturou. Konkrétněji se zaměříme na pacienty s nejčastější léčebnou modalitou AIM, tedy s výkonem PCI. Za účelem identifikace typických trajektorií pacientů budou zohledněny:

- překlady pacienta mezi nemocnicemi,
- rehospitalizace v průběhu akutní fáze léčby.

Těmito modalitami bude nadefinováno schéma vícestavového modelu, ve kterém se následně zaměříme na vybrané přechody vztažené k základním klinickým a demografickým údajům. Analýza by měla odpovědět na následující otázky:

- Jak často je pacient překládán mezi nemocnicemi a čím se pacienti jednotlivých typologií překladů vyznačují?
- Jakým způsobem ovlivňuje doba do provedení PCI a překlad pacienta před výkonem PCI další průběh hospitalizace?
- Jakým způsobem ovlivňují další faktory jako věk, pohlaví, lokalizace AIM a závažnost případu průběh hospitalizace po výkonu PCI?
- Jaké jsou rizikové faktory rehospitalizace pacienta a co ovlivňuje výskyt rehospitalizace, při které je provedena revaskularizace myokardu?

První tři podkapitoly se věnují zpracování datových zdrojů, definici stavů, výběru sledovaných parametrů a využitým statistickým metodám. Ve čtvrté podkapitole jsou prezentovány samotné výsledky, které jsou diskutovány v páté podkapitole.

10.1 DEFINICE DATOVÉHO SOUBORU

Výchozím registrem pro analýzu byl NRHZS. Sledovanou skupinu tvořili pacienti, kteří byli v roce 2018 hospitalizováni pro AIM. Vyhodnocované časové okno mělo rozpětí 30 dnů od jejich prvního přijetí do zdravotnického zařízení s hlavní diagnózou³ I21.⁴ Takto definované časové okno nám umožní zaměřit se pouze na akutní fázi léčby a eliminovat následnou péči nesouvisející s AIM.

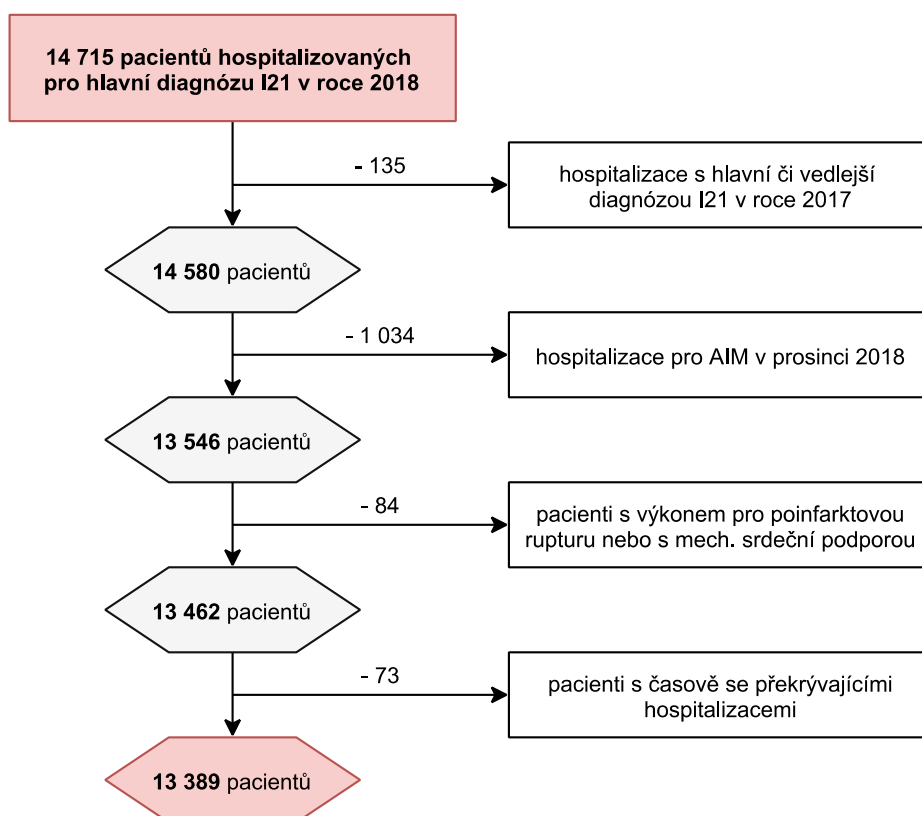
³ Hlavní diagnóza odpovídá stavu zodpovědnému za hospitalizaci pacienta (Pavlík a kol., 2018b).

⁴ Hodnoceno je 30 dní včetně dne přijetí pacienta, a tudíž je maximální počet dní od přijetí pacienta 29.

Pokud měl v roce 2018 pacient více infarktů s minimálně 30denním odstupem, je do analýzy zahrnut pouze první výskyt v tomto roce. Pro zajištění větší homogenity byly z datového souboru odstraněny záznamy pacientů, kteří byli s hlavní či vedlejší diagnózou⁵ I21 hospitalizováni v předešlém roce.

Jelikož časový interval 30 dnů by u většiny pacientů přijatých v prosinci 2018 přesahoval do dalšího roku, pro který v rámci práce nebyla nadefinována data, nebyli tito pacienti do analýzy zahrnuti. Dále byl soubor očištěn o záznamy pacientů, kterým byla v rámci sledovaných 30 dnů provedena mechanická srdeční podpora nebo operace pro poinfarktovou rupturu. Tito pacienti představují vysoce komplikované případy, jejichž léčba a potažmo analýza vyžaduje individuální přístup. Kvůli časově se překrývajícím hospitalizacím (např. následná hospitalizace začala před ukončením hospitalizace předchozí) bylo navíc nutné pro další práci odstranit záznamy 73 pacientů.

Takto očištěný datový soubor sestával z 13 389 pacientů. Schéma na obrázku 4 znázorňuje postup definice analyzovaného souboru.



Obrázek 4: Postup definice analyzovaného datového souboru pacientů s AIM

⁵ Vedlejší diagnózy představují všechny ostatní zdravotní stavy a potíže, kterými se bylo nutné nad rámec hlavní diagnózy v rámci hospitalizace zabývat (Pavlík a kol., 2018b).

10.2 ZPRACOVÁNÍ DATOVÉHO SOUBORU

10.2.1 Identifikace léčebných modalit

V tabulce 1 jsou vypsané kódy výkonů ze Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami (URL 7) použité pro definici aortokoronárního bypassu, PCI a invazivní diagnostiky. Identifikace léčebných modalit vychází z klasifikačního systému hospitalizačních případů CZ-DRG (Diagnosis-Related Groups) verze 2.0 (URL 8).

Tabulka 1: Léčebné modalities definované na základě kódů ze Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami (URL 7) a klasifikačního systému CZ-DRG verze 2.0 (URL 8)

AORTOKORONÁRNÍ BYPASS	
07000	(drg) aortokoronární bypass jednonásobný
07001	(drg) aortokoronární bypass vícenásobný (2 a více bypassů)
07002	(drg) aortokoronární bypass vícenásobný (2 a více bypassů) s použitím 2 vnitřních prsních tepen (bima)
07003	(drg) aortokoronární bypass vícenásobný - plně tepenná revaskularizace (2 a více bypassů)
07004	(drg) aortokoronární bypass vícenásobný - plně tepenná revaskularizace (2 a více bypassů) s použitím 2 vnitřních prsních tepen (bima)
55414	roboticky provedená nebo asistovaná operace na koronárních tepnách - aortokoronární bypass (tecab operace)
PCI	
17115	koronární aterectomie včetně rotační
89435	perkutánní transluminální koronární angioplastika (ptca) jedné věnčité tepny
89437	perkutánní transluminální koronární angioplastika (ptca) více věnčitých tepen nebo opakovaná perkutánní transluminální koronární angioplastika téže tepny
INVAZIVNÍ DIAGNOSTIKA	
17127	endomyokardiální biopsie transvaskulární
17299	levostranná katetrizace srdeční
17300	pravostranná katetrizace srdeční na katetrizačním sále
17302	oboustranná katetrizace srdeční
17303	pravostranná katetrizace srdeční mimo katetrizační sál
17304	transseptální katetrizace srdeční
17314	intravaskulární zobrazení věnčitých tepen (intravaskulární ultrazvuk - ivus, optická koherentní tomografie - oct)
17316	stanovení frakční průtokové rezervy myokardu ozřejmující funkční významnost stenózy věnčité tepny
32610	srdeční katetrizace u dítěte do 1 roku věku
32620	srdeční katetrizace u dítěte do 6 let
32630	srdeční katetrizace u komplexní vrozené srdeční vady
89425	levostranná ventrikulografie a selektivní koronarografie obou věnčitých tepen
89427	levostranná nebo pravostranná ventrikulografie
89429	selektivní koronarografie obou věnčitých tepen
89431	selektivní angiografie jedné věnčité tepny, bypassu, jiné srdeční struktury, aorty nebo přístupových cév
89433	navazující selektivní angiografie jedné věnčité tepny, bypassu jiné srdeční struktury, aorty nebo přístupových cév

Dle provedeného výkonu v průběhu souvislé hospitalizace⁶ byl soubor rozdělen do těchto skupin:

- pacienti s aortokoronárním bypasseem,
- pacienti s PCI bez aortokoronárního bypassu,
- pacienti s invazivní diagnostikou a bez žádné z výše popsaných léčebných modalit,
- pacienti bez intervenční léčby a diagnostiky (definované tabulkou 1).

10.2.2 Hodnocené parametry a jejich kategorizace

Pro popis a analýzu byly vytvořeny kategorizace těchto proměnných:

- věk,
- skóre klinické závažnosti komplikací a komorbidit,
- lokalizace infarktu,
- doba do provedení PCI,
- příčina rehospitalizace.

Pacienti byli dle **věku** rozděleni do tří skupin:

- méně než 65 let,
- 65 až 74 let,
- 75 a více let.

Dělení vychází ze studií zaměřených na pacienty s kardiovaskulárním onemocněním a z doporučených postupů, kde jsou tyto hranice využívány například pro určení doporučené léčby, dávkování léčiva nebo rizikovou stratifikaci (Kala a kol., 2017; Roe a kol., 2013). Pacienti starší 75 let jsou z mnoha studií vyřazováni. V našem případě budeme hodnotit léčbu i těchto pacientů s tím, že zohledníme jejich rizikovost nejvyšší věkovou kategorií.

Skóre CC (Complication and Comorbidity) představuje hodnotící škálu závažnosti komplikací a komorbidit, která je dána vedlejšími diagnózami hospitalizovaného a jejich vlivem na nákladnost hospitalizačního případu⁷ (HP). CC dosahuje celého čísla v rozmezí od 0 (nejnižší závažnost) do 4 (nejvyšší závažnost) a je určováno pro každý HP pacienta. Závažnost byla kategorizována do tří skupin:

- CC = 0,
- CC = 1–2,
- CC = 3–4.

⁶ Jako souvislou hospitalizaci považujeme dobu od prvního přijetí pacienta pro diagnózu AIM do jeho propuštění nebo úmrtí nezávisle na počtu nemocnic, ve kterých byl pacient po tuto dobu hospitalizován.

⁷ Hospitalizačním případem rozumíme pobyt pacienta v jednom zdravotnickém zařízení, který je časově ohraničen dnem přijetí pacienta k hospitalizaci a dnem jejího ukončení na lůžku akutní péče. Tento pobyt je souvislým pobytem, který není přerušen na více než jeden kalendářní den. Překlady mezi odděleními v rámci zdravotnického zařízení nejsou důvodem sestavení nového hospitalizačního případu, pokud se nejedná o překlad z nebo na oddělení akutní rehabilitační péče (Pavlík a kol., 2018a).

Hodnocenou byla zejména závažnost spojená s HP, při kterém byl pacientovi proveden výkon PCI. Pro analýzu rehospitalizací byla uvažována maximální závažnost ze všech skóre CC související hospitalizace pacienta.

Lokalizace infarktu je základní klinickou informací, kterou můžeme zjistit z dat NRHZS. Konkrétně byla určena z hlavní diagnózy první hospitalizace pro AIM a kategorizována do těchto skupin:

- transmurální AIM: MKN-10 kódy I210–I213,
- subendokardiální AIM: MKN-10 kód I214,
- AIM NS (nespecifikovaný): MKN-10 kód I219.

Doba do provedení PCI od přijetí pacienta do první nemocnice pro AIM byla kategorizována dle doporučených postupů léčby AIM⁸:

- PCI v rámci prvních třech dní,
- PCI po třetím dni.

V rámci 30denního intervalu byly hodnoceny i **rehospitalizace**, které byly rozlišeny na tyto typy:

- **rehospitalizace s provedením revaskularizace myokardu (RH s RV):** rehospitalizace, při které je pacientovi proveden aortokoronární bypass nebo PCI,
- **rehospitalizace pro související diagnózu (RH pro SD):** rehospitalizace pro diagnózu související s AIM, při které však nebyla provedena revaskularizace myokardu,⁹
- **rehospitalizace pro nesouvisející diagnózu (RH pro ND):** rehospitalizace pro diagnózu nesouvisející s AIM, při které nebyla provedena revaskularizace myokardu.

Zohlednění revaskularizačního výkonu v rámci hodnocení rehospitalizací je využito například ve studii Hannana a kol. nebo Wasfyho a kol. (Hannan a kol., 2011; Wasfy a kol., 2014).

⁸ Pacienti se STEMI bývají indikováni k provedení PCI okamžitě s cílem o co nejmenší časové prodlevy (Kala a kol., 2017). U rizikovějších pacientů s non-STEMI by mělo být zvaženo provedení intervenčního výkonu do 72 hodin od diagnostiky (Widimský a kol., 2016).

⁹ Mezi diagnózy související s AIM řadíme nemoci oběhové soustavy, příznaky, podezření a abnormální nálezy týkající se oběhové soustavy, případně komplikace primární léčby.

10.2.3 Popisná statistika datového souboru

Tabulka 2 poskytuje základní popisnou statistiku datového souboru. Ten je popsán celkově a se zohledněním nadefinovaných léčebných skupin. V souboru je větší zastoupení mužů (66,4 %), medián věku činí 69 let. Z hlediska lokalizace je nejčetnější transmurální AIM (46,0 %). Pacient je nejčastěji přivezen do nemocnice zdravotnickou záchrannou službou, tráví pobytem v mediánu 5 dní a následně je propuštěn. Rehospitalizace v rámci 30 dnů se vyskytují přibližně u 13 % propuštěných pacientů a častěji se jedná o příjmy související s infarktem, ať už provedeným výkonem nebo diagnózou.

V tabulce 2 si můžeme všimnout rozdílů mezi jednotlivými skupinami pacientů. Nejstarší a nejvíce komplikované pacienty s nejvyšším podílem úmrtí a rehospitalizací nalézáme ve skupině bez revaskularizační léčby a invazivní diagnostiky (skupina: bez léčby / jiná léčba). Z velké části se může jednat o pacienty, kteří umřeli ještě před provedením výkonu, případně o pacienty, kteří byli léčeni pouze farmakoterapeutiky. Naopak nejnižší věk a závažnost a zároveň nejvyšší podíl propuštěných jsou typické pro pacienty s nejobvyklejší léčebnou modalitou – PCI. Pacienti s PCI jsou navíc oproti ostatním častěji do nemocnice přivezeni zdravotnickou záchrannou službou a mají diagnostikovanou transmurální lokalizaci nekrózy.

Rozdíly mezi skupinami nalézáme i v zastoupení pohlaví a v délce souvislé hospitalizace, kdy nejnižší podíl žen a také nejdelší hospitalizace jsou charakteristické pro pacienty s bypassem. Dlouhá doba hospitalizace v této skupině má za následek vysoký podíl cenzorovaných pacientů (tj. těch, u kterých hospitalizace pokračuje i po sledovaném 30denním intervalu) a nízký podíl rehospitalizací v rámci 30 dnů počítaných od přijetí pacienta do nemocnice.

Tabulka 2: Základní popisná statistika datového souboru pacientů s AIM (N = 13 389)

Charakteristika	Celkem (N = 13 389)	Skupina			
		Bypass (N = 797)	PCI (N = 8 932)	Invazivní diagnostika (N = 1 778)	Bez léčby / jiná léčba (N = 1 882)
muži (počet; %)	8 894 (66,4 %)	625 (78,4 %)	6 217 (69,6 %)	1 089 (61,2 %)	963 (51,2 %)
věk [roky] (průměr; medián; 5% percentil–95% percentil)	68 (69; 46–88)	68 (70; 50–82)	67 (67; 45–86)	69 (71; 45–87)	77 (79; 54–93)
maximální skóre CC v průběhu souvislé hospitalizace (průměr; medián; 5% percentil–95% percentil)	1,0 (0,0; 0,0–4,0)	1,5 (1,0; 0,0–4,0)	0,8 (0,0; 0,0–4,0)	1,0 (0,0; 0,0–4,0)	1,6 (1,0; 0,0–4,0)
hlavní diagnóza první hospitalizace (počet; %)	transmurální AIM	6 154 (46,0 %)	188 (23,6 %)	4 939 (55,3 %)	461 (25,9 %)
	subendokardiální AIM	5 699 (42,6 %)	533 (66,9 %)	3 215 (36,0 %)	1 042 (58,6 %)
	AIM NS	1 536 (11,5 %)	76 (9,5 %)	778 (8,7 %)	275 (15,5 %)
způsob přijetí k první hospitalizaci (počet; %)	lékař zdravotnické záchranné služby	6 140 (45,9 %)	275 (34,5 %)	4 306 (48,2 %)	708 (39,8 %)
	jiný ošetřující lékař (ambulantní péče)	3 452 (25,8 %)	239 (30,0 %)	2 326 (26,0 %)	454 (25,5 %)
	jiné zařízení	1 561 (11,7 %)	142 (17,8 %)	985 (11,0 %)	228 (12,8 %)
	bez doporučení lékaře	923 (6,9 %)	46 (5,8 %)	578 (6,5 %)	160 (9,0 %)
	praktický lékař	808 (6,0 %)	69 (8,7 %)	416 (4,7 %)	149 (8,4 %)
	jiný způsob přijetí	505 (3,8 %)	26 (3,3 %)	321 (3,6 %)	79 (4,4 %)
způsob ukončení souvislé hospitalizace (počet; %)	hospitalizace pokračuje*	348 (2,6 %)	95 (11,9 %)	147 (1,6 %)	53 (3,0 %)
	propuštění	12 110 (90,4 %)	679 (85,2 %)	8 371 (93,7 %)	1 651 (92,9 %)
	úmrtí	931 (7,0 %)	23 (2,9 %)	414 (4,6 %)	74 (4,2 %)
počet dní do ukončení souvislé hospitalizace** (medián; 95% interval spolehlivosti)	5,0 (4,9–5,1)	16,0 (15,2–16,8)	5,0 (4,9–5,1)	5,0 (4,8–5,2)	6,0 (5,7–6,3)
počet dní do provedení výkonu (průměr; medián; 5% percentil–95% percentil)	-	7,4 (6,0; 0,0–21,0)	0,9 (0,0; 0,0–5,0)	2,3 (1,0; 0,0–8,0)	-
pořadí hospitalizace výkonu (průměr; medián; 5% percentil–95% percentil)	-	1,9 (2,0; 1,0–4,0)	1,2 (1,0; 1,0–2,0)	1,4 (1,0; 1,0–2,0)	-
rehospitalizace (počet; % z propuštěných)	bez rehospitalizace	10 564 (87,2 %)	641 (94,4 %)	7 431 (88,8 %)	1 371 (83,0 %)
	rehospitalizace s revaskularizací	580 (4,8 %)	1 (0,1 %)	389 (4,6 %)	107 (6,5 %)
	rehospitalizace pro související diagnózu	577 (4,8 %)	17 (2,5 %)	335 (4,0 %)	104 (6,3 %)
	rehospitalizace pro nesouvisející diagnózu	389 (3,2 %)	20 (2,9 %)	216 (2,6 %)	69 (4,2 %)
rehospitalizace ve stejné nemocnici, ve které byl pacient hospitalizovaný (počet; % z rehospitalizovaných)	1 156 (74,8 %)	22 (57,9 %)	792 (84,3 %)	203 (72,5 %)	139 (48,3 %)

* Jedná se o pacienty, kteří strávili souvislou hospitalizací déle než 30 dní.

** Medián je určen na základě Kaplanova-Meierova odhadu, a to z důvodu cenzorovaných pozorování.

10.3 METODIKA STATISTICKÉHO HODNOCENÍ

Nejdříve byly vybrány stavy definující průběh léčby a z dat byly identifikovány nejčastější trajektorie pacientů, na základě kterých bylo sestaveno schéma vícestavového modelu. Vytvořená typologie byla popsána pomocí základních charakteristik. Na závěr byly regresní analýzou určeny faktory spojené s vybranými přechody sestrojeného vícestavového modelu.

Pro vícerozměrnou regresní analýzu byl využit vícestavový přístup modelování intenzit přechodů pomocí **Coxova modelu**. Zvolena byla clock forward časová škála. Jako časový počátek byl brán den provedení výkonu PCI. Předpoklad proporcionality v Coxově modelu byl testován pomocí Schoenfeldových reziduí. V případě významného odchýlení od tohoto předpokladu byla vícerozměrná regresní analýza postavena na **Aalenově aditivním modelu**. Stratifikovaný Coxův model nebyl zvolen z toho důvodu, že předpoklad byl často porušen pro více vysvětlujících proměnných a pro různé přechody byly různé i tyto odchylující se proměnné. Pro lepší interpretaci byly výsledky Aalenova modelu doplněny poměry rizik (HR) Coxova modelu pro odpovídající přechody. Hodnoty takto vypočítaných HR je z důvodu nesplnění základního předpokladu nutné brát spíše orientačně, proto jsou v tabulkách šedým písmem. Pro jednotlivé přechody byl vizualizován neparametrický **Aalenův-Johansenův odhad pravděpodobností přechodu**.

Výskyt rehospitalizace z různých příčin byl považován za vzájemně si konkurující jevy. Pro vizualizaci byl použit odhad kumulativních incidenčních funkcí, efekt vysvětlujících proměnných byl hodnocen pomocí **Fineova-Grayova modelu**. Předpoklad proporcionality byl testován pomocí kumulativních sum reziduí.

Z důvodu silné závislosti mezi dobou do provedení výkonu a překladem před ním byla doba do výkonu hodnocena samostatným modelem s adjustací na základní charakteristiky pacienta (pohlaví, věk, závažnost CC a lokalizace infarktu).

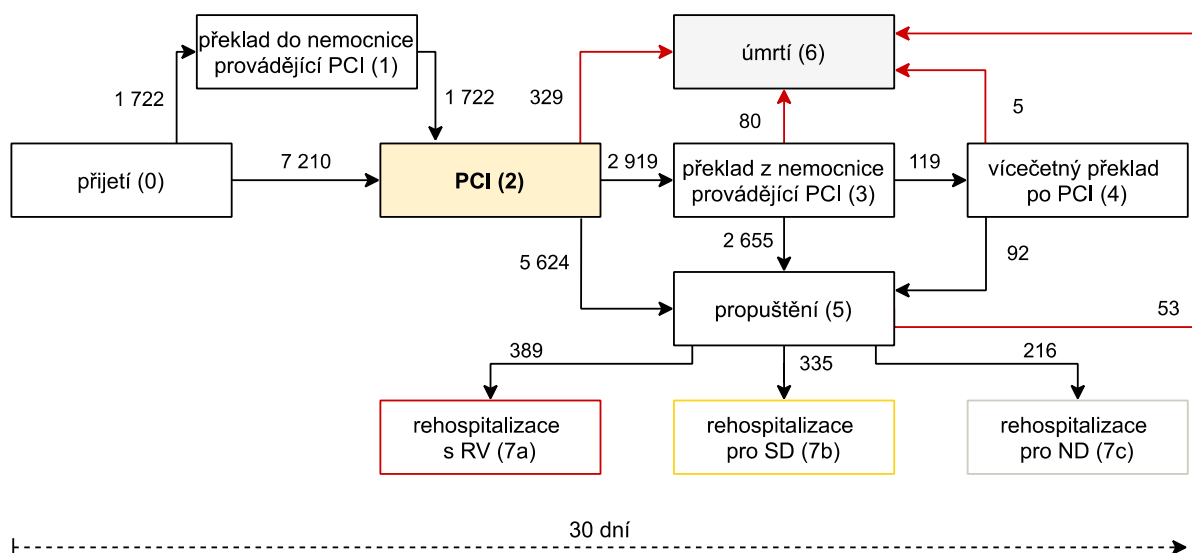
V tabulkách regresních analýz jsou reportovány odhady HR, odpovídající intervaly spolehlivosti (IS) spolu s p-hodnotami, v případě Aalenova modelu sklony kumulativních regresních koeficientů a p-hodnoty. Červeně jsou vyznačeny výsledky, které jsou statisticky významné na hladině významnosti 5 %.

Markovská vlastnost byla posuzována zahrnutím dob setrvání v předchozích stavech jako vysvětlujících proměnných regresních modelů. Pokud nebylo cílem dílčí analýzy zjistit tento efekt, nejsou k němu uvedeny odpovídající hodnoty HR, IS a p-hodnota, jelikož u žádného ze sledovaných přechodů nedošlo k významnému odchýlení od tohoto předpokladu.

10.4 VYBRANÉ VÝSLEDKY

V této podkapitole budou reportovány vybrané výsledky analýzy průběhu léčby pacientů s PCI. Schéma vícestavového modelu, ze kterého budeme vycházet, je znázorněno na obrázku 5.

Většině pacientů je proveden výkon PCI při první hospitalizaci (7 210 případů). Následně je pacient nejčastěji propuštěný (5 624 případů). Jako vícečetný překlad po PCI uvažujeme dva a více překladů po tomto výkonu. Agregace byla provedena z toho důvodu, že pacientů s minimálně třemi přechody po výkonu PCI je pouze 28. Počet pacientů vystupujících z konkrétního stavu může být menší než počet pacientů do tohoto stavu vstupujících, jelikož v rámci sledovaného 30denního intervalu u pacienta k žádnému přechodu z tohoto stavu dojít nemuselo.



Obrázek 5: Schéma vícestavového modelu pacientů s provedeným výkonem PCI s číselným označením stavů a přechody doplněnými počty pacientů (N = 8 932)

10.4.1 Identifikace a popis léčebných typologií

Tabulka 3 znázorňuje nejčastější typologie pacientů s provedeným výkonem PCI z hlediska překladů mezi nemocnicemi. Vytvořené skupiny jsou doplněny o základní popisnou statistiku.

Procenta výskytu rehospitalizací jsou určena z počtu propuštěných pacientů dané skupiny. Relativní četnosti ostatních sledovaných parametrů jsou vztaženy k počtu pacientů v konkrétní skupině a procenta prvního sloupce k celkovému počtu pacientů (N = 8 932). Páskovými grafy jsou znázorněny relativní četnosti úmrtí/cenzorování, zastoupení CC a výskytu rehospitalizací s pořadím barev odpovídajícím pořadí popisků. Doba hospitalizace po výkonu je barevně odstupňována. Tmavší barva je spojena s delší hospitalizací.

Trajektorie pacientů je z 99 % popsitelná konkrétní sekvencí překladů mezi nemocnicemi. Zbylé 1 % představuje pacienty se specifickou trajektorií, kteří tráví nemocniční rekonvalescencí nejdelší dobu. Jedná se o komplikovanější a starší pacienty. Specifickou skupinu tvoří pacienti trajektorie třetí, tedy s překladem před výkonem PCI. Těmto pacientům je výkon proveden nejpozději (medián 2 dny), zároveň je však u nich nejnižší míra úmrtí, nejkratší doba hospitalizace po zákroku a nejvyšší zastoupení nekomplikovaných případů. Pro tuto skupiny je navíc typický vyšší podíl rehospitalizací, zejména pak pro související diagnózu

(5,5 % z počtu propuštěných). Trajektorie čtvrtá je specifická rychlými překlady mezi nemocnicemi. V 97 % případů (714 pacientů) jsou tyto překlady v rámci 2 nemocnic, kdy je pacient na výkon převezen do specializovaného zdravotnického zařízení a co nejdříve opět transportován do odesílací nemocnice. Návrat do nemocnice provádějící PCI v případě páté trajektorie je v 59 % (32 pacientů) spojený s opakovaným výkonem a je typický spíše pro komplikovanější případy.

Tabulka 3: Popis typologií trajektorií pacientů s AIM a výkonem PCI (pro spojité proměnné uveden průměr a medián, pro kategoriální proměnné absolutní a relativní četnost)

Počet (%)	Trajektorie pacienta (N = 8 932)	Ukončení hospitalizace			Dny do PCI	Dny od PCI do ukončení hospitalizace*	Pohlaví (muži)	Věk [roky]	CC pro HP s PCI			Rehospitalizace			
		úmrtní	propuštění	bez události					0	1-2	3-4	bez rehosp.	s RV	pro SD	pro ND
5 060 56,7 %		309 6,1 %	4 696 92,8 %	55 1,1 %	0,6 0,0	4,0 (3,9-4,1)	3 630 71,7 %	65,9 66,0	3 643 72,0 %	762 15,1 %	655 12,9 %	4 178 89,0 %	230 4,9 %	169 3,6 %	119 2,5 %
2 054 23,0 %		60 2,9 %	1 943 94,6 %	51 2,5 %	0,1 0,0	6,0 (5,9-6,1)	1 392 67,8 %	66,1 67,0	1 499 73,0 %	275 13,4 %	280 13,6 %	1 714 88,2 %	95 4,9 %	84 4,3 %	50 2,6 %
937 10,5 %		19 2,0 %	914 97,5 %	4 0,4 %	3,2 2,0	2,0 (1,9-2,1)	630 67,2 %	68,1 69,0	757 80,8 %	124 13,2 %	56 6,0 %	801 87,6 %	43 4,7 %	50 5,5 %	20 2,2 %
738 8,3 %		20 2,7 %	707 95,8 %	11 1,5 %	2,1 1,0	5,0 (4,7-5,3)	463 62,7 %	69,5 71,0	558 75,6 %	108 14,6 %	72 9,8 %	638 90,2 %	19 2,7 %	29 4,1 %	21 3,0 %
54 0,6 %		4 7,4 %	43 79,6 %	7 13,0 %	0,4 0,0	11,0 (8,1-13,9)	40 74,1 %	66,2 68,0	31 57,4 %	7 13,0 %	16 29,6 %	40 93,0 %	0 0,0 %	1 2,3 %	2 4,7 %
89 1,0 %	OSTATNÍ	2 2,2 %	68 76,4 %	19 21,3 %	3,5 0,0	15,0 (12,6-17,4)	62 69,7 %	70,7 71,0	42 47,2 %	22 24,7 %	25 28,1 %	60 88,2 %	2 2,9 %	2 2,9 %	4 5,9 %

průměrný počet dní do překlady (medián počtu dní do překlady)

*medián počtu dní do ukončení souvislé hospitalizace z důvodu úmrtí nebo propuštění založený na Kaplanově-Meierově odhadu funkce přežití, doplněný o 95% IS

10.4.2 Průběh hospitalizace po provedení výkonu PCI

Cílem této podkapitoly je identifikovat faktory spojené s překladem, propuštěním a úmrtím pacienta po výkonu PCI. Zejména se zaměříme na to, jak doba do provedení PCI a překlad před tímto výkonem ovlivňují následnou hospitalizaci.

Graf na obrázku 6 znázorňuje odhady pravděpodobností přechodu pro překlad, propuštění a úmrtí po výkonu PCI. V tomto případě je propuštění znázorněno jako absorpční stav. Je patrné, že k překladu a propuštění dochází časně po výkonu a že překlad pacienta se příliš neodráží na celkové délce hospitalizace.

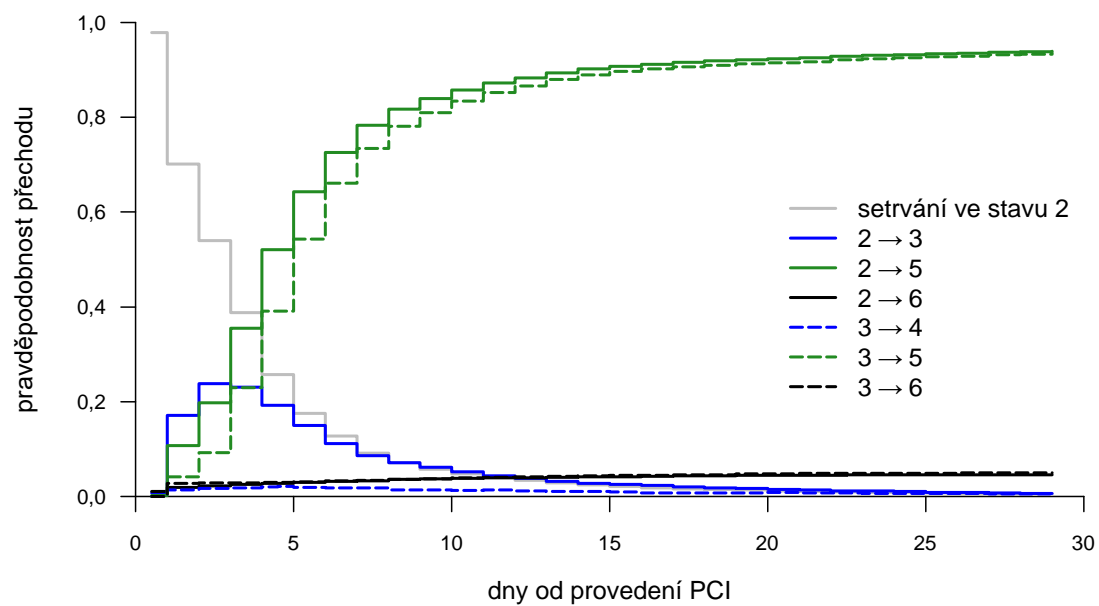
Výsledky odpovídající regresní analýzy jsou uvedeny v tabulce 4 a tabulce 5. Z důvodu významného odchýlení od předpokladu proporcionality jsou u některých přechodů primárně reportovány výstupy Aalenova modelu.

Pacienti s překladem před provedením PCI jsou často překládáni i po tomto výkonu. Tito pacienti jsou dříve propouštěni a méně často u nich dochází k úmrtí. Ani pozdější výkon PCI není spojen s horší prognózou, naopak dochází ke snížení rizika úmrtí o 59 % oproti pacientům s časným výkonem (tabulka 4: HR = 0,41, p = 0,001) a k dřívějšímu propuštění těchto pacientů.¹⁰ Z tabulky 5 je zřejmé, že překlad před výkonem ani pozdější doba do výkonu významně neovlivňují výskyt vícečetných překladů.

Dále je patrné, že překlad po výkonu je záležitostí spíše méně závažných případů a jak bylo prokázáno, tak i žen a pacientů s transmuralní lokalizací infarktu. Významnými rizikovými faktory úmrtí je vyšší věk a zejména narůstající závažnost případu, kdy u nejkomplicovanějších pacientů dochází i k více než 14násobnému navýšení rizika úmrtí oproti nekomplikovaným případům (tabulka 4: HR = 14,35, p < 0,001). Zvýšený výskyt úmrtí je také spojený s jinou než subendokardiální lokalizací nekrózy. V případě propuštění pacienta je efekt věku, závažnosti a lokalizace infarktu opačný. Navíc bylo zjištěno, že ženy tráví hospitalizací před propuštěním delší dobu než muži.

Z hlediska výskytu vícečetných překladů (přechod 3 → 4) byl jako významný identifikovaný pouze efekt lokalizace infarktu, kdy u pacientů s transmuralním AIM je méně často uskutečněný druhý překlad po výkonu PCI.

¹⁰ Tento vztah je důsledkem vyššího zastoupení méně komplikovaných pacientů a bude diskutován v podkapitole 10.5.



Obrázek 6: Aalenův-Johansenův odhad pravděpodobností přechodu (predikce v čase $s = 0$) pro stavy označené dle obrázku 5: výkon PCI (stav 2), překlád z nemocnice provádějící PCI (stav 3), druhý překlád po výkonu PCI (stav 4), propuštění (stav 5), úmrtí (stav 6)

Tabulka 4: Výsledky Coxova modelu a Aalenova modelu s reportovaným sklonem kumulativních regresních koeficientů (modře podbarvené přechody) pro průběh hospitalizace po výkonu PCI dle schématu na obrázku 5 (N = 8 932)

Charakteristika		Překlad po PCI (2 → 3)			Propuštění po PCI (2 → 5)			Úmrtí po PCI (2 → 6)		
		sklon	p-hodnota	HR	sklon	p-hodnota	HR	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	0,000	-	1,00	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	žena	0,019	0,017	1,11*	-0,021	0,020	0,89***	1,11	(0,88–1,39)	0,384
věk [roky]	méně než 65	0,000	-	1,00	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	65 až 74	-0,003	0,847	1,00	-0,075	< 0,001	0,83***	2,16	(1,56–2,97)	< 0,001
	75 a více	0,009	0,070	1,08	-0,135	< 0,001	0,70***	3,21	(2,35–4,39)	< 0,000
CC pro HP s PCI	0	0,000	-	1,00	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	1–2	-0,064	< 0,001	0,73***	-0,248	< 0,001	0,49***	2,45	(1,61–3,73)	< 0,001
	3–4	-0,092	< 0,001	0,67***	-0,386	< 0,001	0,16***	14,35	(10,53–19,56)	< 0,001
lokalizace AIM	subendokardiální	0,000	-	1,00	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	transmurální	0,127	< 0,001	1,84***	-0,350	< 0,001	0,53***	2,55	(1,84–3,55)	< 0,001
	NS	-0,028	0,050	0,85*	-0,176	< 0,001	0,65***	2,84	(1,86–4,36)	< 0,001
překlad před PCI		0,274	< 0,001	2,62***	0,282	< 0,001	1,51***	0,44	(0,28–0,69)	< 0,001
PCI po třetím dni hospitalizace		-0,011	0,723	0,98	0,455	< 0,001	1,93***	0,41	(0,24–0,69)	0,001

Pozn.: Šedým písmem HR Coxova modelu, pro který je p-hodnota v rozmezí * [0,01 – 0,05), ** [0,001 – 0,01), *** < 0,001

Tabulka 5: Výsledky Coxova modelu a Aalenova modelu s reportovaným sklonem kumulativních regresních koeficientů (modře podbarvené přechody) pro průběh hospitalizace po výkonu PCI a následném překladu dle schématu na obrázku 5 (N = 2 919)

Charakteristika		2. překlad po PCI (3 → 4)			Propuštění po 1. překladu (3 → 5)			Úmrtí po 1. překladu (3 → 6)		
		HR	95% IS	p-hodnota	sklon	p-hodnota	HR	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	žena	0,73	(0,48–1,11)	0,141	-0,023	0,649	0,98	0,94	(0,59–1,51)	0,795
věk [roky]	méně než 65	1,00	-	-	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	65 až 74	1,19	(0,77–1,85)	0,438	-0,097	< 0,001	0,72***	2,54	(1,25–5,14)	0,010
	75 a více	0,65	(0,40–1,07)	0,087	-0,190	< 0,001	0,53***	2,95	(1,46–5,93)	0,003
CC pro HP s PCI	0	1,00	-	-	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	1–2	1,03	(0,62–1,71)	0,920	-0,087	< 0,001	0,70***	2,02	(1,00–4,07)	0,049
	3–4	0,82	(0,51–1,30)	0,398	-0,168	< 0,001	0,36***	3,92	(2,18–7,07)	< 0,001
lokalizace AIM	subendokardiální	1,00	-	-	0,000	-	1,00	1,00	-	-
	transmurální	0,64	(0,42–0,97)	0,036	-0,033	0,187	0,93	1,34	(0,78–2,31)	0,284
	NS	0,59	(0,27–1,27)	0,177	-0,028	0,259	0,87	0,54	(0,18–1,59)	0,262
překlad před PCI		0,70	(0,43–1,13)	0,147	0,028	0,080	1,09	1,29	(0,76–2,22)	0,348
PCI po třetím dni		0,52	(0,24–1,16)	0,109	-0,022	0,296	0,89	1,08	(0,49–2,38)	0,844

Pozn: Šedým písmem HR Coxova modelu, pro který je p-hodnota v rozmezí * [0,01 – 0,05), ** [0,001 – 0,01), *** < 0,001

10.4.3 Výskyt rehospitalizací u pacientů s výkonem PCI

Rehospitalizace jsou důležitým ukazatelem systematičnosti péče. Typicky sledovaným časovým intervalem pro výskyt opakované hospitalizace nejenom u kardiovaskulárních onemocnění je 30 dní od propuštění pacienta z nemocnice poskytující primární péči. Cílem této práce však není analýza rehospitalizací, ale komplexní popis trajektorie pacienta, která je v tomto případě brána v rámci prvních 30 dnů akutní hospitalizační péče.

Tento přístup má však v případě rehospitalizací interpretační nevýhodu. Například pacient, u kterého se hospitalizace prodloužila z důvodu vysoké závažnosti na 28 dní, může mít nižší riziko výskytu rehospitalizace, jelikož nastavený vícecestavový model sleduje tohoto pacienta pouze 2 dny po jeho propuštění. Pro lepší interpretaci budou tudíž porovnány dva přístupy:

- rehospitalizace v rámci 30 dnů od přijetí pacienta (dle obrázku 5, na podsouboru pacientů propuštěných do 30 dnů od přijetí do první nemocnice pro AIM),
- rehospitalizace v rámci 30 dnů od propuštění pacienta (na podsouboru všech propuštěných pacientů bez ohledu na délku hospitalizace).

Datové soubory se budou přirozeně lišit, jelikož při druhém přístupu zohledňujeme i pacienty propuštěné po více než 30 dnech, tedy ty, kteří byli v prvním případě považováni za cenzorovaná pozorování. Z tohoto důvodu reportujeme tabulku 6 pro porovnání základních charakteristik pacientů.

Grafy na obrázku 7 znázorňují pro oba zamýšlené přístupy odhady kumulativních incidenčních funkcí pro jednotlivé typy rehospitalizací v kontextu kompetitivní události úmrtí. Časovým počátkem je propuštění pacienta. Pro lepší čitelnost je vykreslena vertikální osa pro pravděpodobnost výskytu události pouze do hodnoty 0,1. Grafy se pro oba přístupy příliš neliší. Kumulativní pravděpodobnost výskytu rehospitalizací z různých příčin roste téměř lineárně. Patrné jsou počáteční nízké hodnoty pravděpodobnosti rehospitalizace s revaskularizací a naopak časný strmější růst pravděpodobnosti rehospitalizace pro související diagnózu.

Výsledky regresní analýzy provedené pomocí Fineova-Grayova modelu v kontextu rizika úmrtí jsou znázorněny tabulkou 7 a tabulkou 8.

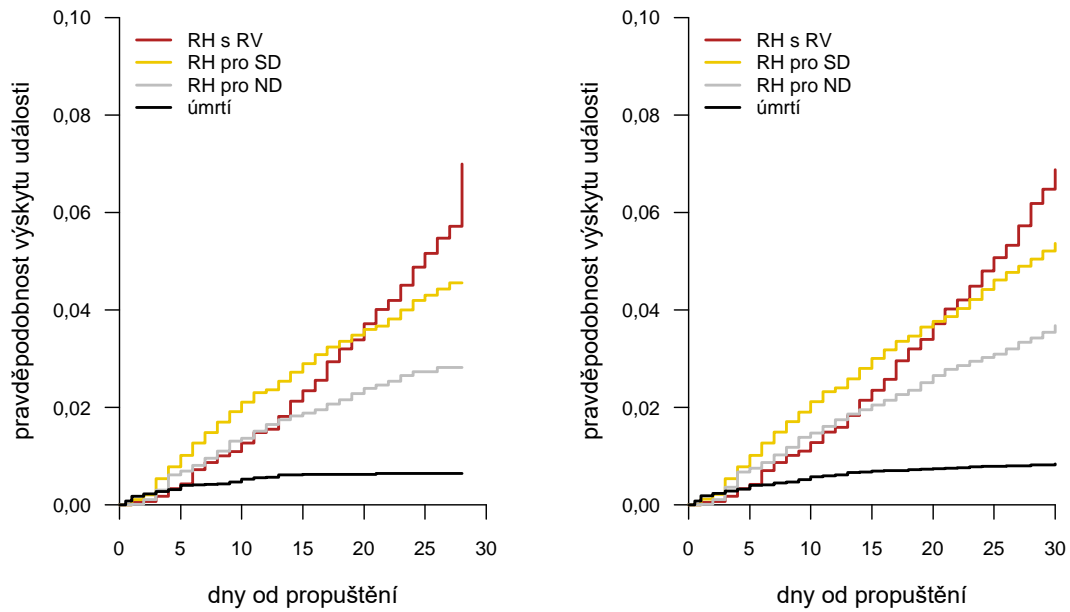
Tabulka 6: Základní popisná statistika podsouboru pacientů propuštěných do 30 dnů od přijetí a podsouboru všech propuštěných pacientů bez ohledu na délku hospitalizace

Charakteristika		Pacienti propuštění do 30 dnů (N = 8 371)	Všichni propuštění pacienti (N = 8 492)
muži (počet; %)		5 866 (70,1 %)	5 943 (70,0 %)
věk [roky] (průměr; medián)		66,0 (67,0)	66,1 (67,0)
maximální CC souvislé hospitalizace (počet; %)	0	5 958 (71,2 %)	5 969 (70,3 %)
	1–2	1 502 (17,9 %)	1 519 (17,9 %)
	3–4	911 (10,9 %)	1 004 (11,8 %)
lokalizace AIM (počet; %)	transmurální	4 553 (54,4 %)	4 620 (54,4 %)
	subendokardiální	3 107 (37,1 %)	3 146 (37,0 %)
	NS	711 (8,5 %)	726 (8,5 %)
překlad před PCI (počet; %)		1 658 (19,8 %)	1 679 (19,8 %)
PCI po třetím dni (počet; %)		969 (11,6 %)	997 (11,7 %)
rehospitalizace (počet; %)	s RV	389 (4,6 %)	584 (6,9 %)
	pro SD	335 (4,0 %)	456 (5,4 %)
	pro ND	216 (2,6 %)	312 (3,7 %)
úmrtí (počet; %)		53 (0,6 %)	71 (0,8 %)

Výskyt rehospitalizace s revaskularizací je ovlivňován lokalizací infarktu, věkem a závažností. Efekt těchto proměnných je však pro porovnávané přístupy různý. Je parné, že výskyt rehospitalizace s revaskularizací je záležitostí spíše méně komplikovaných pacientů s jinou než subendokardiální lokalizací nekrózy. Marginální roli zde může zastupovat navíc i věk, kdy pacienti ve věkové kategorii 65 až 74 let jsou častěji rehospitalizováni (tabulka 8: HR = 1,25, p = 0,020).

Výskyt rehospitalizace pro související diagnózu je ovlivněn zejména věkem, kdy s jeho nárůstem roste i riziko rehospitalizace. Při hodnocení závažnosti opět narážíme na problém s volbou časového intervalu. Je však patrné, že vyšší závažnost má tendenci spíše zvyšovat riziko související opakované hospitalizace, stejně tak jako i výkon PCI po druhém dni hospitalizace je spojený s vyšším výskytem těchto rehospitalizací (tabulka 7: HR = 1,56, p = 0,004; tabulka 8: HR = 1,32, p = 0,034).

Pro nesouvisející rehospitalizace jsou výsledky obou přístupů srovnatelné. Jako rizikový se prokázal efekt věku, skóre CC a lokalice infarktu. Pacienti starší 64 let mají v porovnání s mladšími osobami více než dvojnásobné riziko výskytu diagnózu nesouvisející rehospitalizace. Toto riziko je navíc zvyšováno i závažností vedlejších diagnóz pacienta. Transmurální lokalizace AIM je naopak spojena s nižším výskytem nesouvisející rehospitalizace (tabulka 7: HR = 0,72, p = 0,028; tabulka 8: HR = 0,77, p = 0,033).



Obrázek 7: Odhad pravděpodobnosti rehospitalizace z různých příčin a úmrtí založený na kumulativních incidenčních funkcích (nalevo: pacienti propuštění do 30 od přijetí, napravo: všichni propuštění pacienti bez ohledu na délku hospitalizace)

Tabulka 7: Výsledky Fineova-Grayova modelu pro výskyt rehospitalizace z různých příčin na podsouboru pacientů propuštěných do 30 dnů od přijetí
(N = 8 371)

Charakteristika		Rehospitalizace s revaskularizací			Rehospitalizace pro související diagnózu			Rehospitalizace pro nesouvisející diagnózu		
		HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	žena	0,90	(0,71–1,14)	0,380	0,93	(0,73–1,18)	0,550	1,24	(0,93–1,64)	0,150
věk [roky]	méně než 65	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	65 až 74	1,25	(1,00–1,58)	0,055	1,56	(1,20–2,04)	0,001	2,21	(1,56–3,13)	< 0,001
	75 a více	1,11	(0,84–1,47)	0,450	1,90	(1,44–2,51)	< 0,001	2,14	(1,47–3,11)	< 0,001
max. CC souvislé hospitalizace	0	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	1–2	0,69	(0,51–0,94)	0,020	1,76	(1,37–2,26)	< 0,001	2,13	(1,56–2,91)	< 0,001
	3–4	0,90	(0,62–1,32)	0,600	1,30	(0,90–1,89)	0,160	2,44	(1,66–3,59)	< 0,001
lokalizace	subendokardiální	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	transmurální	1,15	(0,92–1,44)	0,230	1,00	(0,79–1,26)	1,000	0,72	(0,54–0,97)	0,028
	NS	1,46	(1,02–2,09)	0,037	0,88	(0,58–1,33)	0,540	0,94	(0,58–1,52)	0,810
překlad před PCI		0,87	(0,66–1,16)	0,340	1,25	(0,96–1,62)	0,094	0,88	(0,63–1,24)	0,480
PCI po třetím dni		0,86	(0,58–1,25)	0,420	1,56	(1,15–2,10)	0,004	1,15	(0,78–1,69)	0,490

Tabulka 8: Výsledky Fineova-Grayova modelu pro výskyt rehospitalizace z různých příčin na podsouboru všech propuštěných pacientů bez ohledu na délku hospitalizace (N = 8 492)

Charakteristika		Rehospitalizace s revaskularizací			Rehospitalizace pro související diagnózu			Rehospitalizace pro nesouvisející diagnózu		
		HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	žena	0,86	(0,71–1,04)	0,130	0,91	(0,74–1,11)	0,350	1,12	(0,88–1,42)	0,360
věk [roky]	méně než 65	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	65 až 74	1,25	(1,04–1,51)	0,020	1,39	(1,10–1,75)	0,005	2,02	(1,49–2,73)	< 0,001
	75 a více	1,12	(0,90–1,40)	0,320	1,72	(1,36–2,19)	< 0,001	2,36	(1,73–3,21)	< 0,001
max. CC souvislé hospitalizace	0	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	1–2	0,85	(0,67–1,06)	0,150	1,66	(1,33–2,07)	< 0,001	1,95	(1,48–2,56)	< 0,001
	3–4	0,71	(0,53–0,94)	0,017	1,51	(1,16–1,98)	0,002	2,79	(2,11–3,69)	< 0,001
lokalizace	subendokardiální	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	transmurální	1,25	(1,04–1,51)	0,017	1,01	(0,83–1,23)	0,930	0,77	(0,60–0,98)	0,033
	NS	1,26	(0,93–1,72)	0,140	0,80	(0,55–1,16)	0,250	0,96	(0,65–1,43)	0,850
překlad před PCI		0,83	(0,66–1,04)	0,100	1,07	(0,85–1,34)	0,570	1,04	(0,80–1,36)	0,780
PCI po třetím dni		0,74	(0,54–1,00)	0,054	1,32	(1,02–1,72)	0,034	1,31	(0,98–1,76)	0,070

10.5 DISKUZE

V České republice je ročně diagnostikováno okolo 20 tisíc AIM (URL 1).¹¹ Toto číslo je bezesporu zátěží zdravotního systému. A jelikož se jedná o civilizační chorobu, nelze předpokládat, že by došlo k jeho snížení. I z tohoto důvodu je nutné se zaměřit na systematizaci zdravotní péče spojené s AIM.

Na následujících řádcích jsou diskutovány zjištěné poznatky ohledně organizace léčby pacientů s AIM, kterým byl proveden výkon PCI.

V dosažených výsledcích je patrná **systematizace zdravotní péče**. Usuzovat tak můžeme z toho, že většina pacientů je překládána maximálně v rámci dvou nemocnic a pouhé 1 % pacientů představuje atypické případy, u kterých je trajektorie složitější a hospitalizace podstatně delší (tabulka 3). I vícečetné překlady po výkonu PCI jsou velmi ojedinělé (výskyt přibližně v 1 %).

Zároveň bylo zjištěno, že **překlad pacienta před výkonem PCI není spojený s delší následnou hospitalizací ani častějším výskytem úmrtí**. V České republice existuje hustá síť center vysoce specializované (komplexní) kardiiovaskulární péče, která jsou vybavena mimo jiné i katetizačními sály (Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2015; Ministerstvo zdravotnictví ČR, 2016). Zejména pacienti se STEMI by měli být transportováni přímo do zařízení s katetizačním sálem, kde by jim měl být ihned proveden výkon PCI (Kala a kol., 2017). Z výsledků je zřejmé, že většina pacientů (přibližně 81 %, viz obrázek 5) je skutečně přivezena rovnou do specializovaného centra pro výkon PCI. Okolo 19 % pacientů je však na výkon přeloženo z jiné nemocnice. Důvodů, proč není výkon provedený v první nemocnici, může být více:

- Pacient je přivezen do spádové nemocnice, kde je provedena či zpřesněna diagnostika. Po ní je odeslán do PCI centra pro výkon. U pacientů se STEMI by přitom celková doba od příjmu do překlady neměla překročit 30 minut (Kala a kol., 2017).
- Pacientovi je provedena primární fibrinolýza, po které je přeložen do PCI centra k rutinní či záchranné PCI. Dle doporučených postupů je tento překlad indikován u všech pacientů s fibrinolýzou (Kala a kol., 2017).
- Pacientovi je diagnostikován non-STEMI a je léčen farmakoterapeutiky. Z důvodu jeho vyšší rizikivosti nebo zhoršení zdravotního stavu je přeložený na výkon PCI (Widimský a kol., 2016).
- Pacient je hospitalizovaný v oblastní nemocnici. V průběhu hospitalizace se u něj projeví AIM, a je tudíž přeložený do PCI centra. Tato situaci by však teoreticky nastávat neměla, jelikož není povoleno kódovat zdravotní stav vzniklý za hospitalizace na pozici hlavní diagnózy (Pavlík a kol., 2018b).

¹¹ Datovým zdrojem je Národní registr hospitalizovaných a List o prohlídce zemřelého.

Jak vychází z typologie trajektorií, pacienti s překladem před PCI bývají méně komplikovaní (tabulka 3). Dle regresní analýzy je u nich méně častý výskyt úmrtí a jsou dříve propuštěni (tabulka 4). Může se tedy jednat spíše o neakutní pacienty, u kterých PCI nepředstavuje primární způsob léčby, nebo o pacienty, kteří nemají typickou manifestaci AIM. Zejména je možné uvažovat pacienty s non-STEMI, jelikož výskyt akutních koronárních syndromů bez elevací úseku ST je častější než výskyt s elevacemi a u pacientů s non-STEMI je v porovnání s pacienty se STEMI hospitalizační mortalita nižší (Ošťádal a Mates, 2018). Nejenom k lepšímu porozumění překladů před výkonem PCI by pomohla právě informace o přítomnosti elevací úseku ST.

S překladem před výkonem PCI je spojená delší doba do provedení tohoto výkonu. Stejně jako v případě překladu, ani **souvislost později provedeného výkonu PCI s časným propuštěním a méně četným výskytem úmrtí nelze interpretovat jako příčinný vztah**. Existuje mnoho studií hodnotících zpoždění před výkonem PCI, ať už způsobené pacientem nebo zdravotním systémem (Koul a kol., 2014; Lambert a kol., 2010; Terkelsen a kol., 2010). Tyto studie se ale téměř výhradně zaměřují na pacienty se STEMI. V našich datech pozorujeme souvislost později provedeného výkonu PCI s časnějším propuštěním a nižším výskytem úmrtí (tabulka 4). Nelze však v žádném případě vyvodit, že by pacienti z později provedeného výkonu profitovali. Spíše můžeme usuzovat, že se jedná o méně rizikové případy nebo případy, u kterých výkon PCI nepředstavuje primární způsob léčby. Nižší komplikovanost pacientů dokládá i popisná statistika identifikovaných typologií trajektorií (tabulka 3, 3. a 4. skupina pacientů s pozdějším výkonem PCI a nižší závažností). Časové prodlevy do provedení výkonu PCI mohou být větší u méně rizikových pacientů s non-STEMI, u kterých je zvolena jiná primární léčebná strategie (Widimský a kol., 2016). Vyšší zastoupení pacientů s non-STEMI ve skupině s později provedeným výkonem PCI by mohlo vysvětlit častější výskyt souvisejících rehospitalizací těchto pacientů (tabulka 7, tabulka 8). Pacienti s non-STEMI mívají sice mírnější průběh AIM, ale jejich celkový zdravotní stav bývá horší, mají vyšší věk a více komorbidit (Ošťádal a Mates, 2018). Následné hospitalizace tak mohou souviset s řešením dalších obtíží.

Z dat dále vyplývá, že **časné překlady po výkonu PCI jsou u nekomplikovaných pacientů běžnou praktikou** (tabulka 3, tabulka 4). Dle doporučených postupů je překlad vybraných pacientů bez obtíží do spádové nemocnice možný tentýž den, kdy byl proveden výkon PCI (Kala a kol., 2017). Mnoho studií potvrdilo, že tento urychlený překlad indikovaný u vhodných pacientů je bezpečný, není spojený s vyšším výskytem komplikací a ani vyšší mortalitou (Liu a kol., 2017; Matteau a kol., 2009; Vendrametto a kol., 2006). Jedná se tedy o systematický krok, kdy specializované centrum ušetří náklady a jeho lůžka jsou uvolňována pro komplikovanější případy.

Zároveň bylo zjištěno, že **pacienti s překladem před výkonem jsou často překládáni i po něm** (tabulka 4). To odpovídá situaci, kdy je pacient z příjímající nemocnice odeslán pouze na výkon a nezbytnou dobu sledování do PCI centra a následně je transportován (často i v ten samý den) do odesílací nemocnice. Dle literatury není tento postup neobvyklý (Matteau a kol., 2009; Vendrametto a kol., 2006).

Stejně jako překlad pacienta po výkonu není ani opakované provedení PCI ojedinelé, jelikož pacient má mnohdy mimo infarktovou lézi zúžený i jiné úseky koronárních tepen. Restenóza neinfarktových lézí představuje prevenci dalšího infarktu a dle doporučených postupů by měla být zvážena při primárním výkonu PCI nebo později za hospitalizace (Kala a kol., 2017). V našem případě bylo 389 pacientů během prvních 30 dnů akutní péče pro revaskularizaci rehospitalizováno. Důvodů může být více:

- Může jít o komplikaci primární PCI. Hlavní diagnózou rehospitalizace bude tedy nejčastěji komplikace zdravotní péče (v našem případě u 2 pacientů, tj. u 0,5 % z 389).
- Případně může mít pacient diagnostikovaný další infarkt myokardu. Hlavní diagnózou rehospitalizace bude tedy AIM (97 pacientů, tj. 24,9 %). Zde by vyvstávala otázka, zda by koronarografie jako běžná součást PCI neměla identifikovat všechny zúženiny, u kterých je riziko AIM, a toto riziko by tedy nemělo být minimalizováno již za primární hospitalizace pacienta.
- Další důvody jsou spíše organizační. Pacient může být rehospitalizovaný pro plánovaný výkon revaskularizace identifikovaných zúženin (např. z finanční či kapacitní motivace nemocnice). Hlavní diagnózou rehospitalizace bude tedy nejčastěji chronická ischemická choroba srdeční (248 pacientů, tj. 63,8 %).

Skupina pacientů s rehospitalizací pro revaskularizaci může být tudíž velmi heterogenní, čemuž odpovídá i hůře interpretovatelný vliv skóre závažnosti CC (tabulka 7: snížené riziko pro CC = 1–2, tabulka 8: snížené riziko pro CC = 3–4). Výsledky však naznačují, že **méně komplikovaní pacienti jsou v porovnání se závažnými případy častěji rehospitalizováni pro výkon revaskularizace, což spolu s vysokým zastoupením pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční nasvědčuje tomu, že se jedná spíše o plánované výkony.** Rozdíly v efektu proměnných na výskyt rehospitalizací při odlišné volbě časového počátku pro měření 30denního intervalu mohou být vysvětleny různými datovými soubory s jiným zastoupením závažných pacientů (tabulka 6).

V datech dále pozorujeme i významný vliv lokalizace AIM a pohlaví pacienta na průběh trajektorie.

Pacienti s transmurálním AIM mají nekrózou zasaženu celou tloušťku srdeční stěny, z čehož vyplývá větší rozsah postižení než při subendokardiálním AIM. Mnohými studiemi byla u pacientů s transmurálním AIM prokázána vyšší hospitalizační mortalita (Cheitlin a kol., 2005; Montague a kol., 1988; Ponna a kol., 2016).¹² To odpovídá i našemu zjištění, že **transmurální AIM je spojený s vyšším výskytem úmrtí po výkonu PCI a pozdějším propuštěním pacienta** (tabulka 4).

Ženy představují specifickou skupinu pacientů s AIM. V porovnání s muži mají častěji netypické příznaky onemocnění a vyhledávají zdravotní pomoc později (Kala a kol., 2017). AIM je jim diagnostikovaný zpravidla ve vyšším věku a často trpí dalšími chorobami. Všechny

¹² Rozdíly v mortalitě se však v čase snižují, jelikož pacienti se subendokardiálním AIM mají vyšší riziko opakovaného AIM (Cheitlin a kol., 2005).

tyto faktory zhoršují jejich prognózu, která je předmětem řady studií. Samotný efekt pohlaví se však mnohdy po adjustaci na věk vytrácí (Ošťádal a Mates, 2018). Ani v našem případě nebyl potvrzený statisticky významný vliv pohlaví na přežití pacienta po adjustaci mimo jiné na věk a skóre klinické závažnosti. Bylo však zjištěno, že **ženy jsou ve srovnání s muži později propouštěny a častěji po výkonu překládány** (tabulka 4). Delší hospitalizace může být důsledkem zmíněných specifíků, které podmiňují větší obezřetnost při léčbě. Výsledky studií zabývajících se rozdílem v délce hospitalizace mezi muži a ženami s AIM jsou nejednoznačné. Zatímco v některých vychází významně delší hospitalizace žen (Gupta a kol., 2014; Spencer a kol., 2004), jiné rozdíly nenasvědčují (Perl a kol., 2018; Romero a kol., 2018; Woods a kol., 2002). Častější překlady pacientek po výkonu PCI nemá v literatuře podporu a může být důsledkem nepozorovaných faktorů. Řadou studií bylo dokázáno, že ženy mají z invazivní léčby stejný užitek jako muži (Ošťádal a Mates, 2018).

11 TRAJEKTORIE PACIENTŮ SE ZHOUBNÝM NOVOTVAREM MOZKU

Zhoubný novotvar mozku představuje závažné nádorové onemocnění, které bývá zejména v případě vysoce maligního nálezu nevléčitelné. Vhodně zvolená léčba, pokud nedokáže život zachránit, může ho „alespoň“ prodloužit a omezit související zdravotní obtíže pacienta. Porozumění organizaci zdravotní péče je prvním krokem k identifikaci slabých míst systému a k jejich řešení.

Cílem této kapitoly je identifikovat a popsat typické trajektorie pacientů s diagnostikovaným ZN mozku. Za tímto účelem budou zohledněny základní léčebné modalitty uvedené v podkapitole 8.2. Jsou jimi:

- resekční výkony,
- radioterapie (RT),
- chemoterapie (CHT).

Těmito modalitami bude nadefinováno schéma víceetapového modelu, ve kterém se následně zaměříme na vybrané přechody vztažené k základním klinickým a demografickým údajům. Analýza by měla odpovědět na následující otázky:

- Jaké jsou nejčastější léčebné postupy a čím se pacienti jednotlivých léčebných typologií vyznačují?
- Jak se liší přežití pacientů dle histologie a gradingu nádoru?
- Jaká jsou specifika léčby dětských pacientů?
- Jaké faktory ovlivňují indikaci jednotlivých léčebných modalit?
- Jak se liší četnost indikace a forma adjuvantní terapie dle histologie a gradingu nádoru?
- Ovlivňuje doba do podání pooperační terapie riziko úmrtí u pacientů s HG a LG nádory?
- Jaké faktory ovlivňují, že je pacientovi provedený opakovaný resekční výkon?

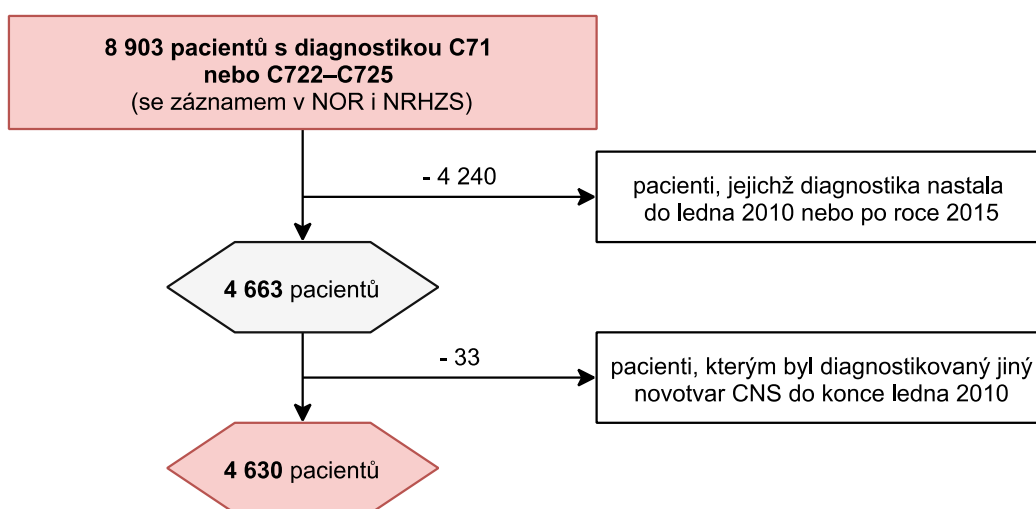
První tři podkapitoly se věnují průběhu zpracování datových zdrojů, definici stavů, výběru sledovaných parametrů a využitým statistickým prostředkům. Ve čtvrté podkapitole jsou prezentovány samotné výsledky, které jsou diskutovány v páté podkapitole.

11.1 DEFINICE DATOVÉHO SOUBORU

Výchozími registry pro analýzu byly NOR a NRHZS. Primárně nadefinovaná skupina byla tvořena všemi osobami, které měly v datech NRHZS vykázaný doklad pro primární ZN CNS v letech 2010 až 2018. Zároveň tyto záznamy musely mít potvrzenou diagnostiku C71 (ZN mozku) nebo C722–C725 (ZN mozkových nervů) v datech registru NOR.

Vybrány byly záznamy, kdy diagnóza byla stanovena v časovém období únor 2010 až konec roku 2015. Takto definované okno nám umožní u každého pacienta sledovat potenciální průběh jeho léčby po dobu minimálně tří let (do konce roku 2018). Zároveň jsme takto schopni identifikovat léčebné modalitty, které mohly být podkladem pro finální diagnostiku a nastaly maximálně měsíc před jejím stanovením. To by totiž nebylo možné pro pacienty s diagnostikou v lednu roku 2010, jelikož data z NRHVS z let předchozích nejsou dostupná.

Z datového souboru byly odstraněny osoby, které měly diagnostikovaný i jiný novotvar CNS před únorem roku 2010.¹³ Tento krok nám umožní korektněji přiřadit intervenční výkony k primárně sledovanému novotvaru. Schéma na obrázku 8 znázorňuje postup definování analyzovaného souboru. Pacienti s vícekrát diagnostikovaným nádorem mozku v období od února 2010 do konce roku 2015 jsou do analýzy zahrnuti pouze jednou dle prvně diagnostikovaného novotvaru.



Obrázek 8: Postup definice analyzovaného datového souboru osob se ZN mozku

11.2 ZPRACOVÁNÍ DATOVÉHO SOUBORU

11.2.1 Identifikace léčebných modalit

V tabulce 9 jsou vypsané kódy výkonů, léčiv a MKN-10 kódy použité pro definici léčebných modalit. Klasifikace léčiv vychází z tzv. Anatomicko-terapeuticko-chemických (ATC) skupin definovaných Světovou zdravotnickou organizací. Cytostatikům, tedy léčivům podávaným v rámci chemoterapie, odpovídá kód L01.

Resekční výkony nebyly navázány na hlavní diagnózu, jelikož souvislost s diagnostikovaným ZN je zřejmá. Tyto výkony mohou v některých případech předcházet datu diagnostiky, například pokud resekce a následná histologie odebrané tkáně upřesňují finální

¹³ Jedná se o všechny novotvary zhoubné, nezhoubné, nejistého nebo neznámého chování, primární i sekundární novotvary.

stanovení diagnózy. Z tohoto důvodu byly uvažovány všechny resekcční výkony provedené po první návštěvě lékaře pro symptomy související s novotvarem¹⁴, nejdříve však 30 dní před stanovením diagnózy. Výkony **radioterapie** byly uvažovány pouze ve vztahu k diagnózám souvisejícím s novotvarem mozku, jelikož v tomto případě je zacílení ozáření podstatná upřesňující informace. Související diagnózy mohou být vykázány na pozici hlavní diagnózy pro radioterapeutický výkon nebo na pozici diagnózy vedlejší v kombinaci s hlavní diagnózou Z510 Radioterapeutická série. **Chemoterapie** byla hodnocena bez ohledu na indikaci, protože se jedná o systematickou léčbu. Léčebné modalita radioterapie a chemoterapie byly identifikovány jak z hospitalizačních dokladů, tak z dokladů ambulantní péče registru NRHZS.

¹⁴ Datum první návštěvy lékaře je sledovaný údaj v NOR, který odpovídá prvnímu kontaktu pacienta s lékařem, kterého nemocný vyhledá pro příznaky následně zjištěného nádorového onemocnění (URL 6).

Tabulka 9: Léčebné modalilty definované na základě kódů ze Seznamu zdravotních výkonů s bodovými hodnotami (URL 7) a klasifikace léčiv ATC s vazbou na MKN-10 kódy a datum provedení

RESEKČNÍ VÝKON		
výkony:	56173	neurinom akustiku, neurinom trigeminu, expanze na bázi lební, středočárových struktur, nitrokomorové expanze a obtížně přístupná aneurysmata a avm
	56177	kraniotomie a resekce, případně lobektomie pro tumor či metastázu nebo operace intrakraniálního aneurysmatu nebo operace píštěle karotidokavernosní intrakraniálně nebo hemisferektomie nebo exstirpace korové jizvy nebo lobektomie pro epilepsii nebo rekonstrukční operace pro encefalokélu či dekomprese zadní jámy
	56178	prodloužení výkonu kraniotomie a resekce, případně lobektomie pro tumor či metastázu
a zároveň datum provedení výkonu \geq max(datum 1. návštěvy lékaře pro symptomy; datum diagnostiky - 30)		
RADIOTERAPIE		
výkony:	43111	rtg terapie 10-300 kv (1 pole)
	43213	radioterapie co 60 s použitím fixačních pomůcek, bloků, kompenzátorů apod. (1 pole)
	43215	radioterapie co 60 (1 pole)
	43311	radioterapie lineárním urychlovačem (1 pole)
	43315	radioterapie lineárním urychlovačem s použitím fixačních pomůcek, bloků, kompenzátorů apod. (1 pole)
	43611	radioterapie cs 137 (1 pole)
	43613	stereotaktické ozáření hlavy a mozku lineárním urychlovačem
	43633	radioterapie pomocí urychlovače částic s použitím techniky imrt (1 pole)
	43637	stereotaktická radioterapie lineárním urychlovačem
	43639	stereotaktická radiochirurgie lineárním urychlovačem
	43641	radioterapie řízená obrazem (igrt) s trojrozměrným zobrazením
	43652	protonové ozáření mimo kraniospinální osu
	43653	protonové ozáření v kraniospinální ose
	43697	(vzp) radiochirurgie s řízením obrazem v reálném čase
	56501	(vzp) radiochirurgická léčba gama nožem
	91945	(drg) radiochirurgická léčba
a zároveň na pozici hlavní diagnózy nebo vedlejší diagnózy v případě hlavní diagnózy Z510 (radioterapeutická série)		
MKN-10 kódy:	C70–C72	zhoubný novotvar mozkomíšních plen, mozku, míchy, mozkových nervů a jiných částí CNS
	C793	sekundární zhoubný novotvar mozku a mozkových plen
	D32–D33	nezhoubný novotvar mozkomíšních plen, mozku a jiných částí CNS
	D42–D43	novotvar nejistého nebo neznámého chování mozkomíšních plen, mozku a jiných částí CNS
a zároveň datum provedení výkonu \geq datum diagnostiky		
CHEMOTERAPIE		
výkony:	42510	náročná aplikace režimů léčby cytostatiky (1 den, nezahrnuje přípravu léčiv)
	42520	aplikace protinádorové terapie
nebo		
ATC:	L01	cytostatika
a zároveň s provedeným výkonem nebo podaným léčivem datum provedení výkonu (resp. podání léčiva) \geq datum diagnostiky		

11.2.2 Hodnocené parametry a jejich kategorizace

Data z NOR představují zdroj informací o klinické podstatě nádorového onemocnění. Tento registr nám pro následnou analýzu umožňuje určit tyto údaje:

- datum první návštěvy lékaře pro příznaky onemocnění,
- datum stanovení diagnózy,
- věk pacienta při stanovení diagnózy,
- histologii, grading a lokalizaci nádoru,
- datum a příčinu úmrtí (zprostředkovaně přes LPZ).

V této podkapitole budou uvedeny a argumentovány vytvořené kategorizace některých z těchto parametrů.

U novotvarů mozku je z hlediska zdravotní péče podstatné rozlišení dětských a dospělých pacientů. Novotvary dětského věku vyžadují jiný způsob léčby z důvodu probíhajícího intenzivního vývoje orgánů a tkání. Zároveň tito pacienti většinou netrpí přidruženými chorobami, které jsou naopak typické pro seniory. Klasifikace **věku** je tudíž následující:

- méně než 18 let,
- 18 až 64 let,
- 65 a více let.

Nejdůležitější informací z hlediska prognózy a zvoleného léčebného postupu je stupeň histopatologické diferenciaci. Na podkladě literatury byly novotvary klasifikovány dle **histologie** a **gradingu** do těchto pěti základních skupin (Lakomý a kol., 2018):

- astrocytické HG novotvary,
- jiné HG novotvary,
- LG novotvary,
- neklasifikované novotvary,
- novotvary s neznámou histologií.

V dalším textu budeme toto dělení považovat za základní klasifikaci novotvarů a jednotlivé skupiny označovat jako typy novotvarů, resp. nádorů.

To, jaké životní funkce mohou být nádorem ohroženy, podmiňuje jeho **lokalizace**, kterou můžeme rozdělit následovně:

- infratentoriální: mozeček (C716) a mozkový kmen (C717),
- supratentoriální: ostatní specifikované lokalizace mozku C710–C715,
- jiná a NS: léze přesahující mozek (C718), nespecifikované lokalizace mozku (C719) a mozkové nervy (C722–C725).

Pro analýzu přežití pacientů s nádorovým onemocněním je standardním postupem rozlišení **příčiny úmrtí**. V našem případě se jedná o:

- úmrtí z příčiny novotvaru mozku (specifické úmrtí),
- úmrtí z jiné příčiny.

Do první kategorie jsou zařazena všechna úmrtí pro diagnózu novotvaru CNS a diagnózy identifikované jako související (např. edém mozku nebo intracerebrální krvácení).

Specifickou skupinu tvoří osoby s posmrtně stanovenou diagnózou. Pro tyto případy přirozeně není známo datum první návštěvy lékaře pro příznaky onemocnění a datum diagnostiky je shodné s datem úmrtí.

11.2.3 Popisná statistika datového souboru

Tabulka 10 poskytuje základní popisnou statistiku analyzovaného souboru. V datovém souboru je vyšší zastoupení mužů (54,5 %). Děťší pacienti představují přes 4 % všech pacientů. Více než polovinu souboru zastupují pacienti ve věku 18 až 64 let. Celkově přitom věk činí v průměru 58,6 let a v mediánu 62 let. Nejčastěji diagnostikovaným je astrocytický HG novotvar (49,6 %). Četné jsou také novotvary bez známé histologie (23,7 %). Z hlediska lokalizace převládá postižení supratentoriální oblasti mozku (70,8 %). Novotvar mozkových nervů byl diagnostikován pouze u 11 pacientů. Přibližně u 60 % pacientů byl provedený resekční výkon, radioterapie s 56,4 % je pak druhou nejčastější léčebnou modalitou. U 121 osob došlo ke stanovení diagnózy posmrtně (na základě pitvy nebo z formuláře LPZ).

Tabulka 10: Základní popisná statistika datového souboru pacientů se ZN mozku (N = 4 630)

Charakteristika	Absolutní četnost	Relativní četnost
pohlaví	muži	2 523
	ženy	2 107
věk při diagnostice	méně než 18 let	198
	18 až 64 let	2 403
	65 a více let	2 029
klasifikace nádoru	astrocytický HG	2 295
	jiný HG	279
	LG	652
	neklasifikované	305
	neznámé	1 099
lokalizace nádoru	supratentoriální	3 279
	infratentoriální	276
	NS a jiná *	1 075
pacienti s resekčním výkonem	2 773	59,9 %
pacienti s radioterapií	2 610	56,4 %
pacienti s chemoterapií	1 760	38,0 %
pacienti s posmrtně stanovenou diagnózou	121	2,6 %

* Z toho u 11 pacientů se jedná o ZN mozkových nervů.

11.3 METODIKA STATISTICKÉHO HODNOCENÍ

Nejdříve byly vybrány stavy definující průběh léčby a z dat byly identifikovány nejčastější trajektorie pacientů, na základě kterých bylo sestaveno schéma vícestavového modelu. Vytvořená typologie byla popsána pomocí základních charakteristik. Následně byly regresní analýzou určeny faktory spojené s vybranými přechody sestrojeného vícestavového modelu.

Pro vícerozměrnou regresní analýzu byl využit vícestavový přístup modelování intenzit přechodů pomocí **Coxova modelu**. Předpoklad proporcionality byl testován pomocí Schoenfeldových reziduí. V případě jeho nesplnění byl využit **Coxův model stratifikovaný** dle proměnné odchylovající se od tohoto předpokladu. Vizualizace výsledků vychází zejména z Nelsonova-Aalenova odhadu kumulativních intenzit přechodu. Celkové přežití bylo znázorněno Kaplanovým-Meierovým odhadem.

Specifické přežití bylo hodnoceno pomocí **Fineova-Grayova modelu** a vizualizováno na základě odhadu kumulativních incidenčních funkcí. Předpoklad proporcionality byl testován pomocí kumulativních sum reziduí. Při jeho nesplnění byl využit **Fineův-Grayův model stratifikovaný** dle proměnné odchylovající se od tohoto předpokladu.

V tabulkách regresních analýz jsou reportovány HR, odpovídající IS spolu s p-hodnotami. Červeně jsou vyznačeny výsledky, které jsou statisticky významné na hladině významnosti 5 %.

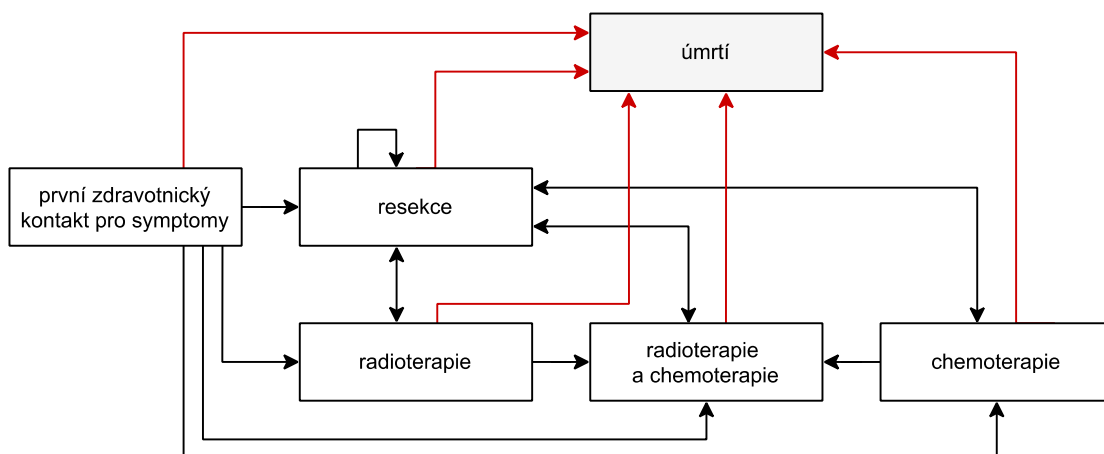
Markovská vlastnost byla posuzována zahrnutím dob setrvání v předchozích stavech jako vysvětlujících proměnných regresních modelů. Pokud nebylo cílem dílčí analýzy zjistit tento efekt, nejsou k němu uvedeny odpovídající hodnoty HR, IS a p-hodnota, jelikož u žádného ze sledovaných přechodů nedošlo k významnému odchýlení od tohoto předpokladu.

Kromě základního popisu trajektorií pacientů do analýzy nevstupují pacienti s posmrtně stanovenou diagnózou.

11.4 VYBRANÉ VÝSLEDKY

Pacient bývá po návštěvě u lékaře (nejčastěji neurologa), případně po jiném kontaktu se zdravotním systémem, při kterém vznikne podezření na nádorové onemocnění, odeslán na vyšetření vedoucí ke stanovení diagnózy. Jedná se o zobrazovací metody CT, MR nebo bioptický odběr tkáně k histologickému posouzení. Na základě vyšetření může být zvolen přístup chemoterapie, radioterapie, resekčního výkonu nebo je nádor pouze pravidelně sledován. V mnoha případech po resekčním výkonu pacient podstupuje adjuvantní terapii. Vzácné nejsou ani opakované resekční výkony.

Schéma vícestavového modelu, ze kterého vychází vybrané výsledky v následujících podkapitolách, je znázorněno na obrázku 9. Pro větší přehlednost není ve schématu rozlišena příčina úmrtí. Jednotlivá specifická vyšetření nebyla uvažována při hodnocení trajektorií, jelikož jsou běžnou součástí léčby.



Obrázek 9: Schéma vícestavového modelu léčby pacientů se ZN mozku

11.4.1 Identifikace a popis léčebných typologií

Tabulka 11 znázorňuje nejčastější typologie pacientů z hlediska provedené léčby spolu se základní popisnou statistikou takto vytvořených skupin. Relativní četnosti sledovaných parametrů jsou vztaženy k počtu pacientů v konkrétní skupině, zatímco procenta prvního sloupce k celkovému počtu pacientů (N = 4 630). Graficky je znázorněna relativní četnost úmrtí a zastoupení jednotlivých typů novotvaru s pořadím barev odpovídajícím pořadí popisů.

23,4 % pacientů tvoří skupinu bez žádné z definovaných léčebných modalit, u kterých diagnóza nebyla stanovena posmrtně. Jedná se zejména o starší pacienty s histologicky neznámými novotvary a časným úmrtím (medián přežití od stanovení diagnózy 1,3 měsíce).

Velká část pacientů podstoupila resekční výkon, přičemž u některých bylo nutné po určité době resekci opakovat. Léčba chirurgická je nejčastěji následována radioterapií spolu s chemoterapií.¹⁵ Zejména je tomu tak u pacientů s HG novotvary. Nejnižší věk je typický pro pacienty s jedním či vícečetným resekčním výkonem v kombinaci s adjuvantní chemoterapií. Nižší věk pacientů může souviset i s vyšší hodnotou mediánu přežití v těchto skupinách.

Pacienti s opakovaným resekčním výkonem mají celkově lepší prognózu. Je však nutné se zamyslet nad příčinou a důsledkem. Stejně jako vícečetná resekce může prodlužovat život pacienta, tak i delší život pacienta může podmiňovat vyšší riziko výskytu lokálních recidiv a nutnosti opětovného chirurgického zásahu. Nejnižší podíl úmrtí a zároveň nejvyšší hodnotu mediánu přežití má skupina pacientů s vícečetným resekčním výkonem bez léčby chemoterapií nebo radioterapií. Tato skupina má také nejvyšší zastoupení LG novotvarů, což má pravděpodobně souvislost s lepší prognózou.

¹⁵ Na rozdíl od pooperační není předoperační léčba v podobě chemoterapie nebo radioterapie pro pacienty se ZN mozku obvyklá. V datovém souboru je pouze u 38 pacientů, proto nebyla zohledněna při vytváření typologií pacientů. Je však dále hodnocena jako první léčebná modalita (viz podkapitola 11.4.3).

Pacienti se samostatnou léčbou radioterapeutickým zářením jsou spíše vyššího věku (medián 68 let). U těchto pacientů je diagnostikovaný nejčastěji astrocytický HG novotvar nebo je histologie neznámá.

Samostatná chemoterapie se vyskytuje pouze u 40 pacientů, přičemž se často jedná o osoby s histologicky neznámým nebo neklasifikovaným nádorem. Tyto nádory navíc spolu s astrocytickými HG novotvary také převažují v případě posmrtně stanovené diagnózy.

Tabulka 11: Popis typologií trajektorií pacientů se ZN mozku (pro věk uveden průměr a medián, pro kategoriální proměnné absolutní a relativní četnost)

Počet (%)	Typologie (N = 4 630)	Nádorově specifické úmrtí	Úmrtí	Medián přežití a jeho 95% IS [měsíce od diagnostiky]	Pohlaví (muži)	Věk při diagnostice [roky]	Klasifikace nádoru				
							astro HG	jiné HG	LG	neklasifik.	neznámé
468 10,1 %	vícenásobná resekce s RT + CHT	317 67,7 %	349 74,6 %	28,5 (25,1–31,9)	285 60,9 %	47,3 51,0	308 65,8 %	44 9,4 %	99 21,2 %	13 2,8 %	4 0,9 %
81 1,7 %	vícenásobná resekce s RT	51 63,0 %	58 71,6 %	20,8 (5,7–36,0)	45 55,6 %	53,4 56,0	39 48,1 %	11 13,6 %	22 27,2 %	9 11,1 %	0 0,0 %
29 0,6 %	vícenásobná resekce s CHT	13 44,8 %	16 55,2 %	82,8 (42,7–122,8)	18 62,1 %	30,7 35,0	13 44,8 %	3 10,3 %	8 27,6 %	5 17,2 %	0 0,0 %
83 1,8 %	vícenásobná resekce bez RT/CHT	30 36,1 %	36 43,4 %	> 106,9 -	55 66,3 %	43,7 42,0	23 27,7 %	3 3,6 %	43 51,8 %	10 12,0 %	4 4,8 %
913 19,7 %	resekce s následnou RT + CHT	646 70,8 %	737 80,7 %	15,8 (14,8–16,8)	555 60,8 %	51,9 56,0	690 75,6 %	92 10,1 %	89 9,7 %	34 3,7 %	8 0,9 %
511 11,0 %	resekce s následnou RT	360 70,5 %	434 84,9 %	6,3 (5,7–6,8)	251 49,1 %	61,0 65,0	347 67,9 %	35 6,8 %	82 16,0 %	38 7,4 %	9 1,8 %
73 1,6 %	resekce s následnou CHT	40 54,8 %	51 69,9 %	22,5 (15,8–29,1)	35 47,9 %	39,9 43,0	31 42,5 %	12 16,4 %	16 21,9 %	11 15,1 %	3 4,1 %
615 13,3 %	resekce bez následné RT/CHT	393 63,9 %	472 76,7 %	3,2 (2,9–3,5)	325 52,8 %	57,1 62,0	343 55,8 %	42 6,8 %	129 21,0 %	76 12,4 %	25 4,1 %
212 4,6 %	radioterapie a chemoterapie	164 77,4 %	181 85,4 %	12,1 (9,7–14,5)	142 67,0 %	50,2 55,0	109 51,4 %	5 2,4 %	40 18,9 %	10 4,7 %	48 22,6 %
402 8,7 %	radioterapie	313 77,9 %	374 93,0 %	4,2 (3,8–4,6)	202 50,2 %	66,1 68,0	152 37,8 %	8 2,0 %	50 12,4 %	27 6,7 %	165 41,0 %
40 0,9 %	chemoterapie	15 37,5 %	31 77,5 %	7,6 (0,1–15,1)	22 55,0 %	43,6 51,0	8 20,0 %	3 7,5 %	3 7,5 %	10 25,0 %	16 40,0 %
1 082 23,4 %	bez výše uvedených léčebných modalit	880 81,3 %	1054 97,4 %	1,3 (1,2–1,4)	518 47,9 %	71,2 74,0	193 17,8 %	15 1,4 %	61 5,6 %	36 3,3 %	777 71,8 %
121 2,6 %	posmrtně stanovená diagnóza	121 100,0 %	121 100,0 %	0,0 -	70 57,9 %	64,3 69,0	39 32,2 %	6 5,0 %	10 8,3 %	26 21,5 %	40 33,1 %

11.4.2 Celkové a specifické přežití

Hodnocení celkového a specifického přežití je důležitým počátečním bodem při posuzování trajektorií pacientů, jelikož vyšší riziko úmrtí může vysvětlovat méně četný přechod do následných léčebných sekvencí.

Tabulka 12 podává výsledky regresní analýzy pro celkové a specifické přežití počítané od data diagnostiky. Jako vysvětlující proměnná do modelu vstupoval i indikátor časného resekcčního výkonu, který je stanoven jako resekcční výkon v intervalu ± 30 dnů od diagnostiky (celkem u 2 570 pacientů). Z důvodu neproporcionality v případě klasifikace nádorů byla tato proměnná uvažována jako stratifikační faktor a její efekt je ohodnocený graficky na obrázku 10.

Tabulka 12: Výsledky Coxova modelu pro celkové přežití a Fineova-Grayova modelu pro specifické přežití hodnocené od diagnostiky ZN (N = 4 509)

Charakteristika		Celkové přežití			Specifické přežití		
		HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	1,00	-	-
	žena	1,00	(0,93–1,06)	0,913	1,06	(0,98–1,14)	0,130
věk [roky]	18 až 64	1,00	-	-	1,00	-	-
	méně než 18	0,40	(0,31–0,52)	< 0,001	0,50	(0,39–0,65)	< 0,001
	65 a více	2,24	(2,09–2,41)	< 0,001	1,54	(1,41–1,67)	< 0,001
lokalizace nádoru	supratentoriální	1,00	-	-	1,00	-	-
	infratentoriální	1,02	(0,86–1,21)	0,826	0,88	(0,72–1,06)	0,180
	NS a jiná	1,07	(0,99–1,15)	0,113	1,00	(0,91–1,09)	0,920
časný resekcční výkon		0,61	(0,56–0,66)	< 0,001	0,68	(0,61–0,75)	< 0,001

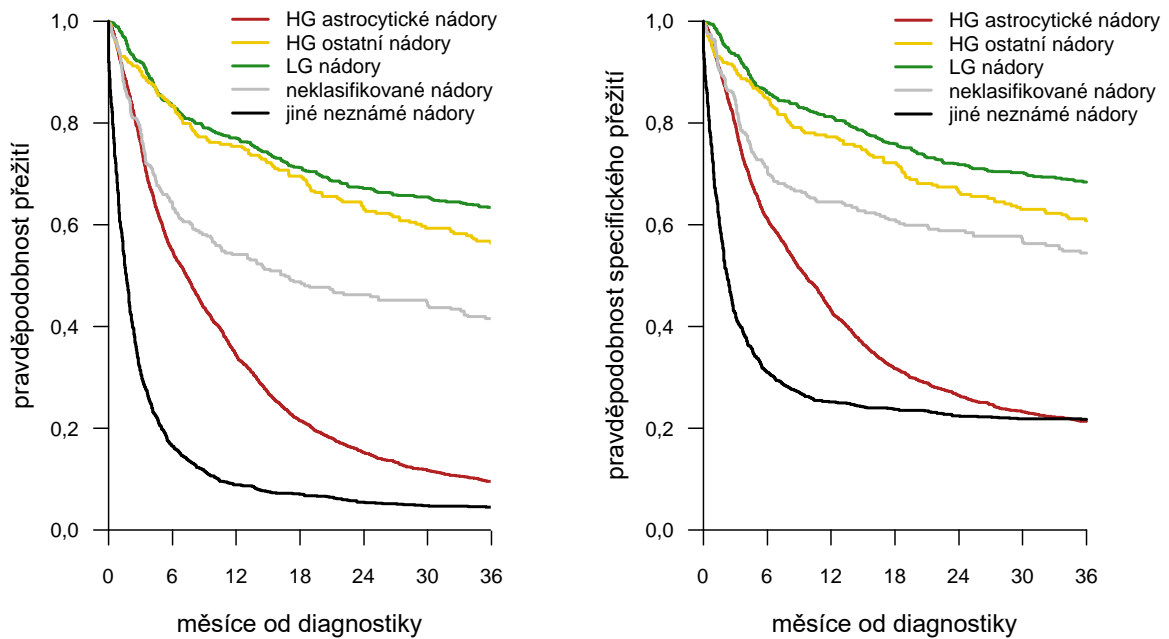
Významným prediktivním faktorem v případě úmrtí hodnoceného celkově i specificky je věk. Relativní riziko úmrtí u pacientů starších 64 let je více než dvakrát vyšší než u pacientů ve věku 18 až 64 let (HR = 2,24, $p < 0,001$). Naopak dětští pacienti mají z hlediska úmrtí významně lepší prognózu se snížením rizika o 60 % (HR = 0,40, $p < 0,001$).¹⁶ Dále bylo zjištěno, že provedení časného resekcčního výkonu je spojeno s téměř 40% snížením rizika úmrtí (HR = 0,61, $p < 0,001$). Efekt věku a časné resekcce je menší pro specifické přežití, ale i přesto je velice významný.

Z grafů na obrázku 10 je navíc zřejmé, že velmi vypovídají z hlediska přežití je klasifikace nádoru. Zatímco u pacientů s LG nádory a HG nádory mimo astrocytické neklesají křivky

¹⁶ Bližší rozbor přežití hodnoceného samostatně pro pacienty s HG nádory a samostatně pro pacienty s LG nádory navíc ukázal, že efekt věku je výraznější v případě LG nádorů.

přežití do tří let od diagnostiky pod hodnotu 0,5, u astrocytických HG nádorů a zejména pak u histologicky neznámých nádorů pozorujeme její časný strmý pokles.¹⁷

Tabulka 13 tyto velké rozdíly dokládá mediány a pravděpodobnostmi tříletého celkového přežití. Zatímco u nádorů s neznámou histologií je medián přežití 1,7 měsíce a tři let od diagnostiky se dožívá 4,5 % pacientů, u LG nádorů je prognóza podstatně lepší (medián přežití 78,3 měsíce, tříleté přežití 63,4 % pacientů). Tabulka 13 dále ukazuje rozdíly v přežití dle věku. V případě dětských pacientů není mediánu přežití za dobu sledování dosaženo a tři roky od diagnostiky přežívá 71,1 % osob.



Obrázek 10: Kaplanův-Meierův odhad pravděpodobnosti přežití a odhad specifického přežití založený na kumulativních incidencích v závislosti na klasifikaci nádoru

¹⁷ Rozdíly v grafech jsou způsobeny nejenom tím, že specifická úmrtí představují podmnožinu všech úmrtí, ale zejména zvoleným přístupem kumulativních incidencí.

Tabulka 13: Mediány a pravděpodobnosti tříletého celkového přežití od diagnostiky dle klasifikace nádoru, věku a celkově

Charakteristika	N	Počet úmrtí (% z N)	Medián přežití (95% IS) [měsíce]	3leté přežití (95% IS) [%]	
klasifikace nádoru	astrocytický HG	2 256	2 131 (94,5 %)	7,3 (6,8–7,9)	9,5 (8,4–10,8)
	jiný HG	273	150 (54,9 %)	53,6 (38,1–84,2)	56,4 (50,8–62,6)
	LG	642	310 (48,3 %)	78,3 (64,7–90,9)	63,4 (59,8–67,2)
	neklasifikované	279	180 (64,5 %)	16,6 (10,6–30,1)	41,6 (36,2–47,8)
	neznámé	1 059	1 022 (96,5 %)	1,7 (1,5–1,9)	4,5 (3,4–6,0)
věk [roky]	méně než 18	190	66 (34,7 %)	> 106,9	71,1 (64,9–77,8)
	18 až 64	2 367	1 811 (76,5 %)	14,7 (13,9–15,6)	31,0 (29,2–32,9)
	65 a více	1 952	1 916 (98,2 %)	2,9 (2,8–3,1)	3,6 (2,9–4,6)
celkem	4 509	3 793 (84,1 %)	6,7 (6,2–7,3)	31,0 (29,2–32,9)	

11.4.3 Doba do zahájení léčby

Doba do zahájení léčby je důležitým ukazatelem dostupnosti péče. V této podkapitole se zaměříme na dobu od první návštěvy lékaře do první z modalit: **resekční výkon** (u 2 735 osob), **chemoterapie** (u 170 osob), **radioterapie** (u 522 osob).¹⁸

Tabulka 14 poskytuje popisnou statistiku doby od prvního zdravotního kontaktu do zahájení léčby dle klasifikace nádoru, věku a celkově. Velký časový interval je pozorován u neznámých nádorů (medián 33 dní), u kterých je léčba zahájena pouze u 282 z 1 059 osob. V mediánu nejdříve je zahájena léčba u dětských pacientů (medián 12 dnů).

Graf na obrázku 11 znázorňuje odhad kumulativní pravděpodobnosti zahájení konkrétního typu léčby v kontextu rizika úmrtí. Je patrné, že k provedení resekčního výkonu dochází brzy, často do jednoho měsíce od prvního kontaktu. Pro ostatní léčebné modalitativy jsou pravděpodobnosti přechodu nižší, méně strmé a narůstají až s určitým zpožděním po prvním kontaktu.

Tabulka 15 poskytuje výsledky regresní analýzy jednotlivých přechodů. Jako důležitý prognostický faktor spojený s dobou do zahájení léčby byl prokázán typ nádoru. Astrocytické nádory vysokého stupně malignity jsou spojené s časnějším nasazením každé ze sledovaných léčebných modalit. V případě neznámých a neklasifikovaných novotvarů je zásadní léčebnou modalitou chemoterapie. Pacienti s nádorem neznámé histologie jsou v porovnání s osobami s LG nádorem výrazně méně často operováni (HR = 0,07, $p < 0,001$).

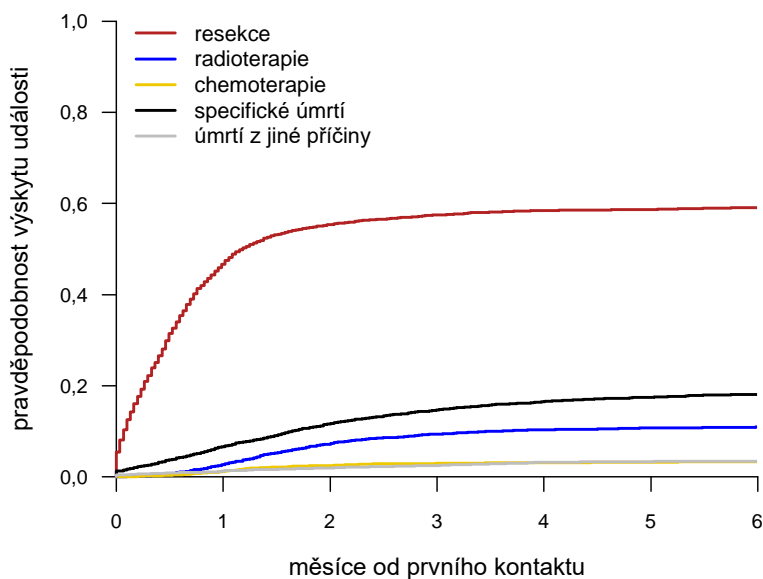
Významné rozdíly byly zjištěny i mezi věkovými skupinami. U dětských pacientů je častěji indikován časný resekční výkon (HR = 1,39, $p = 0,001$) a chemoterapie (H = 3,71, $p < 0,001$), zatímco indikace radioterapie je u nich významně méně častá (HR = 0,41,

¹⁸ U 17 z 522 pacientů s radioterapií došlo v jeden den k zahájení léčby chemoterapií i radioterapií. V těchto případech byl hodnocený interval vztažen na výskyt radioterapie, jelikož chemoterapie má častěji doplňkovou roli.

$p = 0,037$). U pacientů ve věku 65 a více let byl naopak prokázán nižší výskyt resekce ($HR = 0,74$, $p < 0,001$) a léčby cytostatiky ($HR = 0,27$, $p < 0,001$). Méně četné podání chemoterapie jako první léčebné modalitě pozorujeme i u žen ($HR = 0,69$, $p = 0,024$).

Tabulka 14: Základní popisná statistika doby od prvního zdravotnického kontaktu do zahájení léčby dle klasifikace nádoru, věku a celkově

Charakteristika	N	Počet osob s léčbou (% z N)	Dny do zahájení léčby		
			průměr	medián (5%; 95% percentil)	
klasifikace nádoru	astrocytický HG	2 256	2 063 (91,4 %)	33	17 (0; 92)
	jiný HG	273	258 (94,5 %)	54	14 (0; 120)
	LG	642	581 (90,5 %)	101	23 (0; 510)
	neklasifikované	279	243 (87,1 %)	70	19 (0; 199)
	neznámé	1 059	282 (26,6 %)	58	33 (5; 170)
věk [roky]	méně než 18	190	178 (93,7 %)	45	12 (0; 96)
	18 až 64	2 367	2 107 (89,0 %)	59	19 (0; 168)
	65 a více	1 952	1 142 (58,5 %)	37	21 (0; 97)
celkem	4 509	3 427 (76,0 %)	51	19 (0; 134)	



Obrázek 11: Odhad pravděpodobnosti přechodu založený na kumulativních incidencích pro dobu do zahájení léčby v kontextu rizika úmrtí

Tabulka 15: Výsledky Coxova modelu pro dobu od prvního zdravotnického kontaktu do první z léčebných modalit (N = 4 509)

Charakteristika		Resekce (N = 2 735)			Radioterapie (N = 522)			Chemoterapie (N = 170)		
		HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	žena	1,00	(0,92–1,08)	0,948	0,96	(0,81–1,14)	0,650	0,69	(0,51–0,95)	0,024
věk [roky]	18 až 64	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	méně než 18	1,39	(1,15–1,69)	0,001	0,41	(0,18–0,95)	0,037	3,71	(2,25–6,12)	< 0,001
	65 a více	0,74	(0,68–0,81)	< 0,001	1,11	(0,92–1,34)	0,294	0,27	(0,18–0,41)	< 0,001
klasifikace nádoru	LG	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	astrocytický HG	1,55	(1,40–1,73)	< 0,001	1,48	(1,13–1,93)	0,004	2,47	(1,51–4,04)	< 0,001
	jiný HG	1,62	(1,38–1,91)	< 0,001	0,66	(0,36–1,22)	0,187	1,32	(0,56–3,11)	0,527
	neklasifikované	1,05	(0,89–1,25)	0,547	1,12	(0,74–1,70)	0,591	3,09	(1,73–5,53)	< 0,001
	neznámé	0,07	(0,06–0,10)	< 0,001	1,19	(0,90–1,59)	0,226	2,69	(1,59–4,55)	< 0,001
lokalizace nádoru	supratentoriální	1,00	-	-	1,00	-	-	1,00	-	-
	infratentoriální	1,05	(0,87–1,26)	0,614	1,23	(0,83–1,84)	0,304	1,03	(0,59–1,80)	0,924
	NS a jiná	0,82	(0,74–0,91)	< 0,001	1,04	(0,85–1,26)	0,723	1,01	(0,70–1,45)	0,953

11.4.4 Doba do zahájení pooperační terapie po prvním resekcčním výkonu

Po resekcčním výkonu často následuje adjuvantní terapie. V jejím načasování však doposud nepanuje obecná shoda. Vždy je nutné zohlednit zejména stupeň histopatologické diferenciacie nádoru a celkový zdravotní stav pacienta.

V této podkapitole se zaměříme na modelování doby do chemoterapie a radioterapie po prvním resekcčním výkonu. Pacienti, u kterých došlo v jeden den k zahájení jak chemoterapie, tak i radioterapie, byli hodnoceni samostatně, jelikož z dat nedokážeme určit, která léčebná modalita byla provedena dříve. Navíc jejich počet (176 pacientů) je nezanedbatelný.

Tabulka 16 poskytuje popisnou statistiku doby od prvního resekcčního výkonu do zahájení pooperační terapie dle klasifikace nádoru, věku a celkově. Velký časový interval je pozorován u LG nádorů (medián 58 dní). U dětských pacientů je v porovnání se staršími osobami zahájena léčba nejdříve (medián 28 dní).

Tabulka 17 podává výsledky regresních analýz. Z důvodu neproporcionality v případě dětských pacientů byla věková kategorizace uvažována jako stratifikační faktor a její efekt je ohodnocený pouze graficky na obrázku 12.

Tabulka 16: Základní popisná statistika doby od prvního resekcčního výkonu do zahájení pooperační terapie dle klasifikace nádoru, věku a celkově

Charakteristika	N	Počet osob s pooperační terapií (% z N)	Dny do pooperační terapie		
			průměr	medián (5%; 95% percentil)	
klasifikace nádoru	astrocytický HG	1 794	1 336 (74,5 %)	46	40 (19; 77)
	jiný HG	242	175 (72,3 %)	61	44 (18; 127)
	LG	488	226 (46,3 %)	233	58 (25; 1 291)
	neklasifikované	196	94 (48,0 %)	141	47 (12; 1 031)
	neznámé	53	20 (37,7 %)	76	24 (9; 518)
věk [roky]	méně než 18	153	87 (56,9 %)	33	28 (10; 50)
	18 až 64	1 776	1 237 (69,7 %)	85	43 (19; 207)
	65 a více	844	527 (62,4 %)	59	42 (21; 90)
celkem	2 773	1 851 (66,8 %)	75	42 (19; 138)	

Tabulka 17: Výsledky Coxova modelu pro dobu od prvního resekcího výkonu do pooperační terapie (N = 2 773)

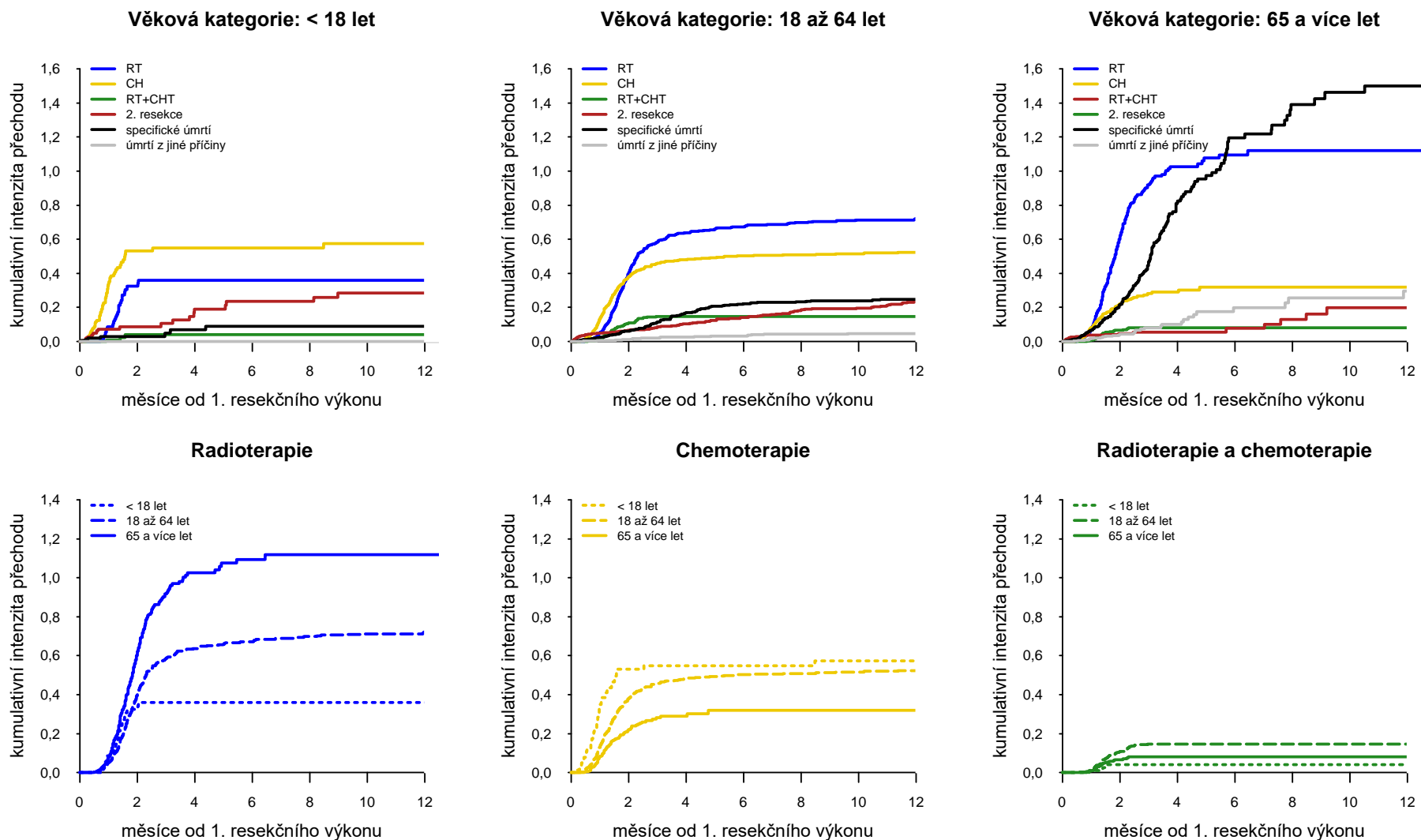
Charakteristika		Doba do adjuvantní terapie celkově			Doba do radioterapie		
		HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	1,00	-	-
	žena	0,96	(0,87–1,05)	0,353	1,01	(0,89–1,15)	0,854
klasifikace nádoru	LG	1,00	-	-	1,00	-	-
	astrocytický HG	4,46	(3,83–5,20)	< 0,001	2,91	(2,40–3,54)	< 0,001
	jiný HG	2,65	(2,15–3,25)	< 0,001	2,38	(1,84–3,09)	< 0,001
	neklasifikované	1,35	(1,06–1,73)	0,016	1,13	(0,83–1,55)	0,438
	neznámé	1,72	(1,09–2,72)	0,021	1,55	(0,88–2,73)	0,133
lokalizace nádoru	supratentoriální	1,00	-	-	1,00	-	-
	infratentoriální	0,89	(0,70–1,13)	0,350	0,95	(0,69–1,31)	0,764
	NS a jiná	0,91	(0,80–1,03)	0,143	0,95	(0,80–1,13)	0,544
Charakteristika		Doba do chemoterapie			Doba do RT + CHT		
		HR	95% IS	p-hodnota	HR	95% IS	p-hodnota
pohlaví	muž	1,00	-	-	1,00	-	-
	žena	0,91	(0,79–1,06)	0,231	0,85	(0,63–1,16)	0,313
klasifikace nádoru	LG	1,00	-	-	1,00	-	-
	astrocytický HG	7,73	(5,80–10,31)	< 0,001	8,29	(4,51–15,23)	< 0,001
	jiný HG	2,94	(2,02–4,29)	< 0,001	4,80	(2,22–10,36)	< 0,001
	neklasifikované	1,77	(1,15–2,72)	0,010	1,81	(0,67–4,87)	0,241
	neznámé*	2,35	(1,07–5,15)	0,033	x	x	x
lokalizace nádoru	supratentoriální	1,00	-	-	1,00	-	-
	infratentoriální	0,85	(0,59–1,24)	0,407	0,58	(0,20–1,68)	0,317
	NS a jiná	0,81	(0,66–1,00)	0,055	1,10	(0,75–1,61)	0,636

* HR u doby do RT + CHT neodhadnuto z důvodu nízkého počtu pacientů.

Regresní analýza potvrdila zejména významný vliv typu nádoru na načasování terapie po výkonu resekce. V porovnání s ostatními mají pacienti s LG nádory významně méně časté a pozdější podání adjuvantní terapie. Při bližším pohledu vidíme, že tento efekt je nejvíce patrný v případě chemoterapie a kombinované terapie. Pacienti s astrocytickými HG nádory mají v porovnání s osobami s LG nádory výrazně častěji zahájení pooperační chemoterapii a radioterapii v jeden den (HR = 8,29, $p < 0,001$).

Z grafů jsou navíc patrné významné rozdíly napříč věkovými kategoriemi. U seniorů je častěji prováděna radioterapie, naopak u dětských pacientů převládá chemoterapie. Kumulativní intenzita přechodu pro radioterapii a chemoterapii ve stejný den je celkově nízká z důvodu menšího počtu pacientů. Nejvyšších hodnot dosahuje pro věkovou kategorii 18 až 64 let. Celkově dochází k podání chemoterapie i radioterapie s určitým odstupem po výkonu resekce. U dětských pacientů je v případě chemoterapie tento interval však kratší.

Horní grafy na obrázku 12 ukazují, jak se mění zastoupení radioterapie a chemoterapie v závislosti na věku. Dále tyto grafy naznačují, že děti mají častěji provedený opakovaný resekční výkon. Pro vyhodnocení tohoto vztahu a určení jeho významnosti je však nutné provést náležitou analýzu. Ta je předmětem podkapitoly 11.4.6.



Obrázek 12: Nelsonův-Aalenův odhad kumulativních intenzit přechodu pro léčbu po prvním výkonu resekce dle věku a konkrétní léčebné modality

11.4.5 Vliv doby do pooperační terapie na celkové a specifické přežití

Jak bylo ukázáno v předchozí podkapitole, doba do adjuvantní terapie je závislá zejména na charakteru nádorového onemocnění.

Z literatury vychází, že by v případě HG gliomů doba do pooperační léčby v podobě chemoterapie nebo radioterapie neměla bezdůvodně přesáhnout šest až sedm týdnů od resekcí výkonu (Lakomý a kol., 2018). Šestitýdenní hranice je navíc v mnohých studiích používána při hodnocení bezpečnosti pozdější adjuvantní radioterapie glioblastomů, které představují většinu HG novotvarů (Graus a kol., 2013; Loureiro a kol., 2014; Valduvico a kol., 2013). U LG nádorů je situace poněkud komplikovanější. Vztah indikace a načasování adjuvantní terapie k celkovému přežití a progresi onemocnění je mezi jednotlivými studii nejednoznačný.

V této podkapitole bude hodnocena souvislost mezi dobou do adjuvantní terapie po prvním resekcí výkonu a celkovým a specifickým přežitím. Analýza bude provedena zvlášť pro HG nádory s hodnoceným časovým intervalem mezi resekcí a adjuvantní terapií šesti týdnů a zvlášť pro LG novotvary s osmitýdenní hranicí. Tato hranice byla zvolena pro vyvážený počet subjektů ve skupinách. Do analýzy nebyly zahrnuty osoby s neznámými a neklasifikovanými novotvary. Tabulka 18 předkládá absolutní a relativní četnosti zastoupení srovnávaných skupin.

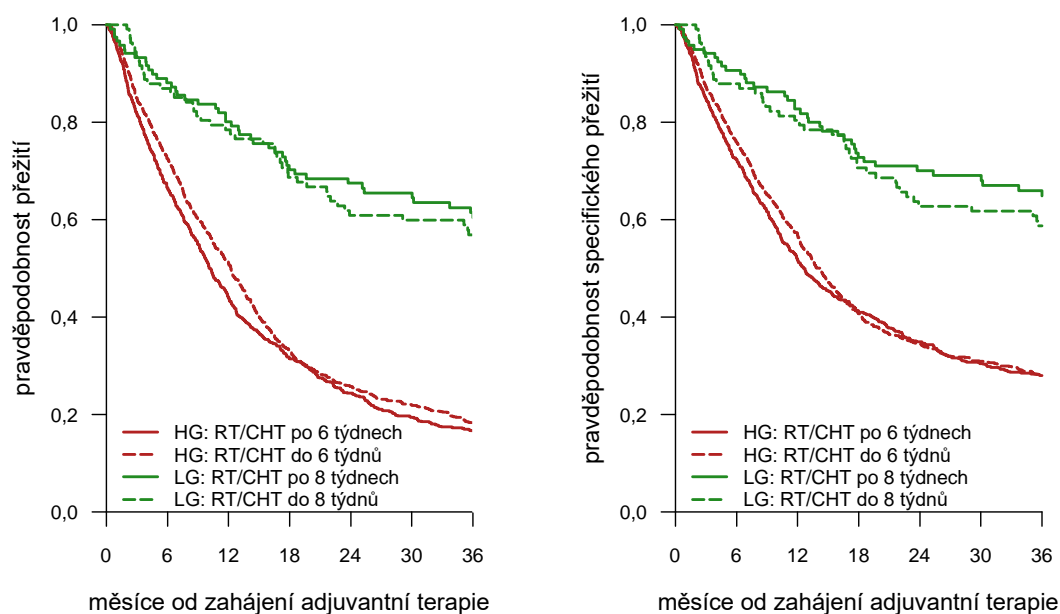
Tabulka 18: Absolutní a relativní četnosti zastoupení srovnávaných skupin dle doby od prvního resekcí výkonu do adjuvantní terapie

HG nádory (N = 1 511)		LG nádory (N = 226)	
≤ 6 týdnů	> 6 týdnů	≤ 8 týdnů	> 8 týdnů
840 (55,6 %)	671 (44,4 %)	107 (47,3 %)	119 (52,7 %)

Výsledky odpovídajících regresních analýz zobrazené v tabulce 19 jsou adjustovány na vliv pohlaví, věku a v případě první hodnocené skupiny navíc na histologii nádoru (astrocytické HG nádory vs. jiné HG nádory).

Tabulka 19: Výsledky Coxova modelu pro celkové přežití a Fineova-Grayova modelu pro specifické přežití hodnocené od zahájení pooperační terapie s adjustací na věk, pohlaví a histologii (N_{HG} = 1 511, N_{LG} = 226)

Grading nádoru (riziková skupina)	Hodnocený ukazatel	HR	95% IS	p-hodnota
HG nádory (RT/CHT po 6 týdnech od resekcce)	celkové přežití	1,10	(0,99–1,23)	0,081
	nádorově specifické přežití	1,02	(0,90–1,15)	0,800
LG nádory (RT/CHT po 8 týdnech od resekcce)	celkové přežití	0,78	(0,54–1,14)	0,203
	nádorově specifické přežití	0,73	(0,48–1,09)	0,120



Obrázek 13: Kaplanův-Meierův odhad pravděpodobnosti přežití a odhad specifického přežití založený na kumulativních incidencích v závislosti na době do adjuvantní terapie

Z grafů na obrázku 13 je patrné, že přibližně v prvních 18 měsících je v případě HG novotvarů pravděpodobnost (specifického) přežití pro pacienty s pozdější adjuvantní terapií nižší. Tento vztah zejména u specifického přežití následně zaniká. U LG nádorů naopak převažuje vyšší pravděpodobnost přežití pro pacienty s odloženou adjuvantní terapií.

Regresní analýza však naznačuje, že souvislost mezi dobou do provedení adjuvantní terapie a celkovým i specifickým přežitím není významná. Pouze marginální rizikový efekt pozdější adjuvantní terapie pozorujeme pro celkové přežití u HG nádorů ($HR = 1,10$, $p = 0,081$).

11.4.6 Výskyt opakovaného resekcčního výkonu

Zejména pro HG novotvary je typický progresivní charakter a výskyt lokálních recidiv. Po primární resekci zůstávají v mozku mikroskopické zbytky nádoru, které se postupem času opět rozrůstají a omezují zdravou tkáň. Z tohoto důvodu bývá v mnoha případech přikročeno k opětovnému resekcčnímu výkonu (Lakomý a kol., 2018).

Cílem této podkapitoly je identifikovat faktory, které jsou spojené s výskytem druhého resekcčního výkonu. Za tímto účelem byla využita i informace o provedení adjuvantní terapie po primárním resekcčním výkonu jako časově závislá proměnná.

Tabulka 20 poskytuje popisnou statistiku doby od prvního do druhého resekcčního výkonu dle klasifikace nádoru, věku a celkově. Velký časový interval je pozorován u LG nádorů (medián 18,1 měsíců). U pacientů ve věku 65 a více let je v porovnání s mladšími osobami provedený druhý resekcční výkon nejdříve (medián 4,6 měsíců), ale zároveň mnohem méně často (u 101 z 844 osob, tj. 12,0 %). Výsledky regresní analýzy předkládá tabulka 21.

Tabulka 20: Základní popisná statistika doby od prvního do druhého resekcčního výkonu dle klasifikace nádoru, věku a celkově

Charakteristika	N	Počet osob s 2. resekcčním výkonem (% z N)	Měsíce do 2. resekcčního výkonu		
			průměr	medián (5%; 95% percentil)	
klasifikace nádoru	astrocytický HG	1 794	383 (21,3 %)	10,3	6,7 (0,1; 36,3)
	jiný HG	242	61 (25,2 %)	18,9	10,7 (0,4; 61,9)
	LG	488	172 (35,2 %)	24,8	18,1 (0,2; 72,5)
	neklasifikované	196	37 (18,9 %)	13,0	8,0 (0,1; 53,4)
	neznámé	53	8 (15,1 %)	6,8	3,6 (0,1; 16,7)
věk [roky]	méně než 18	153	53 (34,6 %)	15,3	6,2 (0,2; 57,7)
	18 až 64	1 776	507 (28,5 %)	16,4	9,3 (0,1; 54,8)
	65 a více	844	101 (12,0 %)	7,7	4,6 (0,1; 21,5)
celkem	2 773	661 (23,8 %)	15,0	8,1 (0,1; 53,4)	

Tabulka 21: Výsledky Coxova modelu pro dobu od prvního do druhého resekcčního výkonu se zohledněním časově závislé proměnné RT/CHT po prvním resekcčním výkonu (N = 2 773)

Charakteristika	2. resekcční výkon (N = 661)			
	HR	95% IS	p-hodnota	
pohlaví	muž	1,00	-	-
	žena	0,83	(0,71–0,98)	0,024
věk [roky]	18 až 64	1,00	-	-
	méně než 18	1,33	(0,95–1,87)	0,097
	65 a více	0,75	(0,60–0,94)	0,011
klasifikace nádoru	LG	1,00	-	-
	astrocytický HG	1,87	(1,50–2,34)	< 0,001
	jiný HG	0,93	(0,68–1,28)	0,669
	neklasifikované	0,64	(0,45–0,93)	0,019
lokalizace nádoru	supratentoriální	1,00	-	-
	infratentoriální	0,68	(0,47–1,00)	0,049
	NS a jiná	0,97	(0,78–1,20)	0,781
RT/CHT po 1. resekcčním výkonu	0,62	(0,50–0,76)	< 0,001	

Analýza potvrdila, že ve srovnání s pacienty s LG nádory mají osoby s astrocytickými HG nádory významně časněji indikovaný opakovaný resekcční výkon (HR = 1,87, p < 0,001). Naopak s neklasifikovanými novotvory je stejně jako s infratentoriální lokalizací nádoru spojený nižší výskyt reoperace (HR = 0,64, p = 0,019; HR = 0,68, p = 0,049). Starší pacienti podstupují opakovaný resekcční výkon významně méně často (HR = 0,75, p = 0,011), stejně tak jako i ženy (HR = 0,83, p = 0,024). Navíc bylo zjištěno, že pacienti s adjuvantní terapií po primárním resekcčním výkonu jsou méně často reoperováni (HR = 0,62, p < 0,001).

11.5 DISKUZE

V České republice je ročně diagnostikováno okolo 800 ZN mozku (URL 2). Ačkoliv se nejedná o nejčastější nádorové onemocnění, vysoce maligní nádory mozku bývají nevléčitelné a mají nízký medián přežití. Přes snahu optimalizace zdravotní péče, časových intervalů mezi léčebnými modalitami, dávek a kombinací léčiv či záření dochází v průběhu času pouze k minimálnímu prodloužení přežití (Lakomý a kol., 2018). Z tohoto důvodu je nutné neustále hodnotit výsledky léčebných schémat těchto pacientů a hledat nové přístupy k jejich léčbě.

Na následujících řádcích jsou diskutovány zjištěné poznatky ohledně organizace a výsledků zdravotní péče o pacienty se ZN mozku.

ZN mozku představují různorodou skupinu nádorových onemocnění. Základní dělení, které hraje roli v doporučených postupech léčby a při určování prognózy pacienta, zohledňuje tkáňový původ a stupeň diferenciaci (Lakomý a kol., 2014). I v našem případě se **z hlediska přežití a volby léčebných modalit prokázal významný vliv histologie a gradingu nádoru**. Pacienti s novotvory neznámé histologie mají prognózu nejhorší (obrázek 10). Může se jednat o pokročilé nádory, u kterých se před úmrtím pacienta nestihl zjistit histologický původ. Tyto osoby často nemají ani žádnou provedenou léčbu (tabulka 11). Zejména pozorujeme významně nižší výskyt resekčního výkonu, který může být způsoben velkým nebezpečím poškození zdravé tkáně a vysokým rizikem časného úmrtí. Naopak častější indikace chemoterapie u těchto pacientů může být spojena s paliativní péčí. Velké rozdíly v přežití nalézáme i mezi astrocytickými HG nádory a jinými HG nádory (obrázek 10), což dokazuje významný vliv histologie na prognózu pacienta. Ačkoliv je z hlediska organizace péče histologie a stupeň diferenciaci nádoru nezbytnou informací, pro určení optimální léčebné strategie mají dnes čím dál tím větší váhu molekulární data (Lakomý a kol., 2018).

Dalším významným prediktorem přežití a průběhu léčby je věk pacienta. V samostatném oboru dětské onkologie mají nádory CNS zásadní postavení, jelikož se jedná o nejčastější solidní nádory dětského věku (Adam a kol., 2010). Dětské pacienty se ZN mozku se vyznačují následujícími specifiky:

- Oproti dospělým pacientům je u nich jiné zastoupení histologických typů nádoru, nižší výskyt přidružených onemocnění a lepší celková prognóza (Adam a kol., 2010). Ta byla v našem případě potvrzena nižším rizikem jejich úmrtí (tabulka 12).
- Dalším specifickým dětských onkologických pacientů je agresivnější růst nádoru, který si žádá rychlé nasazení terapie. Resekční výkon u nich představuje nejdůležitější léčebnou modalitu (Adam a kol., 2010). To potvrzuje i zjištěná zvýšená indikace časné resekce jako primární léčebné metody u pacientů mladších 18 let (tabulka 15).
- Ačkoliv je radioterapie běžnou součástí léčby pacientů s HG i LG nádory a je často upřednostňována před chemoterapií, u dětí je situace opačná. Agresivita nádoru a nepřítomnost komorbidit u těchto pacientů podmiňuje jejich lepší odpověď na vyšší dávky chemoterapie (Adam a kol., 2010). Navíc u nejmladších pacientů s LG nádory je z důvodu rizika poškození vyvíjející se mozkové tkáně snaha radioterapii zcela vynechat nebo alespoň oddálit do vyššího věku (Kortmann a kol., 2003). Méně četná

indikace radioterapie a naopak častější chemoterapie u dětských pacientů vychází i z našich výsledků (tabulka 15). Podobný vztah můžeme pozorovat i v případě jejich adjuvantního podání (obrázek 12).

Věk může částečně vysvětlovat i zjištěný vliv pohlaví na organizaci léčby. U žen je v porovnání s muži méně často volena chemoterapie jako primární léčba nádoru (tabulka 15) a zároveň jsou méně často indikovány k opakovanému resekčnímu výkonu (tabulka 21). Tyto souvislosti mohou být vysvětleny vyšším věkovým průměrem žen (60 let oproti 57 u mužů), který je však zastíněn kategorizací. Tomu nasvědčuje i zjištění, že při zohlednění věku jako spojitě vysvětlující proměnné efekt pohlaví slábne. Senioři v horším zdravotním stavu mohou být méně často indikováni k opakovanému resekčnímu výkonu kvůli vyššímu riziku úmrtí a pooperačních komplikací (Lakomý a kol., 2018). Pacientům vyššího věku také bývá spíše než chemoterapie, jež je typická pro dětské pacienty, podávána radioterapie. Navíc u starších pacientů s LG nádorem může být indikována radioterapie dříve z důvodu rizika transformace na HG nádor (Šlampa a Kazda, 2013).

Adjuvantní terapie má v léčbě mozkových nádorů významnou roli. **Kombinace chemoterapie a radioterapie je běžnou součástí pooperační terapie zejména pacientů s astrocytickými HG novotvary** (tabulka 11). Organizace pooperační chemoterapie a radioterapie může být různá. Tyto dvě léčebné modalitty mohou být podávány souběžně, sekvenčně i kombinovaně. V některých případech může být zahájena léčba cytostatiky i radioterapeutickým zářením ve stejný den, jak bylo ukázáno v podkapitole 11.4.4. Tento způsob je nejčastější pro astrocytické HG nádory a může souviset s tzv. Stuppovým režimem (tabulka 17). Stuppův režim skládající se z konkomitantní chemoradioterapie následované chemoterapií je typický postup léčby pacientů s glioblastomy, u kterých významně prodlužuje dobu přežívání (Stupp a kol., 2005).

Analýza z podkapitoly 11.4.4 prokázala, že **pacienti s LG nádory mají v porovnání s osobami s HG nádory indikovánu adjuvantní terapii méně často a později** (tabulka 16, tabulka 17). Jak nasvědčují doporučené postupy a odborná literatura, nebývá samostatná chemoterapie v případě LG nádorů po operačním výkonu metodou první volby. Typicky je přistupováno nejdříve k radioterapii (Adam a kol., 2010; Lakomý a kol., 2014). I tu lze však u vhodných pacientů odložit a zvolit přístup pouhého pravidelného sledování. Jako vhodní jsou považováni pacienti nižšího věku s celkově dobrým zdravotním stavem, u kterých byl nádor plně resekován, případně se u nich vyskytuje pouze malý nádor a nepociťují žádné příznaky s ním spojené. Radioterapie je u těchto pacientů nasazena, pokud dojde k progresi nádoru nebo zhoršení jejich zdravotního stavu (Lakomý a kol., 2014).

V porovnání s HG nádory je z hlediska přežití optimální načasování adjuvantní terapie u pacientů s LG nádory méně jednoznačné a je tedy nutné ho hodnotit samostatně. Jak u pacientů s HG, tak i LG nádory **nebyl z dat zjištěn významný vliv pozdějšího podání adjuvantní terapie na celkové ani na specifické přežití** (tabulka 19). Marginálně rizikový efekt na celkové přežití můžeme však pozorovat u pacientů s HG novotvary, kterým byla podána pooperační terapie po více než šesti týdnech od resekce (tabulka 19: $p = 0,081$). Vlivem čekací doby do adjuvantní terapie na celkové přežití pacientů s glioblastomy, nejčastějšími

astrocytickými HG nádory, se zabývala metaanalýza z roku 2016 (Loureiro a kol., 2016). Ačkoliv rizikový efekt prodlevy prokázáný nebyl, je s pooperační terapií doporučováno u těchto pacientů začít nejpозději šest až sedm týdnů po resekci (Lakomý a kol., 2018). U LG nádorů není situace jednoznačná, jelikož k podání adjuvantní terapie často dojít ani nemusí a pooperační chemoterapie či radioterapie může být ve skutečnosti léčbou recidiv. Výsledky klinické studie nepotvrzují významný vliv pozdějšího podání pooperační terapie na celkové přežití pacientů s LG nádory (Van den Bent a kol., 2005).

V podkapitole 11.4.6 bylo ukázáno, že **pacienti s adjuvantní terapií po prvním resekčním výkonu bývají méně často reoperováni** (tabulka 21). Tento vztah může vysvětlovat případ, kdy je při pooperačním vyšetření MR zjištěna nedostatečná resekce, kterou je nutné ještě před zahájením adjuvantní terapie opakovat. Z důvodu širokého spektra výkonů položky 56177 (tabulka 9) může představovat opakovaný výkon případně řešení časných komplikací primární resekce. Reoperace může být také primárním řešením recidivy LG nádoru u méně komplikovaných pacientů, u kterých po první resekci nedošlo k nasazení adjuvantní terapie.

U pacientů s glioblastomem dochází k recidivě onemocnění po sedmi až devíti měsících od primární léčby v 90 % případů (Lakomý a kol., 2018). **Přístup opakované resekce je volen zejména u mladších pacientů** v dobrém celkovém stavu, u kterých je spojený s významně prodlouženým přežitím (Montemurro a kol., 2016). **Při rozhodování je však nutné zohlednit i lokalizaci recidivy a velikost nádoru.** Zvýšený časný výskyt opakovaného resekčního výkonu byl prokázán u pacientů s astrocytickými HG nádory (tabulka 21). U starších pacientů je indikována reoperace méně často (tabulka 20). Významný vliv má i lokalizace nádoru. Novotvary uložené infratentoriálně, tedy v oblasti životně důležitých center, jsou spojené s nižším výskytem reoperace (tabulka 21).

12 ZÁVĚR

Tato práce se zabývala trajektoriemi pacientů v systému zdravotní péče. Za účelem jejich hodnocení byly podrobně popsány vícestavové modely, které, ačkoliv jsou využívány častěji při analýze průběhu onemocnění, představují potenciálně silný nástroj i při posuzování postupů léčby.

V praktické části byly hodnoceny trajektorie pacientů s AIM a pacientů se ZN mozku. U AIM jsme se zaměřili na organizaci akutní péče z hlediska provedených výkonů, překladů mezi nemocnicemi a opakovaných hospitalizací. U ZN mozku bylo hodnoceno celkové a specifické přežití, základní léčebné modalitty a časové intervaly mezi jejich provedením. Pro obě onemocnění byla sestrojena vícestavová schémata, na základě kterých byly vytvořeny typologie trajektorií pacientů. Ty byly popsány jednak základní statistikou hodnocených parametrů, jednak regresní analýzou identifikující rizikové a protektivní faktory jednotlivých přechodů.

Jak u AIM, tak u ZN mozku nebyla zjištěna významná odchýlení od doporučených postupů jejich léčby a většina z rizikových a protektivních faktorů byla ve shodě s odbornou literaturou.

Další zpřesnění popisu jednotlivých přechodů a lepší posouzení jejich odůvodnění by mohla u AIM přinést bližší informace o klinické podstatě onemocnění a u ZN mozku informace o významných molekulárních markerech a radikalitě resekce. Tyto informace se však nenacházejí ve zpracovávaných datech a jejich analýza je tedy nad rámec této práce.

Je nutné si uvědomit, že hodnocení kvality a opodstatnění jednotlivých organizačně-léčebných postupů může být vždy zkresleno nám skrytým kontextem. Analýza trajektorií pacientů proto představuje zejména deskriptivní nástroj, který může sloužit jako podklad k diskuzi o případných změnách v organizaci zdravotní péče.

Závěrem lze shrnout, že trajektorie pacientů je velice obecný pojem, který umožňuje řadu námětů ke zpracování. Jako další postup se nabízí hodnotit organizaci zdravotní péče mezi jednotlivými odděleními nemocnice, případně do hodnocení zahrnout informaci o specializaci a lokalitě zdravotnického zařízení.

LITERÁRNÍ ZDROJE

1. AALEN O., 1978: Nonparametric Inference for a Family of Counting Processes. *The Annals of Statistics* [online]. **6**(4), 701–726 [cit. 15. 1. 2020]. DOI: 10.1214/aos/1176344247. ISSN 0090-5364. Dostupné z: <http://projecteuclid.org/euclid.aos/1176344247>.
2. AALEN O., 1989: A linear regression model for the analysis of life times. *Statistics in Medicine* [online]. **8**(8), 907–925 [cit. 26. 2. 2020]. DOI: 10.1002/sim.4780080803. ISSN 02776715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.4780080803>.
3. AALEN O., BORGAN Ø., FEKJAER H., 2001: Covariate Adjustment of Event Histories Estimated from Markov Chains: The Additive Approach. *Biometrics* [online]. **57**(4), 993–1001 [cit. 12. 3. 2020]. DOI: 10.1111/j.0006-341X.2001.00993.x. ISSN 0006341X. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.0006-341X.2001.00993.x>.
4. AALEN O., JOHANSEN S., 1978: An Empirical Transition Matrix for Non-homogeneous Markov Chains Based on Censored Observations. *Scandinavian Journal of Statistics* [online]. **5**(3), 141–150 [cit. 16. 1. 2020]. Dostupné z: www.jstor.org/stable/4615704.
5. ADAM Z., KREJČÍ M., VORLÍČEK J., 2010: Speciální onkologie: příznaky, diagnostika a léčba maligních chorob. Galén, Praha, 417 pp. ISBN 978-80-7262-648-9.
6. ANDERSEN P. K., KEIDING N., 2002: Multi-state models for event history analysis. *Statistical Methods in Medical Research* [online]. **11**(2), 91–115 [cit. 14. 1. 2020]. DOI: 10.1191/0962280202SM276ra. ISSN 0962-2802. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1191/0962280202SM276ra>.
7. ARNOLD S. V., SMOLDEREN K. G., KENNEDY K F., LI Y., SHORE S., STOLKER J. S., WANG T. Y., JONES F. G., ZHAO Z., SPERTUS S., 2015: Risk Factors for Rehospitalization for Acute Coronary Syndromes and Unplanned Revascularization Following Acute Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association* [online]. **4**(2), 1–8 [cit. 13. 1. 2020]. DOI: 10.1161/JAHA.114.001352. ISSN 2047-9980. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.114.001352>.
8. AUSTIN P. C., LATOUCHE A., FINE J. P., 2019: A review of the use of time-varying covariates in the Fine-Gray subdistribution hazard competing risk regression model. *Statistics in Medicine* [online]. **39**(2), 103–113 [cit. 23. 2. 2020]. DOI: 10.1002/sim.8399. ISSN 0277-6715. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/sim.8399>.
9. BEYERSMANN J., ALLIGNOL A., SCHUMACHER M., 2012: Competing risks and multistate models with R. Springer, New York, 245 pp. ISBN 978-146-1420-347.
10. BEYERSMANN J., SCHUMACHER M., 2008: Time-dependent covariates in the proportional subdistribution hazards model for competing risks. *Biostatistics* [online]. **9**(4), 765–776 [cit. 23. 2. 2020]. DOI: 10.1093/biostatistics/kxn009. ISSN 1465-4644. Dostupné z: <https://academic.oup.com/biostatistics/article-lookup/doi/10.1093/biostatistics/kxn009>.
11. CANFIELD J., TOTARY-JAIN H., 2018: 40 Years of Percutaneous Coronary Intervention: History and Future Directions. *Journal of Personalized Medicine* [online]. **8**(4), 1–9 [cit. 18. 5. 2020]. DOI: 10.3390/jpm8040033. ISSN 2075-4426. Dostupné z: <http://www.mdpi.com/2075-4426/8/4/33>.
12. COX D. R., 1972: Regression Models and Life-Tables. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)* [online]. **34**(2), 187–220 [cit. 5. 1. 2020]. Dostupné z: www.jstor.org/stable/2985181.
13. DATTA S., SATTEN G. A., 2001: Validity of the Aalen–Johansen estimators of stage occupation probabilities and Nelson–Aalen estimators of integrated transition hazards for

- non-Markov models. *Statistics & Probability Letters* [online]. **55**(4), 403–411 [cit. 15. 1. 2020]. DOI: 10.1016/S0167-7152(01)00155-9. ISSN 01677152. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167715201001559>.
14. FADDY M. J., MCCLEAN S. I., 2007: Using a multi-state model to enhance understanding of geriatric patient care. *Australian Health Review* [online]. **31**(1), 91–97 [cit. 14. 5. 2020]. DOI: 10.1071/AH070091. ISSN 0156-5788. Dostupné z: <http://www.publish.csiro.au/?paper=AH070091>.
 15. FINE J. P., GRAY R. J., 1999: A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *Journal of the American Statistical Association* [online]. **94**(446), 496–509 [cit. 10. 1. 2020]. DOI: 10.2307/2670170. ISSN 01621459. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/2670170?origin=crossref>.
 16. FISHER L. D., LIN D. Y., 1999: Time-dependent covariates in the Cox proportional-hazards regression model. *Annual Review of Public Health* [online]. **20**(1), 145–157 [cit. 23. 2. 2020]. DOI: 10.1146/annurev.publhealth.20.1.145. ISSN 0163-7525. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.publhealth.20.1.145>.
 17. GASPERONI F., IEVA F., BARBATI G., SCAGNETTO A., IORIO A., SINAGRA G., DI LENARDA A., ABETE P., 2017: Multi-state modelling of heart failure care path: A population-based investigation from Italy. *PLOS ONE* [online]. **12**(6), 1–15 [cit. 13. 5. 2020]. DOI: 10.1371/journal.pone.0179176. ISSN 1932-6203. Dostupné z: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0179176>.
 18. GILLAM M. H., RYAN P., SALTER A., GRAVES S. E., 2012: Multi-state models and arthroplasty histories after unilateral total hip arthroplasties. *Acta Orthopaedica* [online]. **83**(3), 220–226 [cit. 23. 2. 2020]. DOI: 10.3109/17453674.2012.684140. ISSN 1745-3674. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17453674.2012.684140>.
 19. GRAUS, F., BRUNA J., PARDO J., ESCUDERO D., VILAS D., BARCELÓ I., BRELL M., PASCUAL C., CRESPO J. A., ERRO E., GARCÍA-ROMERO J. C., ESTELA J., MARTINO J., GARCÍA-CASTANO A., MATA E., LEMA M., GELABERT M., FUENTES R., PÉREZ P., MAZANA A., AGUAS J., BELENGUER A., SIMÓN A., HENRÍQUEZ I., MURCIA M., VIVANCO R., ROJAS-MARCOS I., MUNOZ-CARMONA D., NAVAS I., ANDRÉS P. D., MAS G., GIL M., VERGER E., 2013: Patterns of care and outcome for patients with glioblastoma diagnosed during 2008-2010 in Spain. *Neuro-Oncology* [online]. **15**(6), 797–805 [cit. 1. 5. 2020]. DOI: 10.1093/neuonc/not013. ISSN 1522-8517. Dostupné z: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/not013>.
 20. GRAY R. J., 1988: A Class of K -Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics* [online]. **16**(3), 1141–1154 [cit.13. 1. 2020]. Dostupné z: <http://links.jstor.org/sici?sici=0090-5364%28198809%2916%3A3%3C1141%3AACOTFC%3E2.0.CO%3B2-W>.
 21. GRAY R. J., 1992: Flexible Methods for Analyzing Survival Data Using Splines, With Applications to Breast Cancer Prognosis. *Journal of the American Statistical Association* [online]. **87**(420), 942–951 [cit. 5. 1. 2020]. DOI: 10.2307/2290630. ISSN 01621459. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/2290630>.
 22. GUPTA A., WANG Y., SPERTUS J. A., GEDA M., LORENZE N., NKONDE-PRICE C., D'ONOFRIO G., LICHTMAN J. H., KRUMHOLZ H. M., 2014: Trends in Acute Myocardial Infarction in Young Patients and Differences by Sex and Race, 2001 to 2010. *Journal of the American College of Cardiology* [online]. **64**(4), 337–345 [cit. 29. 4. 2020].

- DOI: 10.1016/j.jacc.2014.04.054. ISSN 07351097. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S073510971402628X>.
23. HAMILTON B. H., HAMILTON V. H., MAYO N. E., 1996: What are the costs of queuing for hip fracture surgery in Canada? *Journal of Health Economics* [online]. **15**(2), 161–185 [cit. 20. 1. 2020]. DOI: 10.1016/0167-6296(95)00036-4. ISSN 01676296. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0167629695000364>.
 24. HANNAN E. L., ZHONG Y., KRUMHOLZ H., WALFORD G., HOLMES D. R., STAMATO N. J., JACOBS A. K., VENDITTI F. J., SHARMA S., KING S. B., 2011: 30-Day Readmission for Patients Undergoing Percutaneous Coronary Interventions in New York State. *JACC: Cardiovascular Interventions* [online]. **4**(12), 1335–1342 [cit. 3. 4. 2020]. DOI: 10.1016/j.jcin.2011.08.013. ISSN 19368798. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1936879811007308>.
 25. HOSMER D. W., LEMESHOW S., MAY S., 2008: Applied survival analysis: regression modeling of time-to-event data. 2nd ed. Wiley-Interscience, Hoboken, New Jersey, 392 pp. ISBN 978-0-471-75499-2.
 26. HOUGAARD P., 1999: Multi-state models: a review. *Lifetime Data Analysis* [online]. **5**(3), 239–264 [cit. 5. 1. 2020]. DOI: 10.1023/A:1009672031531. ISSN 13807870. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1009672031531>.
 27. CHEITLIN M. D., SOKOLOW M., MCILROY M. B., 2005: Klinická kardiologie. Nakladatelství H+H, Praha, 847 pp. ISBN 80-731-9005-2.
 28. IRVINE V., MCCLEAN S. MILLARD P., 1994: Stochastic models for geriatric in-patient behaviour. *Mathematical Medicine and Biology* [online]. **11**(3), 207–216 [cit. 20. 1. 2020]. DOI: 10.1093/imammb/11.3.207. ISSN 1477-8599. Dostupné z: <https://academic.oup.com/imammb/article-lookup/doi/10.1093/imammb/11.3.207>.
 29. JENCKS S. F., WILLIAMS M. V., COLEMAN E. A., 2009: Rehospitalizations among Patients in the Medicare Fee-for-Service Program. *New England Journal of Medicine* [online]. **360**(14), 1418–1428 [cit. 18. 1. 2020]. DOI: 10.1056/NEJMsa0803563. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMsa0803563>.
 30. KALA P., MATES M., ŽELÍZKO M., ROKYTA R. OŠŤÁDAL P., 2017: 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: Summary of the document prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. **59**(6), e613–e644 [cit. 3. 4. 2020]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.10.008. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://e-core-tvasa.cz/doi/10.1016/j.crvasa.2017.10.008.html>.
 31. KALBFLEISCH J. D., PRENTICE R. L., 1980: The statistical analysis of failure time data. John Wiley and Sons, New York, 462 pp. ISBN 0-471-05519-0.
 32. KAO E. P. C., 1974: Modeling the Movement of Coronary Patients within a Hospital by Semi-Markov Processes. *Operations Research* [online]. **22**(4), 683–699 [cit. 18. 1. 2020]. DOI: 10.1287/opre.22.4.683. ISSN 0030-364X. Dostupné z: <http://pubsonline.informs.org/doi/abs/10.1287/opre.22.4.683>.
 33. KAPLAN E. L., MEIER P., 1958: Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* [online]. **53**(282), 457–481 [cit. 20. 4. 2020]. DOI: 10.1080/01621459.1958.10501452. ISSN 0162-1459. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01621459.1958.10501452>.
 34. KAY R., 1977: Proportional Hazard Regression Models and the Analysis of Censored Survival Data. *Applied Statistics* [online]. **26**(3), 227–237 [cit. 19. 3. 2020]. DOI:

- 10.2307/2346962. ISSN 00359254. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/10.2307/2346962?origin=crossref>.
35. KEIDING N., GILL R. D., 1990: Random Truncation Models and Markov Processes. *The Annals of Statistics* [online]. **18**(2), 582–602 [cit. 14. 1. 2020]. DOI: 10.1214/aos/1176347617. ISSN 0090-5364. Dostupné z: <http://projecteuclid.org/euclid.aos/1176347617>.
 36. KORTMANN R. D., TIMMERMANN B., TAYLOR R. E., SCARZELLO G., PLASSWILM L., PAULSEN F., JEREMIC B., GNEKOW A. K., DIECKMANN K., KAY S., BAMBERG M., 2003: Current and Future Strategies in Radiotherapy of Childhood Low-Grade Glioma of the Brain. *Strahlentherapie und Onkologie* [online]. **179**(8), 509–520 [cit. 7. 5. 2020]. DOI: 10.1007/s00066-003-9104-9. ISSN 0179-7158. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s00066-003-9104-9>.
 37. KOUL S., ANDELL P., MARTINSSON A., SMITH J. G., PALS J., SCHERSTÉN F., JERNBERG T., LAGERQVIST B., ERLINGE D., 2014: Delay From First Medical Contact to Primary PCI and All-Cause Mortality: A Nationwide Study of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Journal of the American Heart Association* [online]. **3**(2), 1–8 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.1161/JAHA.113.000486. ISSN 2047-9980. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.113.000486>.
 38. LAKOMÝ R., KAZDA T., ŠLAMPA P., 2018: Gliomy: současná diagnostika a léčba. 2. vydání. Maxdorf. Jessenius, Praha, 267 pp. ISBN 978-80-7345-561-3.
 39. LAKOMÝ R., ŠLAMPA P., TŘEBICKÝ F., FADRUS P., BENEŠ V., SMRČKA M., KOLÁŘ Z., HERMANOVÁ M., ŠEDO A., BELANOVÁ R., SLABÝ O., 2014: Doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP: stanovisko Pracovní skupiny pro doporučené postupy Neuroonkologické sekce České onkologické společnosti ČLS JEP [online]. Ambit Media, Praha, 42 pp. [cit. 9. 4. 2020]. ISBN 978-80-905474-4-5.
 40. LAMBERT L., BROWN K., SEGAL E., BROPHY J., RODES-CABAU J., BOGATY P., 2010: Association Between Timeliness of Reperfusion Therapy and Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* [online]. **303**(21), 2148–2155 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.1001/jama.2010.712. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.712>.
 41. LI J., SCHEIKE T. H., ZHANG M. J., 2015: Checking Fine and Gray subdistribution hazards model with cumulative sums of residuals. *Lifetime Data Analysis* [online]. **21**(2), 197–217 [cit. 27. 12. 2019]. DOI: 10.1007/s10985-014-9313-9. ISSN 1380-7870. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10985-014-9313-9>.
 42. LIU S., LAU L., NEPOMUCENO R., LEON S., DUCAS-MOWCHUN K., TOLEVA O., ALLEN D., AVERY L., FRANSOO R., DUCAS J., 2017: STENT AND SHIP: SAFETY OF EARLY TRANSFER AFTER PCI OF STEMI PATIENTS FROM A SINGLE, REGIONAL CARDIAC CARE CENTRE. *Canadian Journal of Cardiology* [online]. **33**(10), 1 pp. [cit. 26. 4. 2020]. DOI: 10.1016/j.cjca.2017.07.242. ISSN 0828282X. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0828282X17306189>.
 43. LOUREIRO L. V. M., PONTES L. D. B., CALLEGARO-FILHO D., KOCH L. D. O., WELTMAN E., VICTOR E. D. S., SANTOS A. J., BORGES L. R. R., SERGETO R. A., MALHEIROS S. M. F., 2014: Initial care and outcome of glioblastoma multiforme patients in 2 diverse health care scenarios in Brazil: does public versus private health care matter? *Neuro-Oncology* [online]. **16**(7), 999–1005 [cit. 1. 5. 2020]. DOI: 10.1093/neuonc/not306.

ISSN 1522-8517. Dostupné z: <https://academic.oup.com/neuro-oncology/article-lookup/doi/10.1093/neuonc/not306>.

44. LOUREIRO L. V. M., VICTOR E. D. S., CALLEGARO-FILHO D., KOCH L. D. O., PONTES L. D. P., WELTMAN E., ROTHER E. T., MALHEIROS S. M. F., 2016: Minimizing the uncertainties regarding the effects of delaying radiotherapy for Glioblastoma: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* [online]. **118**(1), 1–8 [cit. 7. 5. 2020]. DOI: 10.1016/j.radonc.2015.11.021. ISSN 01678140. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814015006416>.
45. MARUBINI E., VALSECCHI M. G., 1995: Analysing survival data from clinical trials and observational studies. J. Wiley, New York, 414 pp. ISBN 04-719-3987-0.
46. MATTEAU A., RINFRET S., DORAIS M., LELORIER J., REEVES F., 2009: The safety and feasibility of immediately returning patients transferred for primary percutaneous coronary intervention with ST-elevation myocardial infarction. *EuroIntervention* [online]. **5**(5), 599–603 [cit. 26. 4. 2020]. DOI: 10.4244/EIJV5I5A96. ISSN 1774-024X. Dostupné z: http://www.pcronline.com/eurointervention/23rd_issue/96.
47. MCCLEAN S. I., MILLARD P. H., 1998: A three compartment model of the patient flows in a geriatric department: a decision support approach. *Health Care Management Science* [online]. **1**(2), 159–163 [cit. 21. 1. 2020]. DOI: 10.1023/A:1019002804381. ISSN 13869620. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1023/A:1019002804381>.
48. MEIRA-MACHADO L., DE UÑA-ÁLVAREZ J., CADARSO-SUÁREZ C., ANDERSEN P. K., 2008: Multi-state models for the analysis of time-to-event data. *Statistical Methods in Medical Research* [online]. **18**(2), 195–222 [cit. 5. 1. 2020]. DOI: 10.1177/0962280208092301. ISSN 0962-2802. Dostupné z: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0962280208092301>.
49. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, 2015: Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky částka 20 [online]. 76 pp. [cit. 9. 4. 2020]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c20/2015_11157_11.html.
50. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČR, 2016: Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky částka 4 [online]. 20 pp. [cit. 9. 4. 2020]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/Legislativa/dokumenty/vestnik-c4/2016_11630_3442_11.html.
51. MONTAGUE T. J., MACKENZIE B. R., HENDERSON M. A., MACDONALD R. G., FORBES C. J., CHANDLER B. M., 1988: Acute non-Q-wave myocardial infarction: a distinct clinical entity of increasing importance. *Canadian Medical Association Journal* [online]. **139**(6), 487–493 [cit. 29. 4. 2020]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1268199/>.
52. MONTEMURRO N., PERRINI P., BLANCO M. O., VANNOZZI R., 2016: Second surgery for recurrent glioblastoma: A concise overview of the current literature. *Clinical Neurology and Neurosurgery* [online]. **142**, 60–64 [cit. 8. 5. 2020]. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.01.010. ISSN 03038467. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0303846716300105>.
53. NELSON W., 1972: Theory and Applications of Hazard Plotting for Censored Failure Data. *Technometrics* [online]. **14**(4), 1–22 [cit. 15. 1. 2020]. DOI: 10.2307/1267144. ISSN 00401706. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/1267144?origin=crossref>.
54. OŠŤÁDAL P., MATES M., 2018: Akutní infarkt myokardu. Maxdorf, Praha, 82 pp. Farmakoterapie pro praxi. ISBN 978-80-7345-554-5.

55. PAVLÍK T., KLIKA P., BORTLÍČEK Z., UHER M., KOVALČÍKOVÁ P., HLOSTOVÁ M., PANÁČKOVÁ L., BARTUŇKOVÁ M., ZVOLSKÝ M., DUŠEK L., 2018a: Metodika sestavení hospitalizačního případu v systému CZ-DRG: Metodický materiál projektu DRG Restart [online]. 28 pp. [cit. 18. 4. 2020]. Dostupné z: <https://drg.uzis.cz/res/file/metodiky/cz-drg-metodika-sestaveni-hospitalizacniho-pripadu-2018.pdf>.
56. PAVLÍK T., ZVOLSKÝ M., PŘEČKOVÁ P., RUBEŠOVÁ I., ŠEDO J., BORTLÍČEK Z., UHER M., KOVALČÍKOVÁ P., 2018b: Metodika kódování diagnóz v systému CZ-DRG: Metodický materiál projektu DRG Restart [online]. 23 pp. [cit. 18. 4. 2020]. Dostupné z: <https://drg.uzis.cz/res/file/metodiky/cz-drg-metodika-kodovani-diagnoz-2018.pdf>.
57. PERL L., PEIFFER V., FUHRER A. E., D'ASCENZO F., PIETZSCH J. B., 2018: Sex differences in discharge destination following acute myocardial infarction. *Coronary Artery Disease* [online]. **29**(6), 502–510 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.1097/MCA.0000000000000643. ISSN 0954-6928. Dostupné z: <http://Insights.ovid.com/crossref?an=00019501-201809000-00009>.
58. PICONE G. R., WILSON M., CHOU S., 2003: Analysis of hospital length of stay and discharge destination using hazard functions with unmeasured heterogeneity. *Health Economics* [online]. **12**(12), 1021–1034 [cit. 20. 1. 2020]. DOI: 10.1002/hec.800. ISSN 1057-9230. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/hec.800>.
59. POGUNTKE I., SCHUMACHER M., BEYERSMANN J., WOLKEWITZ M., 2018: Simulation shows undesirable results for competing risks analysis with time-dependent covariates for clinical outcomes. *BMC Medical Research Methodology* [online]. **18**(1), 1–10 [cit. 23. 2. 2020]. DOI: 10.1186/s12874-018-0535-5. ISSN 1471-2288. Dostupné z: <https://bmcmedresmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12874-018-0535-5>.
60. PONNA S. N., POTHULA N. R., UPADRASTA V. P., 2016: Secular trends of hospitalization and in-hospital mortality rates of Q-wave and Non-Q-wave myocardial infarction in US: 1990-2006. *Public Health Review: International Journal of Public Health Research* [online]. **3**(5), 200–209 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.17511/ijphr.2016.i05.04. ISSN 23494158. Dostupné z: <https://publichealth.medresearch.in/index.php/ijphr/article/view/52>.
61. PRENTICE R. L., BRESLOW N. E., 1978: Retrospective Studies and Failure Time Models. *Biometrika* [online]. **65**(1), 153–158 [cit. 13. 1. 2020]. DOI: 10.2307/2335290. ISSN 00063444. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/2335290?origin=crossref>.
62. PUTTER H., FIOCCO M., GESKUS R. B., 2007: Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Statistics in Medicine* [online]. **26**(11), 2389–2430 [cit. 14. 1. 2020]. DOI: 10.1002/sim.2712. ISSN 02776715. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/sim.2712>.
63. PUTTER H., VAN DER HAGE J., DE BOCK G. H., ELGALTA R., VAN DE VELDE C. J. H., 2006: Estimation and Prediction in a Multi-State Model for Breast Cancer. *Biometrical Journal* [online]. **48**(3), 366–380 [cit. 13. 5. 2020]. DOI: 10.1002/bimj.200510218. ISSN 0323-3847. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1002/bimj.200510218>.
64. RANJAN C., PAYNABAR K., HELM J. E., PAN J., 2017: The Impact of Estimation: A New Method for Clustering and Trajectory Estimation in Patient Flow Modeling. *Production and Operations Management* [online]. **26**(10), 1893–1914 [cit. 19. 1. 2020]. DOI: 10.1111/poms.12722. ISSN 10591478. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/poms.12722>.

65. ROE M. T., GOODMAN S. G., OHMAN E. M., STEVENS S. R., HOCHMAN J. S., GOTTLIEB S., MARTINEZ F., DALBY A. J., BODEN W. E., WHITE H. D., PRABHAKARAN D., WINTERS K., AYLWARD P. E., BASSAND J., MCGUIRE D. K., ARDISSINO D., FOX K. A. A., ARMSTRONG P. W., 2013: Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Managed Without Revascularization. *Circulation* [online]. **128**(8), 823–833 [cit. 3. 4. 2020]. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303. ISSN 0009-7322. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002303>.
66. ROMERO T., GREENWOOD K. L., GLASER D., 2018: Sex Differences in Acute Myocardial Infarction Hospital Management and Outcomes. *The Journal of Cardiovascular Nursing* [online]. **33**(6), 568–575 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.1097/JCN.0000000000000509. ISSN 0889-4655. Dostupné z: <http://journals.lww.com/10.1097/JCN.0000000000000509>.
67. SÁ C., DISMUKE C. E., GUIMARÃES P., 2007: Survival analysis and competing risk models of hospital length of stay and discharge destination: the effect of distributional assumptions. *Health Services and Outcomes Research Methodology* [online]. **7**(3), 109–124 [cit. 20. 1. 2020]. DOI: 10.1007/s10742-007-0020-9. ISSN 1387-3741. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s10742-007-0020-9>.
68. SHU Y., KLEIN J. P., 2005: Additive hazards Markov regression models illustrated with bone marrow transplant data. *Biometrika* [online]. **92**(2), 283–301 [cit. 12. 3. 2020]. DOI: 10.1093/biomet/92.2.283. ISSN 1464-3510. Dostupné z: <http://academic.oup.com/biomet/article/92/2/283/233077/Additive-hazards-Markov-regression-models>.
69. SPENCER F. A., LESSARD D., GORE J. M., YARZEBSKI J., GOLDBERG R. J., 2004: Declining Length of Hospital Stay for Acute Myocardial Infarction and Postdischarge Outcomes. *Archives of Internal Medicine* [online]. **164**(7), 733–740 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.1001/archinte.164.7.733. ISSN 0003-9926. Dostupné z: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.164.7.733>.
70. STUPP R., MASON W. P., VAN DEN BENT M. J., WELLER M., FISHER B., TAPHOORN M. J. B., BELANGER K., BRANDES A. A., MAROSI C., BOGDAHN U., CURSCHMANN J., JANZER R. C., LUDWIN S. K., GORLIA T., ALLGEIER A., LACOMBE D., CAIRNCROSS G., EISENHAUER E., MIRIMANOFF R. O., 2005: Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *New England Journal of Medicine* [online]. **352**(10), 987–996 [cit. 1. 4. 2020]. DOI: 10.1056/NEJMoa043330. ISSN 0028-4793. Dostupné z: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043330>.
71. ŠLAMPA P., KAZDA T., 2013: Konzervativní postupy v léčbě gliomů. *Postgraduální medicína* [online]. **15**(3), 277–288 [cit. 8. 5. 2020]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/konzervativni-postupy-v-lecbe-gliomu-469559>.
72. ŠTEJFA M., 2007: *Kardiologie*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Grada, Praha, 776 pp. ISBN 978-80-247-1385-4.
73. TERKELSEN C. J., SØRENSEN J. T., MAENG M., MAENG M., JENSEN L. O., TILSTED H. H., TRAUTNER S., VACH W., JOHNSEN S. P., THUESEN L., LASSEN J. F., 2010: System Delay and Mortality Among Patients With STEMI Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA* [online]. **304**(7), 763–771 [cit. 29. 4. 2020]. DOI: 10.1001/jama.2010.1139. ISSN 0098-7484. Dostupné z: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2010.1139>.

74. TOUŠEK F., 1994: Srdeční infarkt: Příčiny, léčba, prevence. Dona, České Budějovice, 174 pp. ISBN 80-854-6333-4.
75. VALDUVIECO I., VERGER E., BRUNA J., CARAL L., PUJOL T., RIBALTA T., BOGET T., OLEAGA L., PINEDA E., GRAUS F., 2013: Impact of radiotherapy delay on survival in glioblastoma. *Clinical and Translational Oncology* [online]. **15**(4), 278–282 [cit. 1. 5. 2020]. DOI: 10.1007/s12094-012-0916-x. ISSN 1699-048X. Dostupné z: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-012-0916-x>.
76. VAN DEN BENT M. J., AFRA D., WITTE O. D., HASSEL M. B., SCHRAUB S., HOANG-XUAN K., MALMSTRÖM P. O., COLLETTE L., PIÉRART M., MIRIMANOFF R., KARIM A. B. M. F., 2005: Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *The Lancet* [online]. **366**(9490), 985–990 [cit. 7. 5. 2020]. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67070-5. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605670705>.
77. VENDRAMETTO F., OBERHOLLENZER R., PITSCHIEDER W., 2006: Percutaneous coronary intervention and immediate re-transfer to the referring hospital for patients with acute coronary syndrome. A single-center experience. *Giornale italiano di cardiologia* [online]. **7**(4), 281–286 [cit. 26. 4. 2020]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16700411>.
78. WARR R. L., COLLINS D. H., 2015: A comprehensive method for solving finite-state semi-Markov processes. *International Journal of Simulation and Process Modelling* [online]. **10**(1), 89–99 [cit. 23. 5. 2020]. DOI: 10.1504/IJSPM.2015.068522. ISSN 1740-2123. Dostupné z: <http://www.inderscience.com/link.php?id=68522>.
79. WASFY J. H., STROM J. B., O'BRIEN C., ZAI A. H., LUTTRELL J., KENNEDY K. F., SPERTUS J. A., ZELEVINSKY K., NORMAND S. T., MAURI L., YEH R. W., 2014: Causes of Short-Term Readmission After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation: Cardiovascular Interventions* [online]. **7**(1), 97–103 [cit. 3. 4. 2020]. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000988. ISSN 1941-7640. Dostupné z: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000988>.
80. WEISS E. N., COHEN M. H., HERSHEY J. C., 1982: An Iterative Estimation and Validation Procedure for Specification of Semi-Markov Models with Application to Hospital Patient Flow. *Operations Research* [online]. **30**(6), 1082–1104 [cit. 20. 1. 2020]. DOI: 10.1287/opre.30.6.1082. ISSN 0030-364X. Dostupné z: <http://pubsonline.informs.org/doi/abs/10.1287/opre.30.6.1082>.
81. WIDIMSKÝ P., ROKYTA R., HLINOMAZ O., 2016: Summary of the 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Prepared by the Czech Society of Cardiology. *Cor et Vasa* [online]. **58**(1), e4–e28 [cit. 3. 4. 2020]. DOI: 10.1016/j.crvasa.2016.01.003. ISSN 00108650. Dostupné z: <http://e-coretrvasa.cz/doi/10.1016/j.crvasa.2016.01.003.html>.
82. WOODS S. E., CHANDRAN P., LEVIN L., 2002: Does the patient's sex influence cardiovascular outcome after acute myocardial infarction? *The Journal of Family Practice* [online]. **51**(3), 237–240 [cit. 29. 4. 2020]. Dostupné z: <https://europepmc.org/article/med/11978234>.

INTERNETOVÉ ZDROJE

URL 1: ÚZIS ČR. Regionální zpravodajství Národního zdravotnického informačního systému [online]. 2016. [cit. 15. 4. 2020]. Dostupné z: <http://reporting.uzis.cz/cr>.

URL 2: DUŠEK L., MUŽÍK J., KUBÁSEK M., KOPTÍKOVÁ J., ŽALOUDEK J., VYZULA R.. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita: 2005. [cit. 15. 4. 2020]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.

URL 3: Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně [online]. 2020. [cit. 21. 3. 2020] Dostupné z: <https://www.linkos.cz/>.

URL 4: ÚZIS ČR. List o prohlídce zemřelého (LPZ) [online]. [cit. 12. 3. 2020]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=registry-sber-dat--ostatni-rezortni-registry--list-o-prohlidce-zemreleho#o-registru>.

URL 5: ÚZIS ČR. Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) [online]. [cit. 12. 3. 2020]. Dostupné z: <https://www.uzis.cz/registry/dalsi-registry/narodni-registr-hrazenych-zdravotnich-sluzeb>.

URL 6: ÚZIS ČR. Národní onkologický registr (NOR) [online]. [cit. 13. 3. 2020]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/registry-nzis/nor>.

URL 7: ÚZIS ČR. Seznam zdravotních výkonů s bodovými hodnotami [online]. 2016. [cit. 1. 4. 2020]. Dostupné z: <https://szv.mzcr.cz>.

URL 8: ÚZIS ČR. DRG Restart: Metodická optimalizace a zefektivnění systému úhrad nemocniční péče v ČR [online]. 2018. [cit. 14. 4. 2020]. Dostupné z: <https://drg.uzis.cz/>.