HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ V ONKOLOGII

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN ONCOLOGY

Editoři: Dušek L., Žaloudík J.
Recenzenti: Vorlíček J., Starý J., Petera J.

klinická onkologie

Supplement 2004 **ROČNÍK 17**
30. března 2004

VYDÁVÁ
ČESKÁ LÉKAŘSKÁ
SPOLEČNOST J. E. PURKYNĚ
IČO 444359

V NAKLADATELSTVÍ
ApS BRNO, spol. s r. o.
IČO 543535

REDAKCE:
Masarykův onkologický ústav Brno
Žlutý kopec č. 7
656 53 Brno

Sekretář redakce:
ing. Zdeněk Bouša

Grafická a technická úprava:
Bohuslav Havlíček

Tiskne Moravská typografie, a. s.
Brno, Moravské náměstí 13
IČO 15549763

Vychází 6krát ročně
Roční předplatné 180 Kč
pro studenty LF 90 Kč

Expedici na základě roční objednávky vyřizuje redakce

Ministerstvo kultury ČR
MK ČR E 5158
ISSN 0862-495 X

INTERNET – vstupní adresa:
http://www.linkos.cz

INDEXED IN EXCERPTA MEDICA

ČASOPIS ČESKÉ ONKOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ ONKOLOGICKEJ SPOLOČNOSTI

THE JOURNAL OF THE CZECH AND SLOVAK ONCOLOGICAL SOCIETIES

VEDOUCÍ REDAKTOR: REJTHAR ALEŠ

ZÁSTUPCE VEDOUCÍHO REDAKTORA: KOZA IVAN

VÝKONNÝ REDAKTOR: FAIT VUK

REDAKTOŘI:

ČOUPEK PETR
HÁJEK ROMAN
KOCÁK IVO
VALÍK DALIBOR
VORLÍČEK JIŘÍ
ŽALOUDÍK JAN

REDAKČNÍ RADA:

ADAM ZDENĚK, Brno
BABUŠÍKOVÁ OLGA, Bratislava
BEDNAŘÍK OTAKAR, Brno
BEŠKA FRANTIŠEK, Ostrava
BILDER JOSEF, Brno
ČOUPEK PETR, Brno
DRBAL JOSEF, Brno
ECKHARDT SANDOR, Budapešť
FAIT VUK, Brno
HÁJEK ROMAN, Brno
JURGA LUDOVIT, Trnava
KALLAY JOZEF, Bratislava
KAUŠITZ JURAJ, Bratislava
KLASTERSKÝ JAN, Brusel
KLENER PAVEL, Praha
KOCÁK IVO, Brno
KOUTECKÝ JOSEF, Praha
KOVAŘÍK JAN, Brno
KOZA IVAN, Bratislava
LAGINOVÁ VIERA, Bratislava
MAYER JIŘÍ, Brno
MECHL ZDENĚK, Brno
NĚMEC JAROSLAV, Brno
ONDRUŠ DALIBOR, Bratislava
PAČOVSKÝ ZDENĚK, Brno
PLEŠKO IVAN, Bratislava
PETRUŽELKA LUBOŠ, Praha
REJTHAR ALEŠ, Brno
SIRACKÝ JÁN, Bratislava
SPURNÝ VLADIMÍR, Brno
UJHÁZY VILIAM, Bratislava
VORLÍČEK JIŘÍ, Brno
VYZULA ROSTISLAV, Brno
WAGNEROVÁ MÁRIA, Košice
ŽALOUDÍK JAN, Brno

OBSAH SUPPLEMENTU 2004 — Hodnocení zdravotnických technologií v onkologii

Editorial 4

HTA v onkologii: koncepce a metodika

Žaloudík J., Dušek L.,Vyzula R.
Koncepce HTA pro onkologii 5

Dušek L., Žaloudík J., Koptíková J., Mužík J., Abrahámová J., Vyzula R., Vorlíček J.
Datová základna pro hodnocení zdravotnických technologií v onkologii 11

Bourek A., Forýtková L., Vlk D.
HTA – elegantní a vědecký přístup ke zvládání nejistoty v medicíně 27

Suchý M., Tůma P.
Klasifikační systémy typu DRG a hodnocení zdravotnických technologií v onkologii 31

Veselská R., Kuře J.
Právní a etické aspekty zpracování klinických dat 37

HTA v onkologii: datové zdroje a parametrické záznamy

Dušek L., Abrahamová J., Indrák K., Vyzula R., Žaloudík J., Vorlíček J.
Registrace epidemiologických dat v onkologii a její význam pro hodnocení léčebné péče 39

Vlček J.
Famakoekonomická analýza v onkologii 45

Abrahamová J.
Správná diagnostika bez prodlev je základním předpokladem včasné a správné léčby onkologických onemocnění 49

Hajdúch M., Jarošová M., Trojanec R., Indrák K., Špačková K.,Papajík T., Cwiertka K.
Cytogenetické a molekulárně biologické markery v onkologii solidních nádorů a hematologických malignit 51

Kiss I., Skříčková J., Tomášek J., Vyzula R., Žaloudík J., Vorlíček J., Sedláčková Š.
Parametrický záznam diagnostiky a léčby onkologického pacienta se solidním nádorem – potřeba a současné možnosti 57

Vyzula R., Novák J., Koukalová H., Andres P.
Využití datových záznamů onkologických pacientů k hodnocení léčebné efektivnosti a ekonomické náročnosti zdravotní péče 61

Kiss I., Skříčková J., Vyzula R., Žaloudík J.,Tomášek J., Sedláčková Š., Vorlíček J.
Model parametrického hodnocení vývoje onkologického pacienta v reálném klinickém provozu a čase – případová studie karcinom kolorekta 64

Indrák K., Papajík T.
Význam dostupnosti validních parametrických dat v hematologii a současný stav v ČR 68

Hájek R., Pour L., Krejčí M., Adam Z.
Elektronická forma parametrické registrace dat pro klinický výzkum i praxi v onkologii – případová studie myelomy 73

Indrák K., Dušek L., Jarošová M., Síčová K., Mužík J., Szotkowski T., Vorlíček J., Voglová J.,Čermák J., Kozák T., Mayer J., Malý J., Cetkovský P., Koza V., Michalová K., Hubáček J., Buchtová L.,Maloufová J., Žikešová E., Klimeš D.,Koptíková J., Pavliš P.
Model populačního klinického registru umožňujícího hodnocení léčebné péče: projekt ALERT (akutní leukemie-klinický registr) 79

Trněný M., Ivášová I., Kozák T., Belada D., Šiffnerová H., Kubáčková K., Papajík T., Lysý M.,Fakan F., Kodet R., Petrová M. a Klener P. (za kooperativní lymfomovou skupinu)
Význam klinického registru nemocných s lymfomy – přínos, možnosti a limitace 84

Štěrba J.
Možnosti a limitace hodnocení kvality péče v dětské onkologii 88

Mihál V.
Hodnocení diagnostiky a léčby akutní lymfoblastické leukemie v dětském věku 92

Informační technologie pro současnou onkologii – sběr a analýza dat

Klimeš D., Šmíd R., Pavliš P., Svobodník A., Dušek L.
Informační technologie pro současnou onkologii –sběr a analýza dat 97

Svobodník A., Coufal O., Švihálek J., Šmíd R., Dušek L.
Možnosti a limity využití dat randomizovaných klinických studií v projektech HTA 101

Editorial ... 4

HTA for oncology: concept and methodology

Žaloudík J., Dušek L.,Vyzula R.
Concept of Health Technology Assessment (HTA) for Oncology ... 5

Dušek L., Žaloudík J., Koptíková J., Mužík J., Abrahámová J., Vyzula R., Vorlíček J.
Data Model for Health Technology Assessment in Oncology ... 11

Bourek A., Forýtková L., Vlk D.
HTA: Elegant and Scientific Approach to Manage Uncertainty in Medicine ... 27

Suchý M., Tůma P.
DRG Classification System and Health Technology Assessment in Oncology ... 31

Veselská R., Kuře J.
Legal and Ethical Aspects of Clinical Data Registration and Processing ... 37

HTA for oncology: data sources and parametric records

Dušek L., Abrahamová J., Indrák K., Vyzula R., Žaloudík J., Vorlíček J.
Cancer Epidemiology Registration and its Role in Health Technology Assessment ... 39

Vlček J.
Pharmacoeconomical Analyses in Oncology ... 45

Abrahamová J.
Correct and Early Diagnostics as Necessary Prerequisite for Therapeutic Results in Oncology ... 49

Hajdúch M., Jarošová M., Trojanec R., Indrák K., Špačková K.,Papajík T., Cwiertka K.
Cytogenetics and Molecular Biological Markers in Oncology and Hematooncology ... 51

Kiss I., Skřičková J., Tomášek J., Vyzula R., Žaloudík J., Vorlíček J., Sedláčková Š.
Diagnostics and Therapy of Cancer Disease in Parametric Data Records – Current Situation and Needs ... 57

Vyzula R., Novák J., Koukalová H., Andres P**.**
Suitability of Clinical Data for the Efectiveness and Cost-Benefit Analyses in Oncology ... 61

Kiss I., Skřičková J., Vyzula R., Žaloudík J.,Tomášek J., Sedláčková Š., Vorlíček J.
Time-Related Data Records of Oncology Disease in Real Clinical Process – Case Study Model on Colorectal Carcinoma ... 64

Indrák K., Papajík T.
The Significance of Availability of Valuable Parametric Data in Hematooncology and Current Situation in the Czech Republic ... 68

Hájek R., Pour L., Krejčí M., Adam Z.
Scientific and Health Care Registration of Clinical Data in Electronic Form – Case Study on Multiple Myeloma ... 73

Indrák K., Dušek L., Jarošová M., Síčová K., Mužík J., Szotkowski T., Vorlíček J., Voglová J.,Čermák J., Kozák T., Mayer J., Malý J., Cetkovský P., Koza V., Michalová K., Hubáček J., Buchtová L.,Maloufová J., Žikešová E., Klimeš D.,Koptíková J., Pavliš P.
The Model of Population Clinical Register Enabling Evaluation of Health Care: Project ALERT (Acute LEukemia – Clinical RegisTer) ... 79

Trněný M., Ivášová I., Kozák T., Belada D., Šiffnerová H., Kubáčková K., Papajík T., Lysý M.,Fakan F., Kodet R., Petrová M. and Klener P. (cooperative lymphome group)
Significance of Lymphoma Clinical Registry - information potential and limits ... 84

Štěrba J.
Evaluation of Health Care Quality in Pediatric Oncology: Recent Situation and Limits ... 88

Mihál V.
Evaluation of Diagnostics and Therapy of Acute Lymphoblastic Leukemia in Pediatric Oncology ... 92

HTA for oncology: information and scientific background

Klimeš D., Šmíd R., Pavliš P., Svobodník A., Dušek L.
Information Technologies for Registration of Clinical Data in Oncology ... 97

Svobodník A., Coufal O., Švihálek J., Šmíd R., Dušek L.
Information Potential and Limits of Randomized Clinical Trials for Health Technology Assessment Evaluation ... 101

EDITORIAL

Každá lidská práce, zvláště je-li nabízena formou placené služby, by měla být kvalitní. Obsluhovaný by určitě měl mít záruku, nebo alespoň pocit, že za své peníze získal odpovídající hodnotu. Právě hodnotami onkologické péče, jejich kvalitou, bezpečností, účinností i cenou se zabývá v tomto čísle prezentované hodnocení zdravotnických technologií, nicméně zvykněme si i na mezinárodní „Health Technology Assessment", neboli HTA. Jednotícím prvkem všech příspěvků je pak konstatování faktu, že toto hodnocení chceme, nutně potřebujeme, ale bez adekvátních klinických dat jej nemůžeme provádět.

Ve zdravotnictví je často podstata služby zakryta nánosem etických a morálních norem, nejnověji též bojem za ochranu osobních dat pacientů. Jistě, žádný rozumný a soudný člověk si nepřeje, aby údaje o nemocných lidech byly zbytečně shromažďovány nebo dokonce zveřejňovány. Nepřejí si to ani onkologové, jak je patrno z mnoha zde uvedených příspěvků. Minimalizujme a zprofesionalizujme tedy plošný sběr epidemiologických dat tak, aby žádné nepovolané osoby nedostávaly do rukou citlivé záznamy. Stát i tímto směrem vydává nemalé finanční prostředky, možná se zapojeným firmám jednou konečně podaří odstranit papírový sběr dat, který, jak vidno z některých příspěvků, i onkologům poměrně vadí. Dvě z prací dokonce informují o potřebě racionalizovat a rozumně omezit centralizaci epidemiologických dat. A dokládají to mezinárodními zkušenostmi a citacemi. Rozumný rozsah rozumných dat možná lépe obhájí i přítomnost osobních identifikátorů pacienta, ovšem pouze za předpokladu dodržení platných norem a zákonů. Proto jsme zařadili i práci shrnující zákonné normy pro registraci dat ve zdravotnictví, protože snaha o hodnocení klinických dat vychází od hodných lidí, kteří dodržují zákony a chtějí ostatním pomáhat. Nejsme si úplně jisti, zda totéž jde říci i o všech registrech nadnárodních bank a obchodních korporací, nicméně pravidla máme všichni stejná, tak je dodržujme, nic proti tomu.

Podstata problému ale není v centrálních registrech a osobních datech pacientů v nich. Úspěšný onkolog nepotřebuje k léčbě znát jméno a rodné číslo pacienta, to je jen identifikátor pro zdravotní pojišťovnu (identifikátor nahraditelný anonymním kódem, nutno podotknout). Potřebuje znát klinické stádium pacienta, rizikové faktory, časový vývoj nemoci a mnoho dalšího, jak se lze dočíst v příspěvcích popisujících požadavky pediatrické onkologie, hematoonkologie a onkologie solidních nádorů dospělých. Jenže osobní data pacientů jsou paradoxně ve všech databázích, onkologicky relevantní data bohužel pouze sporadicky. Některé databáze pozapomněly i na klinické stádium nemoci, které je pro onkologa výrazně důležitější než jméno, bydliště, věk i pohlaví pacienta.

Můžeme tak dělat prediktivní analýzy o vlivu příjmení pacienta na vývoj nemoci, poněkud hůře již o vlivu stádia a gradingu nádoru, o molekulárně biologických a cytogenetických markerech ani nemluvě. Několik příspěvků prezentuje řešení, ke kterému byly české odborné společnosti dotlačeny insuficiencí stávajících informačních systémů – tedy multicentrické až národní, klinicky orientované registry, zaslepené ve smyslu osobních dat, jasnozřivé ve smyslu onkologickém. Lze vyslovit údiv nad systematičností této práce a nadšením stovek odborníků, neboť většina těchto aktivit nemá žádnou institucionální finanční podporu a přesto zajistila zpětně nenahraditelná data od tisíců nemocných. Systémově však problém dostupnosti relevantních dat pro onkologickou péči nevyřeší žádná centrální databáze, řešení musí začít „doma", tedy na každém pracovišti. Standardizací sběru využitelných dat. Několik příspěvků navrhuje datový standard pro hodnocení kvality v onkologii a vyplývá z nich, že určitě můžeme využít záznamy z hlášení zdravotním pojišťovnám a ve spojení s rozumně kódovanými záznamy v nemocničních informačních systémech získáme uspokojivou základnu pro analýzy. A to automaticky – tedy bez ručního sběru dat z nadšení na papír a již s menším nadšením z papíru do MS Excel, jak je dnes stále běžným zvykem. Musíme se na tom ovšem všichni domluvit, jinak budou data v každé nemocnici trochu jiná a proces ztrácí smysl. Zde může svou historickou úlohu sehrát i vedení České onkologické společnosti, protože snaha o plošnou standardizaci onkologických záznamů v roztříštěném chaosu současných nemocničních informačních systémů bude potřebovat značný počáteční hybný moment a dobré mazání ve směru pohybu myšlenek.

Kéž by se podařilo dostat české zdravotnictví a tedy i onkologii alespoň pod kontrolu zákonitostí řídících běžné komerční služby. Platící by věděl co může a co (bohužel) nemůže koupit (reálné možnosti léčby), personál by znal kritéria kvality své práce a zpětně by podle nich korigoval své kroky a na českých konferencích by zmizely přednášky začínající slovy „nám se zdá, že toto funguje/nefunguje". A naopak, přibyly by přednášky začínající „analýza reprezentativních dat našeho nemocničního informačního systému ukázala, …". Když jsme u slova zdáti se, je třeba napsat, že z celého díla „se zdá", že čeští onkologové znají svou problematiku a velmi dobře vědí, jaká data je třeba sbírat a hodnotit. To je dobrá zpráva nejen pro proces „Health Technology Assessment", ale i pro pacienty a pro management zdravotnictví.

Děkujeme v prvé řadě Ministerstvu zdravotnictví, Centru pro kvalitu ve zdravotnictví SZÚ a Odboru zdravotní péče za grantovou podporu v rámci Národního programu podpory kvality ve zdravotnictví. Poděkování patří projektu VZ MŠMT J07/98 – 141100003, při jehož plnění byla získána řada velmi cenných souborů dat prezentovaných i v tomto díle. Děkujeme všem autorům uvedených příspěvků a všem specialistům, kteří se na dosavadních výsledcích této práce podíleli.

Ladislav Dušek
Jan Žaloudík

KONCEPCE HTA PRO ONKOLOGII

CONCEPT OF HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) FOR ONCOLOGY

ŽALOUDÍK J.[1,3], DUŠEK L.[1,2], VYZULA R.[1,3]

1 UNIVERZITNÍ ONKOLOGICKÉ CENTRUM LF MU V BRNĚ
2 CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ LF MU V BRNĚ
3 MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV , BRNO

Souhrn: Chránit život a zdraví, respektovat autonomii pacienta a léčit správně jsou tři hlavní požadavky kladené na lékaře. HTA *(health technology assessment)* je formalizovanou metodologií pro naplňování třetího požadavku léčit správně. Kromě toho může implementace HTA pomoci racionalizovat náklady a přispět k realizaci požadavku ekvity, tedy rovné dostupnosti zdravotní péče. Rovné dostupnosti nejen místem, nýbrž i kvalitou. Autoři vysvětlují východiska i důvody pro zavádění principů HTA právě v onkologii, která nabízí z několika důvodů příznivé podmínky pro tuto náročnější úroveň zdravotní péče. Je však třeba zohlednit, že parametry kvality jsou vnímány poněkud odlišně pacienty, poskytovateli , plátci a manažery zdravotní péče, HTA tedy musí zahrnovat všechny tyto úhly pohledu, nevyjímaje etické, odborné, ekonomické ani organizační aspekty. Hlavní překážkou rychlé implementace HTA je absence zájmu o problematiku hodnocení kvality zdravotní péče u plátců i manažerů zdravotní péče a chybění vůle i metodiky pro její hodnocení. Protože poptávku po implementaci HTA z řad laické veřejnosti čekat nelze, zůstává osud této problematiky zatím jen v rukou odborných společností a lékařů samotných.

Klíčová slova: HTA, hodnocení zdravotnických technologií, onkologie, kvalita onkologické péče

Summary: Saving life and health, respect for autonomy of the patient and good medical practice are the three main requirements to medical doctors. Health technology assessment (HTA) represents the formal methodology to fullfil the good medical practice requirement. In addition, the implementation of HTA can help to cost effectiveness and equity as an accesibility to equal health care. Equal not only by site, but also by the quality. The authors explain the prerequisites and reasons for implementation of HTA principles just in oncology, which offers good conditions for this more demanding level of health care. Since patients, health care providers, insurance companies and managers have different views on parameters of quality, HTA must include all these opinions. Main obstacle for rapid implementation of HTA principles into health care in the Czech Republic is currently the absence on interest and will among heath insurance and health management representatives for quality evaluation in general. Since the demand for HTA implementation can not be expected from the public, the fate of HTA in the Czech Republic remains only in the hands of medical societies and doctors.

Key words: health technology assessment, oncology, quality of cancer care

1. Prostor pro zavádění HTA v onkologii v České republice

Lékař má podle obecně mezinárodně přijatých principů tři klíčové povinnosti: chránit život a zdraví, respektovat autonomii pacienta a léčit správně. Zatímco první požadavek je spíše obecným a morálním apelem a druhý je definován právně a eticky, je požadavek třetí, tedy léčit správně, odborný a technologický. **Požadavek léčit správně** stojí z oněch tří zdánlivě na nejpevnějších základech, přesto však podléhá změnám nejvíce a může být relativizován, nemá-li pevné metodologické základy.

Cesta k HTA *(health technology assessment)* má u nás svou historii, z níž také vyplývá podstata problému implementace. V minulosti postačovalo při hodnocení správnosti léčebného postupu odvolat se na autoritu učebnic a přednášek osobností. Až v případě stížností posuzovala odborná grémia, zda šlo o **postup „lege artis".** Tato hodnocení byla vztažena vždy k danému případu a porovnávána s obecnější zkušeností. Přibližně od poloviny 70. let vznikaly na některých velkých pracovištích závazné protokoly upravující standardy diagnostiky a léčby nejčastějších onkologických diagnóz. K výraznějšímu vývoji v tomto směru však dochází v posledních desetiletích především pod vlivem klinického výzkumu farmaceutických firem, kdy je zaváděna **praxe klinických protokolů** a klinických hodnocení, avšak nikoli jako univerzální požadavek, nýbrž jako nadstandard pracovišť provádějících honorované klinické studie. Tato praxe respektování doporučených klinických postupů, algoritmů, guidelines či protokolů má tendenci se šířit také jako obecnější metodologie za podpory odborných společností a proklamací manažerů zdravotní péče. Není však vyžadována ani hodnocena plátci zdravotní péče, ať již jimi míníme zdravotní pojišťovny nebo pojištěné konzumenty zdravotních služeb, tedy nemocné občany.

Přirozeným způsobem pro uplatnění principů HTA by bylo **spřažení ceny a kvality zdravotní péče** motivované zakomponováním do univerzálního systému plateb za provedené zdravotnické služby. Kvalitativním posunem ke sjednocenému vnímání ceny a kvality zdravotní péče by tak teoreticky mohlo být zavedení systému plateb podle DRG *(diagnosis-related grouping).* Dosavadní systémy plateb zdravotní péče, které nezohledňují diagnózu a stupeň závažnosti onemocnění, tedy výchozí parametry pro hodnocení účelnosti a kvality péče, jsou ze své podstaty iracionální a neúsporné a nemotivují ku zohledňování kvality. Ve skutečnosti je však i systém plateb podle DRG pro uvedený účel nedostatečný. Uplatní se pouze u hospitalizovaných případů, je málo transparentní z medicínského hlediska, neboť mixuje kategorie diagnostické a výkonové, a jeho zavádění v našich podmínkách je až příliš motivováno formálními úsporami než úsilím o zkvalitnění a racionalizaci zdravotní péče. Ani zavedený systém plateb podle DRG tedy principy HTA nenahradí a vztah mezi cenou a kvalitou zdravotní péči na potřebnou úroveň neposune.

I v případě cílevědomého zavádění klinických protokolů a standardizace diagnosticko-léčebných postupů je dosud kladen minimální důraz na zpětnou vazbu, tedy na **vyhodnocování výsledků léčebné péče** z parametricky vedených záznamů, které by umožnilo další korekce a kvalitativní vývoj medicínské praxe. Dosud jde především o mechanické přejímání postupů ze zahraničí, tam obvykle i zhodnocených. Automaticky se předpokládá, že převzatý postup přinese identické výsledky také u nás, což může, avšak nemusí být pravda.

V procesu standardizace medicínských činností se průběžně projevují i **požadavky právních a technologických norem** jak vyplývají z celé řady zákonných ustanovení a harmonizace s mezinárodními pravidly. Dále systémem prolínají **různé akreditační požadavky** zaměřené na popis procesů zdravotnických provozů a odborné předpisy, fungující i nově přijímané, a to jak spontánně, tak cílevědomým řízením.

HTA v této fázi může být metodologicky sjednoceným tlakem i prostorem pro uspořádání zdravotnických, zde tedy onkologických činností, na zdůvodněné a algoritmizované bázi.

Ta má umožňovat trvalý přehled procesech zdravotní péče po stránce kvality, přiměřenosti, efektivity i vzájemné srovnatelnosti. Jde tedy o **aktuální definici postupů „lege artis"** na nové, velmi konkrétní, objektivně podložené a srovnatelné úrovni. Jde o procesní podklad pro **naplňování povinnosti správně léčit**, ovšem i způsob, jak naplnění této povinnosti doložit.

Onkologie je svou multidisciplinární podstatou i chronicitou a stádiovostí nádorových onemocnění oborem nabízejícím **uplatnění komplexních a algoritmizovaných postupů** ve společensky a ekonomicky citlivém segmentu zdravotnictví. Navíc disponuje poměrně **nadstandardní datovou základnou**, má zaveden **systém hodnocení klinických výsledků** a **dlouhodobé zpětnovazebné informace** v zavedené dispenzarizaci i systému hlášení zhoubných novotvarů. Je tedy ideálním působištěm pro uplatnění metodologie HTA, s jejíž pomocí se lze **zbavit balastních složek**, zjevně či skrytě zatěžujících systém onkologické péče a dobrat se **vyšší transparence činností i výsledků**.

Na transparentnost diagnosticko-léčebných postupů a on-line přístupu k aktuálním výsledkům léčebné péče nevzniká **dosud žádný tlak z managementu nemocnic ani zdravotních pojišťoven**. Individuální dotazy pacientů na postup diagnostiky a léčby jsou uspokojovány ústním vysvětlením lékaře a kryty stvrzením informovaného souhlasu. Srovnávání výsledků jednotlivých pracovišť navzájem *(benchmarking)* se pro účely běžné zdravotní péče prakticky nepřipouští. Pokud by se o něj někdo pokusil, není to zatím vnímáno jako podpora, nýbrž otevřená či skrytá agrese, zpochybnění, nekolegilita. **Prostor pro implementaci HTA** je tedy v našem zdravotnictví, včetně onkologie, široký, však rizikový. Jde o prostředí s nízkou mírou poptávky po hledání a kontrole kvality, neochotně chápající a možná i požadavky HTA popuzené. Současný stav nepříliš stabilizované organizace zdravotní péče a nízké motivace k řízené zdravotní péči *(managed health care)* ze strany plátců není pro HTA optimální, a to bez ohledu na **připravenost onkologie** jako oboru.

V našich podmínkách znamená, na rozdíl od rozvinutých zemí, zavádění HTA v první etapě **korekci diskrepancí a nedostatků**. Než budeme moci pracovat s údaji dokonalejšími a pracovišti, po nichž je hodnocení kvality a efektivity vyžadováno, budeme nuceni vycházet především z dat dosavadních, tedy děravých, nejistých, málo standardizovaných a neochotně poskytovaných. Výsledky i jejich analýz jsou však dosud jediným argumentem pro zavádění HTA a změnu dosavadního stavu. Této argumentace se nemožno zbavovat útěkem k pouhé instruktáži o cílech HTA, která zůstane neslyšena jako administrativní formalita a neuvedena v život.

Převzetí onkologicky nemocného do péče automaticky znamená převzetí odpovědnosti za výsledek, jeho hodnotitelnost a srovnatelnost. Dodržení **požadavku hodnotitelnosti i srovnatelnosti výsledku** je odbornou povinností lékaře i právem pacienta.

2. Diagnosticko-léčebné postupy jako základ HTA

Každý diagnosticko-léčebný postup v onkologii je souborem událostí, o nichž vypovídají registrované údaje. Medicínskou péči provází **řetězec informací**, který musí zůstávat přehledný a reprodukovatelný. Ovlivňuje totiž úspěšnost postupu stejně jako technická správnost dílčích výkonů. Užitý medicínský **algoritmus** se tak projeví jednak biologicky na stavu nemocného, ovšem také jako záznam údajů o jeho provedení a výsledku v transparentní podobě s důsledky pro srovnatelnost s jinými *(benchmarking)* i hodnocení efektivity (*cost/benefit analysis*) . Je třeba si uvědomit a přijmout tuto nutnou **koexistenci „biotechnologie a bioinformace"** ve všech správně vedených medicínských činnostech.

Obvyklý **pouhý zájem o výkon** či technologii zdravotnické péče při opomíjení záznamu o vykonaném, především však jeho vyhodnocení a zobecnění, ohrožuje nejen nemocného, ale brání také udržení kvality a rozvoji pracoviště.

Důležitou součástí onkologické péče je **propojení činností** různých typů a odborností. Fungující propojení je možno udržovat pouze komunikací jedním srozumitelným jazykem čili **na jednotném datovém základě či datovém modelu**. V širším kontextu tento jednotný datový a informační základ umožňuje také komparaci výsledků, což je podmínkou pro rozvoj kvality v oboru i právem pacienta jako konzumenta onkologických služeb.

V současné době je sjednocujícím a standardizovaným datovým základem **sekvence kódů o provedených výkonech** předávaných zdravotní pojišťovně. Využití ve prospěch pacienta, tedy pro hodnocení algoritmu a kvality péče, tento řetězec parametrizovaných informací dosud nemá. **Individuální účet** jako seznam výkonů provedených v souvislosti s onkologickou diagnózou a vystavený bezprostředně po skončení etapy péče nebo ročně pacienti nedostávají. Tento seznam není tudíž ani k dispozici pro ošetřujícího lékaře nebo na pracovišti, které za onkologicky nemocného převzalo odpovědnost, ať již při léčbě nebo následné dispenzarizaci.

Záznamy o výsledku provedených dílčích výkonů či diagnostiky a léčby jako celku nemají dosud standardizovanou či dokonce parametrizovanou podobu, nejsou sjednoceny a míra jejich srovnatelnosti či zhodnocení je různá. Výjimkou je pouze sjednocené **roční hlášení o stavu nemocného se zhoubným novotvarem**, z něhož lze získat údaj o přežívání či úmrtí. Provázanost medicínské onkologické praxe s údaji NOR je však dosud velmi nízká.

Diagnosticko-léčebné algoritmy navržené a reálně dodržené se rozplývají v celé řadě lékařských zpráv, aniž je lze mnohdy z této redundantní formy více či méně provázaných záznamů vyčíst či rekonstruovat. Retrospektivní odborné vyhodnocení je prováděno jen obtížně a výjimečně, buď při epizodických výzkumech pro dílčí zájem nebo při výjimečných žalobách na pochybení v péči.

Stav nízké transparence uplatňovaných diagnosticko-léčebných algoritmů a špatné dostupnosti výsledků léčby je nutno změnit **využitím již shromažďovaných informací** plynoucích jednak z individuálního účtu onkologicky nemocného u zdravotní pojišťovny, jednak jeho záznamu v NOR. Možná také postupným **sjednocováním požadavků na vedení hodnotitelného záznamu** na všech pracovištích, která se rozhodnou převzít odpovědnost za péči o onkologicky nemocného.

Je třeba dále nepřeceňovat význam neustále sepisovaných a přepisovaných vlastních diagnosticko-léčebných standardů a guidelines na naší národní úrovni. Jsou buď velmi obecné a neříkají více než obsahuje předpokládané vzdělání specializovaného lékaře nebo postrádají doklady pro svá doporučení a brzy ztrácejí na aktuálnosti. Nejlépe dopadnou ty standardy,

které kopírují **mezinárodně doporučené diagnosticko-léčebné algoritmy** jako je soubor amerických guidelines NCCN *(National Cancer Center Network)* , případně jiných standardy se zabývajících skupin v zahraničí, třeba francouzský systém klinických návodů FFCC *(French Federation of Cancer Centers)*. U těch je zároveň jistota, že budou pravidelně a kvalifikovaně aktualizovány.
Podstata standardizace totiž není v existenci napsaného, ale v jeho realizaci. Té lze dosáhnout zcela jinak, a to **ustanovením pracoviště odpovídajícího za péči** o onkologicky nemocného a jeho **povinnosti vést požadovaným způsobem záznam** o plánovaném a uskutečněném diagnosticko-léčebném algoritmu i výsledcích léčby. Z vyhodnocení pak vyplyne, která pracoviště tuto péči zajišťují v dostatečné míře i kvalitě. Problém u nás netkví v neznalosti guidelines, nýbrž v naprosté neinformovanosti řídících struktur jak je s nimi nakládáno, kým a s jakými výsledky.
V současném systému řízení zdravotnictví, navíc s **heterogenitou názorů a zájmů** krajského řízení, státních orgánů a soukromých zařízení, chybějí nástroje a mechanismy jak dosáhnout změny chování lékaře či pracoviště a nápravy toho či onoho postupu v onkologické péči, nevychází-li iniciativa a snaha z pracoviště samotného. Navíc ani přesně nevíme kde a zda je třeba dosáhnout změny, jaký je stav uplatňování standardů onkologické léčby a jak se pracoviště liší svými výsledky.

3. Různé pohledy a kompetence konzumentů, poskytovatelů, organizátorů a plátců onkologické péče na HTA

Jinak vnímá práci s doporučenými diagnosticko-léčebnými postupy pacient, jinak odborné vedení či odborná společnost, jinak zdravotní pojišťovna a jinak zřizovatel zdravotnického zařízení.

c) **Pacient** má přirozený zájem být léčen efektivně, s minimem obtíží, které onemocnění i léčba přinášejí, v příjemném a přátelském prostředí a v atmosféře důvěry. Své představy nemá parametricky definovány a proces hodnotí nejen vcelku, ale i s ohledem na detaily, mnohdy i odborně přehlížené. V jeho postoji mohou převažovat emoce, stres, únava, zkrátka psychická i tělesná zátěž. Nemocnému je třeba v jeho integraci do diagnosticko-léčebného procesu, který je nesporně abnormálním stavem přirozené lidské existence, pomoci především naplněním pěti základních práv:

1. *právo ekvity čili rovného přístupu ke kvalifikované péči*
2. *právo důvěry v personál a svobodné volby zdravotnického zařízení*
3. *právo vlastního souhlasu s navrhovaným diagnosticko-léčebným postupem na základě plné a srozumitelné informovanosti*
4. *právo kdykoli odstoupit od svého souhlasu s postupem při plné informovanosti o rizicích tohoto rozhodnutí*
5. *právo provázanosti lékařských úkonů a jejich časové přiměřenosti*
6. *právo na udržení kvality života v nemoci a zmírnění utrpení*

Pátý i šestý bod se mohou zdát málo jednoznačné i diskutabilní, proměnlivé za různých podmínek s obavou, zda je lze nazývat přímo právem pacienta. Nesporně jde o právo a jeho smyslem je však uvést v soulad celý odborný medicínský proces a optimalizaci jeho výsledku v daných podmínkách se spokojeností nemocného, přestože život sám může přinést situace hraniční a stěží kodifikovatelné.
Nemocný bude při svém hodnocení vycházet z osobních pocitů a individuální zkušenosti bez ohledu na to, jaké je objektivní odborné hodnocení výsledků pracoviště. Může být nesporně ovlivněn dosavadním renomé pracoviště, vlastní dřívější zkušeností jinde, individuální tolerancí i závažností svého onemocnění. Použití uvedených práv a jejich respektování jako základních indikátorů péče může tvořit základ **průzkumu spokojenosti pacientů** v základních a nepodkročitelných parametrech. Průzkum spokojenosti pacientů má být organizován každým kvalitním zdravotnickým zařízením jako standard pro sebehodnocení a monitoring skutečného stavu a jeho součástí je samozřejmě řada dalších variabilních parametrů jako je kvalita stravy, prostředí, denního režimu, chování personálu a další důležité, leč méně obligatorní .

b) **Odborné vedení** v pohledu na hodnocení kvality péče vychází samozřejmě z odlišných parametrů než vnáší pohled nemocného. Posuzuje především celkovou práci analýzou celé skupiny léčených s danou diagnózou za určité období. Stanovisko k postupu u jednotlivce připadá v úvahu spíše při řešení stížností, nesrovnalostí či pochybení, avšak tato role by neměla zastírat daleko důležitější průběžnou a preventivní evaluaci výsledků. Pro odborný dohled v onkologii jsou to především následující kriteria:

1. *kvalita diagnostiky, především stanovení rozsahu a závažnosti onemocnění*
2. *respektování diagnostického algoritmu a časová přiměřenost jeho realizace*
3. *dodržení doporučeného léčebného postupu, případně vysvětlení odchylky od standardu*
4. *komplikace jednotlivých léčebných postupů*
5. *celkové léčebná výsledky v kategoriích % rekurencí, % celkového přežití, % přežití bez známek onemocnění, % přežití s aktivním onemocněním*
6. *kvalita dispensarizace a terciární prevence, tedy záchytu a řešení rekurencí*
7. *provázanost týmové práce s dopadem na pacienta*

Odborné vedení medicínských procesů má několik rovin a subjektů. Jednak je to **primář či přednosta daného provozu**, který nese odpovědnost za kvalifikované vedení péče v první řadě. Musí je tedy od svých podřízených vyžadovat a měl by mít i nástroje k jejich objektivnímu hodnocení. **Odborná společnost** by měla více než dosud přijímat odpovědnost za celkové hodnocení odborné úrovně služeb ve svém oboru v celostátním měřítku, ovšem se znalostí výsledků referenčních pracovišť a způsobů sebeevaluace a evaluace menších provozů. Významné rozdíly ve výsledcích péče o dané onkologické onemocnění , samozřejmě se zohledněním klinických stádií, by měly být tím nejpodstatnějším, co má být na půdě odborné společnosti konstruktivně řešeno. Konstruktivním řešením je míněna především kvalifikovaná analýza stavu, metodická pomoc, podpora v posílení kapacit personálních či ve vybavení, až v poslední řadě pak kroky represivní a sankční. Postavení odborné společnosti se tak zásadně liší od ***odborných komisí*** České lékařské komory, které obvykle zaujímají stanoviska pouze ke stížnostem a neúčastní se pozitivního formování systému zdravotní péče. Tuto možnost v minulosti měli ***krajští a hlavní odborníci*** jednotlivých oborů. Jejich zrušení znamená významný výpadek odborného dohledu a podpory, a to zejména při formování nových krajských systémů zdravotní péče. Stejně tak chybí instituce s akreditačními kompetencemi, zaměřená na kvalitu odborné péče. Její roli by jistě mohli sehrávat krajští odborníci ve spolupráci s vedením odborných společností, aby se omezila byrokratizace takovéto významné funkce i dosti zásadních rozhodnutí. K tomuto kroku nicméně chybí zadání, pověření i politická vůle. K řídícím složkám pro sledování odborné úrovně a kvality onkologické péče by mohli patřit i ***samotní zřizovatelé***, tedy příslušné odbory Ministerstva zdravotnictví a krajských úřadů. Avšak právě s ohledem na absenci expertního a poradenského aparátu, který představovali hlavní a krajští odborníci se zřizovatelé na hodnocení kvality péče stěží zúčastní. V nejlepší přípa-

dě to budou jen dílčí a nesystémové kroky dané aktuální kompetencí či odborností daného úředníka vedeného dobrým úmyslem zlepšit situaci tu či onde. Lze říci, že zřizovatelé se zbavili možnosti odborného metodického řízení pracovišť, za jejichž chod na regionální či centrální úrovni odpovídají.
Vcelku to znamená, že dominantním článkem pro hodnocení kvality odborné péče pracoviště ve smyslu sedmi výše uvedených bodů je primář či přednosta oddělení, avšak není pod žádným tlakem, aby tuto roli plnil z jiné než vlastní vnitřní motivace. Navíc se může sám dostávat do konfliktu zájmů, má-li být k práci svého kolektivu a své vlastní jakkoli kritický. Vedení odborných společností může indukovat hodnocení kvality odborné péče pouze na principu obecné spolupráce a akademické výměny názorů, aniž má pro uplatňování principů HTA jakékoli přímé kompetence. Ostatní uvedené články jsou pro HTA buď nefunkční nebo řeší pouze dílčí situace a nemají vliv na pozitivní formování systému z hlediska rozvoje odbornosti a kvality péče.

c) **Zřizovatel** zdravotnického zařízení, jak již bylo uvedeno, u nás zatím postrádá praktické nástroje k odborným hodnocením. Přesto do systému HTA vstupuje hodnocením a ovlivněním stability provozů a služeb. Destabilizace, nízká efektivita nebo nepřiměřená redukce provozů a služeb vede totiž k defektům v poskytování péče, i když byla původně třeba vysoce kvalitní. Zřizovatel má zájem především na následujících kritériích:

1. *stavu hospodaření a vyrovnanosti hospodářského výsledku zdravotnického zařízení*
2. *využívání lůžkového fondu (obložnosti)*
3. *obratu pacientů (průměrná ošetřovací doba)*
4. *využívání ambulantních provozů a přístrojových kapacit*
5. *získávání zdrojů a dotací pracovištěm samotným*
6. *rozvoji a konkurenceschopnosti pracoviště kvalifikačním i technologickém*
7. *naplňování zákonných ustanovení a klidném provozu bez mimořádných událostí*

Zájmy zřizovatele naplňuje **vedení pracoviště**, které zřizovateli odpovídá a může jím být při neplnění očekávané role odvoláno. Ačkoli má tedy vedení pracoviště obvykle přirozený zájem také na rozvoji odbornosti a kvalitě péče, a věřme, že i na spokojnosti nemocných, věnuje se primárně těm úkolům, které pracoviště i vedení samotné ovlivňují existenčně. Plní tedy především funkce diktované zájmem zřizovatele, které samotné HTA ovlivňují jen málo, nepřímo, případně jen negativně při destabilizaci provozů a služeb. Není pak rozhodující zda vedením pracoviště máme na mysli ředitelství nemocnice nebo vedení oddělení , laboratoře či kliniky, protože prioritní kritéria daná zřizovatelem se přenášejí v celé struktuře řízení nemocnice, ústavu nebo polikliniky.

d) **Zdravotní pojišťovny** mají teoreticky nejvýraznější a přímou možnost ovlivnit chování zdravotnických provozů a služeb, tedy i HTA, přiznáním či odmítnutím plateb za odvedenou práci. V praxi tomu tak není, protože původně zavedený výkonový systém nedozrál k propracování systému zohledňujícímu potřebnost výkonu, jeho kvalitu a výsledek do propojení ceny a kvality péče. Deformoval se postupně v různě funkční systémy distribuce zdravotní daně, tedy nikoli skutečného pojištění, na principu paušalizace v minulých letech nabytého a dobytého. Diskuse pak běží pouze o různých koeficientech a navýšeních či redukcích v čase, případně dalších paušalizujících metodách jako jsou platby za jednotlivce (rodné číslo). Výkonové hodnocení pak slouží jen pro nastavení nových služeb či provozů jako východisko pro další paušalizaci nebo nástroj pro uplatnění redukcí, méně často navýšení plateb. V takto nastaveném systému prostor pro implementaci HTA nevzniká skoro vůbec. Určitou šancí jak svázat předmět a kvalitu péče s její cenou jako přímým motivačním nástrojem je systém platby za diagnózu (DRG). Předpokládá však stupeň odborné, nejen účtařské, propracovanosti, kterého nebylo dosud v republice dosaženo. V onkologii může být DRG přínosem i příležitostí k propojení kvality a ceny za předpokladu, že zohlední kromě nádorové diagnózy klasifikované podle MKN také klinické stadium onemocnění (jako nedílnou součást onkologické diagnózy) a vyjde z podrobných analýz dosavadních nákladů péče podle stádií. Zatím tento proces stagnuje a je veden spíše administrativně než s přímou účastí jednotlivých medicínských odborností. Kriteria, která zdravotní pojišťovny z hlediska odbornosti a kvality péče sledují jsou známa jen částečně a je obtížné je na tomto místě vyjmenovat. O tom svědčí i četná dohodovací řízení a takřka každoročně se měnící podmínky. Nepochybně je sledována četnost a povaha výkonů s ohledem na pasportizaci, která obecně podporuje tendenci ke specializaci pracovišť. Bližší popis však mohou poskytnout pouze zdravotní pojišťovny a není vyloučeno, že se mohou vzájemně v některých kriteriích i lišit. Expertní vybavenost pojišťoven pro sledování kvality prováděných výkonů je různá, celkové výsledky péče s ohledem na diagnózu pojišťovny dosud nesledují nebo nezohledňují. Nutno však připomenout, že výčet a sekvence provedených výkonů odváděné zdravotnickými zařízeními pojišťovnám pod rodným číslem pacienta jsou jediným kompletním dokladem provedené péče a realizovaného algoritmu, který nenahradí ani dílčí záznamy a databáze jednotlivých nemocnic, protože péče je často roztříštěná a probíhá ve více zařízeních, ať již současně či následně.
Ačkoli je za plátce zdravotní péče běžně označována zdravotní pojišťovna, je jím v širším smyslu také **plátce zdravotní daně, tedy občan**, klient či pacient konzumující zdravotní péči. Individuální účet poskytovaný pro přehled i kontrolu nemocnému jeho zdravotní pojišťovnu, a to rutinně, nikoli jen na vyžádání, má zřejmě nejblíže k tomu, co si klade HTA za cíle v analytické práci a s ohledem na jednotlivce.

4. Cesta k implementaci HTA vede přes reorganizaci odborného řízení zdravotní péče

V současném systému řízení zdravotní péče v České republice lze HTA uplatit pouze při shodě zřizovatelů a odborných společností. Metodická role Ministerstva zdravotnictví, pokud se vůbec prosadí, by měla spočívat ve striktním požadavku (vyhláškou stanoveném) na povinné sledování a hodnocení parametrů kvality odborné péče rozpracované podle diagnóz ve spolupráci s odbornými společnostmi. Tento striktní požadavek či parametrické sjednocení by mělo zahrnovat nejen zdravotnická zařízení přímo řízené Ministerstvem zdravotnictví, ale také pracoviště zřizovaná a řízená krajskými úřady. Bude-li metodika ponechána na vůli zřizovatelů, lze se dočkat čtrnácti více či méně odlišných přístupů k hodnocení kvality odborné péče, tedy i implementace HTA, s patnáctým , vycházejícím z Ministerstva zdravotnictví pro přímo řízené nemocnice a ústavy, které nicméně fungují také v krajích a prolínají do krajsky organizované péče. Druhý způsob může sice zavést HTA v osvícených krajích nebo přímo řízených organizacích, stěží však bude mít celostátní dopad. Dostane se tak do rozporu s ekvitou čili rovnému přístupu ke kvalifikované zdravotní péči jak prosazují evropské struktury v integračních a harmonizačních materiálech.
Nepochybně jde zároveň o uplatnění stejných metodik při zavádění kriterií hodnocení podle principů HTA. Služba, činnost či funkce by pro své hodnocení měla mít jasně definovány tři nutné a obecné parametry:

1. *indikátor (indicator)*
2. *výstup (output)*
3. *výsledek (outcome)*

Definice indikátoru, výstupu a výsledku s ohledem na danou odbornou činnost či službu je nejobtížnějším a vysoce odborným aktem, který nelze stanovit administrativně, nýbrž pouze po odborné diskusi a konsensu, ovšem i validaci praxí. V případě nádorové chemoterapie může být indikátorem péče třeba o pacienty s karcinomem tlustého střeva III. klinického stadia po radikální operaci třeba spotřeba 5-fluorouracilu na pacienta, výstupem pak procentuální zastoupení dokončené adjuvantní chemoterapie v této podskupině nemocných s vazbou na indikující pracoviště a výstupem procentuální pětileté přežití nemocných vůči referenčním hodnotám zahraničním, průměru republiky, průměru kraje, vlastním hodnotám z dřívějška nebo nejlepším publikovaným výsledkům.
Nejde pouze o hodnocení léčby, nýbrž i diagnostiky a prevence. Třeba v časné diagnostice karcinomu prsu může sloužit jako indikátor počet provedených preventivních mamografických vyšetřeních na pracovišti v roce, výstupem může být počet mamograficky zachycených nehmatných nádorových lézí, výsledkem pak mortalita pacientek ve sledované skupině ve srovnání třeba se skupinou, v níž byly nádory zachyceny později, tedy až pohmatem. Výstup tak odráží určitou oprávněnost a racionalitu indikátorové činnosti, avšak až výsledek ji trvale zařazuje do praxe jako potřebnou a jednoznačně prospěšnou.
V obou uvedených příkladech je naplňována jen část HTA, neboť součástí hodnocení je také dodržení základních technologických kautel aplikace chemoterapie či provádění mamografických vyšetření. Takto budou jednotlivé činnosti nebo postupy hodnoceny samozřejmě postupně a podle naléhavosti jak ovlivňují zdraví a léčebné výsledky, tak i nákladovost procesů. Do značné míry tak HTA sleduje efektivitu odborné péče a její dokladovatelnou úroveň.

5. Realizace HTA a datové zdroje

HTA lze v onkologii realizovat pouze v úzké součinnosti s plátci zdravotních služeb za **podpory odborných společností**, tedy ČOS , ČSROBF a ČHS, ovšem také s vůlí zřizovatelů nemocnic a ústavů, tedy Ministerstva zdravotnictví a krajských úřadů.
Samostatně je třeba koncipovat **HTA v dětské onkologii** , **HTA v hematoonkologii** a **HTA pro solidní nádory dospělých** pro rozsah a rozdíly v péči, relativně samostatné odborné vedení a pro odlišnosti v registraci dat, ovšem při zachování společných principů.
V Národním onkologickém registru musíme dosáhnout **registrace nemocného** pouze tím pracovištěm, které skutečně nese za léčbu nemocného klíčovou odpovědnost. Podle stadia onemocnění a dominantní léčby to budou pracoviště chirurgického, radioterapeutického či interního typu, je však vyloučeno, aby to byly stovky ambulancí a irelevantních zařízení jak je dosud patrné z databáze NOR.
Je třeba dosáhnout **registrace klinického stadia nádorového onemocnění** jako součásti onkologické diagnózy u solidních nádorů u zdravotních pojišťoven, zejména pak při zavádění plateb podle diagnózy (DRG).
Musíme začít pracovat s **výkazy pojišťovnám** jako cenným zdrojem hodnocení přiměřenosti a kvality zdravotní péče již na úrovni nemocnic a s **individuálními účty**, které mohou být u zdravotních pojišťoven sjednocujícím datovým základem, vypovídajícím o reálně uplatňovaných diagnosticko-léčebných algoritmech. Ve skutečnosti jde o zájem pacienta, odborné lékařské péče i zdravotních pojišťoven.
Musíme využít datového základu NOR pro **analýzu přežití** ve vazbě na algoritmy a vnášet další podrobnější kriteria hodnocení výsledků léčby, především do registrů vyhodnocovaných na onkologicky profilovaných pracovištích.
V první etapě bude zapotřebí **pojmout HTA analyticky** a získaná data použít pro tlak na omezení subjektů zúčastněných na onkologické péči na ty, která metodiku HTA postupně naplňují a poskytují své výsledky ke srovnání.
Požadavky na změnu chování či algoritmu je nutno formulovat vždy **spolu s nástrojem** či mechanismem, zajišťujícím její dosažení u cílových lékařů či pracovišť.
Samotná **pravidla** umožňující uplatnit metodologii HTA v onkologii jako trvalý styl práce jsou relativně prostá:

1. **pracovat s individuálním účtem** pacienta jako sekvencí kódů provedených výkonů
2. stanovení **klinického stadia** pokládat za nedílnou součást onkologické diagnózy
3. hodnocení provádět **v jednotném režimu kontrolních bodů** ↓ *(checkpoints)* diagnosticko-léčebného algoritmu, který má po stanovení diagnózy, k níž patří biopsie a stanovení stadia, v podstatě tři větve:
   a) **lokalizovaný nádor s dobrou prognózou** (zpravidla klin.st. I, N0 M0): po chirurgickém odstranění následuje či nenásleduje adjuvantní léčba, poté probíhá dispensarizace v intervalech stanovených klinickým protokolem, kontrolní body jsou po operaci, po skončené ajuvanci a v pravidelných intervalech dispensarizace

      schéma:

      diagnostika /operace ↓ dispensarizace ↓ ↓ ↓

   b) lokálně pokročilý nebo **lokoregionálně rozšířený nádor s nejistou prognózou** vyžadující kombinovanou léčbu (zpravidla klin.st. II-III, M0): kontrolní body po etapách léčebných modalit (operace, radioterapie, chemoterapie, případně konkomitantních postupů), v úvahu připadá také předsunutí předsunutí předoperační chemoterapie či radioterapie, po níž je rovněž předoperačně zařazen kontrolní bod, dále pak následuje kontrolní bod po skončené primární léčby léčbě jako ověření klinické nepřítomnosti residuální choroby, poté v dispensarizačních intervalech

      možná schémata:

      diagnostika/operace ↓ chemoterapie/radioterapie ↓ dispensarizace ↓ ↓ ↓

      diagnostika ↓ chemoterapie/radioterapie ↓ operace ↓ dispensarizace ↓ ↓ ↓

      diagnostika ↓ chemoterapie/radioterapie ↓ operace ↓ chemoterapie/ /radioterapie ↓ dispensarizace ↓ ↓ ↓

   c) **diseminované onemocnění** se špatnou prognózou (M1), kontrolními body jsou především důvody ke změně léčebného postupu, obvykle progrese, těžká toxicita, případně dlouhodobá stabilizace:

      schéma:

      diagnostika ↓ léč.postup A ↓ léč. postup B ↓ léč. postup X ↓ sympt.léčba ↓

Kontrolní body ↓ oddělují jako skupiny kódovaných výkonů, které tak představují **etapy léčby** ve vztahu k léčebnému protokolu nebo k zásadním změnám v průběhu onemocnění. Hemoblastózy podléhají automaticky režimu diseminovaného onemocnění a etapy léčby jsou dány jednotlivými postupy oddělenými průběhem onemocnění nebo přerušením léčby pro toxicitu či závažné interkurence.
Ve všech případech je kontrolním bodem **exitus**, který se objevuje jako součást ročního hlášení stavu nemocného se zhoubným novotvarem.
Celý záznam lze tak **sestavit univerzálně** pouze z údajů předávaných zdravotním pojišťovnám a hlášení zhoubného novotvaru.
Rozhodující je tedy **zadavatel HTA** – je-li jím zdravotnické zařízení, derivuje popis diagnosticko-léčebného algoritmu ze svého záznamu, je-li zadavatelem zdravotní pojišťovna, případně

zřizovatel zdravotnického zařízení, lze popis diagnosticko-léčebného algoritmu derivovat i mimo nemocniční záznam ze sekvence výkonových kódů předávaných zdravotní pojišťovně. Nelze očekávat, že k metodice HTA přistoupí zdravotnická zařízení či jednotliví lékaři spontánně. Vyžadovat ji na zdravotnickém zařízení mohou:

1. pacienti, což je ovšem nepravděpodobné
2. zřizovatel zdravotnického zařízení, což se jako administrativní direktiva se trvale neprosadí
3. **zdravotní pojišťovny** jako kontrolu efektivity hrazené péče ekonomickými nástroji s přímou vazbou plateb na přijetí a uplatňování HTA

Klíč k úspěšnosti HTA v onkologii tedy tkví jednak ve využití dosavadních standardizovaných parametrických záznamů, tedy kódování výkonů pojišťovnám a systému hlášení zhoubného novotvaru v databázi NOR, jednak ovšem v zadání a vynutitelnosti, což mohou provést pouze zdravotní pojišťovny podpořené zřizovateli zdravotnických zařízení (MZ, krajské úřady).

Zavedení principů HTA v rutinní onkologické péči by zajisté napomohlo, pokud by požadavek na uplatňování HTA byl pro zdravotnická zařízení **součástí akreditačních kriterií**. Zadání pro HTA, jakkoli má důvody odborné, může být prosazeno jen **politickými rozhodnutími a ekonomickými nástroji.**

6. Důsledky zavádění HTA a akreditace

Přímými důsledky zavedení HTA budou především zvýšení **transparence** a **vyšší úroveň hodnocení** diagnosticko-léčebných procesů v onkologii jak poskytovateli péče, tak i plátci a pacienty samotnými, za druhé pak **vytěsňování** zbytečných, málo zdůvodněných, neefektivních, případně škodlivých výkonů a postupů z onkologické praxe. HTA pak může významně přispět ke **zvýšení kvality péče** a k **lepšímu využívání zdrojů**.

Pokud jde o akreditační proces, je třeba si uvědomit, že k akreditacím nejsou dosud naše zdravotnická zařízení nucena, dokonce ani zřizovateli či zdravotními pojišťovnami motivována. Motivace tak může být především vnitřní, vycházející z organizace samotné, případně s ohledem na hodnocení perspektiv pracoviště v tuzemském či evropském kontextu. Akreditace zdravotnických zařízení Sjednocenou akreditační komisí (SAK) neprobíhají dosud na oborovém a kvalifikačním, nýbrž na obecně provozním principu. Odborné společnosti nejsou dosud pověřenými garanty odborných akreditací a je otázkou, zda bude politická vůle jim toto pověření poskytnout. Za této situace lze vyvíjet spontánní **aktivity k podpoře HTA** pouze jako odbornou a podpůrnou iniciativu bez represivních důsledků pro ty, kteří akreditaci nepodstoupí nebo jí úspěšně neprojdou. Pasportizace činností vycházející ze zdravotních pojišťoven mají registrační, nikoli akreditační charakter. V onkologii může být nejbližší perspektivou spíše mezinárodní akreditace , která vzniká z iniciativy OECI (Organizace evropských onkologických ústavů) ve spolupráci s EORTC a připadá po přípravné fázi roku 2004 v úvahu od roku 2005.

Při každém akreditačním systému (ISO, SAK, OECI/EORTC) však vznikne otázka struktury kriterií a jejich pokrytím požadavků HTA, neboť každá akreditace nemusí zohledňovat principy HTA právě v onkologii ve stejné míře.

DATOVÁ ZÁKLADNA PRO HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ V ONKOLOGII

DATA MODEL FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN ONCOLOGY

DUŠEK L.[1], ŽALOUDÍK J.[2], KOPTÍKOVÁ J.[1], MUŽÍK J.[1], ABRAHÁMOVÁ J.[3], VYZULA R.[2], VORLÍČEK J.[4]

[1] LÉKAŘSKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERZITY BRNO
[2] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO
[3] FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE PRAHA
[4] INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

Souhrn: Práce navrhuje datový standard pro hodnocení kvality, krátkodobých i dlouhodobých výsledků a bezpečnosti onkologické léčby. Návrh je založen na definici tzv. minimálního klinického záznamu, který zajišťuje hodnocení diagnostiky, rizikových parametrů a zásadních událostí ve vývoji onkologického onemocnění (relaps, progrese, vážné komplikace, aj.). Automatické zavedení tohoto záznamu umožní univerzální hodnocení v rámci všech diagnostických skupin, a to jak z krátkodobého, tak i z dlouhodobého hlediska. Data o vývoji onemocnění a identifikace léčebných epizod umožní onkologicky interpretovat i hlášení výkonů pro plátce zdravotní péče a další zdroje dat, dostupné bez zvláštní zátěže pro lékaře. S využitím těchto minimálních datových vstupů je navržen systém hodnocení nákladů onkologické péče ve vztahu k adekvátním benefitům. Návrh je doplněn indikačními grafy, které umožní flexibilní hodnocení terapie s ohledem na její cíle a reálné možnosti, a to jak pro kurabilní tak primárně inkurabilní stavy. Je kriticky hodnocena sestava cílových ukazatelů kvality péče využitelná pro statistické sumarizace i pro hodnocení stavu a vývoje onemocnění jednotlivých pacientů. Základním metodickým principem závazného hodnocení je tzv. benchmarking, tedy srovnání aktuálních výsledků s referenčním standardem.

Klíčová slova: onkologie, hodnocení zdravotnických technologií, kvalita léčebné péče, účinnost léčby, bezpečnost léčby

Summary: Standard data model necessary for evaluation of quality, short-term and long-term results and safety of therapy in oncology is defined. The proposal is based on minimum clinical data set, that includes diagnostic parameters, prognostic factors and time-related identification of risk events (relapse, disease progression, serious complications, etc.). Automatic processing of this standard covers all diagnostic groups in oncology and enables simultaneous relevant interpretation of routinely available health care data and other common information sources (laboratory data and others). Based on complex evaluation of these data, an indicative outputs for cost-benefit analyses were proposed in graphical tool reflecting key therapeutic aims, both for curable and incurable cases. The proposal is supported by critical evaluation of HTA endpoints, suitable for summarization at the population level and for individually-specific assessment of each patient, as well. The standardized assessment procedures are based on benchmarking of actual clinical results according to reference data.

Key Words: oncology, health technology assessment, quality of health care, efficacy of therapy, safety of therapy

Úvod

Kritické hodnocení zdravotnických technologií je v této kapitole vnímáno jako proces poskytující komplexní informace o úspěšnosti, bezpečnosti a ekonomických nákladech léčby v onkologii. Takto může být hodnocena léčba jednotlivého pacienta nebo skupiny (kohorty, populace) pacientů. Hodnocení se může týkat konkrétního léčebného výkonu (technologie), nebo výsledků jedné etapy léčby nebo celého diagnosticko léčebného procesu. Hlavním cílem příspěvku je navrhnout jednotný postup hodnocení využitelný pro všechny onkologické diagnózy a léčebné strategie. Hodnocení zdravotnických technologií odpovídá mezinárodnímu termínu „Health Technology Assessment“, a v celém textu je označováno všeobecně přijatou zkratkou HTA.

Datovou základnu jakéhokoli hodnocení v medicíně je možné definovat jako ucelený soubor parametrů popisujících vstupní charakteristiky hodnocených subjektů, jejich následný vývoj a dosažené výsledky. Zjednodušeně můžeme hovořit o vstupech a výstupech diagnosticko-léčebného procesu, kde na straně vstupů figuruje zejména popis nemoci, pacienta a léčby, na straně výstupů pak především objektivní zlepšení zdraví pacienta, vztažené k cílům, reálným možnostem a ekonomickým nákladům zvolené terapie. Aby datová základna mohla být funkční, musí ovšem získané údaje odpovídat hodnocenému procesu (tedy musí přinášet *relevantní informační hodnotu*) a dále musí být získány v jasně definované parametrické podobě a nikoli v podobě volných textových komentářů (tedy musí přinášet sumárně *využitelnou informační hodnotu*). Oba tyto požadavky nejsou v klinické praxi zdaleka vždy splněny a snížená dostupnost dat se tak stává hlavním limitujícím prvkem hodnocení výsledků. Jde o situaci paradoxní, neboť náklady na sběr a hodnocení dat představují jen malou část celkových investic do přístrojů a vlastní léčby a přitom mohou zásadně zvýšit efektivitu celého systému. Snaha o nápravu tohoto stavu je i hlavním motivem této práce.

Proti zavádění nových databází je často (a z hlediska klinické praxe i oprávněně) namítáno, že jde o proces zatěžující lékaře i personál a získaná data pak mohou navíc sloužit k účelové kritice jejich práce. Ochota vedení zdravotnických týmů a nemocnic sbírat a poskytovat data jiným subjektům je tak logicky velmi omezená. Na tomto místě je nutné zdůraznit, že navrhovaný systém sběru dat pro HTA je určen především k implementaci uvnitř zdravotnických zařízení a má sloužit jako zpětná informační vazba tam, kde data byla primárně pořízena. Hlavním cílem HTA tedy rozhodně není vytváření dalších národních registrů nebo centrálně řízených databází. Plošné využití primárních dat je spíše záležitostí výzkumných studií, na kterých se dohodne více center (validace nového terapeutického postupu, hodnocení screeningového programu, apod.). Na druhé straně ale platí, že schopnost zdravotnického zařízení doložit kvalitu a výsledky léčebné péče by měla být jedním ze základních předpokladů akreditace pro určitý typ léčby. A pouze akreditační proces stojící na validních datech je objektivní a spravedlivý. Data agregovaná na krajské, státní nebo ještě vyšší úrovni mohou být využita jako refe-

renční standard pro akreditace, primární záznamy by však opět měly zůstat v zdravotnických zařízeních.
HTA jako proces hodnotící účinnost, bezpečnost a ekonomickou náročnost terapeutických postupů je na sběru dat jednoznačně závislé, nemůže ale jít o sběr retrospektivní nebo nahodilý, vyvolaný náhlou potřebou analýz nebo výzkumem. Musí jít o automaticky nastavený a průběžný sběr adekvátních údajů od všech léčených pacientů, který poskytuje *reprezentativní obraz* výsledků na hodnocené úrovni. Vedle pojmenování potřebných parametrů musíme tedy při zavádění HTA řešit i otázku, odkud budou tato data rutinně a dlouhodobě pořizována, jak kvalitní budou a jaké je riziko závažných zkreslení a dezinterpretací.
Pokud shrneme požadavky kladené na vstupní i výstupní parametry HTA v mezinárodní literatuře (Murphy et al., 1998; Kristensen et al., 2001), získáme následující seznam atributů:
– *informační hodnota:* jasná interpretace parametru, znalost oblasti rizikových hodnot
– *dostupnost:* parametr musí být běžně vyšetřován a zaznamenáván
– *standardizace:* hodnoty musí být získány definovanou cestou, u laboratorních hodnot akreditovaným postupem
– *reprodukovatelnost:* hodnocení parametru musí být prováděno stále stejně i při opakovaném stanovení v čase
Je evidentní, že takové požadavky splňuje spíše menšina klinických parametrů, což je v souladu se základním principem HTA, nezatěžovat provoz sběrem velkého množství nevalidních údajů. Ještě přísnější pravidla jsou zavedena pro výstupní ukazatele kvality hodnoceného procesu. Navíc k výše uvedeným požadavkům zde musí být doloženo:
– *stabilita:* stálost metodiky měření parametru, neměnná interpretace v čase
– *spolehlivost a přesnost:* spolehlivá metodika pořizování primárních dat; dostatečně spolehlivé sumární statistiky, nezatížené náhodnou chybou a nedostatečnou velikostí hodnoceného souboru
– *minimalizace rizika zkreslení:* minimalizovat riziko zkreslení dané nereprezentativními daty nebo společným hodnocením neslučitelných dat
– *dosavadní úspěšné aplikace:* určuje váhu daného parametru (normativní hodnotu)
Rozšíření požadavků na výstupní ukazatele HTA vyplývá především z faktu, že řada z nich je výsledkem statistických výpočtů a nese sebou tedy větší možnost zkreslení než primární data. Výše uvedené požadavky nelze kritizovat jako byrokratická nařízení, naopak je nutné je vítat jako ochranu před zneužitím nebo zkreslením dat. Má-li proces HTA směřovat až k závazným akreditacím pracovišť, pak musí skutečně minimalizovat riziko subjektivně motivovaných nebo nesprávných interpretací. Níže popsaná datová základna pro onkologii je navržena v souladu s těmito pravidly.
Na závěr této obecné části bychom chtěli zdůraznit často opomíjený aspekt týkající se HTA a hodnocení kvality v medicíně všeobecně. Je to komunikační význam výstupních parametrů hodnocení. Nejde pouze o komunikaci kontrolní a akreditační „shora dolů“, ale především o komunikaci „horizontální“ mezi odbornými týmy a v neposlední řadě i o komunikaci s širokou veřejností. Až toto komunikační využití dělá z výstupního parametru skutečný „ukazatel“, který ovšem musí mít zajištěnu validitu toho, na co ukazuje. U závazných výstupních parametrů hodnocení je tedy nutné zajistit ještě následující atributy:
– *objektivní validita:* postihuje ukazatel skutečně problémy v kvalitě, účinnosti a bezpečnosti dané technologie, nebo odráží i jiné – kvalitou neovlivnitelné - aspekty? (= zajišťuje jasnou interpretační hodnotu)
– *zdánlivá validita:* postihuje ukazatel hodnoty (výstupy), které jsou managementem zdravotnictví nebo jinou cílovou skupinou vnímány jako významné? (= zajišťuje komunikační hodnotu)
– *konstruovaná validita:* je možné daný ukazatel korelačně vztáhnout k jinému, již uznanému parametru? (náhradní koncept validace, pokud u daného parametru nejde zjistit jeho sensitivitu a specificitu)

Specifika klinických dat v onkologii a z toho vyplývající principy hodnocení

Z výše uvedených požadavků vyplývá, že komplexní proces HTA musí být vícerozměrný a musí postihnout všechny aspekty vlivu hodnocené terapie:
– účinnost („efficacy monitoring“)
– přímé a nepřímé nežádoucí účinky („safety monitoring“)
– dopady na kvalitu života pacienta („quality of life analyses“)
– ekonomické náklady ve vztahu k získaným benefitům („cost effectiveness analyses“)
Klinická data v onkologii se z tohoto obecného schématu hodnocení nijak nevymykají pouze je u nich více viditelná problematika bezpečnosti léčby, a to vzhledem k časté agresivitě protinádorové terapie.
Významným specifikem onkologie je vysoká heterogenita typů nádorových onemocnění a s ní logicky související rozmanitost léčebných strategií a postupů. Jednotícím prvkem jsou především cíle diagnostiky a protinádorové terapie, všeobecně směřující k včasnému záchytu méně pokročilých stádií nemoci a následně k úplnému odstranění primárního nádoru z těla. Těchto cílů je ale u různých diagnostických skupin dosahováno zcela odlišnými prostředky, což limituje univerzální hodnocení kvality. Dalším limitem je různý stupeň dosažené standardizace diagnostických a léčebných postupů, který vymezuje tři velké směry současné onkologie:
– *Pediatrická onkologie* řeší diagnostiku a léčbu téměř 100 % typů onemocnění podle mezinárodně standardizovaných protokolů a také hodnocení výsledků péče má protokolární garanci a validitu; z tohoto hlediska je léčba nádorů dětského věku ideálním modelem i pro ostatní oblasti onkologie
– *Hematoonkologie dospělých* je typická rovněž vysokým stupněm národní až mezinárodní standardizace postupů, léčba však ve většině případů není vedena podle striktních protokolů; dalším specifikem je značně heterogenní riziková stratifikace pacientů dle prognostických markerů včetně molekulárně biologických a cytogenetických parametrů.
– *Onkologie solidních nádorů dospělých* představuje nejméně standardizovanou oblast současné onkologie, především u pokročilých stádií onemocnění; i zde je však možné definovat obecný diagnosticko-léčebný algoritmus.
I přes rozmanitost současné onkologie je možno pojmenovat několik univerzálních principů, které musí být v HTA vždy respektovány. Řada z nich značně odlišuje onkologii od ostatních klinických oborů:
– *Odlišná podstata i vývoj různých diagnostických skupin zhoubných nádorů*. Diagnostická různorodost mění spektrum hodnocených parametrů a omezuje univerzální řešení analýz.
– *Zásadní význam diagnostiky* nádorového onemocnění. Včasná a správná diagnóza rozhoduje nejen o identifikaci nemoci, ale i o správném zařazení pacienta do rizikové skupiny, strategii léčby a hodnocení vývoje. V onkologii tak diagnostika již přímo podmiňuje další kroky a tedy i dosažené (nebo dosažitelné) výsledky.
– *Různorodost cílů terapie* daná pokročilostí nemoci a stavem pacienta. Cíle terapie se liší především mezi stavy kurabilními (možná protinádorová terapie s cílem vrátit plné zdraví) a inkurabilními (omezené možnosti terapie cílené například k zlepšení kvality zbývajícího období života).
– *Omezené reálné možnosti léčby.* V onkologii je v rámci každé diagnostické skupiny známa hranice (daná pokročilostí

nemoci nebo rizikovými faktory), kde účinnost dostupné léčby klesá a nelze očekávat úplné vyléčení pacienta. Tato skutečnost musí být respektována při hodnocení výsledků léčby.

– *Posloupnost kroků v diagnosticko léčebném procesu*. HTA v onkologii musí respektovat vývoj pacienta od diagnostiky, přes primární léčbu a léčbu následných možných relapsů (progresí). Aplikace stejné léčby v různých fázích vývoje nemoci může mít objektivně zcela jiné výsledky. Znalost časového vývoje nemoci a respektování tzv. léčebných epizod jsou zásadním předpokladem smysluplného hodnocení kvality v onkologii.
– *Agresivita protinádorové terapie může být sama příčinou komplikací.* Z těchto důvodů představuje hodnocení bezpečnosti léčby významnou komponentu HTA v onkologii.
– *Nutnost sledování onemocnění i po skončení primární léčby.* Krátkodobé pozitivní výsledky léčby (terapeutická odpověď) nemusí korelovat s dlouhodobými výsledky (celkové přežití). Velký důraz je kladen na pravidelná kontrolní vyšetření dispensarizovaných pacientů a včasnou diagnostiku případného relapsu nebo progrese onemocnění.
– *Integrující charakter dlouhodobých ukazatelů kvality v onkologii.* Informační hodnota některých dlouhodobých ukazatelů je snížena tím, že se v nich integrují různé stresové vlivy, které již s terapií nesouvisí (typickým příkladem je celkové přežití). U méně nebezpečných diagnóz s dlouhodobým celkovým přežitím pacientů jsou tyto parametry často obtížně využitelné.
– *Nutná otevřenost datového modelu pro pozměněnou volbu parametrů.* U některých diagnóz je nutné počítat s velmi intenzivním vývojem diagnostických a terapeutických možností, které sebou vždy přinesou změnu rizikové stratifikace pacientů a komplikují retrospektivní analýzy.
– *Prostor pro volbu pacienta* (přerušení léčby, odmítnutí léčby), který může zkomplikovat vývoj onemocnění bez vztahu k poskytované péči a její kvalitě.

Zdroje variability u onkologických klinických dat

Variabilitou v této kapitole nemyslíme rozptyl dat ve statistickém významu, ale rozmanitost nebo heterogenitu nádorových onemocnění, léčebných postupů a logicky také očekávatelných a dosahovaných výsledků. Z hlediska HTA je tato rozmanitost nejvíce limitujícím prvkem především u srovnávacích analýz, například na úrovni zdravotnických zařízení nebo na úrovni regionální. Její vliv je v zásadě dvojí:

1. *Snížená přesnost a spolehlivost odhadů*, neboť vzájemně srovnatelné skupiny diagnóz (pacientů) musí být vnitřně homogenní (např. dle klinického stádia, rizikové skupiny, apod.) a mají tedy menší velikost vzorku. Situace vede k nedostatečné síle použitých testů a srovnání je ze statistického hlediska bez relevantního závěru. Řešením je jednoduchá optimalizace zvýšením velikosti vzorku, pokud ovšem incidence dané diagnózy takové nastavení umožňuje.
2. *Nesrovnatelnost dvou různých heterogenních souborů,* např. výsledků dvou a více zdravotnických zařízení. Heterogenita rizikových stavů a faktorů významně snižuje srovnatelnost i v rámci jedné diagnostické skupiny a může být velmi nebezpečným zdrojem zkreslení. V onkologii je třeba vždy klást důraz na srovnatelnost souborů, a to i za cenu snížení velikosti vzorku.

Předchozí odstavec otevřel jeden z největších problémů hodnocení kvality v onkologii, a sice odlišení rizikových situací, které souvisejí s objektivně danými rizikovými faktory (snížená účinnost terapie, stav pacienta, rizikový typ nádorového onemocnění), od situací, které indikují sníženou kvalitu nebo nedostatečnost léčby. Složitost příčinných vztahů ovlivňujících vývoj nádorového onemocnění a agresivita protinádorové terapie mohou přinést celou řadu neočekávaných situací. Tudíž i onemocnění, které počátečními parametry spadá do kategorie s nízkým rizikem, může dospět ke stavu vysokého rizika a naopak. Obrázek 1 schematicky znázorňuje tři zásadní zdroje variability v onkologii.

Nejde ovšem jen o problém správného posouzení počátečního stavu nebo vývoje onemocnění, významný podíl na variabilitě systému má i pravděpodobnostní charakter účinnosti samotné terapie, především chemoterapie. Většina léčebných postupů současné onkologie má totiž i podle výsledků renomovaných klinických studií omezenou účinnost a je logické, že při objektivní neúčinnosti aplikované terapie se zhoršuje stav pacienta, rostou náklady na jeho léčbu a zhoršuje se kvalita života. Z tohoto pohledu je situace v onkologii zásadně odlišná od řady jiných klinických oborů, kde je aplikovaná léčba (např. operace slepého střeva nebo ošetření zranění) jednoznačně účinná a kvalitu a celkové výsledky péče mění faktory související se správností aplikace a s celkovou péčí o pacienta vůbec.

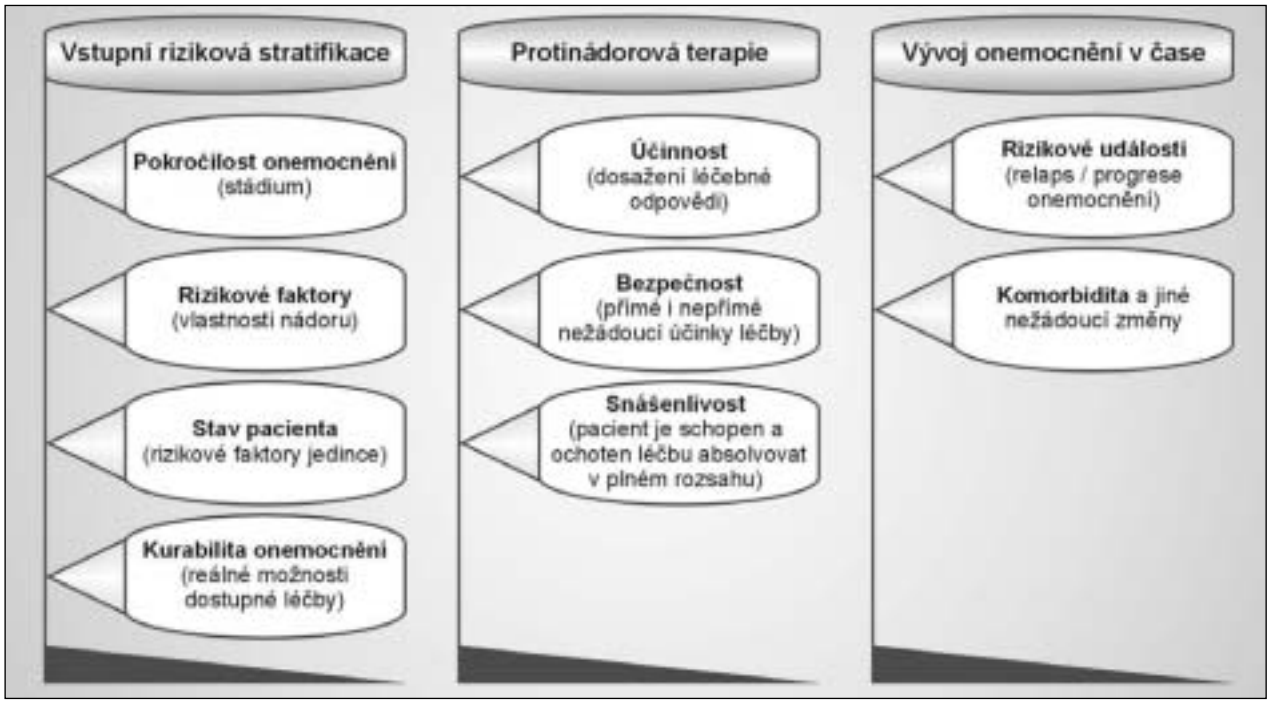
Jinými slovy, zhoršující se stav onkologického pacienta může být pouze částečně přisuzován kvalitě poskytované péče a zdravotnickému personálu. Celkové hodnocení je vždy nutné relativizovat s ohledem na objektivní rizika, což jsou především individuální vlastnosti zdánlivě stejných nádorů a aktuální stav organismu. Jde o skupiny parametrů, které nejsou ve všech aspektech dostatečně poznány, které nejsou rutinně dostupné nebo zůstávají pro praxi nedostupné pro vysoké náklady, a které často ani nelze z prostředků zdravotního pojištění běžně zaplatit. To může ostatně limitovat i nové možnosti molekulární klasifikace nádorů či využívání prediktorů na bázi analýz nádorových genomů, transkriptomů a proteomů.

Implementace hodnocení zdravotnických technologií v klinické praxi

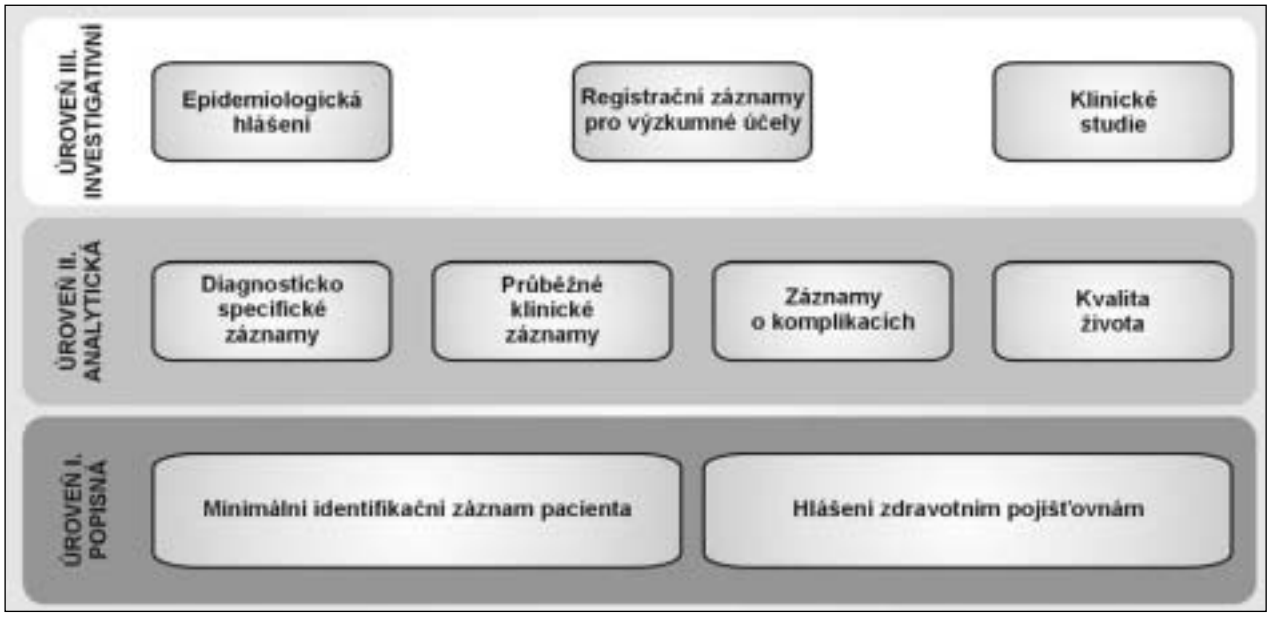
Má-li být hodnocení kvality péče v klinické praxi skutečně funkční, je nezbytné zajistit rutinní sběr dat a automatizaci výstupů. Vzhledem k složitosti onkologické terapie je však nemožné, aby data pro závažné hodnocení byla pořizována zcela bez vědomí nebo kontroly odpovědných lékařů. U větších zdravotnických zařízení lze tedy doporučit zavedení alespoň minimálních parametrických záznamů přímo do nemocničního informačního systému (NIS) a zajištění sběru dat přímo z ambulantní a hospitalizační péče. Vyjdeme–li ze skutečnosti, že velké množství potřebných záznamů již v stávajících NIS je (např. laboratorní vyšetření, aj.), nepředstavuje návrh na zavedení minimálního registračního formuláře téměř žádnou další zátěž pro odborný personál (viz dále). V maximální možné míře lze využít i další velmi cenný zdroj dat, a sice záznamy z hlášení plátcům zdravotní péče.

V optimální situaci je tedy po lékaři vyžadováno doplňovat (nebo kontrolovat) minimální záznamy o vývoji pacienta a - pokud si to vyžádá situace – doplňovat záznamy o vážných komplikacích nebo změnách ve vývoji onemocnění. Ostatní data potřebná pro komplexní hodnocení by měla být dostupná z již existujících zdrojů. Avšak i přes tento předpoklad lze doporučit zavedení pracovního místa pro managera dat, ideálně 1 úvazek při 100 – 200 dlouhodobě léčených pacientech za rok na jednom pracovišti. Onkologická péče totiž typicky probíhá na více pracovištích a velmi často je nutné potřebná data aktivně dohledávat a také zajišťovat komunikaci mezi zapojenými týmy.

Jak automatizace sběru dat, tak i zajištění jejich kvality nasazením managerů dat ovšem vyžadují finanční prostředky, které na mnoha místech ve zdravotnictví chybí. I proto jsme níže popsaný návrh správy onkologických dat pro HTA uvedli v minimální formě tak, aby bylo možné jeho počáteční zavedení bez zvláštních nákladů. Systémová standardizace a celkový vývoj jsou otázkou širší diskuze o prioritách a koncepci českého zdravotnictví a jejich řešení v této stati není možné.



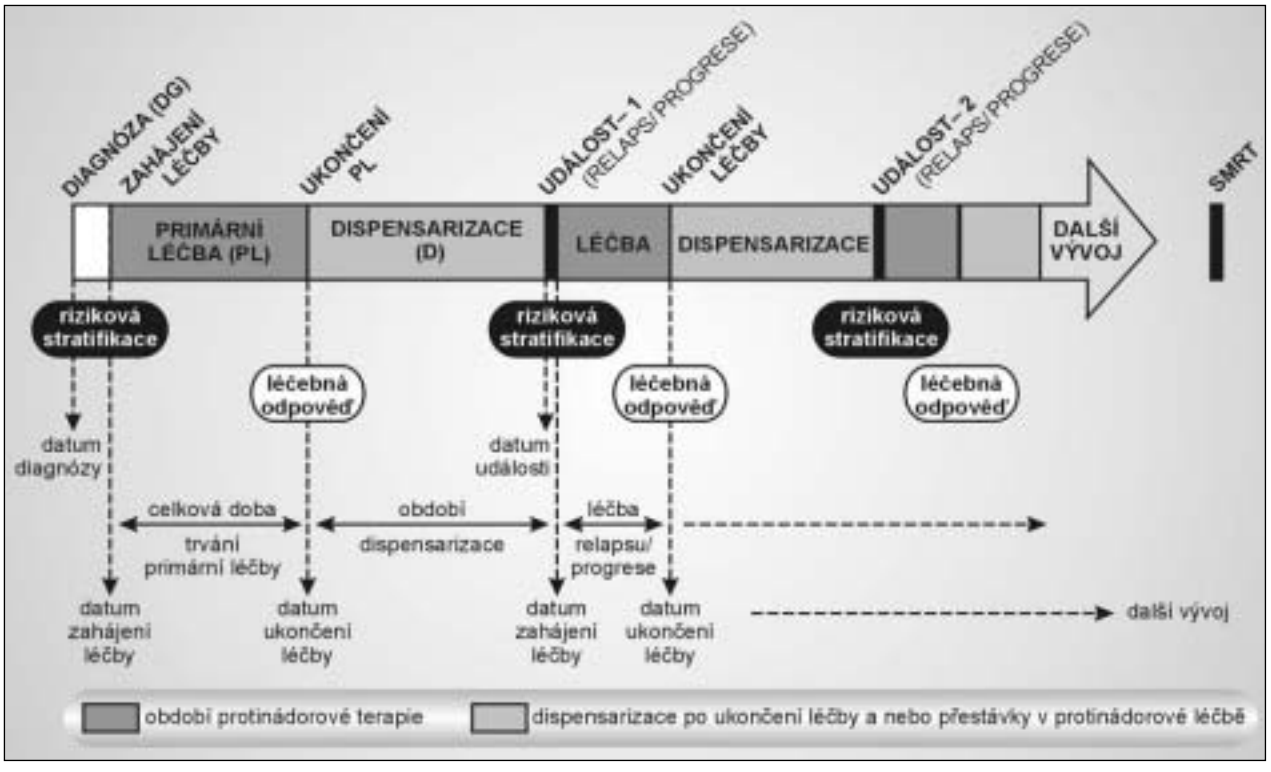
Obr. 1. Zdroje variability onkologických dat.



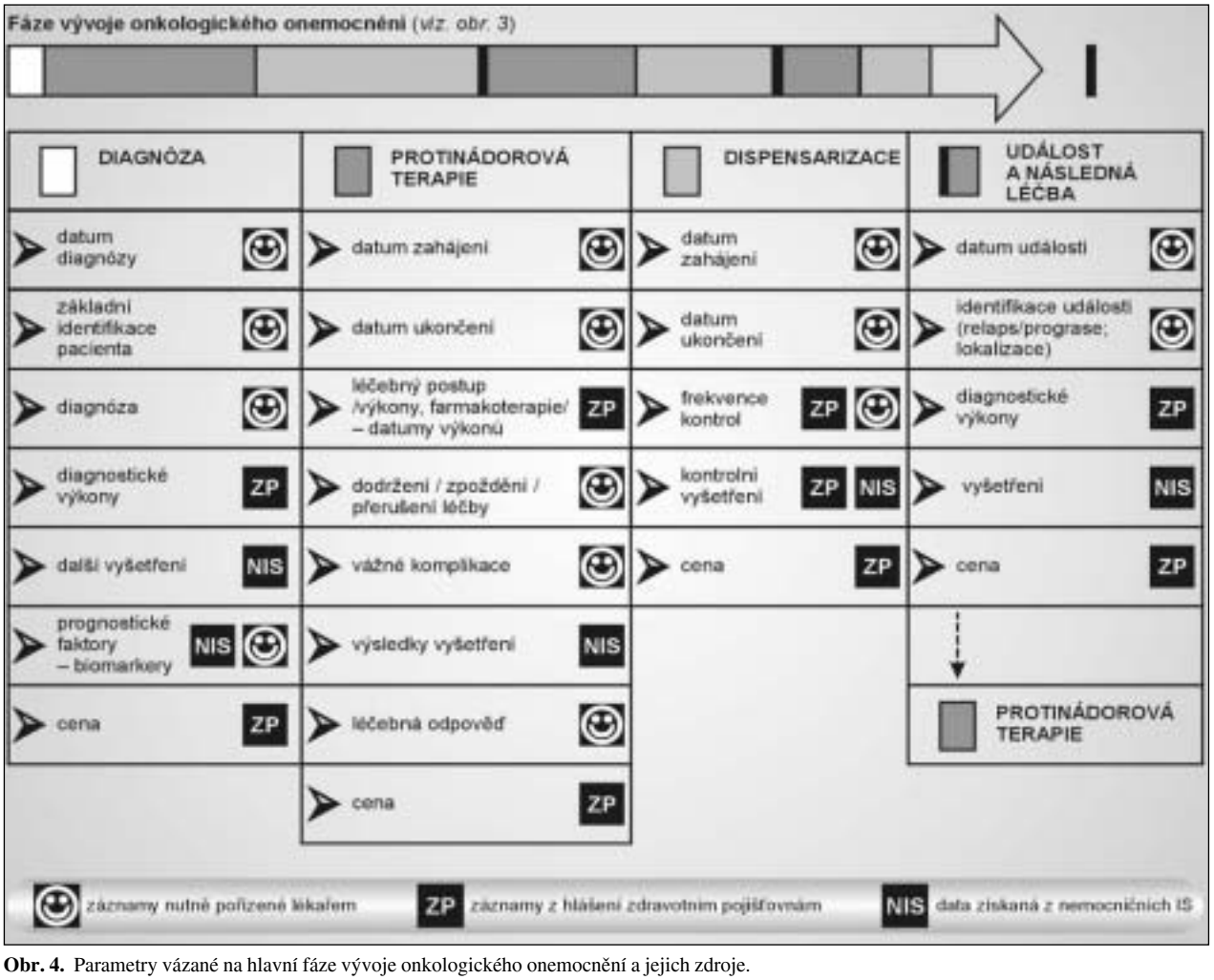
Obr. 2. Datová základna současné onkologie v úrovních dle významu dat.

Z výše uvedeného vyplývá, že praktická implementace HTA vyvine pracovní tlak především na tvůrce NIS a programátory, neboť velké množství lidské práce lze v této oblasti odstranit dobře cíleným software. Správné nastavení funkcí takového systému vyžaduje určení cílové skupiny a cílů hodnocení. Metodicky lze rozlišit především následující dvě úrovně hodnocení:

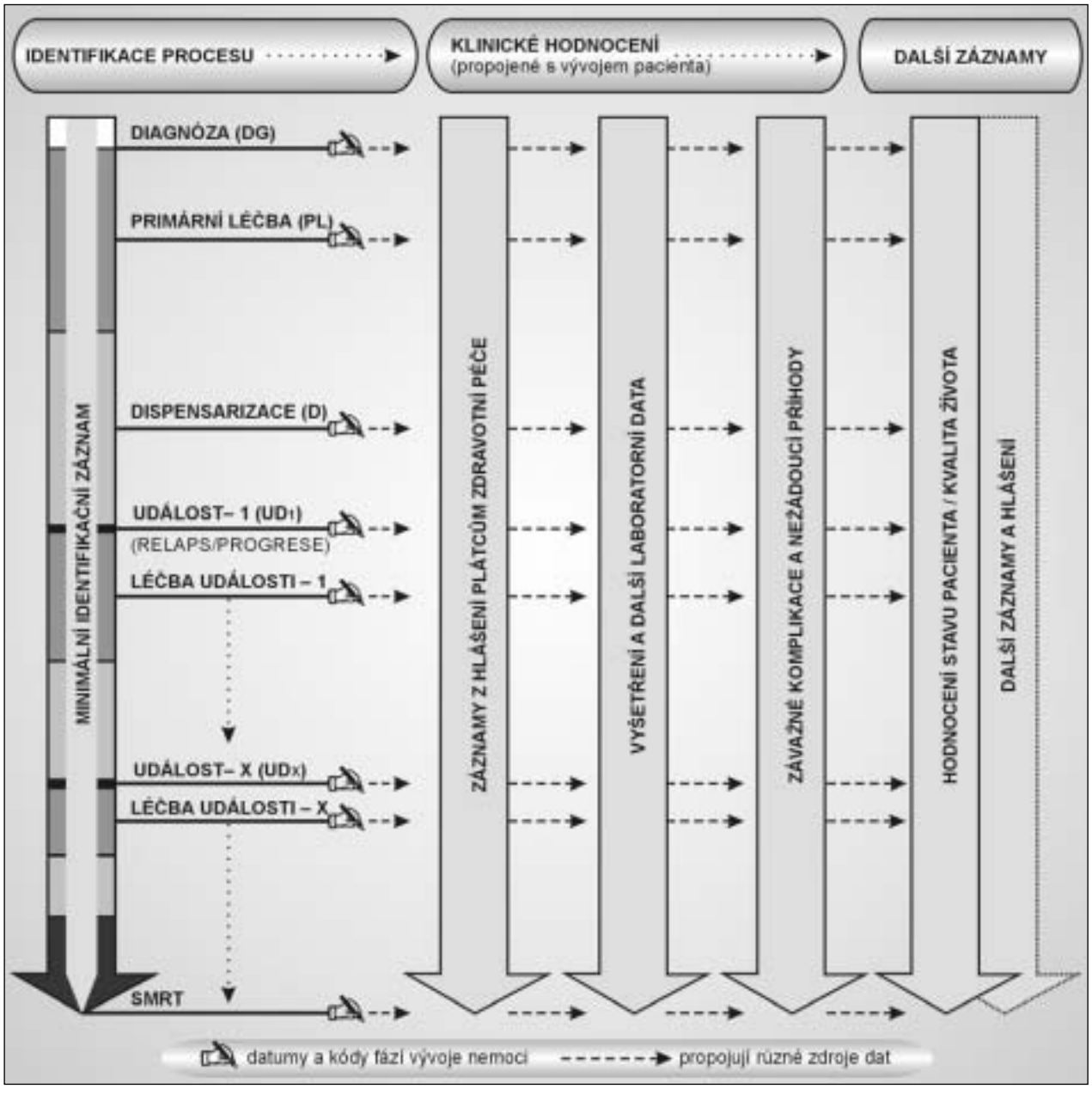
– *Statistická sumarizace (hodnocení skupiny pacientů, populační hodnocení).* Kvalita a výsledky péče hodnocené sumárně na vybrané kohortě nemocných (např. dle vstupních rizikových faktorů) nebo na souboru nemocných z jednoho zdravotnického zařízení, regionu nebo celého státu.
  - toto hodnocení vždy pracuje retrospektivně s daty více pacientů a musí kalkulovat s vnitřní heterogenitou souboru
  - u úrovně zdravotnického zařízení a vyšší je cílem objektivně posoudit výsledky a kvalitu péče s ohledem na spektrum rizikových skupin pacientů
  - sumární výsledky jsou cenným informačním zdrojem především pro zdravotnický management a plátce zdravotní péče, mohou však sloužit i jako cenná zpětná vazba pro optimalizaci léčebných postupů nebo pro klinický výzkum
– *Hodnotící kazuistiky (hodnocení jednotlivého pacienta).* Kvalita a výsledky poskytované péče u jednotlivého pacienta, často v porovnání s větší skupinou.
  - hodnocení na individuální úrovni musí zvažovat vstupní parametry onemocnění a stav jedince
  - větší důraz je kladen na vlastní léčebný postup a řešení komplikací
  - výsledky na této úrovni mají největší informační hodnotu pro ošetřující lékaře



Obr. 3. Základ datového modelu - schéma časového vývoje onkologického onemocnění.



Obr. 4. Parametry vázané na hlavní fáze vývoje onkologického onemocnění a jejich zdroje.



Obr. 5. Minimální identifikační záznam spojuje ostatní vrstvy klinických dat.

Různí zadavatelé hodnocení léčebné péče se často velmi výrazně liší v požadavcích na výstupy procesu. Ošetřující lékařské týmy kladou velký důraz na účinnost a bezpečnost hodnocené technologie a je pro ně významné i rozlišení jednotlivých případů. Zcela jiné požadavky lze očekávat od plátců zdravotní péče, především rozhodování na základě statistických sumárních výsledků s podrobnou analýzou ekonomických nákladů. Vedení zdravotnických zařízení je v nejtěžší pozici, neboť je odpovědné jak za výsledky a kvalitu péče u jednotlivých pacientů, tak i za ekonomiku celého procesu. Vedení nemocnic se nadto ve svém rozhodování nejčastěji dostává do přímé komunikace s pacienty a laickou veřejností a hodnocení kvality zde má tedy i prezentační význam. Je bohužel paradoxní, že onkologické parametry, které mají největší komunikační hodnotu pro širokou veřejnost, jsou pro hodnocení onkologické péče na úrovni zdravotnických zařízení velmi obtížně analyzovatelné a snadno podléhají zkreslení (především dlouhodobé přežití).

Různé cíle hodnocení ovšem vyžadují různě podrobná vstupní data. Obr. 2 schematicky znázorňuje tři zásadní úrovně analýz:

Úroveň popisná - identifikace procesu. Vstupní data v minimálním rozsahu identifikují pacienta, diagnózu a vývoj onemocnění. Dále jsou využity záznamy pro plátce zdravotní péče jako popis léčebného postupu a provedených výkonů. Již na této minimální úrovni je možné smysluplně hodnotit bezpečnost a účinnost léčby, celkové dosažené výsledky i cenu. Popis je metodicky univerzální pro všechny onkologické diagnózy. Databázovým propojením dvou hlavních komponent vzniká interpretovatelný obraz o vývoji pacienta (obr 3,4):

– Minimální identifikační záznam pacienta. Ideálně obsažen parametricky přímo v nemocničním informačním systému. Obsahuje základní vstupní charakteristiky pacienta a nemoci, dále pak časově uspořádaný záznam o vývoji nemoci (fáze léčby, sledování, rizikové události, smrt).
– Záznamy pro zdravotní pojišťovny. Rutinně a standardně pořizované záznamy, dostupné pro hodnocení na každém klinickém pracovišti. Přináší konkrétní data o terapii a jejích nákladech.

Položky označené (*) zde nejsou detailněji specifikovány, parametrický rozsah techto záznamů závisí na onkologické diagnóze, u obecných charakteristik dále na potřebách a možnostech pracoviště.

IDENTIFIKACE PACIENTA*

Jméno a příjmení: RČ:

Pohlaví: Pojišťovna /kód/: Změna pojišťovny:

Další parametry: bydliště, kontakty, odesílající pracoviště, praktický lékař,.....

ONKOLOGICKÁ DIAGNÓZA*

Datum prvních příznaků: Datum první návštěvy lékaře (ve vztahu k diagnóze):

Datum první návštěvy onkologického pracoviště: Datum stanovení diagnózy:

Dg. (slovně): Kód MKN-10:

TNM: T: T (mm): N: M: Onemocnění: lokalizované pokročilé neznámo

pTNM: pT: pT (mm): pN: pN vyš.: pN poz.: pM:

Histologie (slovně): Kód topogr.: C Kód morf.:

Cytologie (slovně): Kód topogr.: C Kód morf.:

Klinické stádium (KS[1]): Riziková skupina (RS[2]):

Další parametry: především významné rizikové a prognostické faktory dle diagnózy

PRIMÁRNÍ LÉČBA

Datum zahájení: Datum ukončení: Datum stanov. léčeb. odpovědi:

Výsledná léčebná odpověď: CR PR MR SD PG

Další parametry: doplněny v průběžném klinickém záznamu (komplikace, stav pacienta, typ a průběh léčby)

RELAPS NEBO PROGRESE

Datum 1. relapsu/progrese: Datum zahájení léčby: KS[1]: RS[2]:

Lokalizace 1. relapsu obecně: Lokální: Vzdálený: Kombinovaný:

Solidní nádory – lokalizace relapsu:

Nádory krvetvorby: Dřeňový relaps: CNS relaps: Testikulární relaps: Kombinovaný relaps: Jiný extramedulární relaps:

Další význam. rizik. faktory:

Datum ukončení léčby: Datum stanov. léčeb. odpovědi:

Výsledná léčebná odpověď: CR PR MR SD PG

Další parametry: Doplněny v průběžném klinickém záznamu (komplikace, stav pacienta, typ a průběh léčby)

Tento blok je opakován dle počtu relapsů (progresí)

DISPENSARIZACE – PRŮBĚŽNÉ KONTROLY

Hodnocené období od: do: ***Tento blok lze opakovat dle počtu kontrol***

Stav pacienta: CR PR MR SD PG Není znám Pacient léčen na jiném pracovišti:

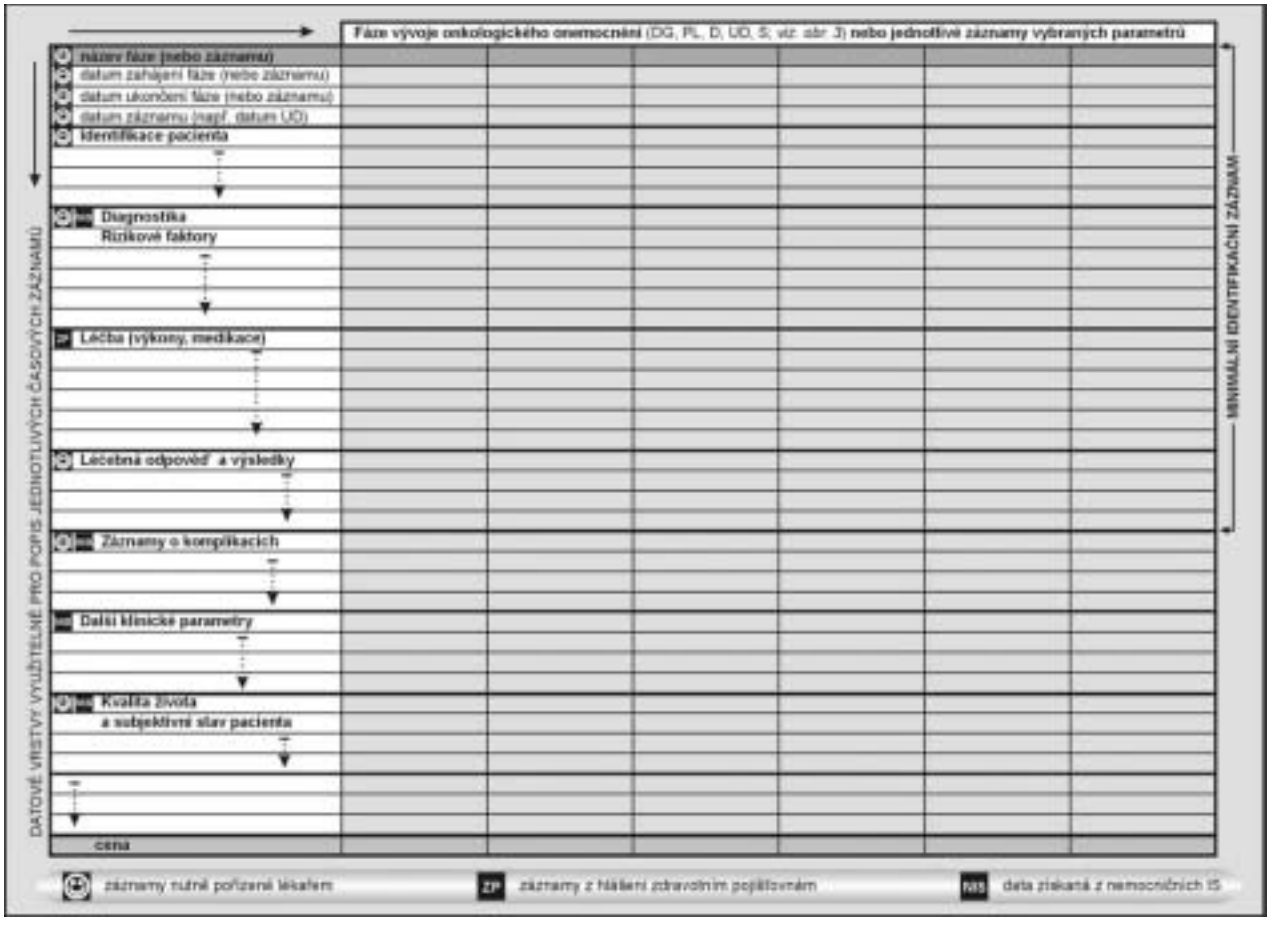
SMRT

Datum smrti: Příčina smrti: Relaps/progrese onemocnění Jiné onemocnění kód:

Komplikace léčby v souvislosti se zákl. onemocn.: bez souvisl. se zákl. onemocn.: Nehoda/úraz Jiná příčina

Datum založení minimálního identifikačního záznamu:

Obr. 6. Minimální identifikační záznam onkologického pacienta.



Obr. 7. Průběžný záznam onkologického onemocnění – schéma.

Úroveň analytická - klinické hodnocení. Navazuje na popisnou úroveň a detailněji se zabývá klinickými aspekty vývoje nemoci, i zde je však důraz kladen především na využití běžně dostupných dat. Analýzy nabízejí i vysvětlení negativního vývoje nebo zhoršených výsledků. Jednotlivé komponenty mohou být parametricky definovány s různou podrobností:

– Diagnostické specifické záznamy. Velmi důležitá skupina především vstupních parametrů zahrnující rizikové a prognostické faktory (týkající se pacienta i nádoru). Dle okolností lze nastavit i sledování vybraných parametrů v čase.
– Průběžný klinický záznam. Průběžně vedené záznamy definující vývoj pacienta, fází léčby, dosažené léčebné odpovědi a jiné klinické záznamy (např. výsledky různých vyšetření). Optimálně je tato datová struktura vedena v NIS v návaznosti na minimální identifikační záznam pacienta.
– Záznamy o komplikacích. Volitelná sada parametrů dokumentující nežádoucí účinky a příhody, pro relevantní hodnocení kvality léčby je nutné vést alespoň obecnou identifikaci těchto stavů, nejlépe opět přímo v NIS. Záznamy však mohou být podle okolností podrobnější a jednotlivé typy toxicity mohou být popsány i stupněm obtížnosti.
– Kvalita života. Často opomíjená datová komponenta, neboť její hodnocení vyžaduje vyplňování dotazníků pacientem. Nicméně u akreditované péče především o pokročilejší stádia onemocnění je hodnocení kvality života nutné.

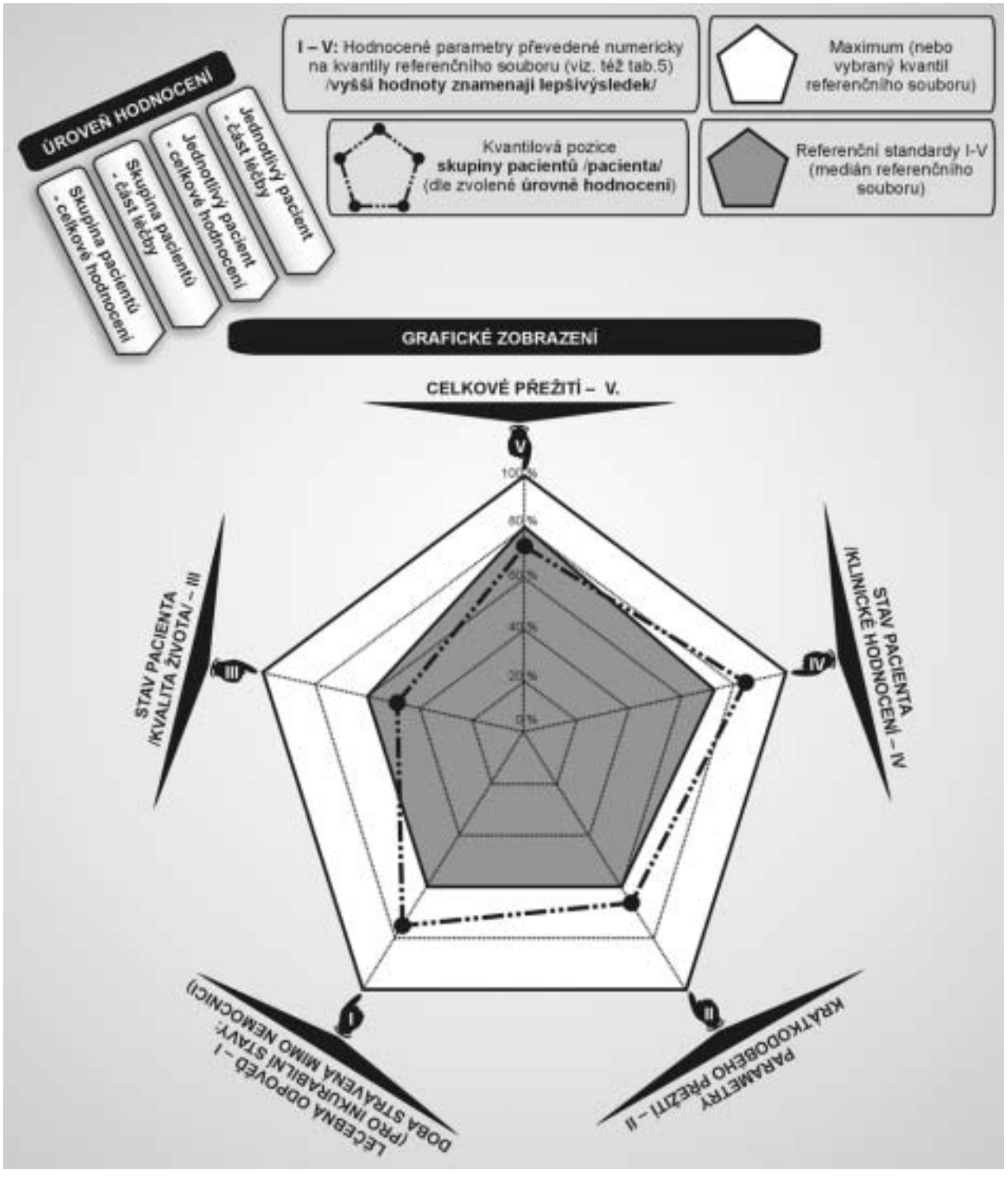
*Úroveň investigativní – sumarizační záznamy***.** Sumární hlášení a výzkumně orientovaný sběr dat, který by měl v maximální možné míře využívat datový servis úrovní nižších.

Jednotný datový model pro HTA v onkologii

Již definice minimálního datového standardu pro HTA v onkologii nutně narazí na problém s dostupností dat. „Onkologické" požadavky na výstup hodnocení (monitoring účinnosti a bezpečnosti terapie v klinicky rozumných souvislostech) se v současných systémech hodnocení (jako je např. DRG) střetávají s požadavky reflektujícími víceméně provozní hodnocení nemocnic (výsledky operací, sledování komplikací, doby pobytu v nemocnici, intenzivní péče, sledování omezené jen na nejdražší technologie, apod.). Analýzu zaměřenou na bezprostřední výsledky léčby (hlavně nemocniční léčby) lze jistě zajistit z běžně dostupných dat (NIS, hlášení zdravotním pojišťovnám). Získáme tak přehled o provedených výkonech a podaných lécích, dále informace o délce pobytu v nemocnici a stavu pacienta po ukončení nemocniční péče. Nepřímo pak můžeme usoudit na komplikovanost vývoje. Ačkoli i tyto informace jsou relevantní, poskytují z hlediska onkologie pouze velmi nespecifické varování a to ještě jen pro velmi nestandardní vývoj případu. Analýza rutinně dostupných dat tedy bohužel pro relevantní hodnocení v onkologii nestačí a je nutné ji rozšířit o data další, a to především o:

– významné rizikové a prognostické markery onemocnění na vstupu do léčby
– informace o vývoji onemocnění v čase a při jeho „návratu" po primární léčbě (relaps – progrese), což znamená opětovnou diagnostiku
– informace o účelu a typu léčebných výkonů definující jejich význam v kontextu protinádorové terapie

Velmi úsporná verze, která tento dodatečný datový standard pro onkologii zajistí, je v tomto textu navržena jako „minimální identifikační záznam onkologického pacienta". Další datové vrstvy umožňující i kauzální klinické hodnocení jsou navrženy v jednotném modelu „průběžného klinického záznamu". Má-li být zdravotnická technologie nebo obecněji léčebný postup adekvátně posouzen pro onkologii, musí být



Obr. 8. Srovnávací standardy v onkologii. I. Účinnost, výsledky léčby a bezpečnost.

správně začleněn dle rizikovosti onemocnění a dle časové fáze vývoje nemoci. Navržený minimální identifikační záznam poskytuje nejdůležitější třídící kódy právě pro toto „časověrizikové" přiřazení. Jeho začlenění do rutinního sběru dat přímo v NIS je nezbytným předpokladem automatizace hodnocení onkologických dat.

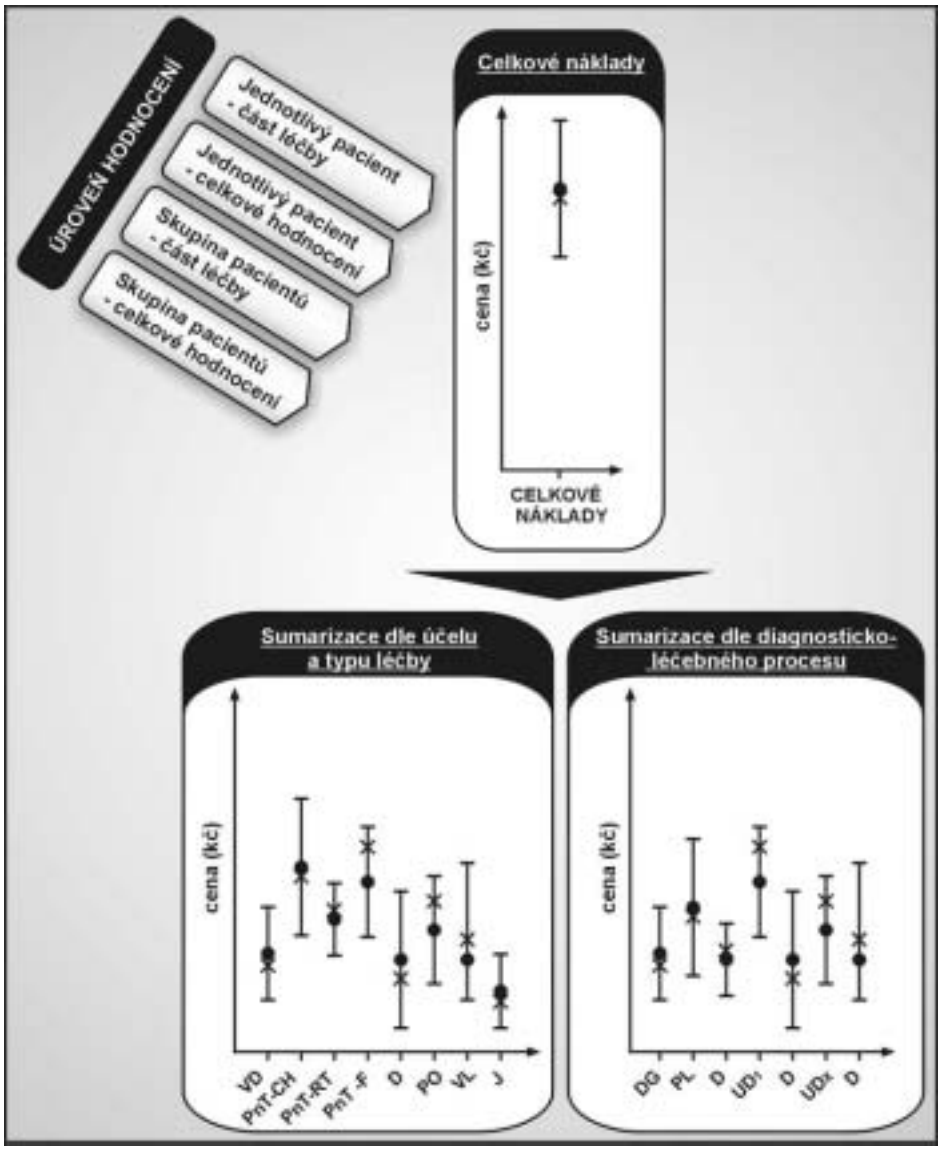
Základem minimálního záznamu je jednoduché schéma vývoje onkologického onemocnění v čase, kdy se střídají období protinádorové terapie a období péče o dispenzarizovaného pacienta. Začátek i konec každé významné etapy je jednoznačně určen datumem a popisným kódem (Obrázek 3): Diagnostika [DG] – Primární léčba [PL] – Dispenzarizace [D] – Riziková událost [UD; dle pořadí - UD1-x, dle typu - relaps (REL) nebo progrese (PG) onemocnění] – Léčba události 1-x – Smrt [S]. V případě relapsu nebo progrese onemocnění může dojít i k zásadnímu přehodnocení rizika pro další vývoj pacienta. Ukončení velké léčebné etapy (např. primární léčby) by mělo být doprovázeno hodnocením léčebné odpovědi.

Kódy popisující vývoj onemocnění v čase následně slouží k automatickému popisu i u dalších zdrojů dat, především laboratorních dat z NIS nebo záznamů pro zdravotní pojišťovny (Obrázek 4). Bez časové identifikace ztrácí prosté nahroma-

dění těchto dat pro onkologii svou informační hodnotu. Například výsledek vyšetření krevního obrazu nebo hodnocení vlivu podpůrného léku bude mít zcela jiný význam a často i interpretaci v období kompletní remise u dispensarizovaného pacienta než ve fázi léčby relapsu. Důsledné a průběžné vedení minimálního záznamu je tedy předpokladem pro smysluplné využití velkého množství informací, které již získáme z dostupných zdrojů bez další zátěže lékařů (Obrázek 5).

Ačkoli návrh kódování vývoje onemocnění není jistě v ničem objevný a v podstatě kopíruje obecný model onkologické léčby, jeho standardní vedení v chorobopisech není v současnosti pravidlem. V důsledku toho je u větších souborů dat retrospektivně téměř nemožné přiřadit například laboratorní vyšetření ke konkrétnímu stavu pacienta a hodnocení postrádá klinicky jasnou interpretaci.

Pro praxi je velmi důležité, že takto nastavené parametrické hodnocení vývoje nemoci lze využít univerzálně pro všechny diagnostické skupiny (i když se v jednotlivostech mohou lišit, například ve formě záznamů o léčebné odpovědi) (Obr. 2-5). Fakt, že minimální záznam onemocnění může být rutinně zvládnutelný dokládá dále i jeho formulářový návrh uvedený na obrázku 6. Kódování vývoje pacienta v plném rozsahu platí i pro pediatrickou onkologii s tím rozdílem, že fáze vývoje jsou jednoznačně dány léčebným protokolem a mohou být podrobněji členěny.



Obr. 9a. Srovnávací standardy v onkologii. II. Ekonomické náklady.

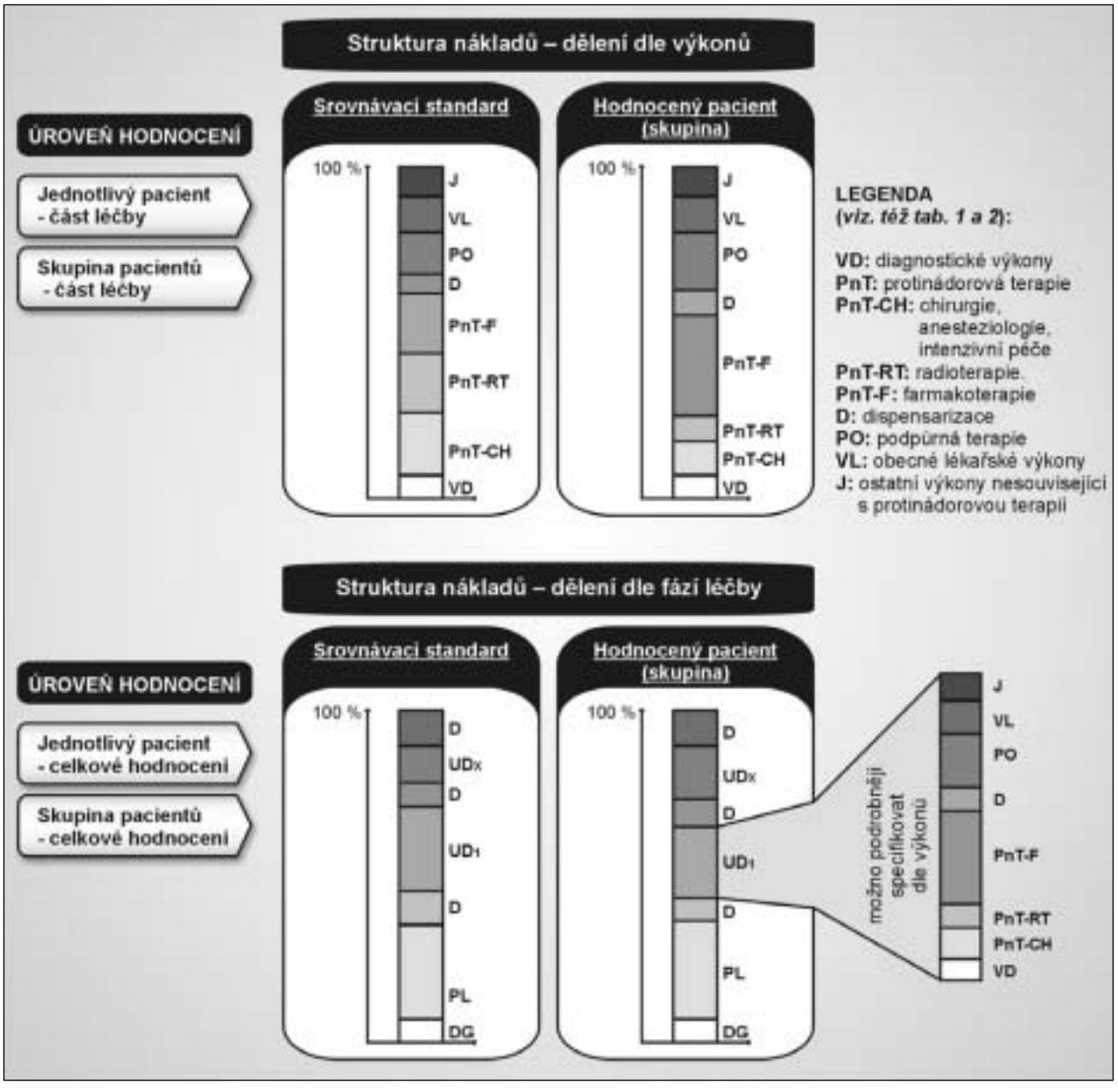
Další zdroje dat vztahující se k diagnostice a léčbě nádorového onemocnění pak můžeme vnímat jako vrstvy nasedající na minimální záznam a doplňující popis různých fází vývoje pacienta. Tuto formu rozšiřování záznamů si lze jednoduše představit jako dvourozměrnou mříž, kde horizontální rozměr (= názvy sloupců) představuje fáze vývoje v čase a vertikální rozměr (= řádky) postupně rozbaluje potřebné datové vrstvy. Obrázek 7 znázorňuje tuto formu průběžného záznamu pacienta. Takto uspořádaný datový model má vynikající vlastnosti pro implementaci v praxi, neboť:

- umožňuje uživateli nebo zadavateli zůstat na datově úsporné minimální úrovni (= minimální záznam + data z hlášení zdravotním pojišťovnám)
- po úspěšném zavedení minimálního rozsahu hodnocení umožňuje rozšíření záznamů bez narušení podstaty systému
- záznamy lze dle potřeby velmi flexibilně kombinovat a připravit tak i specifický výběr parametrů (volný pohyb ve vertikálním směru „mřížky“, Obr. 7)
- záznamy lze využít pro hodnocení individuálního pacienta a zároveň i sumarizovat data větší skupiny pacientů
- při vhodné volbě parametrů je jednoduché zajistit plnou srovnatelnost klinických dat z různých zdrojů, a to i při sledování vývoje v čase

Každá z datových úrovní uvedených ve vertikálním směru obrázku 7 by vyžadovala podrobnou parametrickou specifikaci, pro kterou však v této stati není prostor. Je samozřejmé, že mnoho záznamů je diagnosticky specifických a podle okolností může být sledováno různě podrobně. Vzhledem k významu pro rutinní proces HTA v onkologii se zde podrobněji zmíníme pouze o záznamech pro zdravotní pojišťovny.

Výkazy plátcům zdravotní péče – využitelná komponenta HTA

Začleněním do schématu časového vývoje onkologického onemocnění (Obr. 7) získávají výkazy výkonů a medikace pro pojišťovny nový rozměr a informační význam. Především u retrospektivních analýz velkého množství záznamů pak lze bez problémů získat *posloupnost léčebných kroků podle fází vývoje nemoci*. Pro přehledné hodnocení ekonomické náročnosti léčby je však nutné doplnit k jednotlivým položkám číselníku výkonů a léků kódy definující jejich význam z hlediska



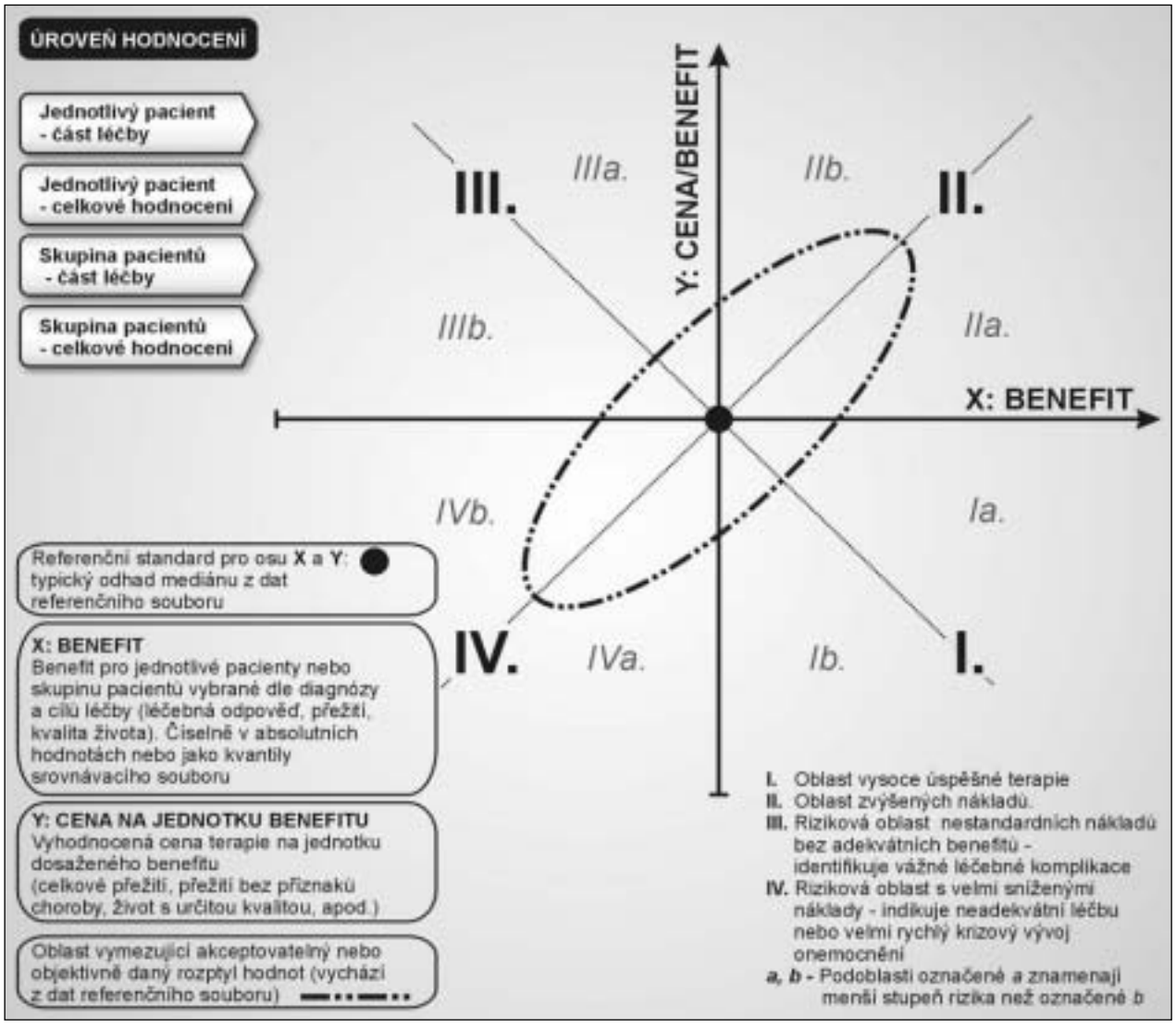
Obr. 9b. Srovnávací standardy v onkologii. III. Struktura nákladů.

protinádorové terapie. Tyto kódy mohou být jednotně označeny jako *účel a typ léčby*. V HTA vystupují jako velmi významný agregační klíč pro souhrny ekonomických nákladů v klinicky relevantních kategoriích: diagnostika – protinádorová terapie – podpůrná léčba – ostatní léčba nesouvisející s primární onkologickou diagnózou (Tab. 1).

Výstup z procesu HTA – ukazatele výsledků, kvality a ekonomické náročnosti péče

Jak vyplývá z výše navrženého datového modelu, komplexní hodnocení léčebné péče v onkologii není jednoduché a přímočaré. Na straně vstupů je třeba dbát na zásadní vliv pokročilosti nemoci a dalších rizikových faktorů, kdy vedle charakteristik pacienta hovoříme ještě o individualitě nádoru samotného. Neméně důležité je i respektování vývoje diagnosticko-léčebného procesu a znalost fáze léčby, na kterou se hodnocení HTA vztahuje. Poslední skupina velmi významných kódů zajišťuje agregaci záznamů o provedených výkonech dle jejich typu a účelu. Znalost takto utříděných vstupních a průběžných dat (Tabulka 2) významně zvýší informační hodnotu všech níže navržených výstupních ukazatelů. Relativně složité třídění vstupních dat ale neznamená, že by v onkologii neexistovaly univerzální ukazatele výsledků a kvality péče. Celkově lze rozlišovat čtyři zásadní skupiny cílových parametrů („endpoints“) (Tab. 3):

1. Ukazatele účinnosti terapie („efficacy endpoints“)
   a) *Průběžné.* Dosažení léčebné odpovědi jako průběžný ukazatel bezprostřední úspěšnosti protinádorové terapie (Tab. 3)
   b) *Celkové.* Přežití jako celkový ukazatel výsledků léčby (znamená hodnocení přežití v určitém stavu anebo celkové přežití, viz definice v Tab. 4)
2. Ukazatele bezpečnosti („safety endpoints“) - hodnocení negativních účinků protinádorové terapie
   a) *Průběžné.* Záznamy o komplikacích a jejich vlivu na terapii, hodnocení toxicity dle platných norem (typ a grade toxicity) (Tab. 3)
   b) *Celkové.* Stav pacienta(ů) po skončení terapie nebo její fáze (viz definice v Tab. 3)



Obr. 10. Komplexní výstup HTA v onkologii: náklady versus získané benefity.

3. Kvalita života (při možném průběžném i závěrečném hodnocení; Tab. 3)
   a) Obecná kvalita života – hodnocena dle univerzálních nespecifických dotazníků
   b) Specifické hodnocení dle dotazníků pro danou diagnostickou skupinu
4. Subjektivní hodnocení ze strany pacienta (při možném průběžném i závěrečném hodnocení)
   a) Spokojenost se změnou zdravotního stavu
   b) Spokojenost s kvalitou poskytované péče

Číselné vyjádření a především význam jednotlivých ukazatelů se mění dle účelu a úrovně hodnocení. V prvé řadě je nutné rozlišovat kurabilní a inkurabilní stav onemocnění související především s pokročilostí nemoci. Kurabilní léčba bude primárně zaměřena na potlačení nádoru a dosažení stavu kompletní remise, a to i za cenu agresivní protinádorové terapie a dočasného snížení kvality života nemocného. Hodnocení celkových výsledků pak akcentuje především krátkodobé a dlouhodobé přežití pacienta, nejlépe bez příznaků nemoci. Léčebné možnosti primárně inkurabilních stavů jsou naopak velmi omezené a často směřují pouze k prodloužení života s dostatečnou kvalitou. Hodnocení benefitů a kvality je posunuto více do oblasti vlivu podpůrné péče.

Výstupní ukazatele kvality lze v rámci výše uvedených obecných kategorií parametricky i číselně optimalizovat pro hodnocení individuálního pacienta nebo pro sumarizaci výsledků skupiny pacientů. Rovněž je možné nalézt optimální řešení pro celkové hodnocení výsledků nebo pro hodnocení určité fáze léčby. Z tohoto pohledu je nejvíce omezena aplikace analýzy přežití, především celkového přežití, kterou lze smysluplně provést pouze na úrovni skupiny pacientů, dostatečně početné a s dostatečnou dobou sledování (Schoenfeld a Richet, 1982).

Referenční soubor dat a referenční standard pro hodnocení HTA v onkologii

Vzhledem k heterogenitě faktorů ovlivňujících cíle a reálné možnosti protinádorové terapie je nemožné získat konečné závěry z absolutních hodnot kteréhokoli ukazatele kvality. Absolutní hodnoty přežití, údaje o účinnosti nebo nežádoucích účincích terapie indikují pouze stavy velmi vážného rizika, což je pro objektivní analýzy HTA nedostatečné. Nebezpečí zkreslení u absolutních hodnot prudce narůstá s rostoucím zobecněním výstupů od hodnotící kazuistiky až po regionální sumarizace. Jako jednotný metodický postup pro průkazné hodnocení kvality v onkologii lze tedy navrhnout pouze srovnávání s existujícími standardy nebo referenčními hodnotami (srovnávací standard, vzor nebo modelový výsledek), tedy tzv. benchmarking. V podstatě jde o vztažení výsledků

Tabulka 1. Agregace záznamů pro plátce zdravotní péče dle účelu a typu léčby v onkologii.

Kód	Typ a účel péče	Definiční poznámka – sdružení kódů
VD	Diagnostické výkony	**VD.** Výkony související s diagnostikou zasahují různé fáze léčby (vstupní diagnostika, diagnostiku při nastání relapsu/progrese nebo některá kontrolní vyšetření v období dispensarizace)
VCH **VA** **VI**	Výkony - chirurgie Výkony – anesteziologie Výkony – intenzivní péče	**PnT-CH.** Protinádorová terapie související s operacemi a intenzivní péčí. Jednotlivé typy výkonů VCH, VA a VI je možné odlišit nebo agregovat společně v kategorii PnT-CH.
RT	Radioterapie	**PnT-RT.** Protinádorová terapie – radioterapie.
CHT **HT** **IT** **BT**	Chemoterapie Hormonoterapie Imunoterapie Bioterapie	**PnT –F.** Protinádorová terapie – farmakoterapie. Jednotlivé typy lze opět odlišovat dle postupů pro jednotlivé diagnózy.
D	Dispensarizace	**D.** Tento kód je zařazen pouze pro kontrolní onkologické prohlídky „prohlídka osoby dispenzarizované“, kód 09532
PO **VL**	Podpůrná terapie Výkon léčebný, onkologicky relevantní	**PO.** Podpůrná terapie je pro tento účel definována jako výkony, vyšetření nebo medikace provedené v souvislosti s protinádorovou terapií – tedy pro zvýšení účinnosti podávané léčby nebo zmírnění přímých nebo nepřímých účinků protinádorové terapie (profylakticky nebo intervenčně) **VL.** Podpůrné výkony, vyšetření a podání léku bez souvislosti s protinádorovou terapií (např. enterální výživa, katetrizace pacienta, apod.)
J	Ostatní výkony, nesouvisející s onkologickou diagnózou	**J.** Výkony a aplikace léků z důvodů, které nesouvisejí s onkologickým onemocněním, např. úraz, léčba infekčního onemocnění, apod.

Tabulka 2. Shrnutí významných kódů popisujících vstupní data pro HTA v onkologii.

Typ třídění	Popis
Diagnostika onemocnění **Významné rizikové a prognostické faktory** **Třídící kódy**	Parametry identifikující typ a rozsah onemocnění, umožňující rozdělení pacientů do tříd dle rizika (riziková stratifikace) a určující strategii, cíle a možnosti léčby. Hodnocení nutně probíhá na vstupu, dále při identifikaci relapsu/progrese. Některá diagnostická vyšetření mohou být prováděna jako kontrolní i v průběhu dispensarizace. Diagnóza: slovně, kód dle MKN-O-10, MKN-O-2, TNM klasifikace a/nebo riziková skupina (grade), klinické stádium. Strategie léčby: kurabilní / inkurabilní stav, číslo protokolu (léčebného standardu), je-li k dispozici. Prognostické faktory dle diagnostické skupiny
Vývoj onemocnění v čase dle diagnosticko-léčebného schematu **Třídící kódy**	Identifikace základních fází diagnosticko-léčebného postupu včetně časových údajů. Třídění umožňující přiřadit dalším záznamům fázi léčby (stav pacienta), ke které mohu být vztahovány a interpretovány. Diagnostika [DG] – Primární léčba [PL] – Dispensarizace [D] – Riziková událost [UD; dle pořadí - UD_{1-x}, dle typu - relaps (REL) nebo progrese (PG) onemocnění] – Léčba události$_{1-x}$ – Smrt [S].
Typ a účel léčebných výkonů dle záznamů ZP **Třídící kódy**	Agregační kódy identifikující typ a účel výkonů, vyšetření a podané medikace z hlediska onkologické terapie. Je tak umožněna sumarizace nákladů dle typu péče, a to jak v souhrnu, tak i ve vývoji v čase. Diagnostické výkony [VD]; protinádorová terapie [PnT]: chirurgická a intenzivní péče [PnT-CH], radioterapie [PnT-RT], farmakoterapie [PnT-F]; podpůrná péče [PO]; lékařské výkony obecně [VL]; ostatní léčba bez vztahu k onkol. onemocnění [Ost]

Tabulka 3. Obecný popis cílových parametrů pro analýzy HTA v onkologii „HTA endpoints“.

Cílová hodnota / parametr	Komentář
Účinnost terapie	
Terapeutická odpověď	Mezinárodně uznané kategorie typicky hodnotící uzavřenou etapu protinádorové terapie (léčebnou epizodu): kompletní remise (CR) – parciální remise (PR) – minimální odpověď (MR) – stabilizované onemocnění (SD) – progrese onemocnění (PG). Hodnocení může být i kvantitativní, například parametry vyšetření kostní dřeně u akutních leukemií apod.
Krátkodobé parametry přežití	Analýza přežití vztahující se k určité etapě vývoje nemoci, například doba přežití bez příznaků nemoci, přežití bez komplikací apod. Tento typ parametrů lze tedy opět vztáhnout i k určité etapě léčby bez výrazného rizika zkreslení – bližší definice viz Tab. 4
Celkové přežití	Analýza přežití hodnotící celkovou dobu života pacienta od diagnózy až do smrti (viz též Tab. 4). U diagnostických skupin s dlouhodobým přežitím jde o parametr integrující mnoho vlivů, často s omezenou přímou interpretací k protinádorové terapii.
Bezpečnost léčby	
Záznamy o komplikacích	Dvě úrovně hodnocení: 1. Obecně ve vztahu k léčbě: zda komplikace způsobila zpoždění / přerušení / změnu protinádorové terapie 2. Typ komplikace: toxicita související s léčbou - infekční – potíže s CVK – febrilní neutropenie - jiné
Hodnocení toxicity *Stav pacienta*	Standardní hodnocení toxicity protinádorové terapie: Typ toxicity – Specifikace potíží – Grade potíží (NCI, 1999) Hodnocení stavu pacienta po skončení určité etapy protinádorové terapie, číselníky dle stupně invalidity nebo dle kritérií WHO (Ware et al., 1993). Rovněž možno využít některé komponenty nespecifických dotazníků kvality života.
Kvalita života	
Nespecifické hodnocení	Obecné dotazníky sledující celkové zdraví a jeho komponenty (pohyblivost, soběstačnost, …). Jako standardní lze doporučit dotazníky SF-36 (http://www.sf-36.com)a EuroQol (http://www.euroqol.org) (Ware et al., 1993, Charro a Rabin, 2000)
Specifické hodnocení	Specifické dotazníky života jsou vyvíjeny pro většinu onkologických diagnóz, často je však nutné je validovat pro použití v podmínkách ČR (EORTC: http://www.eortc.be) (Fayers a Bottomley, 2002).

Tabulka 4. Přehled základních typů parametrů přežití v onkologii využitelných pro HTA.

Parametr	Definice
Celkové přežití (Overall survival, OS)	Časový interval mezi diagnózou a smrtí. Žijící pacienti jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Analýza může být dle okolností omezena pouze na pacienty s určitou příčinou smrti, léčebnou strategií, apod.
Bezpříznakové přežití (disease-free survival, relaps-free survival, DFS)	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a prvním projevem další aktivity nemoci (relaps). Hodnocení se týká pouze pacientů, kteří dosáhli kompletní remise. Pacienti v kompletní remisi, kteří zemřou před projevem aktivity choroby, jsou hodnoceni k datu úmrtí: smrt pacienta ještě před relapsem je kódována jako projevená událost („event") a ovlivňuje vývoj křivky přežití. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
Doba do progrese (progression-free interval, time to progression, TTP)	Časový interval mezi diagnózou a progresí onemocnění, definovanou jako rozvoj onemocnění, které není ve stavu kompletní remise (a to i během léčby). Pacienti, kteří zemřou před projevem progrese jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez progrese onemocnění jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy. Při hodnocení TTP nemusí pacient žít zcela bez příznaků choroby, na rozdíl od DFS může být například ve stavu stabilizovaného onemocnění (SD).
Interval přežití bez příznaků nemoci (Disease free interval , DFI)	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a relapsem. Týká se pouze pacientů v kompletní remisi, kteří prodělali relaps onemocnění. Pacienti, kteří zemřou před projevem relapsu jsou cenzorováni k datu úmrtí. Žijící pacienti bez příznaků nemoci jsou cenzorováni k datu poslední kontrolní návštěvy.
Jakýkoli „time-to-event" interval (event-free survival, EFS)	Specifické parametry přežití, které definují různé události („events") ve vývoji pacienta (dosažení léčebné odpovědi, přežití na léčbě bez komplikací, apod.). Při definici je třeba dbát na způsob zařazení pacientů zemřelých bez projevu této události.
Sumarizované časové intervaly	
Doba trvání kompletní remise	Časový interval mezi dosažením kompletní remise a projevem aktivity nemoci (relaps). Vyhodnocováno pouze pro pacienty, kteří po určité léčebné fázi dosáhli kompletní remise. V případě celkového hodnocení pacienta, který prošel více fázemi léčby, například při relapsech onemocnění, je možné hodnotit celkovou sumární dobu setrvání v kompletní remisi.
Doba trvání odpovědi	Stejný parametr jako doba trvání kompletní remise, je pouze definičně rozšířen na pacienty s kompletní i částečnou remisí onemocnění.

hodnoceného subjektu nebo souboru (pacient, diagnostická skupina, nemocnice, region, …) k typickému nebo maximálně možnému výsledku v referenčním souboru dat. Postup by měl být co nejméně zatížen statistickými předpoklady. Lze doporučit porovnání konkrétních výstupů s mediánem nebo jinou kvantilovou hodnotou referenčního souboru. Takové robustní srovnání je možné univerzálně nastavit jak pro parametry přežití, účinnosti i bezpečnosti terapie.

Problémem je ovšem definice a výběr referenčních souborů dat. V obecné rovině lze pojmenovat tři základní typy referenčních standardů lišící se potenciálem pro praktické využití:

– **Externí standardy** (vztažené k diagnóze, rizikové skupině nebo léčebnému postupu)
  - *„Evidence-based" standardy*. Modelový výsledek známý pro určitou diagnostickou skupinu a/nebo léčebný postup z kvalitních klinických studií, mezinárodních dat nebo jinak objektivizovaných zdrojů, např metaanalýzy více klinických studií.
  - *Analytické standardy*. Standardy získané analýzou výsledků většího celku (referenčního pracoviště, regionální nebo celostátní data) a využívané pro srovnávání pozice u celků menších: například srovnání regionálních výsledků s celostátními daty, pozice konkrétního zdravotnického zařízení proti celostátnímu mediánu, apod.
– **Interní standardy** (vztažené k diagnóze, rizikové skupině nebo léčebnému postupu)
  - Interní standardy mají většinou podobu zpracovaných výsledků jednoho zdravotnického zařízení a jejich následné využití pro sebekontrolu pouze v rámci tohoto subjektu (srovnání časových období, vybraných oddělení, apod.)

Porovnáme-li různé typy referenčních standardů čistě dle praktické využitelnosti, získáme poněkud odlišnou klasifikaci:

– *Výsledky randomizovaných klinických studií (nebo metaanalýzy více klinických studií)* mohou sloužit jako srovnávací standard při hodnocení v rámci diagnostických skupin nádorů, vždy však pouze pro kohorty pacientů odpovídající vstupním parametrům těchto studií. Většina klinických studií fáze III není zaměřena na reprezentativní záchyt reálných situací, ale na úzce vymezené a validní porovnání léčebných postupů. Jejich výsledky mohou tedy sloužit jako externí standard pro výzkumné hodnocení léčebných postupů, extrapolace směrem k reálné klinické praxi budou v mnoha případech nadhodnocené a představují spíše lepší průměr dosažitelných výsledků.
– *Standardy získané analýzou výsledků většího celku* (referenčního pracoviště, regionální nebo celostátní data získaná v síti pracovišť s podobnými podmínkami práce) lze pro praxi plně doporučit, jsou-li tříděny dle relevantních rizikových kategorií. Referenční hodnoty srovnávacích souborů mohou být nastaveny na typický výsledek (medián) nebo rozumné minimum a maximum dosažitelných výsledků (např. 5 % a 95 % kvantil referenčních hodnot). Jsou-li standardy získány na akreditovaných referenčních pracovištích, lze je i závazně využívat pro porovnávání různých subjektů.
– *Interní standardy získané analýzou výsledků jednoho pracoviště* a na této úrovni také využívané pro sledování vývoje v čase. Prakticky velmi dobře využitelný postup, který ovšem musí respektovat objektivní rizikovou stratifikaci onkologických onemocnění.
– *Subjektivní hodnocení procesu pacientem nebo skupinou pacientů.* Často velmi problematicky vnímaný rozměr hodnocení léčebné péče, který nemusí být ve shodě s objektivně dosaženými výsledky. Je proto velmi důležité, aby hodnocení zahrnovalo jednak spokojenost pacienta se změnou zdravotního stavu a jednak spokojenost s průběhem léčby a poskytnutou péčí. I pro tyto výstupy je možné využívat externí a interní standardy a jejich význam v onkologii narůstá především u inkurabilních stavů.

Všechny typy referenčních standardů je možné využít jak pro hodnocení celkového vývoje onkologického onemocnění, tak i pro analýzu výsledků v dílčích etapách. Mění se pouze rozsah referenčních dat a cílové parametry (v krátkodobém hodnocení nemůže být cílovým parametrem dlouhodobé přežití, apod.). Rovněž je možné takto hodnotit péči o jednotlivého pacienta i skupinu pacientů. Na individuální úrovni vystupuje referenční standard jako předpoklad výsledku a je konfrontován s realitou vývoje jednotlivce.

V každém případě je však nutno odmítnout paušální využití plošných a dlouhodobých referenčních standardů jako například celkové přežití podle MKN diagnóz kalkulovaných z mezinárodních, často pouze epidemiologicky hlášených dat. Takové hodnoty nerespektují minimální nutnou rizikovou stratifikaci případů (někdy ani podle klinického stádia, což je zcela nepřípustné) a nemohou sloužit pro srovnávací analýzy na jakékoli úrovni. Jejich význam je čistě epidemiologicky popisný.

Praktický význam referenčních standardů je v možnosti odlišení různých příčin rizikových stavů. Jelikož současná protinádorová terapie není vždy zcela kauzální a úroveň poznání a výzkumu zaručuje úspěch jen u části nemocných, není hodnocení výsledků terapie bez referenčních dat možné. Tedy i předepsaný a protokolárně daný léčebný postup vede k širokému spektru výsledků, včetně selhání terapie. Ačkoli dodržení léčebného postupu je samo o sobě ukazatelem kvality péče, pro komplexní hodnocení výsledků nestačí. Je nutné relativně porovnat dosažené výsledky s typickým nebo maximálně možným efektem léčby v referenčním souboru.
Kromě referenčních hodnot dále musí být na všech úrovních hodnocení zajištěno:
- vymezení rizik při vstupním hodnocení
  - rspektrum pacientů z hlediska pokročilosti onemocnění a dalších rizikových faktorů /úroveň kohorty pacientů nebo populace/
  - rstav pacienta před zahájením léčby a existující rizika /úroveň jedince/
  - robjektivní možnosti léčby pro pacienta v určitém stavu /úroveň jedince i populace, hodnocení léčby/
- posouzení objektivních příčin vedoucích ke komplikacím v průběhu léčby
  - rozlišení komplikací souvisejících a nesouvisejících s léčbou
  - rozlišení komplikací vznikajících z objektivních příčin od komplikací způsobených porušením pravidel a snížením kvality péče o pacienta

Závěrem – cestou nejmenšího odporu ke komplexnímu hodnocení

Ačkoli rozmanitost nádorových onemocnění a onkologické terapie komplikuje hodnocení dosažených výsledků, základní standard analýz HTA lze na všech úrovních zavést poměrně jednoduše. Implementací nenáročného minimálního záznamu pacienta (Obr. 6) v nemocničních informačních systémech se zajistí smysluplné propojení mezi klinickými daty a běžně dostupnými záznamy pro plátce zdravotní péče. Již tento krok umožní analýzy všech komponent hodnocení:
1. Účinnost, bezpečnost a celkové výsledky léčby
2. Sledování ekonomických nákladů ve vztahu k získaným benefitům

Při vhodně zvoleném referenčním souboru dat (v první fázi postačí i interní audit výsledků zdravotnického zařízení) je možné získat interpretovatelné výstupy tak, jak jsou obecně navrženy na obrázcích 8 – 10. Obrázek 8 znázorňuje univerzální grafický a číselný výstup hodnocení parametrů účinnosti a bezpečnosti v porovnání s adekvátní referenční hodnotou. Výstup může být realizován softwarově pro individuální hodnocení i skupinové sumarizace, výběr parametrů může být optimalizován dle cílů a možností (Tab. 5).
Obdobně lze pracovat i s ekonomickými náklady péče, které - vedle práce s referenčním souborem - musí umožnit členění dle účelu a typu léčby a dle fází vývoje nemoci (Obr. 9a, b). Propojením zde navrženého minimálního záznamu s ekonomickými daty získáváme údaje o ekonomické náročnosti léčebných epizod, tedy tzv. *tříděnou strukturu nákladů*.
Analýza přežití hodnocená standardní metodikou dle Kaplan Meiera se sice stala téměř symbolem výsledků onkologické péče, její závazné využití je však pro praxi silně omezeno požadavky na velikost vzorku a dostatečnou dobu sledování. Pokud bychom totiž hodnocení určité léčebné strategie postavili pouze na celkovém přežití pacientů, získáme u celé řady kurabilních stavů odpovídající výsledky i za více než 10 let (Dupont a Plummer,1990). V zde uvedeném návrhu je tedy analýza přežití zařazena pouze jako jeden z možných cílových parametrů komplexního hodnocení.
Bude-li v běžném provozu onkologického pracoviště zajištěn rutinní sběr minimálního identifikačního záznamu onkologického pacienta a s ním souvisejících kódů (Obr. 6, Tab. 2), je možné vztáhnout ekonomické náklady k získaným benefitům. Návrh takového výstupu je uveden na obrázku 10 a opět je možné jej flexibilně využít pro hodnocení na individuální i skupinové úrovni. Číselně jasně definovaný benefit, který odpovídá cílům a možnostem léčby (jednotka celkového přežití, přežití bez příznaku choroby, přežití bez komplikací, přežití s určitou kvalitou života, dosažení určité léčebné odpovědi apod.; viz též Tab. 5), je hodnocen v kontrastu proti nákladům, které byly na jeho dosažení vynaloženy. Výběr benefitu je mimo jiné určen i tím, zda bezprostředně hodnotíme pouze vybranou fázi léčby nebo celkový výsledek z dlouhodobého hlediska. Jako nejčastější příklady lze uvést:
- celkové přežití nebo vybraný parametr krátkodobého přežití (přežití bez příznaků nemoci, doba do progrese onemocnění, apod.); hodnoceno například jako medián doby přežití skupiny pacientů
- terapeutická odpověď po určité fázi léčby, hodnocena například jako podíl kompletních remisí dosažených u určité skupiny pacientů nebo kvantitativně (např. parametru z vyšetření kostní dřeně, apod.)
- celkový stav pacienta po skončení protinádorové terapie, hodnoceno jako podíl zdravých a práce schopných jedinců nebo kvantitativně analýzou kvality života

I ekonomické náklady vstupující do analýzy lze ovšem optimalizovat pro různě komplexní výstupy, jak uvádějí následující příklady:
- celková cena léčby
- cena léčby v určité fázi vývoje pacienta
- cena určitého typu terapie (protinádorová terapie, podpůrná terapie, aj.)
- cena zásadní kurabilní technologie (např. transplantace kostní dřeně)

Ani hodnocení vztahu mezi náklady a získanými benefity není možné provést bez srovnání s referenčními standardy. Analýza referenčních dat vymezí hranice běžných hodnot a odlehlé body indikují nestandardní průběh terapie, konkrétně (Obr. 10):
1. Oblast vysoce úspěšné terapie (= dosažení průměrných nebo nadprůměrných výsledků při snížených nákladech)
2. Oblast zvýšených nákladů (při dosažení aspoň průměrných benefitů) může indikovat řešení (a úspěšné zvládnutí) komplikací a/nebo nadbytečnou terapii
3. Oblast nestandardně zvýšených nákladů bez adekvátní odezvy v dosažených benefitech jako riziková indikace vážných a zřejmě i nezvládnutých komplikací, nebo i zcela neadekvátní terapie
4. Riziková oblast s nestandardně nízkými náklady a nedostatečnými benefity, která indikuje neadekvátní až podceněnou léčbu nebo velmi rychlý rizikový vývoj onemocnění s předčasným úmrtím před ukončením léčby.

Srovnávanými body v těchto indikačních grafech mohou být jednotliví pacienti, diagnostické nebo rizikové skupiny pacientů, jednotlivé nemocnice nebo celé regiony. Indikace znázorněné na obrázku 10 lze dosáhnou již při minimálním rozsahu hodnocených dat, bližší interpretace odlehlých bodů a trendů ovšem vyžaduje podrobnější klinické záznamy. Vždy je třeba pamatovat na složitost onkologické terapie a neopírat takové hodnocení o jediný, úzce zaměřený, parametr. Hrozí totiž, že hodnocení bude vytrženo z kontextu onkologické terapie a bude vypovídat o krátkodobých efektech bez vazby na skutečně relevantní výsledky.
Bezprostředním ukazatelem vztaženým ke konkrétní technologií může být nemocniční mortalita po výkonu, doba nutné hospitalizace, komplikace a jejich zvládnutí, apod.. Takto lze například hodnotit transplantaci kostní dřeně u akutní leukemie podle tzv. transplantation related mortality, a dále dle doby a nákladů nutné intenzivní péče. Ačkoli půjde jistě o hodnocení užitečné, skutečně onkologicky relevantní pohled musí zahrnout i výslednou léčebnou odpověď, dobu do následného relapsu/progrese onemocnění a celkovou dobu přežití po transplantaci.

Tabulka 5. Číselné hodnocení navržených cílových parametrů pro HTA v onkologii[1].

Cílová hodnota	Možné cílové parametry pro individuální a skupinovou úroveň hodnocení Referenční hodnoty
A. Procesní ukazatele kvality	
Kvalita diagnostiky	Včasnost a správnost diagnostiky: stanovení před zahájením léčby včetně histologické (cytologické) verifikace; správnost určení klinického stádia a jiné procesní parametry. *Individuální pacient*: adekvátní popis a datumy; *Skupina pacientů*: podíl osob s včasnou a správnou diagnózou. *Reference*: podíl osob v referenčním souboru se správnou diagnózou, včasnou diagnózou apod., využitelné pro porovnání i s jinou skupinou pacientů
Posloupnost diagnosticko-terapeutických kroků	Dodržení diagnosticko-léčebných kroků: hodnoceno z časového přehledu v minimálním záznamu onkologického pacienta. *Individuální pacient*: adekvátní popis a datumy; *Skupina pacientů*: podíl osob s nestandardní posloupností kroků nebo s problémy (např. rizikový vývoj v souvislosti s nedostatečnou primární léčbou, apod). *Reference*: podíl osob v referenčním souboru se správným postupem, využitelné pro porovnání i s jinou skupinou pacientů
Dodržení standardu (protokolu) *Časové dodržení protokolu*	Přesné dodržení standardu (u pediatrické onkologie závazného protokolu), oproti běžnému dodržení léčebného postupu zde přistupují další možné ukazatele: dodržení předepsaných dávek léku, časové dodržení postupu (fází) nebo případně zpoždění / přerušení / ukončení plánované léčby. *Reference*: podíl osob v referenčním souboru se správným nebo nesprávným postupem, využitelné pro porovnání i s jinou skupinou pacientů; kvantitativní vyhodnocení zpoždění léčby – porovnatelné i na individuální úrovni
B. Analytické ukazatele kvality – účinnost léčby (technologie) **Průběžné hodnocení fází léčby**	
Léčebná odpověď	Odpověď na hodnocenou fázi léčby: v kategoriích léčebné odpovědi (CR-PR-MR-SD-PG/Smrt) nebo dle kvantitativních ukazatelů: změny měřitelných lézí, vyšetření kostní dřeně, elevace nádorových markerů, aj. *Individuální pacient*: získaná hodnota nebo kategorie; *Skupina pacientů*: sumární statistika skupiny (% kompletních remisí nebo jiné kategorie, průměrný pokles markerů, aj). (viz tab. 3). *Reference*: podíl osob s určitou kategorií léčebné odpovědi, sumární statistika kvantitativních markerů
Dílčí analýza přežití ..	Parametry krátkodobého přežití ve vztahu k léčbě: DFS, EFS, DFI (viz tab. 4). *Individuální pacient*: dosažená doba života s určitou vlastností – bez příznaku nemoci, bez komplikací apod.; *Skupina pacientů*: Kaplan-Meier analýza a odpovídající parametry (medián a jiné kvantily času přežití, x-leté přežití); podíl časných relapsů (definováno k určitému času) *Reference:* parametry referenčního souboru využitelné pro individuální i skupinovou úroveň hodnocení (medián přežití, podíl osob s časným relapsem, průměrný interval života v kompletní remisi, apod.)
Celkové hodnocení výsledků léčby	
Celková analýza přežití	Nosný parametr: celkové přežití (Tab. 3). Obdobné hodnocení jako dílčí analýza přežití. Možno využít i sumární intervalové odhady: např. suma period života bez problémů, ve stavu CR, apod. Lze stratifikovat dle příčiny smrti: ve vztahu k léčbě, komplikacím, primárnímu onemocnění, apod.
C. Analytické ukazatele kvality - bezpečnost léčby (technologie)	
Průběžné hodnocení fází léčby	
Komplikace	Hodnocení komplikací dle vlivu na průběh terapie (zpoždění, přerušení, ukončení) a dle typu (Tab. 3). *Individuální pacient:* vyjádření v kategoriích; *Skupina pacientů:* podíl osob s definovaným problémem. Odpovídající reference. Zvláštní kategorii představují parametry hodnotící nemocniční nebo intenzivní péči – pooperační komplikace, nemocniční mortalita, mortalita po transplantaci, apod.
Toxicita	Hodnocení toxicity dle vlivu, typu nebo závažnosti (Tab. 3). Parametry na individuální i skupinové úrovni vyjadřují podíl osob nebo času s definovanými problémy, případně kvantitativní vyjádření zátěže (biochemické vyšetření apod.). Odpovídající reference.
Celkové hodnocení *Stav pacienta*	*Individuální pacient*: zařazení do kategorie celkového stavu nebo hodnocení na analogové škále; *Skupina pacientů*: podíl osob s určitými problémy nebo se sníženým hodnocením; sumární statistika použitých skóre aj.. možno využít standardní hodnocení stavu, např. dle kritérií WHO. *Reference*: sumární statistika referenčního souboru (podíl osob, průměr použitých skóre, aj.)
D. Kvalita života a spokojenost pacienta	
Průběžné hodnocení fází léčby Celkové hodnocení	Specifické nebo nespecifické dotazníky kvality života hodnocené v průběhu nebo po skončení terapie; číselným výstupem je skóre kvality života nebo procenticky vyjádřená spokojenost (Tab. 3) *Reference:* sumární statistika referenčního souboru se stejným typem hodnocení

[1] Všechny zde uvedené ukazatele mohou vyjadřovat benefit anebo v opačném vyjádření riziko onkologické terapie. U všech ukazatelů jsou srovnání skupin a práce s referenčním souborem možné pouze na bázi zajištění klinické srovnatelnosti skupin (diagnostika – riziková stratifikace – strategie léčby). Všechny ukazatele lze dát do vztahu s celkovou cenou léčby nebo s dílčími náklady (viz též Obr. 11).

Literatura

Billingham L.J., Abrams K.R. and Jones D.R. (1999) Methods for the analysis of quality-of-life and survival data in health technology assessment. Health Technology Assessment, Vol. 3, No. 10. Review, p. 149. ISSN 1366-5278.

Charro F.T. and Rabin R. EQ-5D from the EuroQol Group: an Update. Quality of Life Newsletter July00-Dec00. 25pp.6-7.2000.

Dupont, W.D. and Plummer W.D., Jr. (1990): Power and sample size calculations: A review and computer program. Controlled clinical Trials 11, 116-128.

EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (1996). A Practical Guide to EORTC Studies. Therasse P. (editor in chief), 227p., EORTC Data Center, Brussels, Belgium. ISBN 2-930064-06-4.

Fayers P., Bottomley A. On behalf of the EORTC Quality of life group and of the Quality of Life Unit. Quality of life research within the EORTC - the EORTC QLQ-C30. Eur. J. Cancer 38 (Suppl. 4): S125-S133, 2002.

Kristensen F.B., Horder M. and Poulsen P. (Eds) (2001) Health Technology Assessment Handbook. 121 p., Danish Institute for HTA, ISBN 87–90951–86–7.

Murphy E., Dingwall R., Greatbatch D., Parker S., Watson P. (1998) Qualitative research methods in health technology assessment: a review of the literature. Health Technology Assessment, Vol. 2, No. 16. Review, p. 270. ISSN 1366-5278.

NCI(1999)COMMON TOXICITY CRITERIA MANUAL, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, June 1, 1999 http://ctep.cancer.gov/forms/CTC-Manual_v4_10-4-99.pdf.

Schoenfeld, D. A. and Richet J.R. (1982): Nomograms for calculating the number of patients needed for clinical trial with survival as and endpoint. Biometrics 38, 163-170.

Ware JE, Snow KK, Kosinski M, Gandek B. SF-36Ž Health Survey Manual and Interpretation Guide. Boston, MA: New England Medical Center, The Health Institute, 1993

HTA – ELEGANTNÍ A VĚDECKÝ PŘÍSTUP KE ZVLÁDÁNÍ NEJISTOTY V MEDICÍNĚ.

HTA - ELEGANT AND SCIENTIFIC APPROACH FOR MANAGING UNCERTAINTY IN MEDICINE

BOUREK A., FORÝTKOVÁ L., VLK D.

CENTRUM PRO KVALITU VE ZDRAVOTNICTVÍ STÁTNÍHO ZDRAVOTNÍHO ÚSTAVU ČR

Souhrn: Článek definuje pojem HTA (kritické vyhodnocování zdravotnických technologií), seznamuje se základní terminologií, metodologií, cíly, návazností na medicínu praktikovanou na podkladě důkazů (EBM – evidence based medicine) a na fundovaný a kvalitní způsob rozhodování v procesu diagnostiky a terapie.

Klíčová slova: HTA, kritické hodnocení zdravotnických technologií, podpora rozhodovacího procesu, správa klinických dat, kvalita ve zdravotnictví

Summary: The scope of the article is to define HTA (Health Technology Assessment) and provide basic introduction and insight into the used terminology, methodologies, aims, relation to EBM (Evidence Based Medicine) and to evidence based high quality decision making in the process of health care provision.

Keywords: HTA, clinical decision support, clinical data management, healthcare quality

Příčinou informační podrážděnosti je stále rostoucí propast mezi tím, co chápeme a čemu rozumíme a tím, o čem se domníváme, že bychom chápat měli. Jde právě o tu černou díru mezi daty a znalostmi, která vzniká v důsledku toho, že nám informace nesděluje to, co potřebujeme nebo chceme vědět.

Richard Saul Wurman, 1989

Soudobá medicína (alespoň ta část, která se honosí přívlastkem vědecká) je postavena na využívání dat, informací, znalostí a konceptů. Od všech zodpovědných profesionálních zdravotnických pracovníků dnes požadujeme, aby vycházeli jak v diagnostice, tak léčbě z prokázaných faktů. Jsme nuceni rozhodovat v situacích, které jsou natolik složité, že k jejich zvládání potřebujeme podpůrné nástroje, které nám naše rozhodování usnadňují, nebo v mnoha případech vlastně umožňují. **HTA (Health Technology Assessment) – zhodnocení zdravotnické technologie** nebo též kritické vyhodnocení zdravotnické technologie – lze za takový nástroj označit.

Co rozumíme pojmem zdravotnická technologie:
Zdravotnickými technologiemi rozumíme preventivní a rehabilitační opatření,vakcíny, léky, léčebné prostředky, léčebné a chirurgické postupy a veškeré systémy, které zdravotnictví chrání a které jsou v rámci zdravotnictví potřebné jako podpůrné. Tím mám na mysli zejména informační a komunikační infrastrukturu.

Co je to HTA:
HTA (kritické vyhodnocení zdravotnické technologie) je multidisciplinární obor, který jednoznačně stanovenou metodologií analyzuje dopady určitého medicínského rozhodnutí. Zabývá se tedy lékařskými, etickými, sociálními a ekonomickými dopady při vývoji, postupném zavádění a použití zdravotnických technologií tak, jak byly uvedeny v předchozí definici. Hlavním smyslem vyhodnocování zdravotnických technologií je poskytnutí vědecky podložených výstupů (závěrů), použitelných pro rozhodování na úrovni zdravotnických záměrů a strategií nebo přímo na úrovni zdravotní politiky. Vyhodnocování zdravotnických technologií vychází z výzkumu, současně však má vztah ke zdravotní politice, plánování, administrativě a managementu, tedy správě. Úsilí, jakým způsobem posílit zdraví a vyrovnat se s chorobami zahrnuje celou řadu postupů od dobré úrovně hygieny, respektive dobrých hygienických podmínek, až po užití zdravotnické informatiky a biologických postupů v rámci diagnostiky a terapie. Jak již bylo řečeno, je HTA multidisciplinární záležitostí. Zahrnuje oblasti klinického výzkumu, výzkumu epidemiologického, ekonomického, technických věd a etiky.
HTA je prováděno interdisciplinárními skupinami za použití jednoznačně stanovených analytických rámců a definovaných souborů vědecky podložených metodologií. Množství oborů, které se podílejí na vyhodnocování zdravotnických technologií vyplývá ze způsobu, jakým se dostává léčebná technologie z výzkumného stádia do praktické aplikace v každodenní medicíně. To zahrnuje celou řadu kroků - výzkum, inovaci, investice, rozvoj, testování, schvalovací proces, zavedení na trh, marketing, management, každodenní využívání, akceptování těchto technologií a samozřejmě i financování užívaných zdravotnických technologií. Reálný svět, ve kterém je HTA prováděno se musí potýkat s řadou problémů v oblasti zdravotnictví. Léčené patologie jsou ovlivněny demografií, socioekonomickými podmínkami, životním stylem, úrovní prevence, způsobem poskytování informací vztahujících se ke zdraví, způsobem poskytování zdravotní péče a celou řadou dalších faktorů. V dobře nastaveném a vyladěném zdravotním systému to vyžaduje intenzivní a kvalitní komunikaci mezi všemi uvedenými zainteresovanými subjekty. V současné době již i v nadnárodní úrovni a s jediným cílem - napomoci rychlejšímu a širšímu využití adekvátní zdravotní péče a odpovídajících zdravotnických technologií s prokázanou efektivitou ve smyslu jak vlastní léčebné účinnosti dané péče, tak ekonomické efektivity, tedy vysoké návratnosti vynaložených prostředků. Ruku v ruce jde současně o zajištění co nejrychlejšího odstraňování zdravotnických technologií, které se prokáží jako neefektivní, případně i technologií, které jsou po určité době užívání prokazatelně identifikované jako škodlivé (zamyslete se, jak se za posledních 10 let změnily názory na tak základní medicínský postup, jakým je například kardiopulmonální resuscitace). HTA má široký záběr a oslovuje celou řadu zájmových skupin, a to jak na úrovni individuální, tak na

úrovni institucí, korporací i celých národních politických svazků. Oslovuje všechny, kteří technologie aktivně či potenciálně využívají, zdravotnické profesionály (lékaře, ošetřovatele a zdravotnický personál), či jsou nuceni je spravovat jako manažeři (ti, kteří určují politické záměry a směry). Samozřejmě se tato metodologie týká i pacientských svazů, případně spotřebitelských organizací na úrovni veřejného nebo soukromého sektoru. Nepochybně HTA oslovuje i vlastní koncovou skupinu uživatelů, tedy ty, u kterých HTA a jejich výstupy budou ovlivňovat kvalitu osobního života, ať se jedná o pacienta, poskytovatele zdravotní péče či obecně celou veřejnost.

Komplexita zdravotních systémů nutí všechny, kteří to se zdravotnictvím myslí vážně a upřímně, k rozhodování založeném na aktuálních a věrohodných informacích. HTA je velmi důležitou součástí rozhodování opřeného o důkazy. Agentury, které se zabývají v jednotlivých státech vyhodnocováním zdravotnických technologií, vytváří podpůrné materiály, které napomáhají k fundovaných a racionálním rozhodnutím, vycházejících z jednoznačných důkazů a vnímajících i veškerou míru nejistoty, kterou s sebou tato rozhodnutí přinášejí.

HTA je systematickým a vyčerpávajícím zhodnocením vědeckých důkazů sloužících k vyhodnocení závěrů, týkajících se užitku (prospěchu) a rizika určitého použitého léku, léčebného prostředku, způsobu léčby, léčebné procedury, ošetřovatelského postupu, diagnostického testu, preventivního postupu či strategie ve vztahu k jeho potenciálnímu klinickému využití pro jasně definovanou skupinu nemocných.

Jednotlivé kroky HTA v sobě zahrnují:

1. Aplikaci přesných metod vědeckého zkoumání zahrnujících důkladné prohledání recenzované vědecké literatury.
2. Kritické zhodnocení údajů, které jsou v této literatuře uvedeny vztahující se k tomu, jak byla studie navržena a ke zhodnocení klinické významnosti výstupů dané studie.
3. Srovnávací analýzu různých alternativ řešících danou problematiku.

Účelem vyhodnocování zdravotnických technologií je jak posílení rozhodování na úrovni zdravotnické instituce, případně na úrovni zdravotní politiky tak i poskytnutí možnosti informacemi podloženého rozhodování na úrovni vztahu lékaře a pacienta. Odpovídající způsob zavedení zdravotnické technologie začíná jasně definovanou otázkou na kterou má vyhodnocení této technologie dát odpověď. Je naprosto nezbytné exaktně definovat danou technologii a indikační podmínky pro daného nemocného nebo danou skupinu nemocných, ať už se jedná o jakoukoliv oblast.

Správně provedené kritické zhodnocení zdravotnické technologie vždy odpovídá na následující otázky:

1. Funguje zkoumaná technologie a je její užití bezpečné?
2. Pokud ano, tak pro koho je tato technologie určená?
3. Jakým způsobem dopadá srovnání této technologie s jinými alternativami či jiným postupem u daného chorobného stavu?

Z tohoto užšího definičního pohledu je tedy vyhodnocení zdravotnické technologie jejím zhodnocením z hlediska bezpečnosti a účinnosti. V širším slova smyslu se jedná o systematický proces, pomocí kterého může v rámci daného zdravotního systému docházet k podpoře kvality poskytované péče, zajištění odpovídající úrovně péče, zvýšení spokojenosti pacientů a zvýšení finanční efektivity jednotlivých zdravotnických technologií. Uvedené zní sice dost honosně, ale jinými slovy lze říci, že HTA je nástrojem dobrého a charakterně se chovajícího hospodáře, který si je vědom komplexity oboru, kterému se věnuje a chce se rozhodovat s co nejmenším možným množstvím chyb na současné úrovni znalostí.

Z řečeného vyplývá úzký vztah mezi HTA a EBM (Evidence Based Medicine – medicíny založené na důkazu). **EBM se často definuje jako cílevědomé používání aktuálních nejvěrohodnějších důkazů pro rozhodování v rámci péče o každého jednotlivého nemocného.** Ti lékaři, kteří přistoupili na poskytování léčebné péče tímto způsobem zvládli následující způsob chování:

1. Kombinují svoje klinické zkušenosti a zručnost s vědeckými údaji, které buď podpoří nebo zavrhnou určitý způsob léčby pro daného specifického nemocného.
2. Zaměřují se na výstupy své práce, vyhodnocují způsob svého chování a berou v úvahu individuální preference pacientů a závěry vyplývající z vědecké literatury.

EBM není (jak se v souvislosti se standardizací a doporučenými diagnostickými a léčebnými postupy poměrně často domnívají i respektovaní odborníci v ČR) restriktivní ani determinující. Při správném pochopení a zvládnutí takto poskytované medicíny se spoléhá na rozhodnutí jednoho lékaře (případně kolegia lékařů), podloženého informovaností na úrovni co nejkvalitnějších údajů dostupných v daném časovém rámci ve vědecké literatuře. Tento způsob chování zabraňuje rozhodování na podkladě nepodložených sdělení, klinického „folklóru“ a empirické medicíny a naopak podporuje lékaře v rozhodnutí, založeném na vědeckých důkazech. Aby mohl lékař poskytovat péči v souladu s EBM, musí si umět udržet přehled o současné úrovni klinického výzkumu v jeho dané specifické oblasti a musí se naučit, jakým způsobem aplikovat tyto nejlepší dostupné informace v každodenní klinické praxi a konkrétním klinickém případě.

Jaké jsou tedy cíle, ke kterým je HTA používána:

1. Vede ke zvýšení kvality péče a zlepšení výsledků (výstupů) poskytované zdravotní péče.
2. Slouží ke tvorbě zdravotní politiky respektive zdravotních záměrů, a to jak na úrovni státní, tak na úrovni jednotlivých zdravotnických zařízení, či jednotlivých praktikujících lékařů.
3. Napomáhá vytvářet co nejlepší doporučené medicínské postupy.
4. Napomáhá procesu tvorby protokolů léčebné péče.
5. Objasňuje způsob úhrady zdravotní péče a meze dostupnosti zdravotní péče.
6. Slouží k managementu rizik a k omezení potenciálních soudních sporů, ke kterým může v případě neposkytnutí kvalitní docházet.

Z hlediska HTA jsou podstatné následující **vlastnosti - atributy zdravotnických technologií:**

1. Bezpečnost (SAFETY): Informace o otázkách zdravotních rizik spojených s užitím dané procedury v celkovém procesu hodnocené léčebné péče. Obvykle bývá požadována bezpečnostními agenturami konkrétního státu nebo regionu (v případě ČR například Státním ústavem pro kontrolu léčiv, Státním zdravotním ústavem).
2. Účinnost (EFFICACY): Výkonnost dané technologie v případě ideálních podmínek nebo za podmínek co nejoptimálnějšího použití.
3. Efektivita (EFFECTIVESS): Výkonnost dané technologie za rutinních podmínek, např. v situaci, kdy je již široce distribuovaná v daném zdravotním systému.
4. Ekonomický dopad: Cena dané technologie ovlivňuje zdravotní rozpočet. HTA se věnuje jak ekonomice vlastní ceny poskytované péče, tak ekonomice přínosu použití dané péče, například zkrácením doby hospitalizace nebo snížením míry invalidity. Bude se tedy snažit zhodnotit, jestli se užití dané technologie z hlediska financí vyplácí.
5. Dostupnost (EQUITY): Míra určující, jakému počtu nemocných je technologie dostupná.
6. Etické otázky: Dopad dané technologie na zdraví a práva těch, které ovlivňuje nebo by ovlivnit mohla.

Pokud jde o metodiku, kterou HTA využívá, je možné ji rozdělit na dvě základní skupiny:

1. Primární sběr dat a jejich analýza:
   a) Randomizované studie fáze III zaměřené na porovnání účinnosti nové léčebné metody s metodami již užívanými, konvenčními.

b) Studie fáze IV sledující především bezpečnost pro celou populační šíři ošetřovaných pacientů, často studie pozorovací
c) Longitudinální neboli průběžné sledování klinických dat u vybrané skupiny pacientů
d) Retrospektivní sběr dat typu „case-control" nebo kohortové studie
e) Kvalitativní - výzkumné studie

2. Sekundární analýza dat:
a) Metaanalýza a jiné způsoby tvorby systematických přehledů
b) Analýza finanční efektivity a finanční využitelnosti (Cost-effectivity, cost-utility)
c) Skupinové rozhodovací postupy, jakými jsou například konsensuální závěry a studie postavené na metodice DELPHI. (Efektivní strukturovaný způsob skupinové komunikace umožňují skupině individualit jako jednotnému celku řešit komplexní problémy. Jde o komunikační strukturu cílenou na detailní kritické hodnocení a diskusi, ne na pouhé násilné prosazení rychlého kompromisu. Byla vytvořena Olafem Helmerem a Normanem Dalkeyem z korporace RAND).

Máme-li být schopni použít závěry HTA zprávy, musíme se především umět rozhodnout, zda se o danou zprávu můžeme opřít. Bude nás tedy zajímat **způsob hodnocení kvalitativní úrovně HTA zprávy, kde obvykle hodnotíme:**

Rozsah základních informací:

Obsahuje zpráva jasně stanovené autorství?

Obsahuje zpráva údaj, zda vytvářející agentura nebyla pod vlivem konfliktu zájmů, jinými slovy řečeno, kdo oponoval HTA?

Obsahuje zpráva souhrn, který je srozumitelný i laickému čtenáři?

Proč bylo kritické vyhodnocení provedeno:

Je ve zprávě uvedeno, kdo je zadavatelem dané HTA, z jakého důvodu bylo HTA provedeno a jaký má vztah ke zdravotnímu systému?

Je určen rozsah HTA studie a které přívlastky dané technologie byly zkoumány?

Jakým způsobem bylo HTA provedeno:

Jaké zdroje informací byly použity? Jsou udány podrobnosti jak byla literatura vyhledávána? Jaké další zdroje informací byly použity, odkud pochází údaje o cenách a odkud pochází administrativní data?

Obsahuje zpráva informaci o procesu, kterým byl vybrán materiál, na základě kterého bylo HTA provedeno? Je v něm uvedeno, proč byly zvoleny uvedené publikace a proč jiné vědecké publikace do studie zahrnuty nebyly?

Obsahuje zpráva výsledky relevantních studií a hodnotí jejich kvalitu a jejich omezení?

Obsahuje zpráva údaje o tom, jakým způsobem byly zjištěné podklady syntetizovány do daného výstupu?

Výstupy vyhodnocení:

Jsou výsledky vyhodnocení prezentovány srozumitelnou formou?

Jsou uváděny absolutní hodnoty a ne pouze relativní hodnoty?

Jsou udány indikátory „nejistoty" dané studie?

Obsahuje zpráva interpretaci výsledků vyhodnocení?

Dopad vyhodnocení, jeho výsledků a jeho závěrů:

Jsou ve zprávě diskutovány zjištěné skutečnosti? Obsahuje zpráva zmínku o případné scházející nebo nejisté informaci a spolehlivosti dané analýzy?

Jsou výstupy analýzy opravdu založeny na datech shromážděných v rámci dané studie?

Jsou ve studii uvedeny medicínsko-právní dopady využití dané technologie v případě, že se to dané zdravotnické technologie týká?

Jsou závěry vyhodnocení publikovány srozumitelným způsobem?

Je ve studii uvedeno doporučení dalšího postupu?

Současná medicína se neobejde bez exaktního rozhodování v relativně velmi dynamicky se měnícím prostředí. HTA je evidentně jedním z nástrojů, o který je možno se v takové situaci bez rizika opírat. Možná bude nejlepší uvést využití HTA na příkladu, se kterým se mnozí z nás opakovaně setkali.

Po návratu z vědeckých konferencí se vždy najde skupina, která soudí, že by bylo vhodné v rámci daného zdravotního zařízení (daného zdravotního systému) zavést novinku, se kterou se na dané konferenci seznámili. V rámci porad se hrozíme diskuse, zda přístroj, který skupina lékařů měla možnost na konferenci vidět, je vhodný pro použití například v daném zdravotnickém zařízení. V našem modelovém případě statistika dostupná z předběžných testů uvádí, že je daný přístroj použitý při léčbě maligního tumoru schopen úspěšně řešit 50 % případů jinak neoperabilních. Vše má samozřejmě jediný háček - přístroj stojí 30 mil. Kč. Názor prezentujících chirurgů v rámci dané porady bude jasný. Cena je zanedbatelná vzhledem k medicínskému přínosu, který přístroj představuje. Kromě toho zcela jistě užití přístroje zvedne prestiž „našeho" zařízení (kliniky, zdravotního systému…). Vedení zařízení ovšem stojí před problémem. Skupina odborníků, kterým důvěřuje a kteří jsou považováni za špičku ve svém oboru, představuje medicínskou technologii, která se předběžně jeví jako potenciálně velmi výhodná a pro dané zařízení přínosná. Jak se má ale vedení zdravotnického zařízení (respektive kdokoliv zodpovědný na jakékoliv úrovni zdravotního systému) v takových případech rozhodnout? Vedoucí jsou postaveni před problém přenosu znalostí získaného v rámci výzkumu do praktického užití v každodenní medicíně. Těm, kteří jsou posléze zodpovědní za dané rozhodnutí nezbývá, než zvládnout způsob uvažování postaveného na čtyřech kategoriích, které jsou jednoznačně popsány a jejich užití rozpracováno v rámci procesu tvorby HTA:

1. Identifikaci a pochopení technologie
2. Zhodnocení technologie
3. Adaptaci dané technologie pro použití v jiném rámci, tedy klinickém a ne v rámci výzkumném
4. Aplikaci a integraci dané technologie do chování dané organizace

Metodika HTA tedy vyžaduje:

1. Rozbor důvodů k provedení HTA (popsání záměrů, které má HTA podpořit)
2. Formulaci jednoznačného dotazu, který má být zodpovězen (Jsou choroba, relevantní znaky u nemocných, stádia nemoci, stupně komplikací, relevantní intervence a relevantní klinický výstup /outcome/ adekvátně definovány?)
3. Získání údajů o „status quo" technologie. (Jsou uživatelské zvyklosti, distribuce a časové trendy adekvátně popsány? Je popsána situace v jiných státech?)
4. Technický popis technologie. (Zvážení kdy a jakým způsobem technické charakteristiky ovlivňují efektivitu technologie? Popis dalších vlivů, jakými jsou například potřebná kvalifikace pracovníků, rizika.)
5. Systematické zpracování účinnosti a bezpečnosti dané technologie. (Existuje protokol pro systematické zpracování? Je postup u literární rešerše systematický / včetně strategie vyhledávání, zdrojů podkladů a aktuálnosti? Jsou zařazeny všechny dostupné podklady nebo došlo k vyřazení některých z nich bez udání důvodů? Souhlasí závěry studií s jejími výsledky?)
6. Ekonomické zhodnocení. (Je dostatečně doloženo které metody byly použity? Je zřejmý a dostatečně objasněný záměr ekonomického zhodnocení například ve vztahu k systému úhrady péče nebo z hlediska celospolečenského?)
7. Zhodnocení vztahů mezi technologií a organizačními procesy. (Vyhodnocení organizačních a regulačních potřeb např. odpovědnosti, potřebných investic, způsobu financování, počty pracovních sil, potřeb a poptávky.)

8. Prodiskutování možnosti zevšeobecnit a uplatnit zjištěné skutečnosti. (Vztah k epidemiologii, rozšíření technologie, struktuře poskytované péče, způsobu úhrady, dostupnosti.)
9. Vyhodnocení etických, společenských, právních aspektů dané zdravotnické technologie. (Došlo k adekvátní diskusi nad výše uvedenými kategoriemi?)

Že se s tímto postupem u Vás běžně setkáváte? Nebo snad ne? A že se takto neřeší globální problémy zdravotního systému? Proč by se měly, když na každý komplexní problém přece existuje jednoduché řešení. Problém je v tom, že složité problémy sice mívají jednoduché, ale většinou tím pádem současně špatné řešení.

Rozsah a složitost tématiky HTA naznačuje potřebu propojení a komunikace rozsáhlých skupin subjektů, které na profesionální úrovni prokáží schopnost výše uvedené činnosti provádět. Bez spolupráce odborně zdatných zdravotnických i ekonomických specialistů a zejména bez dostupnosti validních a nezmanipulovaných dat nelze metodiku HTA úspěšně uplatnit. Je velikou předností onkologie v ČR, že tvoří předvoj medicíny praktikované jako exaktní vědy. Mnoho dalších medicínských specialit dosud poskytuje své služby zdaleka ne tak zodpovědným způsobem.

Kdo by stál o množství dnes lehce dostupných dokumentů z oblasti EBM a HTA, neprohloupí, pokud nalezne čas navštívit alespoň některé z následujícího přehledu odkazů na WWW:

Srozumitelné a přehledné dokumenty se vztahem k HTA, EBM a doporučeným postupům:

Alberta Medical Association Clinical Practice Guidelines Program <http://www.amda.ab.ca/cpg/index.html>
Canadian Medical Association Clinical Practice Guidelines (CPG) Infobase <http://www.cma.ca/cpgs/index.asp>
National Guidelines Clearinghouse <http://www.guidelines.gov>
HSTAT <http://text.nlm.nih.gov>
Scottish Intercollegiate Guidelines Network <http://www.sign.ac.uk>
British Columbia Council on Clinical Practice Guidelines <http://www.hlth.gov.bc.ca/msp/protoguides/index.html>
EBM Guidelines <http://www.ebm-guidelines.com>

HTA agentury:

Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment <http://www.ccohta.ca>
Health Technology Assessment International (HTAi) <http://www.htai.org>
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) <http://www.sbu.se>
British Columbia Office of Health Technology Assessment <http://www.chspr.ubc.ca/bcohta/>
International Network of Agencies for Technology Assessment (INAHTA) <http://www.inahta.org>
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment (NCCHTA) <http://www.hta.nhsweb.nhs.uk>
NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD) <http://www.york.ac.uk/inst/crd/>
National Institute for Clinical Excellence (NICE) <http://www.nice.org.uk>
Health Council of the Netherlands (Gezondheidsraad) <http://www.gr.nl/engels/welcome/frameset.htm>
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures - Surgical (ASERNIP-S) <http://www.racs.edu.au/open/asernip-s.htm>
Centre for Clinical Effectiveness, Monash University <http://www.med.monash.edu.au/publichealth/%20cce/index.html>
United States Congress. Office of Technology Assessment <http://www.wws.princeton.edu/%7Eota>
Alberta Heritage Foundation for Medical Research (AHFMR), Health Technology Assessment Unit <http://www.ahfmr.ab.ca/hta>
Institute for Clinical and Evaluative Sciences in Ontario (ICES) <http://www.ices.on.ca>
Manitoba Centre for Health Policy Evaluation (MCHPE) <http://www.umanitoba.ca/centres/mchpe/1mchpe.htm>
Conseil d'evaluation des technologies de la sante du Quebec (CETS) <http://www.msss.gouv.qc.ca/cets>
NZHTA search protocol <http://nzhta.chmeds.ac.nz/nzhtainfo/protocol.htm>

Zdroje se vztahem ke zdravotnické ekonomice:

Canadian Health Economics Research Association <http://www.healtheconomics.org/chera>
Centre for Health Economics, University of York <http://www.york.ac.uk/res/herc>
Guide to Health Economics Research on the Internet <http://www.york.ac.uk/res/herc/resource.htm>
Centre for Health Economics and Policy Analysis (CHPA), McMaster University <http://hiru.mcmaster.ca/chepa>
Health Economics.Com <http://www.HealthEconomics.Com>
Institute of Health Economics <http://www.ihe.ab.ca>
National Bureau of Economic Research (NBER) <http://www.nber.org>

KLASIFIKAČNÍ SYSTÉMY TYPU DRG A HODNOCENÍ ZDRAVOTNICKÝCH TECHNOLOGIÍ V ONKOLOGII

DRG CLASSIFICATION SYSTEM AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT IN ONCOLOGY

SUCHÝ M., TŮMA, P.

STAPRO S.R.O.

Souhrn: V posledních 20 letech dochází v oblasti poskytování zdravotní péče k vývoji řady nových metodik zaměřených na zvyšování efektivity. Patří mezi ně systémy klinické klasifikace typu „case mix" a DRG a metody hodnocení zdravotnických technologií (HTA – Health Technology Assessment). Tento článek se zabývá některými principy, které jsou pro tyto metody společné a praktickými zkušenostmi s jejich využíváním. Velmi aktuální otázkou současného českého zdravotnictví je opakovaná snaha o implementaci systému DRG (nejdříve AP DRG a dnes IR DRG) do oblasti financování. Metoda HTA se naopak objevuje v podmínkách českého zdravotnictví jako naprostá novinka. Tento článek je zaměřen na konfrontaci potřeb onkologie a těchto relativně nových metodických oblastí. Společným cílem DRG i HTA je dosahování vyšší klinické nákladové efektivity. DRG se ve své 20 leté historii snaží nalézt vztah mezi standardizovanými klinickými kategoriemi (diagnózami, výkony) a náklady. HTA se jako metoda zaměřuje na systematizované hodnocení efektu konkrétního postupu péče a porovnává jej se spotřebovanými zdroji. Metodou DRG je spíše agregace podobných klinických vlastností a stanovení obvyklých hodnot jejich parametrů. HTA se mnohem více zabývá detaily a specifickými vlastnostmi procedur. Obě metody se snaží systematizovat a standardizovat základní klinické i ekonomické kategorie, pracují s velkými objemy dat a využívají pro to informační technologie.

Klíčová slova: hodnocení zdravotnických technologií, DRG („Diagnosis Related Group"), kvalita léčebné péče, onkologie

Summary: During the last 20 years there have many new methodologies aimed at quality enhancement occurred in the field of healthcare services. These are: systems of clinical classification - „case mix" and DRG and evaluation methods of health technologies (HTA – Health Technology Assessment). This article deals with some of key principles common for these methods and with practical experience. The up-to-date question in the Czech healthcare system is a repeated effort to implement a DRG system (first AP DRG, later IR DRG) as a system of reimbursement. On the contrary, the HTA method is brand new in the Czech healthcare system. Therefore this article is aimed at confrontation of needs of oncology and of these relatively new methodological domains. The common goal of both DRG and HTA is an achievement of higher clinical cost efficiency. The DRG system in its 20 years long history has been trying to find a relation between standardized clinical categories (diagnoses, procedures) and costs. The HTA method is aimed at systematized effect evaluation of a concrete healthcare approach comparing it with consumed resources. The DRG uses rather aggregation of similar attributes and phenomena and determination of usual values of their parameters. HTA goes far deeper into procedures details and specific characteristics. Both methods try to systematize and standardize basic clinical and economic categories, work with large data volumes and use information technologies for this purpose.

Key words: HTA (Health Technology Assessment), DRG (Diagnosis Related Group), BEP (Brake Even Point), risk adjustment, healthcare quality

Vysvětlení klíčových pojmů

HTA (Health Technology Assessment) - interdisciplinární obor, využívající vědu mimo jiné v oblasti: epidemiologie, biostatistiky, ekonomie, práva a etiky. Umožňuje přijímání racionálních rozhodnutí na podkladě věrohodného vědeckého výzkumu a analýzy podmíněnosti (rovněž včetně nákladů) charakteristických pro danou zemi.

Technologie - metoda přetváření naturálních prostředků na užitkové prostředky. Lékařskými technologiemi jsou nejen léky, očkovací látky, ale také procedury, algoritmy, strategie

DRG (Diagnosis Related Group) - jedna z „větví" systémů klinické klasifikace typu „case mix" sdružující případy do skupin s podobnými nemocemi a náklady.

IR DRG (International Refined Diagnosis Related Group) - verze systému klinické klasifikace aktuálně implementovaná v České republice.

ABC (Activity Based Costing), metoda výpočtu nákladů na procesy využívající rozpočítání nepřímých nákladů podle úrovně aktivity kritických činností.

TISS (Treatment and Intervention Severity Score), skóre používané v medicíně kritických stavů, hodnotí formou škály tzv. „TISS bodů" stupeň léčebné intervence (řízená ventilace, katetrizace, monitorování zaklíněného tlaku v plícnici nebo arteriálního tlaku zavedením měřícího katétru, umělá výživa atd.)

CMI (Case Mix Index), je relativní číslo, které vyjadřuje celkovou závažnost stavu množiny případů. Jedná se o klíčový parametr systémů rodiny DRG, pomocí něho se hodnotí mimo jiné i předpokládané náklady na péči. Průměrný CMI je průměrná hodnota tohoto relativního čísla vztažená na jeden případ dané množiny případů.

HCUP (HealthCare Costs and Utility Project) je jeden z prvních projektů Spojené akreditační komise v USA, který na počátku 90. let odstartoval řadu metodických aktivit vedoucích k měření hodnocení výkonnosti zdravotní péče a vytváření prvních „národních" ukazatelů kvality a efektivity péče

NHS (National HealthCare System) je národní zdravotnický systém ve Spojeném království (UK), jehož jednou z aktivit je rovněž vytváření, ověřování a používání ukazatelů kvality

Případ je proces péče vymezený jako soubor výkonů poskytnutých jednou organizací v rozmezí od přijetí do ukončení hospitalizace. Případ akutní lůžkové péče je vymezen přijetím na lůžka akutní lůžkové péče a ukončením pobytu na těchto lůžkách (propuštění, překlad, úmrtí). Součástí případu jsou všechny výkony poskytnuté všemi pracovišti daného poskytovatele ve vymezeném časovém rozmezí.

Produkt péče je výsledek procesu péče vymezeného jako případ.

Dílčí produkt je dílčí částí komplexního produktu péče a představuje jednotlivé provedené výkony, nebo skupiny příbuzných výkonů.

Charakteristiky DRG

Systém klinické klasifikace

Systémy typu case mix včetně „větve“ DRG představují především systém klinické klasifikace. Reagují na požadavek přiměřené agregace podobných onemocnění do větších skupin. Poskytování zdravotní péče je oblast velmi složitá a členitá, obsahuje obrovské množství prvků a kombinací. Pokud chceme popsat NEMOC – používáme kombinace více než 14 tis. kódů hlavních a vedlejších diagnóz. Pokud chceme v českých podmínkách popsat PÉČI, používáme kombinace více než 4 tis. kódů různých výkonů. Přes tuto zdánlivou podrobnost popisu chorobného stavu a jeho léčení, nejsou ani tyto systémy klinické klasifikace dostatečně účinné pro vyjádření závažnosti onemocnění. Proto jednotlivé obory medicíny zavádějí další skórovací škály kódů vyjadřující závažnost onemocnění (severity score). Zatímco kódy MKN 10, Seznamu výkonů s bodovými hodnotami a některé další údaje sbírané podle Metodiky VZP považujeme za data „administrativní“, tedy sbíraná standardně a přítomná ve standardizovaných datových strukturách, údaje skóre severity nejsou dnes běžně dostupné a považujeme je proto za údaje „doplňkové“. Zdánlivou výjimkou je TISS skóre, které ale reprezentuje primárně stupeň klinické intervence a tím pouze nepřímo stupeň klinické závažnosti stavu. V oblasti onkologie je základním skóre závažnosti stavu skóre stadia nádoru, v českých podmínkách ale není tento údaj sbírán jako „administrativní“, tedy vždy spolehlivě dostupný v potřebné kvalitě v databázích zdravotnických systémů.

Systémy větvě DRG, speciálně IR DRG zaváděné v současné době v České republice zcela rezignují na využívání jiných než současných „administrativních dat“ a vycházejí z diskutabilního předpokladu, že „multimorbidity“ reprezentuje dostatečně „severity“. Tedy že závažnost onemocnění lze do určité uspokojivé míry determinovat kódy hlavních a vedlejších diagnóz a vybranými významnými výkony provedenými v průběhu péče. Tento předpoklad se jeví především z hlediska klinického, ale i z hlediska hodnocení nákladů jako nesprávný a představuje jeden z největších „kompromisů“ systému DRG.

Hlavní požadavky – charakteristiky systému typu DRG

Stanovení produktu

Z praktického hlediska využívání systémů typu case mix patří mezi nejcennější charakteristiky fakt, že systém vyžaduje jednoznačné vymezení PRODUKTU PÉČE. Produkt je VÝSLEDEK konkrétního, uzavřeného úseku péče. V konkrétním případě IR DRG a jeho aplikace v české akutní lůžkové péči se jedná o časové a věcné vymezení úseku hospitalizace (od přijetí do propuštění z akutní lůžkové péče) včetně všech výkonů, které provedou všechna pracoviště daného poskytovatele péče. Takto vymezené procesní entitě říkáme také PŘÍPAD, ke kterému je pak možné měřit řadu ukazatelů – spotřebu zdrojů, času, kvality výsledku atd. Kódy diagnóz a vybraných významných výkonů pak v kombinacích určených definovanými algoritmy zařazují jednotlivé PŘÍPADY / PRODUKTY do klinicky podobných skupin u kterých se předpokládají obdobné náklady. Pokud je systém DRG používán k financování péče, je k takto definované skupině PŘÍPADŮ / PRODUKTŮ dohadována cena úhrady. Vymezení produktu jako širšího komplexu péče vytváří předpoklad pozitivní ekonomické motivace poskytovatele. V tomto systému již začínají platit normální ekonomická pravidla jako je BOD ZVRATU atd. Bohužel, právě v oboru onkologie není vymezení PŘÍPADU a PRODUKTU uspokojivě vyřešeno.

Klinická koherence

Jedním z hlavních požadavků systémů typu DRG je, aby skupiny agregovaných případů reprezentovaly „klinicky příbuzné“ případy. Tedy aby hlavní onemocnění, která jsou důvodem pro hospitalizaci měla v rámci jednotlivých skupin „podobnou povahu“. Vzhledem k velkému množství variant chorobných stavů vyjádřených více než 14 tisíci diagnózami je agregace na cca 300 základních klinických skupin velmi výrazná. Stupeň této agregace samozřejmě snižuje požadovanou klinickou koherenci skupin. Příbuzná onemocnění jsou definovaná kódem hlavní diagnózy. Hlavní diagnóza zařazuje případy do velkých hlavních diagnostických skupin (MDC – Major Diagnostic Category). Hlavní diagnóza, někdy spolu s určujícím významným výkonem určuje zařazení případů do jednotlivých základních skupin (tzv. „bazí“) systému DRG. Různé systémy DRG mají různý počet těchto „bazí“, většinou ale výrazně méně než 1000.

Závažnost stavu – severity

Různé systémy DRG se různým způsobem snaží vytvořit další klinickou dimenzi, která reprezentuje závažnost onemocnění v rámci jedné základní skupiny. Tato dimenze je realizována použitím kódů vedlejších diagnóz. Vedlejší diagnózy pak určují zařazení do úrovně „severity“ dané přítomností komorbidit a komplikací. Nevýhodou většiny systémů DRG je, že není rozlišena komorbidita a komplikace. Přitom z hlediska klinického pohledu i z hlediska úhrady péče je nutno komplikaci a komorbiditu považovat za významně odlišný stav.

Technologie postupu

Systémy case mix často rozlišují (nutno říci, že velmi hrubě) i technologii postupu při poskytování péče. Rozlišení spočívá (v případě IR DRG) pouze v diferenciaci konzervativního a radikálního postupu. Pokud je pacient v rámci poskytování péče operován, nebo je mu proveden jiný významný intervenční výkon, má uvedení kódu tohoto výkonu ve výkazu péče za následek zařazení případu do tzv. „surgical branch“. Tyto skupiny jsou považovány za závažnější a náročnější na zdroje a je jim proto také přiznávána vyšší váha a úhrada. Systém IR DRG aplikovaný v České republice má v oblasti onkologie rozlišení chirurgických postupů onkologických a jiných onemocnění velmi málo vyjádřené. Z hlediska požadavků na podstatně detailnější metodiku HTA je proto společné využití systému IR DRG pro hodnocení zdravotnických technologií pouze podpůrné (viz. dále).

Podobné nároky na zdroje

Systémy typu case mix jsou dále definovány tak, aby konečné skupiny klasifikace měly ve větších statistických měřeních podobné nároky na zdroje. Míra této „podobnosti“ je v různých systémech i skupinách různá a stává se kritickým problémem systému DRG, pokud je použit jako systém úhrady. Klinicky podobné skupiny umožňují statisticky vyhodnocovat různé aspekty nákladů na akutní lůžkovou péči.

Náklady spojené s procesem poskytování péče ovlivňují některé klíčové faktory, tzv. „cost drivers“. Hlavní „cost drivers“ jsou následující:

- Čas. Náklady na případ rostou s dobou, kterou je pacient hospitalizován, nebo využívá některou s nákladných technologií (operační sál, dialýza atd.). Toto tvrzení je do jisté míry podmíněno způsobem výpočtu nákladů na případ, v tomto případě metodou ABC - viz. dále.
- Technologie. Nákladné technologie některých provozů (operační sál, jednotka intenzivní péče, diagnostické provozy) zvyšují náklady na případy, kterým je touto technologií péče poskytována. Toto tvrzení je do jisté míry rovněž podmíněno metodou ABC.
- Prostředky. Podávané léky a materiál přímo podávaný pacientovi. Ve stávajícím informačním prostředí lze z „administrativních“ dat evidovat vybrané nákladné léky a materiál (ZULP a ZUM).

Náklady na případy lze vypočítat různě modifikovanými metodami ABC především proto, že většina nákladů je evidována jako „nepřímé“ náklady k danému případu (s výjimkou materiálních nákladů odvozených ze ZULP a ZUM). Proto také platí, že náklady na případ velmi závisí na dostatečném využití všech provozů a technologií, které poskytovatel spravuje, pro-

tože jejich náklady nejsou přímo závislé na objemu péče. V této oblasti hodnocení nákladů se velmi výrazně uplatňují dva principy – třídimenzionální pohled na náklady a tzv. „bod zvratu" (BEP – Brake Even Point – viz. dále). Oba principy jsou velmi důležité k pochopení významu systémů typu case mix a jejich vztahu k HTA především v oblasti společného hodnocení nákladů na procesy a technologii péče.

Vícedimenzionální pohled na náklady, východisko metody měření nákladů na případ
Analýza nákladů na případ a s tím související návrh úhrady za případ včetně systému DRG vycházejí ze skutečnosti, že v systému existuje výrazná převaha strukturálních nákladů a že v důsledku způsobu evidence existuje významná převaha nákladů, které nejsou primárně alokovány na produkt (nákladů nepřímých ke konkrétnímu produktu). Z toho vychází také navrhovaná metoda výpočtu nákladů na případ obdobná metodě ABC, která využívá data sbíraná v systému pro jiné účely. Ve schématu uvedeném níže je popsán třídimenzionální pohled na náklady, který ilustruje složitost problematiky nákladů, ale současně umožňuje řídit náklady diferencovaně podle toho, jaký je jejich vztah k produkci, jaká je adresnost jejich alokace a jak je možno je ovlivnit nějakou řídící intervencí v čase. (Schéma převzato z publikace Controller- Worterbuch - 1999, Schäffer-Poeschel Verlag Stuttgart).
V důsledku existence významného podílu strukturálních nákladů existuje u každé provozní jednotky poměrně významný podíl nákladů, které se nemění s produkcí. Každá taková jednotka proto musí vyprodukovat určité minimum služby (výkonů), aby se z ceny této služby za případ pokryly veškeré strukturální náklady. Závisí samozřejmě také na tom, jaká cena je v systému nastavena. Tento základní ekonomický vztah je vysvětlen v následujícím odstavci.

Bod zvratu
Pro analýzu vývoje zisku firmy se používá princip **bodu zvratu** (BEP – Break Even Point), tj. bod na křivce vrůstající produkce, od kterého dochází ke zvratu z provozní ztráty do provozního zisku. Jde právě o takovou velikost tržeb, při které jsou pokryty všechny provozní náklady. Citlivost reakce provozního zisku na změnu v celkových tržbách společnosti (nemocnice) vyjadřuje tzv. **operační (provozní) páka.**

Třídimenzionální pohled na náklady

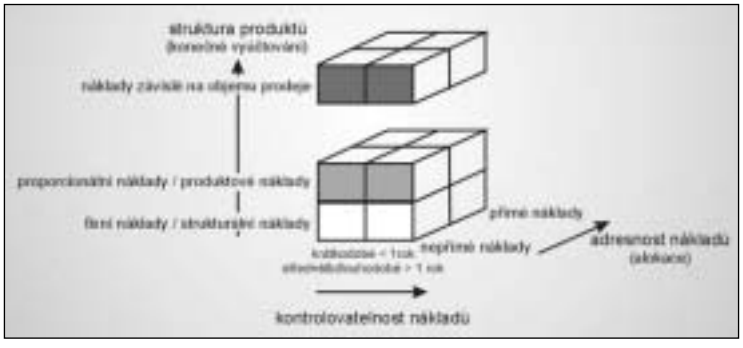
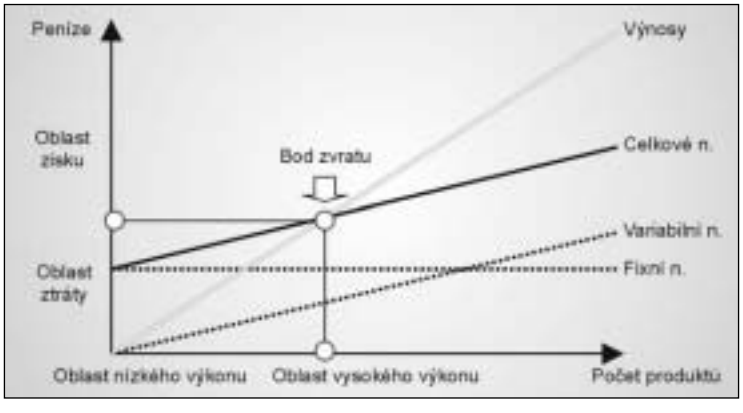


Schéma BEP (Brake Even Point) – bod zvratu



Využití DRG v klinické praxi a managementu zdravotní péče

Měření, hodnocení, predikce a řízení nákladů
Pokud jsme schopni vytvářet klinicky podobné skupiny, můžeme u nich statisticky hodnotit řadu parametrů, včetně nákladů. Náklady je možné hodnotit ve struktuře jednotlivých „cost drivers" a různých „dílčích produktů", tj. skupin výkonů (ošetřovací dny, jiné výkony, využívání operačního sálu, náklady na vybrané léky a materiál). Cílem definičního systému DRG je vytvářet skupiny případů, jejichž náklady jsou podobné, tedy skupina je nákladově homogenní, tj. s co nejmenším rozptylem. Jaká úroveň nákladové homogenity je žádoucí, resp. uspokojivá, je otázka řešitelná teprve v průběhu praktické implementace systému DRG. Je podložená dlouhodobým procesem stálého zpřesňování definice jednotlivých skupin. Skutečnost je bohužel taková, že rozptyl nákladů většiny skupin je dnes velmi vysoký. Zvláštním problémem jsou nákladově excesivní případy, které výrazně vybočují z obvyklého rozmezí nákladů dané skupiny (výrazně více než dvě směrodatné odchylky). Existuje zkušenost, že několik jednotek % nejnákladnějších případů spotřebuje několik desítek (20-30) % celkových nákladů skupiny. Pokud se poskytovatel naučí měřit svoje náklady na případ ve výše uvedené struktuře „dílčích produktů", je pak schopen hodnotit, které činnosti spotřebují nadbytečné náklady a je schopen navrhnout a realizovat opatření směřující k řízení nákladů. Vynikající metodou identifikace nadměrných složek nákladů je metoda benchmarkingu (viz. dále). Řešení problému nákladově excesivních případů je mimořádně významným úkolem řízení nákladů. Dlouhodobé měření nákladů na případy ve struktuře „dílčích produktů" umožňuje v rámci řízení organizace také predikovat náklady na případy a při dobře nastaveném systému úhrady dobře odhadovat a řídit hospodářský výsledek péče. Hodnocení nákladů na případy a dílčí produkty podléhá stejným podmínkám i omezením jako při hodnocení kvality péče (viz. dále).

Benchmarking
Metoda umožňuje prostřednictvím srovnávání vyhledávat „nejlepší" hodnoty jednotlivých ukazatelů, včetně nákladů. Vzniká tak informace o instituci, která v dané činnosti a parametru dosahuje nejlepšího výsledku. Tato informace je důležitá pro všechny ostatní poskytovatele, protože hovoří o reálně dosažitelných cílech. Spolehlivé a ustálené referenční hodnoty vznikají poměrně dlouho a jsou použitelné pouze za předpokladu práce s kvalitními daty a standardizace měření. Stávající datová základna „administrativních" dat (tj. výkazů péče, výkazů hospitalizace a lůžkového fondu, obratů z účetnictví, personalistiky a mezd) umožňuje metodu benchmarkingu uspokojivým způsobem zavést a provozovat. Největším problémem v oblasti onkologie je nedostatečná klinická specifita systému IR DRG pro obor onkologie a absence důležitých informací o závažnosti stavu onkologického pacienta v samotném systému MKN 10 a tím i ve standardních klinických databázích.

Financování
Systémy typu case mix včetně „větve DRG" jsou různými způsoby využívány také pro financování zdravotní péče. Systémy financování využívají kla-

sifikaci podle DRG v širokém spektru možností - počínaje volným vztahem mezi rozpočtem navrženým podle celkového CMI nemocnice za delší období (např. jeden rok) a konče přímým výpočtem úhrady založeném na vztahu CMI a „základní sazby“ (base rate). V prvém případě platí, že úhrada je vypočítána jako: CMI * BR, kde CMI je relativní číslo vyjadřující součet závažnosti všech případů a BR je základní sazba, která odpovídá úhradě případu, jehož CMI = 1.
Příklad: nemocnice vykáže jedné zdravotní pojišťovně za konkrétné období případy s celkovým CMI = 1000. Současný návrh BR je 16 500,-. Nemocnice v tomto případě obdrží od příslušné zdravotní pojišťovny 16 500 000,-
V řadě zemí bývá rozdílný podíl péče, která je financována přímým vztahem k CMI a jiným způsobem. Aktuální stav v České republice směřuje k variantě, kdy bude využíván přímý vztah CMI a jeho „ceny“ (základní sazby) – viz. příklad výše. Tento postup přináší vysoká sociální a politická rizika, protože budou kladeny vysoké nároky na kvalitu nastavení systému, který bude vystaven silnému ekonomickému tlaku. Některá negativa tohoto postupu jsou zčásti vyvážena nesporně pozitivním vlastním principem platby za případ (produkt), kdy cena úhrady je nasmlouvána ve vztahu k jasně definovaným produktům. Tím jsou zajištěny podmínky pro fungování základního (a motivujícího) ekonomického principu, kterým je „bod zvratu“.

DRG jako základní „risk adjustment“

- Při měření kvality a dalších ukazatelů popisujících vlastnosti poskytované péče je uplatňován požadavek „minimálního zkreslení“. Přitom si klademe otázku: má na ukazatel vliv typ a závažnost onemocnění? Je možné aplikovat Risk Adjustment (očištění ukazatele od vlivu specifické skladby pacientů, resp. skladby onemocnění)?

Tuto vlastnost ukazatelů musíme pečlivě odlišit od „přesnosti“. I při vysoké přesnosti (tj. s dostatečnou četností, s úplným záchytem jevu a s přesným měřením jevu) může docházet k velkému zkreslení (tj. k systematickému podhodnocování nebo nadhodnocování měřeného jevu). Závislost na riziku je široce studována a bylo vytvořeno vícero systémů umožňujících Risk Adjustment, zatím však bez plně uspokojivého výsledku. Část problému ovšem není v těchto systémech, ale v datech samotných. Právě údaje, které umožňují alespoň zčásti popsat míru závažnosti onemocnění, jsou relativně nespolehlivé. Je to způsobeno chybně kódovanými diagnózami (onemocnění z některých oblastí MKN klasifikace jsou téměř pravidelně nesprávně kódována).
Základní klinické faktory pro „risk adjustment“ jsou:

- pohlaví
- věk
- typ onemocnění
- závažnost onemocnění
- technologie plánovaného postupu

Existuje řada dalších faktorů specifických pro různé oblasti zdravotní péče ale i faktorů „neklinických“. Systémy typu DRG jsou ve své podstatě základními systémy „risk adjustment“, protože pro definici jednotlivých diagnostických skupin berou v úvahu většinu výše uvedených faktorů. Jak bylo uvedeno výše, existuje řada omezení, například v případě stanovení škály závažnosti u IR DRG, kde je jediným používaným údajem kód vedlejší diagnózy a to navíc bez rozlišení, zda se jedná o komorbiditu, nebo komplikaci. Pro specifickou oblast onkologie je použitelnost takto obecně nastaveného systému „risk adjustment“ ještě horší právě proto, že chybí tak zásadní údaj o závažnosti stavu, jako je stadium nádoru.
Doporučení vyplývající z této pasáže: nezavrhujme dobrý princip pouze proto, že jeho aktuální aplikace je nevhodná, nebo neúčinná pro náš specifický problém. Vývoj IR DRG v českém zdravotnictví umožňuje určité korekce, které mohou pomoci tento problém částečně vyřešit.

Hodnocení kvality péče

Specifické, nespecifické ukazatele a metody měření kvality
Systémy typu case mix podporují měření kvality péče v tom smyslu, že umožňují vytvářet soubory případů s podobnými vlastnostmi a zajišťují základní „risk adjustment“ tak, jak bylo uvedeno výše. Samozřejmě zde platí také kritické zhodnocení o omezeních uvedených výše. Hodnocení kvality péče prováděné z „administrativních“ dat závis na rozsahu a granularitě těchto dat a dále pak na informačním systému, kterým jsou tato data zpracovávána. Měření kvality z těchto „administrativních“ dat může být poměrně citlivé, ale je málo specifické. Hodí se tedy jako systém varování, či indicií v tom smyslu, že v dané oblasti jsou změřené hodnoty mimo obvyklé meze. I to je cenná informace, která umožňuje zaměřit do podezřelé oblasti specifickou analýzu. Příkladem může být zjištění vysoké nemocniční úmrtnosti v některé z menších nemocnic, která nemá onkologické oddělení. Příčinou může být celá řada faktorů, z nichž některé můžeme považovat za faktory mající přirozený vliv na zkreslení a vyžadující „risk adjustment“ (a) a jiné za faktory skutečně nesprávné, nebo neefektivní péče (b):

(a) pohlaví, věk, stadium nádoru
(b) nedostatečná diagnostika s opožděným záchytem vyšších stadií nádoru, neadekvátní hospitalizace (pacient měl být léčen v onkologickém centru), nedostatečná, nebo jinak nesprávná léčba, špatná spolupráce s onkologickým centrem, které do nemocnice překládá infaustní pacienty atd.

Tato měření by měla probíhat v datových strukturách pracujících s řadou exaktně definovaných dimenzí s hierarchiemi a agregacemi prvků tak, aby bylo možné v obecné rovině zajistit celou řadu součtů a procedur „risk adjustment“ a provést je obvyklými, uživatelskými procedurami nad databází.
Zavedení specifických ukazatelů kvality (tak jak jsou používány běžně v zahraničí – například ukazatele HCUP, nebo NHS), znamená v zásadě provedení dalších 2 operací nad rámec stávajících možností vycházejících z „administrativních dat“.

1. specifikace měření je provedeno omezením, resp. přesnou specifikací omezeného počtu prvků dimenze (například pohlaví – muž, věk – 60-80 let, onemocnění – Ca prostaty, závažnost – s velkými komplikacemi a komorbiditami, technologie léčení - prostatectomie). Měřenou hodnotou pak může být například nemocniční úmrtnost, ale i průměrná ošetřovací doba, nebo průměrné náklady na případ atd., tedy nejen ukazatele kvality!!.
2. specifikované podmínky onemocnění jsou doplněny dalšími „doplňujícími“ údaji, které nejsou dostupné v současných „administrativních“ datech (například o závažnost – stadium nádoru a technologii léčení – kombinace prostatectomie a ozařování bez chemoterapie)

Měření kvality péče, DRG a HTA
Z výše uvedených informací, především v odstavcích o měření nákladů a kvality plyne, že vztah mezi DRG a HTA je takový, že DRG umožňuje provádět statistická měření velmi hrubě agregovaných skupin případů jako určité analytické východisko pro metodiku HTA, která pracuje v praxi s podstatně detailnější specifikací případů a procesů péče. Bohužel právě pro specifickou oblast onkologie je využití stávajících verze IR DRG málo vhodné. Nicméně i zde platí, abychom neodmítali dobré principy pouze proto, že jejich aktuální aplikace je nevhodná, nebo neúčinná pro náš specifický problém a snažili se problémy alespoň zčásti vyřešit.

Financování versus kvalita a efektivita péče

Využití DRG jako úhradového systému motivuje poskytovatele ke:

- snižování nákladů za případ
- zvyšování počtu případů
- snižování kvality

Teprve využití DRG ke srovnávání (hodnocení) ukazatelů přispívá ke zvýšení kvality. Podmínkou je vhodná soustava ukazatelů a dimenzí. Efektivita je hodnocena jako vztah mezi

náklady a kvalitou vyjádřenou většinou nějakým očekávaným standardem výsledku péče.
Výše uvedené tvrzení je odvozeno spíše ze zahraničních zkušeností, protože v českém zdravotnictví nebyl dosud nikdy „ostrý“ provoz takového způsobu financování zahájen. Riziko, že finanční motivace povede v některých případech k neúměrnému „podužívání“ řady technologických postupů, nebo aplikace nákladných léků a materiálů může být reálná. Z těchto důvodů je velmi důležité, aby systém DRG byl zaváděn „pod kontrolou“ účinného měřícího systému, který by neustále vypovídal v exaktních ukazatelích o obvyklém chování celého prostředí. Metodou „benchmarkingu“ je pak možné identifikovat poskytovatele a jejich činnosti, které se z obvyklých hodnot vymykají. Zde se poměrně dobře, především v prvé fázi, uplatní systém obecného měření nad „administrativními“ daty. Zavedení „specifických“ ukazatelů bude otázkou delšího času a poměrně vysokých nákladů.
Možné ukazatele, které pomohou odhalit „podužívání“ v případě neúměrné redukce účinných technologií mohou být např.:

1. snížení podílu aplikace kritické nákladné technologie léčení (operace, ozařování)
2. prodloužení doby od přijetí k léčení do doby provedení kritického výkonu (kritické technologie) v důsledků váhání na počátku onemocnění
3. snížení podílu nákladů na cytostatika, nebo jiné významné léky podpory při chemoterapii

Z principu ale existuje jeden velmi příznivý faktor, který působí (bohužel pouze někdy) samoregulujícím způsobem: v případě neúměrného „podužívání“ potřebných technologií, nebo prostředků se snižuje úspěšnost léčby, která se buď projeví snadno detekovatelným jevem zvýšení nemocniční mortality, nebo naopak prodloužením hospitalizace a nárůstem komplikací. To pak vede k dalšímu zvyšování nákladů. Tento fakt může rozumného poskytovatele vést k optimalizaci postupu. Podmínkou je ovšem dobré „naladění“ systému DRG jako systému úhrady. Tento požadavek dosud není v českých podmínkách splněn! Na druhé straně v rámci procesu kultivace IR DRG je pro tyto účely metoda HTA velmi důležitým a perspektivním nástrojem nápravy!

Identifikace excesivních případů
Jak již bylo uvedeno v odstavci Měření, hodnocení, predikce a řízení nákladů, zvláštním problémem jsou nákladově excesivní případy, které výrazně vybočují z obvyklého rozmezí nákladů dané skupiny (výrazně více než dvě směrodatné odchylky). Existuje zkušenost, že několik jednotek % nejnákladnějších případů spotřebuje několik desítek (20-30) % celkových nákladů skupiny. Pokud se poskytovatel naučí měřit náklady na případ ve výše uvedené struktuře „dílčích produktů“, je pak schopen hodnotit, které činnosti spotřebují nadbytečné náklady a je schopen navrhnout a realizovat opatření směřující k řízení nákladů. Identifikace excesivních nákladů, které jsou v rozporu s předpokládanou cenou případu jsou nejen cennou ekonomickou informací pro poskytovatele péče, ale i identifikátorem stavů a příčin, které vedou k selhání systému DRG jako systému úhrady a selhání systému DRG jako systému schopného predikovat náklady.
Praxe ale potvrzuje, že určitý početně malý, ale ekonomicky významný podíl takovýchto nákladových excesů se vyskytuje a bude vyskytovat v systémech založených na hrubé agregaci případů vždy. Zde je třeba upozornit, že se nejedná o případy z klinických oblastí, které jsou vysoce nákladné ze své podstaty (kardiochirurgie, transplantologie, hematoonkologie atd.), pokud nevybočují z běžného rozložení hodnot. Pro tyto léčebné postupy jsou většinou určeny DRG skupiny, které mají vysokou relativní váhu a tím problém nenastává. Excesivní případy jsou ty, které jsou dle definice systému case mix správně zařazeny do skupiny s relativní váhou, která je výrazně nižší než by odpovídalo změřeným nákladům tohoto individuálního případu. V praxi se jedná především o kritické stavy typu MOF (Multiple Organ Failure - multiorgánové selhání). Autoři systémů typu case mix a DRG správně předpokládají, že tento jev je obvyklý a že rozložení těchto excesů je v podstatě u jednotlivých poskytovatelů rovnoměrné. Problém nastává v okamžiku, že některé nemocnice tyto případy programově přijímají k hospitalizaci, protože plní funkci regionálního, nebo nadregionálního centra. Tento problém je v různých DRG systémech řešen s různou úspěšností různými způsoby. Například rakouský systém LDF vyřazuje všechny případy léčené na jednotkách intenzivní péče s vyšší úrovní intenzity z úhrady podle klinických skupin a financování je realizováno jiným způsobem. Australský AR DRG identifikuje MOF podle výkonu plicní ventilace a úroveň závažnosti i úhrady určuje podle počtu dní, které pacient stráví na ventilátoru.

Identifikace problémů – nespecifické indicie
Jak uvedeno výše, v současné době jsme v českých podmínkách odkázáni na „administrativní“ data, která jsou celoplošně sbírána pro jiné, konkrétní účely – především výkazy péče pro zdravotní pojišťovny. To nám umožňuje vytvářet poměrně rozsáhlé soubory pro statistická zpracování. Tato měření, využívající současně metodu benchmarkingu pak umožňují s poměrně velkou sensitivitou identifikovat stavy, které jsou indiciemi odchylek od obvyklých hodnot měřených ukazatelů. Hledání ukazatelů specifických pro daný problém je otázkou dalšího vývoje metod měření a validace takových ukazatelů. Platí to i pro klinickou oblast onkologie.

Charakteristiky HTA
Health Technology Assessment (HTA) nebo také Health Care Technology Assessment (HCTA) je systematickým procesem hodnocení lékařských technologií. Účelem tohoto procesu je poskytnutí komplexních informací výkonnému managementu, který je za danou technologii zodpovědný. Touto cílovou skupinou může být vedení nemocnice, zdravotnický regionální či celostátní úřad nebo mezinárodní organizace. Hodnocení zdravotnických technologií musí být komplexní a koncepčně tedy zahrnuje hodnocení dané technologie nebo postupu z hlediska léčebné úspěšnosti, ekonomických nákladů a samozřejmě bezpečnosti aplikace a možných rizik. V onkologické problematice je u hlavních postupů významnou složkou i hodnocení možných alternativních postupů.
Jelikož proces HTA zahrnuje hodnocení i ekonomické stránky technologie, může mít zájem o výsledky HTA procesu rovněž plátce zdravotní péče – zdravotní pojišťovna. Celý proces má být významným elementem při rozhodování o šíření a rozvoji zkoumané technologie, či o jejím omezení nebo zastavení. Tyto aspekty zvyšují požadavky na kvalitu vstupních dat. Veškeré informace, na kterých je proces HTA postaven, by měly být validovány a měly by vycházet z renomovaných studií, existujících léčebných protokolů nebo z jiných zdrojů běžných pro medicínu založenou na průkaznosti.

Konfrontace DRG a HTA
Víceúrovňová klinická dimenze
DRG, konkrétně systémy typu „refined“ DRG fungují jako víceúrovňová klinická dimenze, sestávající:

- z tzv. MDC (major diagnostic category), což bývá cca 25 skupin nejvyšší agregace diagnostických skupin
- z tzv. „bazí“, což je cca 300 skupin agregujících vždy tři skupiny odlišující případy podle závažnosti
- vlastních diagnostických skupin, kterých je většinou necelý 1 tis. a odlišují případy podle závažnosti (bez komplikací a komorbidit, s komplikacemi a komorbiditami a s velkými komplikacemi a komorbiditami)

Systém současně hrubě rozlišuje klinické skupiny podle technologie postupu na postupy radikální (operované, nebo s jinou významnou intervencí) a konzervativní.
Toto hierarchické uspořádání dimenze klinické klasifikace typu DRG umožňuje drill down/drill up operace při vytváření

skupin pro statistické zpracování (a srovnávání). Zde se pak uplatňuje možnost pohotově a flexibilně hledat úroveň, kdy je optimální poměr mezi specifitou ukazatele užšího souboru proti citlivosti a lepší statistické věrohodnosti širšího souboru. Takto je pak možné za pomoci výpočetní techniky hledat oblasti, kde je šance na hodnocení vlastností jednotlivých klinických skupin více specifickým způsobem.

Hrubé rozlišení technologie jako faktoru ovlivňujícího náklady

DRG jako klinická klasifikace obecně umožňuje využití v metodice HTA. V současném stavu se bohužel ukazuje, že může být využita pouze při zpracování poměrně nespecifických, velkých skupin případů ve smyslu rozlišení konzervativních a radikálních postupů. Tedy pro vytváření větších výchozích souborů, které je nutno pro potřeby HTA dále specifikovat na menší soubory s vyšší specifitou. K tomu je možné v současných podmínkách dnes dostupných dat využívat řadu dalších údajů jako jsou: kódy pohlaví, věková skupina, kódy bydliště pacienta, kódy diagnóz MKN 10, kódy výkonů Seznamu výkonů, kódy „důvodu a urgence přijetí" podle číselníků VZP a ÚZIS, kódy způsobu ukončení hospitalizace.
Dále je možné hodnotit průběh hospitalizace podle profilu výkonů, nebo nákladů a využívat další informace. Pro účely klinické oblasti onkologie, se ale v praxi neobejdeme bez dalších doplňujících údajů.

Konfrontace IR DRG a onkologie

Hrubá agregace onkologických skupin

Následující text se týká aktuální české verze IR DRG. Skupiny IR DRG popisují onkologická onemocnění v poměrně široké agregaci. Znamená to, že jsou do jedné diagnostické skupiny zahrnovány případy s onemocněními málo podobné povahy. Často existuje v rámci jedné MDC pouze jedna základní skupina („base"), ve které jsou navíc někdy sdružována onkologická onemocnění s chorobami jiné biologické povahy (například s degenerativními onemocněními). U některých MDC (například 02 – Nemoci a poruchy oka) není skupina pro onkologická onemocnění přítomna vůbec (tato onemocnění jsou ve skupině „ostatní onemocnění"). Příklad: IR DRG 01311, 01312, 01313 – Zhoubné bujení a degenerativní onemocnění nervové soustavy. Ve skupinách „surgical", tedy ve skupinách radikálních, operačních postupů, se s výjimkou MDC 13 (Nemoci a poruchy ženské reprodukční soustavy) a MDC 17 (Myeloproliferativní nemoci a poruchy a nediferencované nádory) specifikace onkologických onemocnění vůbec nevyskytuje. IR DRG poskytuje onkologii skupiny pro radioterapii (17321, 17322, 17323) a chemoterapii (17331, 17332, 17333).
Aby DRG chemoterapie a radioterapie fungovaly podle původního záměru, je nutné, aby byla jednoznačná pravidla, kdy vykázat příslušné diagnózy „Z" jako hlavní (zatím žádná – pro potřebu DRG nejsou). Chemoterapie různých nádorů jsou různě nákladné a podle IR DRG mají být hrazeny prostřednictvím jedné baze DRG. To může stěží dobře fungovat (resp. vytváří se silná motivace k „podléčení"). Souvisí to s otázkou, zda váha DRG a platba za DRG zahrnují nákladnou farmakoterapii. V České republice je zatím uvažováno pouze s tím, že platba za DRG zahrnuje všechny náklady případu. Pokud by DRG „chemoterapie" zahrnovala pouze náklady hospitalizace bez nákladů na onkologickou farmakoterapii, pak by tato DRG třída mohla lépe vystihovat potřeby tohoto typu případu.
Poměrně složitou a rozsáhlou problematiku zařazování onkologických případů do systému IR DRG není možné v tomto článku obsáhnout, vyžaduje si podstatně rozsáhlejší a podrobnější přístup.

Absence identifikace stadia nádoru

Systém není schopen rozlišit stadium nádoru, což je velký nedostatek. V porovnání s tím je pro oblast onkologie relativně málo účinné uplatnění „severity scale" (with comorbidities and complications or major comorbidities and complications).

Pouze hrubé rozlišení technologie postupu

Radikální a konzervativní postupy

Systém hrubě rozlišuje radikální a konzervativní postupy (viz. výše v odstavci Hrubé rozlišení technologie jako cost driver).

Specifický průběh léčby onkologicky nemocných není dostatečně vyjádřen v konceptu DRG

Definice PŘÍPADU a PRODUKTU akutní lůžkové péče je velkým přínosem pro hodnocení akutní lůžkové péče obecně, ale bohužel méně ve specifické oblasti onkologie, jejíž charakteristikou je opakování hospitalizace a často i její střídání s péčí ambulantní. Pro onkologii by bylo lepší vymezení PŘÍPADU a PRODUKTU vztažené k celému období od rozpoznání onemocnění do ukončení léčby a to včetně „nelůžkové" péče. S tímto přístupem současný koncept české implementace IR DRG nepočítá a je otázkou budoucnosti, zda se jej (nebo jiný vhodný) podaří prosadit. Lepší přístup k této problematice lze doporučit v systému zaváděném v Nizozemí, kde je využíván více „transmurální" přístup k definici PŘÍPADU.

Česká verze IR DRG a možnosti její úpravy

Systémy DRG ve světě se přizpůsobují místním podmínkám. Patří k nim místní systém kódování diagnóz a výkonů a struktura nákladů, resp. struktura a vliv cost drivers ovlivněné místními odlišnostmi při poskytování péče. Proto lze očekávat, že i český vývoj IR DRG se bude ubírat tímto směrem. Tento fakt je třeba využít k návrhu komplexní a konzistentní úpravy implementace IR DRG pro oblast onkologie.

Literatura

1. Iezzoni LI, Ash AS, Coffman GA, et al. Predicting in-hospital mortality. A comparison of severity measurement approaches. Med Care 1992;30(4):347-59.
2. Iezzoni LI, editor. Risk Adjustment for Measuring Health Outcomes. Chicago: Health Administration Press; 1994.
3. Iezzoni LI, Ash AS, Shwartz M, et al. Predicting who dies depends on how severity is measured: implications for evaluating patient outcomes. Ann Intern Med 1995;123(10):763-70.
4. Iezzoni LI, Ash AS, Shwartz M, et al. Judging hospitals by severity-adjusted mortality rates: the influence of the severity-adjustment method. Am J Public Health 1996;86(10):1379-87
5. Iezzoni LI. Assessing quality using administrative data. Ann Intern Med 1997;127(8 Pt 2):666-74.
6. Iezzoni LI. The risks of risk adjustment. JAMA 1997;278(19):1600-7.
7. Iezzoni LI. Risk adjustment for measuring healthcare outcomes. 2nd ed. Chicago, Ill.: Health Administration Press; 1997.
8. Pine M, Norusis M, Jones B, et al. Predictions of hospital mortality rates: a comparison of data sources. Ann Intern Med 1997;126(5):347-54.
9. Green J, Wintfeld N. How accurate are hospital discharge data for evaluating effectiveness of care? Med Care 1993;31(8):719-31.
10. Malenka DJ, McLerran D, Roos N, et al. Using administrative data to describe casemix: a comparison with the medical record. J Clin Epidemiol 1994;47(9):1027-32.
11. Keeler EB, Kahn KL, Draper D, et al. Changes in sickness at admission following the introduction of the prospective payment system. JAMA 1990;264(15):1962-8.
12. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. An evaluation of outcome from intensive care in major medical centers. Ann Intern Med 1986;104(3):410-8
13. Cooper GS, Chak A, Harper DL, et al. Care of patients with upper gastrointestinal hemorrhage in academic medical centers: a community-based comparison. Gastroenterology 1996; 111(2):385-90.
14. Palmer RH, Louis TA, Peterson HF, et al. What makes quality assurance effective? Results from a randomized, controlled trial in 16 primary care group practices. Med Care 1996;34(9 Suppl):SS29-39.
15. Duffy SQ, Farley DE. Patterns of decline among inpatient procedures. Public Health Rep 1995;110(6):674-81.
16. Hsia DC, Ahern CA, Ritchie BP, et al. Medicare reimbursement accuracy under the prospective
17. Silber JH, Rosenbaum PR, Williams SV, et al. The relationship between choice of outcome measure and hospital rank in general surgical procedures: implications for quality assessment. Int J Qual Health Care 1997;9:193-200.
18. Kahn KL, Brook RH, Draper D, et al. Interpreting hospital mortality data. How can we proceed? JAMA 1988;260(24):3625-8.
19. Smith DW, Pine M, Bailey RC, et al. Using clinical variables to estimate the risk of patient mortality. Med Care 1991;29(11):1108-29.
20. Krakauer H, Bailey RC, Skellan KJ, et al. Evaluation of the HCFA model for the analysis of mortality following hospitalization. Health Serv Res 1992;27(3):317-35.
21. Controller- Worterbuch - 1999, Schäffer-Poeschel Verlag Stuttgart
22. Samuelson A P, Nordhaus D, Ekonomie, Nakladatelství Svoboda 1995
23. Roos LL, Sharp SM, Cohen MM, et al. Risk adjustment in claims-based research: the search for efficient approaches. J Clin Epidemiol 1989; 42(12):1193-206.
24. Averill RF, Muldoon JH, C. VJ, et al. The evolution of casemix measurement using diagnosis related groups (DRGs). .3M HIS working paper 5-98.

PRÁVNÍ A ETICKÉ ASPEKTY ZPRACOVÁNÍ KLINICKÝCH DAT

LEGAL AND ETHICAL ASPECTS OF CLINICAL DATA REGISTRATION AND PROCESSING

VESELSKÁ R., KUŘE J.

UNIVERZITNÍ CENTRUM PRO BIOETIKU, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Souhrn: Článek podává přehled platných evropských a vnitrostátních právních norem, které upravují tři hlavní oblasti zpracování klinických dat: vedení zdravotnické dokumentace, národní registry a zpracování dat pro vědecké účely. Dále je uveden přehled etických standardů pro shromažďování klinických dat, zejména ve vztahu k výzkumu financovanému z evropských prostředků.

Klíčová slova: právní normy, zpracování klinických dat, vedení zdravotnické dokumentace, národní registry, etické aspekty

Summary: The article gives an overview of valid European and Czech legal norms that regulate three areas of clinical data processing: management of health care documentation, national registers and data processing for scientific purposes. Furthermore, ethical standards for clinical data collecting are summarized, especially in the relation to the research funded by the EU.

Key words: legal norms, clinical data processing, management of health care documentation, national registers, ethical aspects

1. Úvod

Procesy získávání, shromažďování, uchovávání a dalšího využití klinických dat představují z etického a právního hlediska oblast poměrně složitou. Tato složitost je podmíněna velkou pluralitou, která existuje v oblasti etického posuzování dané problematiky i v oblasti právní úpravy. V etickém hodnocení se promítá různé zdůraznění individuální autonomie a ochrany jednotlivce na straně jedné a zájmů společnosti a její ochrany na straně druhé. V právní oblasti se tato nevyhnutelná divergence projevuje na dvou různých úrovních. První úroveň představuje poměrně komplikovaný stav vnitrostátních právních úprav, které se týkají zpracování osobních údajů, zejména existence a provozu národních zdravotních registrů v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS), a použití těchto údajů pro vědecké účely. Druhou úrovní pak je nadcházející integrace naší země do Evropské unie a s tím související proces harmonizace našich právních předpisů s evropskými i v této poměrně citlivé oblasti.

Česká republika je specifická tím, že zde v oblasti zdravotnictví dosud platí normy vycházející ze 60. let (zákon 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu a předpisy nižší právní síly), které jednoznačně upřednostňují zájmy státu a společnosti na úkor soukromí jednotlivých osob. Na druhou stranu se součástí naší legislativy postupně stávají nové zákony (např. zákon 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů) i evropské normy (např. Úmluva o lidských právech a biomedicíně Rady Evropy, ETS 164; Úmluva o ochraně osob se zřetelem na automatizované zpracování osobních dat, ETS 108), které vycházejí z odlišných etických principů. Je pochopitelné, že tyto normy pak mohou v přetrvávajícím chápání role lékaře a zdravotnického zařízení vyvolávat jistý konflikt. Smyslem následujícího textu by proto mělo být ve stručnosti objasnit věcnou podstatu relevantních právních úprav i základní etické principy, které se zpracování klinických dat týkají.

2. Právní normy

Na rovině ústavně právní a mezinárodně právní jsou základními právními normami Listina základních práv a svobod (č. 2/1993 Sb.), Úmluva o ochraně lidských práv a základních svobod (č. 209/1992 Sb. ve znění pozdějších změn a dodatků), Úmluva o lidských právech a biomedicíně (č. 96/2001 Sb.m.s., ETS 164) a Úmluva o ochraně osob se zřetelem na automatizované zpracování osobních dat (č. 115/2001 Sb.m.s., ETS 108). Společným prvkem těchto norem je respekt k autonomii a ochraně soukromí každého člověka. Oblast shromažďování osobních údajů, týkajících se zdravotního stavu, konkrétně upravuje Úmluva o lidských právech a biomedicíně, která v článku 10 (Ochrana soukromí a právo na informace) říká, že ***„každý má právo na ochranu soukromí ve vztahu k informacím o svém zdraví, každý je oprávněn znát veškeré informace shromažďované o jeho zdravotním stavu, nicméně přání každého nebýt takto informován je nutno respektovat“***. Podle výkladové zprávy k této Úmluvě může být právo pacienta nebýt informován omezeno na základě vnitrostátního předpisu v zájmu jeho zdraví nebo zdraví další osoby, případně v zájmu společnosti, avšak jako zásadně důležité je zdůrazněno právo pacienta na přístup ke všem o něm shromažďovaným informacím.

2.1. Zdravotnická dokumentace

Otázku shromažďování zdravotnických informací v ČR dále upravují především zákon 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů, zákon 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu ve znění pozdějších předpisů (zejména novela 260/2001 Sb.) a zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech, ve znění pozdějších předpisů a vyhlášky Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.

Podle §67b zákona 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu jsou zdravotnická zařízení povinna vést zdravotnickou dokumentaci, která obsahuje osobní údaje pacienta nezbytné pro jeho identifikaci a informace o jeho zdravotním stavu (onemocnění, vyšetření, průběh léčby). Podle §67b odst. 9 tohoto zákona se práva a povinnosti při zpracování osobních údajů souvisejících se zajišťováním zdravotní péče řídí zvláštním zákonem, kterým je zákon 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů.

2.2. Národní zdravotní registry

Mimo výše uvedené stanovuje ještě §67c odst. 2 zákona 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu povinnost zdravotnických zařízení poskytovat informace pro NZIS v rozsahu a způsobem, který stanoví Ministerstvo zdravotnictví - ministerstvo tak učinilo Opatřením č.18/2002 Sb. Tato povinnost se týká i poskytování informací pro Národní zdravotní registry. Z právního hlediska je však v současné době situace problematická v tom, že plat-

nost Opatření č.18/2002 Sb. skončila ke dni 31.12.2003 a jiný obecně závazný právní předpis nebyl přijat.
Poslanecká sněmovna schválila v prosinci 2003 ve 3.čtení návrh novely zákona 20/1966 Sb. o péči o zdraví lidu (sněmovní tisk 419/0), která by umožňovala shromažďování osobních údajů v Národních zdravotních registrech ***bez souhlasu subjektů údajů***. Příloha zákona pak jmenovitě vymezuje registry, z nichž 12 slouží ***„k evidenci a sledování pacientů s vybranými společensky závažnými nemocemi, vyhodnocování diagnostické a léčebné péče, sledování vývoje, příčin a důsledků těchto onemocnění a stavů a statistickým a vědeckým zpracováním zdravotnického charakteru“*** (Národní onkologický registr, Národní kardiochirurgický registr, dále registry hospitalizovaných, rodiček, novorozenců, vrozených vad, potratů, cévní chirurgie, kloubních náhrad, nemocí z povolání, kardiovaskulárních intervencí, uživatelů lékařsky indikovaných substitučních látek) a dále Registr lékařů, zubních lékařů a farmaceutů. Součástí definice každého z uvedených registrů je výčet údajů, které budou v registru zpracovávány, a lhůta, po jejímž uplynutí budou osobní údaje (umožňující identifikaci konkrétného subjektu) anonymizovány. Tato lhůta se pohybuje od 5 let (od úmrtí - registry cévní chirurgie, kloubních náhrad, kardiovaskulárních intervencí - nebo ukončení hospitalizace - registr hospitalizovaných) až po 40 let (od nahlášení - registr nemocí z povolání).
Je nepochybné, že národní registry určitých typů onemocnění mají pro společnost značný význam (např. Národní onkologický registr, Národní registr vrozených vad) a pro jejich fungování je zcela legitimním požadavkem, aby do nich byly údaje předávány na základě právního předpisu bez nutnosti souhlasu dotyčné osoby. Otázky stávajícího spektra národních zdravotních registrů, rozsah předávaných údajů a režim zpracování však přesahují rámec tohoto textu a vyžadovaly by samostatné pojednání.

2.3. Zpracování informací pro vědecké účely

Zpracování informací o zdravotním stavu subjektu pro výzkumné a vědecké účely u nás upravuje především Zákon 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů a vyhlášky Ministerstva zdravotnictví a Ministerstva zemědělství č. 472/2000 Sb., kterou se stanoví správná klinická praxe a bližší podmínky klinického hodnocení léčiv.
Uvedené právní úpravy se týkají klinického hodnocení i post marketingového sledování léčiv. Ze znění vyhlášky číslo 472/2000 Sb. vyplývá, že ***do původní zdravotní dokumentace je možný přímý přístup v souvislosti s klinickým hodnocením pouze s písemným souhlasem subjektu hodnocení.*** Záznamy, podle nichž lze subjekt hodnocení identifikovat, se musí uchovávat jako důvěrné a výsledky klinického hodnocení lze publikovat pouze bez zveřejnění totožnosti subjektu.
V návrhu novely zákona 20/1966 Sb. o péči zdraví lidu (sněmovní tisk 419-0), která by umožňovala shromažďování osobních údajů v Národních zdravotních registrech ***bez souhlasu subjektů údajů*** je uvedeno, že ***„pro statistické a vědecké účely správce poskytuje z registrů pouze údaje v anonymizované podobě“***.

3. Etické aspekty

Jak již bylo uvedeno, evropské právní normy (zejména Úmluva o lidských právech a biomedicíně a Úmluva o ochraně osob se zřetelem na automatizované zpracování osobních dat) a spolu s nimi i zákon 101/2000 Sb. o ochraně osobních údajů vycházejí z respektování autonomie každého člověka a mj. vytvářejí rámec pro ochranu soukromí. Jejich společným prvkem je ***právo subjektu vědět, že jsou o něm shromažďovány osobní informace, a mít k těmto informacím svobodný přístup***. Toto právo je jednoznačně deklarováno i v Evropské úmluvě o lidských právech z r. 2000.
Podrobněji je otázka informování subjektu řešena ve Směrnici Evropského parlamentu a Rady 95/46/ES ze dne 24. října 1995 o ochraně jednotlivců v souvislosti se zpracováním osobních údajů a o volném pohybu těchto údajů a v Doporučení č. R(97)5 Výboru ministrů členským státům o ochraně zdravotních údajů, které sice nemají účinnost právních norem, ale představují evropské etické standardy, které by měly být respektovány i rámci národní legislativy.
Uvedenou problematikou se rovněž zabývala Evropská skupina pro etiku ve vědě a nových technologiích (EGE), která je poradním orgánem Evropské komise. Dle jejího vyjádření (EGE Opinion No.13, 30.7.1999) je jedním ze základních lidských práv i právo na respektování soukromí, které vyžaduje, aby za všech okolností byla zaručena důvěrnost osobních zdravotních údajů. Z toho vyplývá i požadavek, aby takové údaje byly shromažďovány a uvolňovány pouze s informovaným souhlasem každého jedince. V rámci práva na sebeurčení je pak nezbytné, aby každý člověk měl právo znát a určit, které osobní zdravotní údaje o něm budou sbírány a zaznamenávány, kdo tato data bude používat a za jakým účelem, a mít rovněž právo na opravu údajů, pokud je to zapotřebí. Využití osobních zdravotních údajů v zájmu společnosti pak musí být oprávněné v kontextu výše uvedených lidských práv.
Toto pojetí se odráží i v etických pravidlech pro financování výzkumu z evropských zdrojů. V Rozhodnutí rady 1513/2002/EC o 6. rámcovém programu (6FP) se výslovně říká, že ***„veškeré výzkumné aktivity 6FP musí být prováděny ve shodě se základními etickými principy“*** (článek 3). Že výzkum probíhá podle platných právních norem coby minimálních etických požadavků, se v prostředí EU předpokládá jako samozřejmost. Jestliže základní etické principy nejsou obsaženy ve vnitrostátní právní úpravě, nastavují podmínky 6FP určitý „zvýšený etický standard“. Podrobná pravidla 6FP pak uvádějí, že pokud se v rámci projektu má pracovat s osobními údaji, musí být v návrhu projektu popsán způsob získávání informovaného souhlasu zúčastněných osob a opatření na ochranu důvěrnosti jejich osobních údajů. Kromě toho musí být získán specifický souhlas zúčastněných osob v tom případě, jestliže získané osobní údaje řešitelé v rámci projektu poskytují další straně. I tehdy, pokud se pracuje pouze s anonymizovanými údaji, musí být popsána adekvátní opatření pro ochranu a bezpečnost těchto dat.

4. Závěr

Z předchozích odstavců je zřejmé, že v oblasti zpracování zdravotních údajů se v evropském kontextu - na rozdíl od situace v ČR - klade větší důraz na respekt k ochraně soukromí a autonomii každého člověka, což zahrnuje zejména informování jednotlivých účastníků o zpracování jejich osobních dat, případně informovaný souhlas subjektu s tímto zpracováním.
V českém prostředí je zákonem upraveno zpracování dat v oblasti vedení zdravotnické dokumentace a klinického hodnocení léčiv (zde je nezbytný písemný informovaný souhlas účastníka, pokud se nepracuje s anonymizovanými daty). Jako problematická se v současné době jeví otázka legislativní úpravy předávání dat do NZIS a vedení všech národních zdravotních registrů podle jednoho režimu. Není pochyb o tom, že údaje, shromážděné v těchto registrech, představují cenný zdroj informací nejen pro vlastní lékařskou péči, ale i pro management zdravotnictví a pro vědecké studie. Na druhou stranu snaha o právní zakotvení procesu zpracování osobních údajů ve všech uvedených národních registrech bez informování jednotlivých pacientů o tom, že jejich údaje jsou do registrů předávány, se jeví jako sporná.
Věci by jistě neposloužilo ani jedno z obou možných krajních řešení – buď do všech registrů předávat data zcela bez vědomí pacientů, nebo toto předávání údajů ve všech případech podmínit souhlasem ze strany pacienta. V první variantě by šlo o porušování soukromí a autonomie pacienta, při použití druhé varianty by národní registry ztratily svůj smysl. Jedním z možných řešení by bylo rozlišit národní registry na ty, kde z povahy věci samé (např. onkologická onemocnění nebo infekční choroby) by byla data registrována bez souhlasu subjektu údajů, a na registry, kde společenská závažnost onemocnění není tak velká, aby opravňovala k předávání dat bez tohoto souhlasu. Za stávající situace se jako přiměřené jeví aplikování dávného pravidla o zlaté střední cestě, které v uvedeném kontextu znamená pacienta o předávání jeho dat do registru informovat.

HTA v onkologii: datové zdroje a parametrické záznamy

REGISTRACE EPIDEMIOLOGICKÝCH DAT V ONKOLOGII A JEJÍ VÝZNAM PRO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ PÉČE

CANCER EPIDEMIOLOGY REGISTRATION AND ITS ROLE IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

DUŠEK L.[1], ABRAHÁMOVÁ J.[2], INDRÁK K.[3], VYZULA R[4]., ŽALOUDÍK J.[4], VORLÍČEK J.[5]

[1] CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, MASARYKOVA UNIVERZITA, BRNO;
[2] FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE, PRAHA;
[3] HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE A LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERZITY PALACKÉHO OLOMOUC;
[4] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV, BRNO
[5] INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO

Souhrn: Plošná epidemiologická registrace nádorových onemocnění představuje velmi cenný zdroj informací, využitelný pro plánování a optimalizaci léčebné sítě na populační úrovni. Jako nejcennější lze z tohoto pohledu jmenovat hodnocení výsledků péče, úrovně diagnostiky, zátěže regionů a zdravotnických zařízení. Velký význam má i možnost optimalizace a zacílení preventivních onkologických programů. Pro optimální chod registru je ovšem nutné dobře zvážit cíl a rozsah registrace, zda má být obecně epidemiologická nebo i klinická. Z dosavadních zkušeností vyplývá, že plošné registry, jdoucí napříč onkologickými diagnózami, by měly být zaměřeny výhradně epidemiologicky s minimem nutných záznamů o léčbě. Odpovědné hodnocení výsledků a průběhu onkologické péče musí totiž zahrnovat relativně podrobné údaje, které není možné získat univerzálně pro všechny diagnózy: (1) riziková stratifikace a pokročilost případů při zahájení léčby, (2) hodnocení léčebného postupu a léčebné odpovědi, identifikace dosažení remise, (3) časový harmonogram probíhající dispenzární péče, (3) časový interval do vzniku relapsu(ů) a progrese(í), (4) údaje o příčinách a čase úmrtí. Každá z těchto komponent má u různých diagnóz a různých klinických stádií jiný význam, žádnou nelze vypustit. Takový informační standard je možné zajistit pouze ve specializovaném klinickém registru, nejlépe vedeném pod přímou kontrolou odborné společnosti.

Klíčová slova: epidemiologie nádorů, registrace dat, klinické registry

Summary – úprava dle přijatých změn v českém textu: Epidemiological cancer registries should be accepted as a source of very valuable information that enable planning and optimization of anti-tumor therapy and diagnostics at population level (e.g. evaluation of diagnostic and therapeutic results, regionally specific evaluation of epidemiological parameters and estimation of load of specified hospitals, population risk analyses, unbiased population-based survival analyses). As based on wide experience, the parametric structure of population database should be minimized, primarily focused on epidemiology and include only rare clinical entries. Reasonable registration of cancer data for clinical conclusions must cover following key components, that can not be obtained in simple data set universal for all diagnoses: (1) initial risk stratification of cases, (2) evaluation of diagnostic and therapeutic procedures and reached therapeutic response (namely remission of the disease), (3) report on relapse/progression of the disease and associated diagnostic identification, (4) time and cause of death. None of these parameters could be omitted if the registry is targeted for clinical interpretation. Such information standard can be reasonably guaranteed only in specialized clinical registry supervised by expert teams.

Key words: cancer epidemiology, data registration, clinical registry

Plošné epidemiologické registry jsou jedním z významných zdrojů dat monitorujících rozsah a závažnost onkologických onemocnění na populační úrovni. Někdy dokonce vzniká dojem, že epidemiologické registry jsou zdrojem jediným. I v České republice může být takový dojem vyvoláván silným postavením dlouhodobě vedeného Národního onkologického registru a určitě k němu přispívá i celková roztříštěnost nemocničních informačních systémů a jiných provozních databází, které dosud systémový zdroj dat nepředstavují. Nelze jistě diskutovat o významu epidemiologie nádorů pro populační rizikové studie nebo pro plánování preventivních programů (například skríningové programy, studie ověřující rizikové faktory vzniku onemocnění, apod.). Otázkou však zůstává využitelnost epidemiologických dat pro optimalizaci a hodnocení léčebné péče, nebo ještě důrazněji řečeno, vůbec jakákoli využitelnost v reálné klinické praxi. Mohou plošně sbíraná, více či méně nepřesná data přispět k posuzování výsledků léčebné péče a lze na nich stavět závazná rozhodnutí tak, jak to vyžaduje hodnocení zdravotnických technologií (Health Technology Assessment)? Odpověď, kterou se pokusíme zdůvodnit v této teoretické práci, zní alespoň částečně ano, záleží ovšem na hodnocených parametrech a na kvalitě, kterou může centralizovaný sběr dat nabídnout a která musí být při vlastní analýze kriticky zohledněna.

Důvody k populační registraci onkologických dat jsou obecně dvojí: (1) získat regionální a časový přehled o výskytu zhoubných nádorů včetně odhadu mortality a základních rizikových faktorů (věk nemocných, klinická stádia choroby, aj.) nebo (2) podchytit základní data o diagnostice, průběhu a výsledcích léčby. První cíl řadí takto koncipovaný registr do kategorie epidemiologických, druhý je již zaměřením klinický. Oba cíle mohou být samozřejmě pokryty jediným regist-

rem a retrospektivní data takto kombinovaných databází přinášejí řadu zajímavých výstupů, vždy však pouze v popisné podobě. Snaha o univerzální formulář platný napříč onkologickými diagnózami nutně vede ke kompromisu a redukci počtu parametrů, a to především v klinické části. To následně velmi omezuje interpretaci shromážděných údajů. Současná diagnostika a léčba onkologických onemocnění je natolik heterogenní a závislá na podrobném hodnocení zahrnujícím i imunologické, genetické a molekulárně biologické markery, že jednoznačná interpretace omezené sady klinických údajů je značně diskutabilní.

Zatímco epidemiologické cíle registrace lze jednotně pro všechny diagnózy splnit sběrem parametricky relativně „chudých" dat, smysluplná klinická registrace vyžaduje významnou změnu přístupu. Samotný záznam o léčbě totiž nemusí vést k jednoznačné klinické interpretaci. Řada údajů o diagnostice a léčbě je specifická pro určité skupiny diagnóz a jejich interpretace musí být vázána na běžné (standardní) postupy používané v době, kdy byl záznam pořízen. V tomto smyslu plošné a zjednodušené databáze neumožňují u řady diagnóz usuzovat na kvalitu nebo správnost použitých postupů. Nedostatečná znalost vstupních diagnostických parametrů nebo silně zjednodušený záznam o vývoji onemocnění pak znemožňují srovnání výsledků péče mezi různými subjekty nebo referenčními soubory.

Dnes již skutečně málokoho překvapí, že je téměř nemožné vést dostatečně podrobné klinické záznamy o léčbě solidních nádorů a hematoonkologických onemocnění v jediné zjednodušené databázi, o protokolárně řízené a velmi podrobně monitorované péči v pediatrické onkologii ani nemluvě. Přesto jsme čas od času svědky situace, kdy údaje hlášené z plošného epidemiologického registru slouží k posouzení dlouhodobých výsledků péče (např. dlouhodobého přežití) v celých regionech nebo státu. Taková srovnání provedená bez ohledu na různou kvalitu a úplnost sbíraných dat často ignorují rizikovou stratifikaci onkologických onemocnění a někdy dokonce i klinické stádium nemoci. Pokud již padne požadavek na využití dat z plošného registru pro posuzování výsledků léčby, musí se promítnout do parametrické struktury registru, která pak musí respektovat podstatu a časový průběh diagnostiky a léčby onkologických onemocnění.

Vždy však bude platit, že pro závazné hodnocení onkologické péče mohou poskytovat data jen dostatečně podrobné a validní zdroje, ideálně nemocniční informační systémy v kombinaci s daty plátců zdravotní péče. Tato data skutečně mohou odrážet diagnosticko-léčebný algoritmus péče o onkologického pacienta a nadto umožňují průběžné hodnocení přímo u poskytovatelů péče. Plošně sbíraná data nikdy nemohou svou podrobností a rychlostí zpracování nahradit tento „vnitřní informační servis", který by měl být rutinou každého onkologického pracoviště nebo týmu. Celostátní registry, ať již epidemiologické nebo i klinicky orientované, jsou z tohoto pohledu pouze nadstavbou sloužící k retrospektivním nebo výzkumným analýzám. Z hlediska hodnocení kvality a výsledků péče tedy představují spíše orientační zdroj klinických dat (Obr. 1).

Výše uvedená skeptická slova se netýkají základní epidemiologické registrace nádorů, jejíž nenahraditelné výstupy lze zajistit sledováním omezené sady parametrů. Následující části této práce stručně popisují takový rozumný přístup k registraci a dokládají jeho informační význam. V dalším textu rovněž vymezujeme možné začlenění klinických dat o diagnostice a léčbě do populačních registrů a zdůrazňujeme, že k takovému kroku musí být jasný důvod a stanovené cíle.

Informační role epidemiologických onkologických registrů

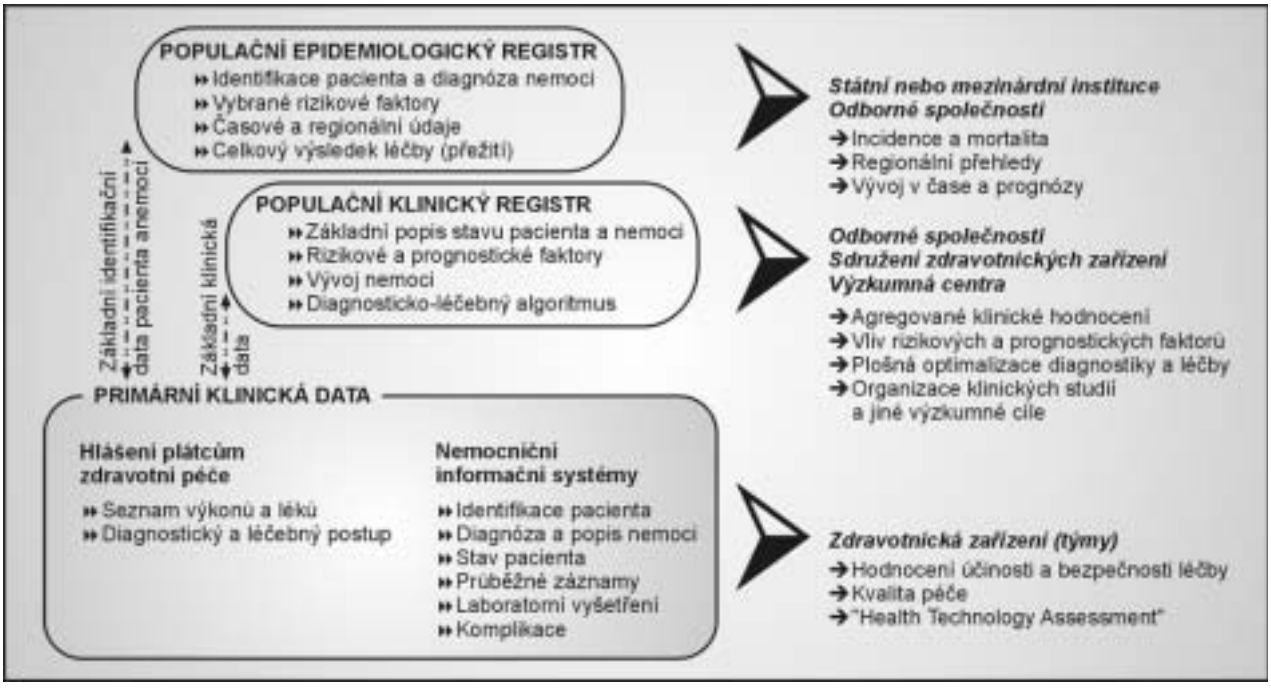
A. Registr poskytuje především následující informace:

Epidemiologické přehledy:

1. Incidence zhoubných nádorů podle lokalizací (diagnóza: topografický kód)
2. Incidence zhoubných nádorů podle histologického typu (diagnóza: morfologický kód)
3. Prevalence zhoubných nádorů
4. Úmrtnost na daný typ zhoubného nádoru (mortalita)
5. Mezinárodní epidemiologická srovnání na populačně standardizovaných datech

Údaje vztažené k jednotlivým případům (s možnou sumarizací pro více případů):

6. Diagnóza onemocnění popsaná pomocí standardních klasifikačních systémů



Obr. 1: Možné zdroje dat pro hodnocení onkologické péče a postavení plošných registrů.

7. Rozsah onemocnění v době diagnózy (TNM, pTNM, kl. stadium, riziková skupina, …)
8. Způsob zjištění nádoru
9. Základní časové údaje: Datum 1. návštěvy lékaře → Datum stanovení diagnózy → (Datum prvního léčebného úkonu) → Datum poslední kontroly nebo datum případného úmrtí
10. Sociální postavení nositele nádoru (vzdělání, zaměstnání nebo většinové životní zaměstnání), jeho věk v době diagnózy a pohlaví
11. Údaj o místě dispenzarizace nemocného
12. Ostatní diagnózy včetně dalších nádorů
13. Klinický stav nemocného dle WHO kritérií

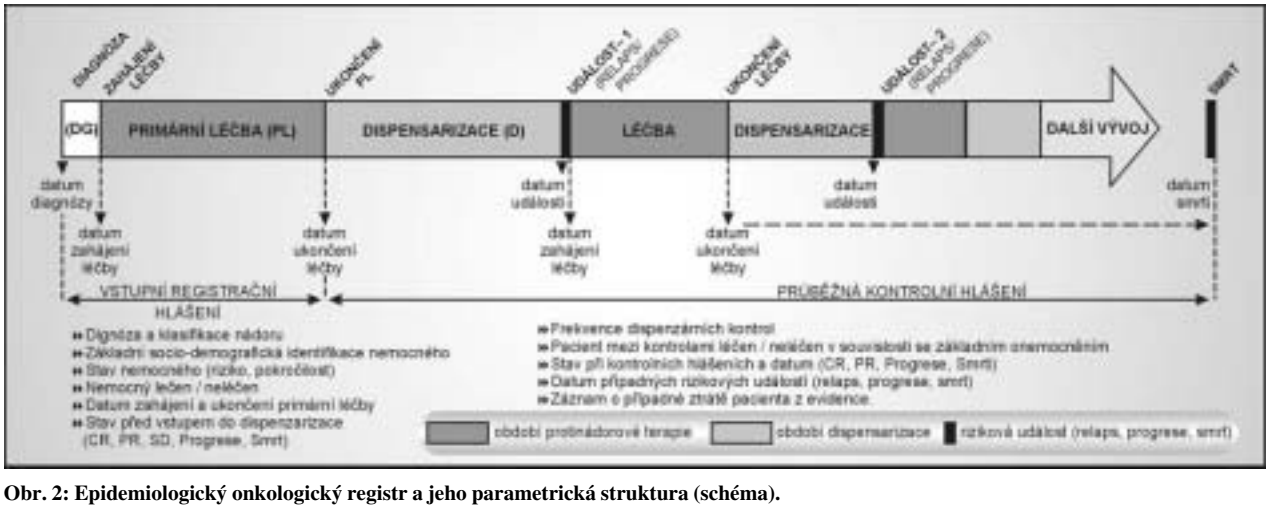
B. Epidemiologický registr dále umožňuje
1. Srovnávat změny v epidemiologických parametrech nádorů podle diagnostických kódů (topografických i morfologických), podle regionů nebo jiných třídících kritérií.
2. Usuzovat na jevy ve společnosti i v medicíně prostřednictvím změn v rozsahu onemocnění. Např. vyšší podíl nižších stádií u jednotlivých diagnóz svědčí o zlepšené diagnostice, lepší onkologické ostražitosti a vzdělanosti lékařů, větší efektivitě diagnostických metod, lepší prevenci atd. a naopak.
3. Srovnávat hodnoty všech sledovaných parametrů dle zdravotnických zařízení nebo typů zdravotnických zařízení
4. Pozorovat souvislosti se sociální sférou
5. Podle časových údajů o první návštěvě lékaře a datu stanovení diagnózy lze nepřímo odhalit možné prodlevy nebo problémy v diagnóze.
6. Srovnávat změny v úmrtnosti na jednotlivá nádorová onemocnění a tím hodnotit efektivitu diagnosticko-léčebného programu, sledovat celkovou dobu přežití.
7. Srovnáním s registrem obyvatelstva a s ostatními registry (registr zemřelých, porodnost, potratovost atd.) zkoumat další souvislosti vysvětlující rizikové faktory vzniku a rozvoje nádorových onemocnění.
8. Provádět regionálně specifické výstupy nepřímo indikující širší souvislosti, např. změny v parametrech životního prostředí, apod.

C. Epidemiologický registr může být i výchozím pramenem pro plánování onkologické péče
1. Z incidenčních křivek a jejich extrapolací lze usuzovat na další vývoj a odhadovat trendy, a tak dlouhodobě plánovat potřeby zdravotní péče v regionu
2. Podle vývoje incidence a mortality lze posoudit nutnost preventivních a skríningových programů
3. Podle rozsahu onemocnění v době diagnózy a mediánu úmrtnosti lze relativně přesně odhadnout efektivitu zavedených skríningových programů

Všechny typy informací lze získávat jednak v regionálních přehledech nebo formou časových řad. Epidemiologické charakteristiky lze analyzovat v absolutních hodnotách nebo přes věkovou standardizaci na populaci ČR nebo obecnější populační standardy (Evropa, svět). Jsou možné retrospektivní nebo průběžné výstupy, případně prognózy dalšího vývoje.

Základní parametry v epidemiologickém onkologickém registru a kontrolní hlášení

Záznamy v populačním epidemiologickém registru by měly být minimalizované na nejnutnější sadu parametrů, vždy se zřetelem na dva základní principy: (1) princip validních dat a (2) princip dostupnosti dat – tedy zařazování jen těch parametrů, které lze objektivně hodnotit a které jsou běžnou součástí onkologické dokumentace. K parametrické struktuře epidemiologického registru lze dále uvést následující metodické poznámky (viz též. Obr. 2):
1. Registr by měl zachycovat údaje vedoucí k výstupům v odstavci A – *Epidemiologické přehledy*. Tyto údaje skýtají naději, že budou zachyceny relativně přesně a pravdivě. V zásadě jde o vstupní identifikaci nemocného a nádoru a o zajištění kontrolních hlášení.
   – I v takové minimální sadě však nejsou všechny parametry zcela univerzální pro všechny onkologické diagnózy a je zcela nezbytné vytvořit parametrický prostor pro hlášení všech diagnostických skupin, jinak plošná registrace ztrácí smysl (některé diagnózy nemají definované klinické stádium, zcela specifický je diagnostický záznam u hematoonkologických onemocnění, apod.)
   – Údaj o dispenzárním místě je důležitý z praktického hlediska. Říká, že o pacienta je postaráno. Toto místo by mělo být zárukou trvalé péče a pramenem dalších informací o pacientovi.
2. Epidemiologické registry by měly socio-demograficky identifikovat nemocného pro případná populační srovnání (věk, pohlaví, region, celoživotní zaměstnání, vzdělání). Je ale naopak nesmyslné sledovat na této úrovni subjektivně ovlivnitelné údaje o rizikových faktorech a životním stylu. Tyto údaje s největší pravděpodobností nejsou validní.
3. Málo validní je záchyt počtu zhoubných nádorů v rodinné anamnéze a nepřínosné jsou údaje, na jakém podkladě byla stanovena diagnóza (např. u solidních nádorů dospělých má být diagnóza bez histologie výjimkou vyhrazenou jen pro některé diagnózy - např. tumor mozkového kmene), snad s výjimkou údaje, že byla diagnóza stanovena až post mortem.
4. Kontrolní hlášení jsou důležitou praktickou součástí epidemiologických registrů. Jejich vyplnění se děje vždy po určitých časových úsecích v dispenzárním místě. Jejich efek-



Obr. 2: Epidemiologický onkologický registr a jeho parametrická struktura (schéma).

tivní zpracování podá rychlou informaci o tom, kolik onkologicky nemocných celkem existuje v populaci a je ve sledovaní, kolik má nějakou léčbu, kolik jich relabovalo (progredovalo), kolik zemřelo na jinou diagnózu a kolik se ztratilo z evidence. Stav nemocného v době kontroly musí být ovšem zaznamenán dle mezinárodně platných číselníků: kompletní nebo částečná remise, stabilizované onemocnění, …, nezbytné je přesné zaznamenání úmrtí.

5. U kontrolních hlášení vždy musí být zaznamenáno, zda pacient byl nebo je v období mezi kontrolními hlášeními léčen v souvislosti s relapsem/progresí základního onemocnění a musí být uvedena data těchto rizikových událostí. Správně uvedené datum případného úmrtí pacienta je zásadní a nezbytnou složkou epidemiologických registrů. Pro relevantní hodnocení vývoje je velmi žádoucí uvádět nejen místo dispenzarizace, ale i plánovanou frekvenci kontrolních vyšetření. Zcela jinak totiž musíme nahlížet na dobu do relapsu u pracoviště s pravidelnými tříměsíčními kontrolami než u pracoviště s roční frekvencí návštěv.

Moderní epidemiologický registr nemusí být administrativní zátěží

Zjednodušený epidemiologický registr (Obr. 2) podléhající centrálnímu zpracování by měl menší subjektivní chybu a mohl by být pravidelně a relativně rychle zpracováván. Tím by se urychlily i výstupy a základní informace by byly k dispozici nejdéle za 1/2 roku po skončení kalendářního roku. S ohledem na dnešní možnosti informačních technologií je nutné v maximální možné míře zapojit automatické postupy, které minimalizují zásah člověka a zajišťují shodu údajů v registru s primárními záznamy. Výše uvedené minimální registrační (epidemiologické) údaje běžně vyplynou z denní praxe (diagnostické a diagnostickoléčebné) při dodržování „good clinical practice". Dnes již všechna zdravotnická zařízení mají svůj vnitřní informační systém (NIS), jehož fungování si vyžádala nutnost komunikace s pojišťovnami. Nemělo by tedy činit obtíže požadované minimum dat bezbolestně získat do registru, aniž by došlo ke zvýšené administrativní zátěži lékařů. Automatizací hlášení přímo z NIS by se zajistila pravidelnost a úplnost dodávání dat do registru a zamezil by se přístup nepovolaných osob k citlivým údajům.

Návrhem na automatizaci hlášení z nemocničních informačních systémů do epidemiologického registru nechceme snižovat význam validace těchto dat nebo zlehčovat nutnost následných kontrol. I při automatizaci procesu by rozhodně bylo třeba zajistit finální kontroly hlášení odpovědným lékařem-onkologem (nejlépe před konečným odesláním elektronického formuláře) a samozřejmě v plné míře zachovat validační postupy nad centrální databází registru (kontroly proti registru zemřelých, hledání duplicitních hlášení apod.). Avšak čím jednodušší a jednoznačnější bude parametrická struktura plošného registru, tím průchodnější bude proces automatického hlášení. Při takto rozsáhlém sběru dat totiž nepřímo úměrně s klesající složitostí registru roste jeho konečná kvalita. Zároveň je velmi důležité zdůraznit, že automatizace přes systém odesílání z NIS je možná pouze za předpokladu, kdy všechna zdravotnická zařízení léčící onkologické pacienty budou takového kroku technologicky schopna. V opačném případě by byl problém ze zajištěním validních hlášení především z menších zdravotnických zařízení, což je ovšem nepřijatelné.

Může epidemiologický registr přispět k hodnocení kvality léčebné péče?

Odpověď vyplývá již z výše uvedeného textu a zní „ano, ale pouze pro jasně vymezené typy analýz". Z hlediska hodnocení kvality a výsledků onkologické péče lze z registračních dat získat především následující informační podporu:

Částečná definice referenčních standardů. Referenční databáze slouží k posuzování výsledků péče konkrétních nemocnic nebo regionů v porovnání s daty vyšších celků (skupin nemocnic, celostátní data).

– Informační hodnota. Vzhledem k heterogenitě diagnóz a rizikových stavů je taková relativizace výsledků jednoho subjektu jediným řešením pro závazná hodnocení.
– Limitace: Nedostatečná vstupní riziková stratifikace pacientů v obecném registru. Klinické hodnocení vyžaduje vedle klinického stádia i exaktní posouzení stavu pacienta a u mnoha diagnóz i další podrobnou sadu prognostických faktorů, včetně imunologických, cytogenetických a molekulárně biologických markerů. Není-li k tomu registr přímo připraven, např. v rámci jedné diagnostické skupiny, lze jej využít jen pro indikativní hodnocení, vždy pro konkrétní pracoviště v porovnání s celkem, nikoli však pro vzájemné srovnání.

Hodnocení úrovně diagnostiky. Posouzení spektra klinických stádií a/nebo rizikových stavů či rizikových skupin nově zachycených nádorových onemocnění.
– Informační hodnota: Retrospektivní populační analýzy sledující změny v pokročilosti nově diagnostikovaných onemocnění. Rostoucí výskyt nižších klinických stádií svědčí o rostoucí úrovni diagnostiky a naopak. Z celkových výsledků léčby lze zpětně i nepřímo usuzovat na správnost diagnostiky a určení klinického stádia nemoci.
– Limitace: Neúplnost dat registru, především chybějící záznamy o TNM a klinickém stádiu onemocnění. Informační nedostatečnost obecných registrů - u diagnóz závislých na hodnocení více diagnostických a rizikových markerů (např. akutní leukémie) resp. podrobnější diagnóze (nonhodgkinské lymfomy). Důležité je např. nejen posuzování věku, ale i komorbidity nemocného a jeho klinického stavu (WHO) při diagnóze.

Hodnocení výsledků poskytované péče. Posouzení celkového přežití nemocných s určitou diagnózou a rizikovým stavem.
– Informační hodnota: Retrospektivní populační analýzy zkoumající např. dopad aplikace finančně náročnějších diagnostických a léčebných metod na celkové výsledky (dle analýzy přežití, mortality, apod.). Informační hodnota je závislá na kvalitě dat o přežití v registru.
– Limitace: Jsou-li analýzy postaveny pouze na celkovém přežití, nelze je využívat pro plošné srovnání zdravotnických zařízení (důvodem je nedostatečná riziková stratifikace pacientů v registrech, riziko zkreslení dlouhodobých dat, snížená validita kontrolních hlášení aj.). Nadto je samotné hodnocení celkového přežití nedostatečné pro posouzení vývoje onkologického onemocnění a správnosti/kvality léčby, má-li být registr více orientován tímto směrem, musí obsahovat podrobnější klinické záznamy (viz dále).

Zátěž zdravotnických zařízení. Hodnocení celkové zátěže zdravotnických zařízení onkologickými pacienty, případně v členění dle diagnóz i rizikových stavů, regionální analýzy, prospektivní hodnocení trendů.
– Informační hodnota: Vysoká, pokud registr obsahuje identifikaci zdravotnických zařízení nebo alespoň vyznačení typu zdravotnického zařízení a pokud je jasně vyznačeno zařízení odpovědné za primární léčbu a za dispenzarizaci.
– Limitace: Chybějící údaje a velmi problematické nastavení metodického standardu pro srovnání zátěže zdravotnických zařízení s ohledem na spádovou oblast a její populační parametry.

- Problematika heterogenity poskytované péče onkologicky nemocným v různých regionech nebo v různých typech zdravotnických zařízeních. Hodnocení na základě celkového přežití v rámci diagnostických a rizikových skupin, sledování kvality kontrolních hlášení.
– Informační hodnota: Prvotní indikace rizika snížené kvality péče nebo zhoršených výsledků v určitém typu zdravotnických zařízení nebo dle regionů.

– Limitace: Struktura dat registrů většinou umožňuje pouze srovnání na regionálním základě. Retrospektivně problematická validace léčebných postupů – výsledky jsou pouze indikačním rizikovým signálem pro následné detailní ověření. Centralizace náročné péče vede k tomu, že nižší pracoviště se starají o „méně medicínsky (diagnosticky či léčebně) náročné“ resp. „méně pokročilé“ nádory a mají tudíž na první pohled paradoxně levnější léčbu a „lepší“ léčebné výsledky než centra, přejímající do péče nejrizikovější, nejpokročilejší a také nejnákladnější nemocné.

Socio-ekonomické analýzy. Celkový vývoj počtu onkologicky nemocných a jejich věková a sociální skladba. Struktura nově diagnostikovaných nádorů z hlediska klinických stádií a související ekonomické důsledky pro léčbu.
– Informační hodnota: Hodnocení dlouhodobých trendů v incidenci a mortalitě, rozložení klinických stádií. Vymezení rizikových skupin obyvatelstva pro cílenější prevenci, plánování alokace náročné a intenzivní péče.
– Limitace: Proměnlivá kvalita hlášení, změny v klasifikaci nádorů, historicky problematická verifikace diagnostikovaného onemocnění, chybějící údaje. Riziko nadhodnocení trendů u incidence nádorů v důsledku vývoje kvality hlášení.

Problematika optimalizace preventivních programů v onkologii. Sledování dostupnosti preventivních vyšetření pro cílovou skupinu obyvatel, indikace nejvíce rizikově zatížených skupin v populaci, hodnocení epidemiologicky významných rizikových faktorů.
– Informační hodnota: Registr může přispět k optimalizaci posuzování míry rizika (analýzou rizikových faktorů, výpočtem „base-line“ křivky rizika pro jednotlivé diagnózy).
– Limitace: Profil sledovaných rizikových faktorů je obecný a nedostatečný pro diagnosticko specifické hodnocení, chybějící údaje a proměnlivá kvalita hlášení.

Klinické záznamy o diagnosticko-léčebném postupu v onkologických registrech

Z předchozího textu vyplývá, že populační epidemiologická registrace má v systému hodnocení onkologické péče své jasné místo a bude-li uváženě vedena, může bez velké zátěže pro hlásící centra poskytovat velmi cennou zpětnou vazbu pro porovnání s celostátní nebo i mezinárodní situací. Z hlediska hodnocení kvality a výsledků péče pak tyto registry hrají roli spíše včasné rizikové indikace než zdroje pro závazné průběžné hodnocení. Prověření všech závěrů se musí vždy zakládat na dostatečně podrobných a validních záznamech, nejlépe přímo v zdravotních zařízeních (viz Obr. 1).

Má tedy za této situace smysl komplikovat celostátní registry podrobnějšími záznamy o diagnosticko léčebném postupu ? Odpověď je ano i ne, podle situace. Vždy je třeba velmi dobře zvážit cíle a reálné možnosti využití takových dat. „Ne“ platí pro celostátní, populační registry, zaměřené na epidemiologická data napříč diagnostickými skupinami. V tomto typu registrů není možné současně vyhovět diagnosticko – léčebným algoritmům hematoonkologie, pediatrické onkologie a ani ne všem skupinám diagnóz solidních nádorů dospělých. Záznamy o léčbě jsou pak nutně obecné, bez jednoznačné interpretace a zpětně často nehodnotitelné. Nejzávažnější problémy takto zjednodušených klinických dat lze shrnout v následujících bodech, které bohužel platí i pro současný stav tzv. klinické části hlášenky Národního onkologického registru ČR:

1. Diagnostické údaje, zvláště u nehodgkinských lymfomů, řadu let neodpovídají klinicko-biologické WHO klasifikaci přijaté a respektované histopatology.
2. Podrobné údaje o léčbě nemají dostatečnou oporu v diagnostických záznamech, u většiny hematoonkologických diagnóz pak záznam ani není smysluplně možný.
3. Zásadním výstupem diagnostiky je rovněž rozhodnutí o kurabilním / primárně inkurabilním stavu onemocnění nebo strategii dalšího postupu. Tyto skutečnosti jsou diagnosticko specifické a není možné je relevantně zaznamenávat v plošném registru.
4. Údaje o léčbě se vyplňují v době diagnózy. Podstatné parametry však lze často zjistit až mnohem později a mnohdy i na úplně jiném pracovišti. Tato situace vede k velmi závažným systémovým zkreslením.
5. Zjednodušené záznamy zachycují pouze aplikované typy terapie s nedostatečně vymezenou posloupností v čase a především bez vazby na léčebnou odpověď, minimálně po primární terapii.
6. Léčebné hodnocení uvedené jako léčba standardní, nestandardní či podle klinických studií je nesmyslným záznamem. V onkologii solidních nádorů dospělých dosud neexistují zcela jednoznačné léčebné standardy, pro jiné oblasti onkologie by bylo třeba specifikovat aplikovaný postup nebo číslo protokolu. Klinické hodnocení však vyžaduje především záznam o dodržení předepsaného plánu a dosažené léčebné odpovědi.
7. Průběžná hodnocení jako léčba ukončena, pokračuje atd., jsou nepřesná, neboť nejsou vztažena k jednoznačně určenému časovému údaji (datu). Bez časových údajů o dosažené léčebné odpovědi a rizikových událostech (relaps nebo progrese onemocnění) neposkytují průběžné záznamy možnost validní klinické interpretace.

Snaha o zachycení všech léčebných modalit vede k opožďování plošně registrovaných dat a k jejich nepřesnostem. Někdy jsou zachycovány zbytečné údaje v slovních popisech (např. jména cytostatik a hormonálních preparátů), které mají velmi omezenou výpovědní hodnotu a navíc je nikdo dále nezpracovává, což ostatně platí pro většinu takto získaných klinických záznamů. Povinné zaznamenávání údajů o léčbě zdržuje a s ohledem na chybějící klinický výstup je jako každé mrhání cennou lidskou prací provázeno tendencí k jejímu odbývání a přesouvání úkolů na nižší zdravotnický personál i s rizikem chyb s tím souvisejících.

Jednoznačně tedy doporučujeme rozdělení celostátní epidemiologické registrace nádorů a populačních klinických registrů, tyto však jen pro diagnostické skupiny, kde je objektivní potřeba, prostor a vůle je vést. Epidemiologická registrace tak bude snáze a s menšími náklady plnit svou nezastupitelnou úlohu a produkovaná data získají náležitou prestiž. Výše uvedený text popisuje 7 typů významných analýz, které na kvalitní epidemiologické registraci stojí. Avšak plošná, nebo multicentrická registrace klinických dat není rozhodně potřebná pro všechny typy diagnóz a měla by být vedena odděleně, s vědomím následujících požadavků:

1. Relevantní riziková stratifikace pacientů při diagnóze, včetně prognostických markerů a léčbu ovlivňujících vyšetření
2. Údaje o ostatních diagnózách a klinickém stavu nemocného dle WHO
3. Rozhodnutí a zaznamenání léčebného plánu (kurativní vs. paliativní, vymezení postupu – standardu - protokolu a sledování jeho dodržení)
4. Záznamy o léčebných modalitách s jasným uvedením jejich časové posloupnosti v léčebných epizodách (nebo případně fázích protokolu)
5. Hodnocení léčebné odpovědi po primární terapii a nastavení parametrického sledování v dispenzárních kontrolách, jasná časová identifikace relapsu (progrese) onemocnění a v takovém případě i opakované diagnostické záznamy. Sledování léčby těchto rizikových událostí.
6. Podrobnější popis příčin úmrtí pacienta ve vztahu k primárnímu onemocnění, komplikacím nebo léčbě.

Je evidentní, že takové záznamy patří do rukou především odborné společnosti nebo odborným skupinám, které vnímají skutečnou potřebu zavedení takové registrace a mají zájem o příslušné klinické výstupy. Důvody mohou být
– výzkumné (klinické studie fáze III nebo IV)
– nedostatečnost stávajících informačních zdrojů (typicky platí pro sledování bezpečnosti a cost-effectiveness nové terapie, apod.)
– velmi cenná snaha o vzájemnou koordinaci a optimalizaci péče
– centralizace péče o některé skupiny diagnóz v omezeném počtu zařízení vzájemně koordinujících svůj postup (např. myelomy či leukémie)

Vedení takových klinických registrů může v konečném důsledku celostátní epidemiologickou registraci významně posílit. Z dostatečně podrobně vedených a odborně zajištěných klinických registrů pak plynou data o léčbě a jejích úspěších či selháních, která jsou pravidelně zpracovávána a referována. Pro velmi heterogenní oblast onkologie solidních nádorů dospělých nebo hematoonkologie se mohou stát informačním servisem doplňujícím znalosti v oblasti „evidence based medicine“, zavedení standardních postupů nebo vyhodnocení „cost-effectiveness“ nové léčby. Jako nejlogičtější pro zajištění takového vývoje se jeví vytvoření týmů pro standardizaci na půdě Onkologické společnosti a České hematologické společnosti ČLS JEP.

Závěrem

Plošná epidemiologická registrace nádorových onemocnění rozhodně představuje nenahraditelný zdroj populačních informací a v tomto článku jsme se pokusili zdůvodnit i její přínos pro hodnocení kvality onkologické péče. Bez ohledu na malou specificitu výstupů a často pouze indikační výpovědní hodnotu poskytují populační data cennou základnu minimálně pro regionální analýzy a srovnání. V současné době je ovšem třeba dobře zvážit cíl a rozsah registrace a přehodnotit, zda má být obecně epidemiologická nebo i klinická. Z dosavadních zkušenosti vyplývá, že plošné registry jdoucí napříč onkologickými diagnózami, by měly být zaměřeny výhradně epidemiologicky s minimem nutných záznamů o léčbě (pacient léčen nebo neléčen, celkové přežití apod.) a s minimem kontrolních hlášení a s redukcí jejich rozsahu.

Minimalizaci záznamů v populačním registru přitom nelze vnímat jako ztrátu informací, plošná data prostě nemohou nahradit primární záznamy přímo v místech poskytování péče (viz též. Obr. 1). Insuficience nemocničních informačních systémů vede k často paradoxním situacím, kdy zástupci hlásících center chtějí od celostátní databáze například údaje kolik a jakých případů nahlásili, což je údaj, který by měli v prvé řadě vědět především oni sami. Podobně nelze z plošné databáze získávat údaje o tom, kolik pacientů a jak správně léčila konkrétní nemocnice, neboť přímo v jejích datech leží mnohonásobně validnější záznamy o tomtéž. Přisuzujme tedy celostátní registraci dat jen tu úlohu, kterou v systému hodnocení onkologické péče skutečně má. Zároveň však nelimitujme rozvoj odborných klinických registrů pod vedením odborných společností a jejich sekcí.

Odpovědné hodnocení výsledků a průběhu onkologické péče musí totiž zahrnovat relativně podrobné údaje, které není možné získat univerzálně pro všechny diagnózy: (1) riziková stratifikace případů při zahájení léčby, (2) hodnocení léčebného postupu a léčebné odpovědi, (3) časový rozpis probíhající dispenzární péče, (3) identifikaci a čas relapsu(ů) a progrese(í), (4) údaje o příčinách a čase úmrtí. Každá z těchto komponent má u různých diagnóz a různých klinických stádií jiný význam, žádnou nelze vypustit. Takový informační standard je možné zajistit pouze ve specializovaném klinickém registru, nejlépe vedeném pod přímou kontrolou odborné společnosti.

FARMAKOEKONOMICKÁ ANALÝZA V ONKOLOGII

PHARMACOECONOMICAL ANALYSES IN ONCOLOGY

VLČEK J.

KATEDRA SOCIÁLNÍ A KLINICKÉ FARMACIE, FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ, UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE

Souhrn: Farmakoekonomika je novou vědní disciplinou, která se vyvíjí od šedesátých let s cílem dodat objektivní podklady pro racionální užívání léčiv. Farmakoekonomika vyžaduje týmovou spolupráci především lékaře, farmakoepidemiologa, lékárníka a ekonoma, protože je nutno dobře specifikovat relevantní náklady a relevantní indikátory účinnosti pro konkrétní farmakoekonomickou studii. Rozvoj farmakoekonomiky jako vědy stimulovala zvyšující se ekonomická náročnost zdravotnictví především pro vstup *nových technologií; zvyšování nároků na kvalitu a bezpečnost přípravků* ; *rozvoj diagnostických metod*; a *stárnutí populace.* Disproporce mezi možnostmi medicínskými a ekonomickými se odráží v pokusech regulovat a usměrňovat náklady na zdravotní péči formou mimo jiné ***i účelným (racionálním) využíváním léčiv***. V ČR však není farmakoekonomika akceptována. Pro farmakoekonomickou analýzu je v ČR absence nebo nedostupnost databází (nemocniční informační systémy, zdravotní pojišťovny a ambulantní péče), ze kterých by šlo konstruovat nákladový model u reprezentativní populace. Dále podmínky financování zdravotní péče jsou regulovány nevhodně – nemotivačně. Farmakoekonomicky výhodnější využívání dostupných zdrojů nevede k uvolnění jiných finančních prostředků. Není podhoubí pro kritické hodnocení těchto studií a autority včetně MZd a zdravotních pojišťoven tyto aktivity nepodporují. Principy farmakoekonomiky jako přístup k výběru léčiv jsou v současné době jen výjimečně přednášeny (např. na Univerzitě Karlově v Praze, farmaceutické fakultě v Hradci Králové).

Klíčová slova: farmakoekonomie, racionální užívání léčiv, nákladový model

Summary: Pharmaeconomy is a new scientific discipline which develops from 60th. It was developed as a tool of evaluation of rational use of drugs. Pharmacoeconomy requires the team cooperation between physicians, pharmacists, economists and pharmacoepidemiologists as well. It is necessary well specify relevant cost and relevant indicators of effectiveness for any pharmacoeconomical study. The reason of development of pharmacoecomy was boosted by increasing of cost of pharmacotherapy, by increasing requirements regarding quality and safety of new drugs, by a development of new diagnostic methods and by an aging of population. The rational use of drugs can help to solve it. The pharmacoeconomy is not well developed in the Czech Republic. The role of pharmacoeconomy is not clear and it is a gap how to receive cost model of any technology in the population. It is shortage of databases giving population data and/or the availability of these databases is pure. There is not background of critical assessment of these studies and there is only low interest of ministry of heath and heath insurance companie to use these data. Recently principles of pharmacoeconomy are lectured at the Charles University in Praha, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové only.

Key words: pharmacoeconomy, rational use of drugs, cost model, drug related databases, patient related databases

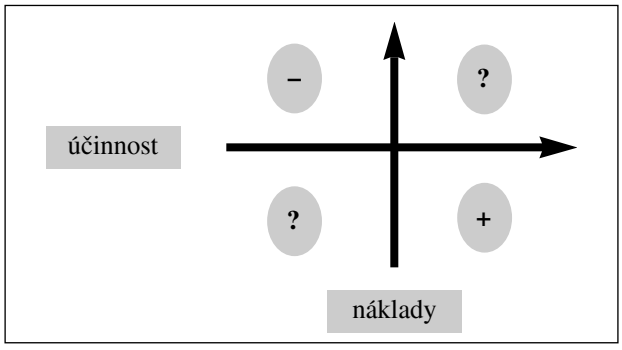
Úvod

Náklady na zdravotnictví rostou i v České republice. Růst je způsoben především dostupností nových technologií; zvyšováním nároků zakotvených v legislativě na kvalitu a bezpečnost přípravků (viz správná klinická a laboratorní praxe při výzkumu léčiv, správná výrobní praxe při výrobě léčiv, správná distribuční praxe u farmaceutických výrobců a správná lékárenská praxe); rozvoj diagnostických metod (rozšiřují počet nemocných indikovaných k léčbě); a stárnutí populace (zvýšení morbidity a nová onemocnění). Obecně tyto trendy korelují s pozorovaným zvýšením nákladů na zdravotnictví. V ČR se už nyní hovoří o tom, že náklady na zdravotní péči téměř přesahují výběr pojistného (např. v roce 2002 se náklady na zdravotní péči v ČR blížily 160 miliardám Kč). Hrozí riziko, že zdravotní pojištění nebude schopno tyto potřeby pokrýt. Při tom není politická vůle snižování spotřeby zdravotní péče např. zvyšováním spoluúčasti občanů. Mírou spoluúčasti se řadí ČR mezi nejbohatší země (tab. 1), kde spoluúčast je relativně nízká. Samotné náklady na léčiva jsou v ČR vysoké. Např. v roce 2002 činily cca 44 miliard Kč. Podíl nákladů na léčiva tvořil tedy více než 1/4 všech nákladů. Protože náklady na léčiva v jiných zemích obvykle netvoří ani 20% (osobní sdělení L. Práznovcové roundtable Edukapharmu, 9. 12. 03 v Praze), je otázka, proč tomu tak je. Může se jednat o vysokou spotřebu léčiv nebo nízké náklady na další zdravotnickou péči (hospitalizace, cena výkonu apod.). Domníváme se, že druhá varianta je více pravděpodobná, protože ČR nemá proti jiným zemím Evropy významně vyšší spotřebu léčiv. Jsou-li však náklady na léčiva jednou ze zásadních položek, má farmakoekonomika prostor pro hledání racionality užívání léčiv a tím hledání rezerv v alokaci finančních zdrojů, zvláště pak u těch odvětví medicíny, kde jsou velké rozdíly v nákladech na léčiva a prospěšnost je velmi variabilní (to je též situace onkologie). Farmakoekonomika totiž hledá obvykle, jak se mění poměr mezi náklady a prospěšností při přechodu z technologie A na technologii B, či zavedením technologie úplně nové (technologie C) (obr. 1). Obecně pak farmakoekonomika pomůže v segmentech ozna-

Tab. 1: Spoluúčast nemocných v jednotlivých zemích (ústní sdělení Práznovcová 2003).

Země	1	2	Země	1	2
Holandsko	213	90,3	Francie	431	61,9
Česko	93	82,5	Švýcarsko	320	59,1
Norsko	233	78,9	Rakousko	322	58,0
Německo	386	72,6	Dánsko	238	51,4
Španělsko	155	71,7	Finsko	268	45,2
Švédsko	277	71,4	Belgie	386	43,2
Velká Británie	227	63,8	Itálie	297	40,3
Portugalsko	212	63,3	Řecko	122	27,2

Vysvětlivky: 1 spotřeba v USD/osobu/rok, 2 procento výdajů z veřejných prostředků.



Obr. 1: Možnosti změn poměrů účinnosti a nákladů při změně technologie z A na technologii B, či zavedení technologie C.

čených otazníky (obr. 1) - tj. v těch případech, kde si nejsme buď jisti, zda alternativní nebo nová technologie ač nákladnější skutečně přinese vyšší prospěšnost, a nebo méně často, pokud je nová technologie levnější, je její efekt pouze úměrně snížen.. Náklady na onkologickou léčbu rostou, protože se zvyšuje incidence nádorů, a protože jsou dostupné inovace farmaceutického průmyslu. Inovace ve farmakoterapii však někdy domněle, někdy skutečně nepřinesou výhody a jako každá nová technologie jsou obvykle nákladnější. Takovými příklady je stále nízká efektivita (či dokonce snižující se efektivita léčby) u léčby karcinomu plic. Od roku 1994 vzrostla spotřeba léčiv vyjádřená v DDD 3,5x, a vyjádřená v Kč pak 13,5x. Při tom se mortalita nezměnila (ústní informace doc. Němečka na roundtable Edukapharm 9. 12. 2003). Také jím uváděná informace o čerpání nákladů při léčbě inkurabilních nádorů s nízkou chemosensitivitu (s mediánem přežití 13 – 19 měsíců) ukazuje na velkou variabilitu v nákladech (viz tab. 2).

Tab.2: Náklady na léčbu inkurabilních nádorů (nízká chemosensitivita) v onkologii (ústní sdělení Němeček 2003).

Technologie	Náklady v Kč
5-fluorouracil + leukovorin	46 000
5-fluorouracil + leukovorin + irinotecan	170 000
Capecitabin	52 000
Capecitabin + oxaliplatina	238 000
raltitrexed + oxaliplatina	322 000

Už na první pohled je u obou příkladů patrná neefektivita a tak při přesunu ke dražším technologiím bychom se nacházeli v levém dolním kvadrantu obr. 1. Zdálo by se, že je nevhodné tyto postupy akceptovat. Farmakoekonomika i v takovýchto případech může nastoupit a ptát se, zda sledujeme všechny náklady a prospěšnost např. zvýšení kvality života či ušetření jiných nákladových položek (např. ozařování) a zda jsou tyto položky relevantní. Další úvahy však mohou jít mimo farmakoekonomiku. Např. jaké jiné prospěšnosti při používání těchto léčiv je nutno sledovat, zda aplikace takové technologie nepřináší další (jiný) profit jako je např. získání zkušenosti s novými cytostatiky, odhalení slepé cesty, či podpora kontinuálního vzdělávání. Toto však už farmakoekonomika zhodnotit neumí.

Závěrem úvodu je nutné shrnout, že léky a jejich náklady jsou jedním z nejdůležitějších vstupů pro „Heath technology assesment“. Farmakoekomomika umožní hodnocení farmakoterapie z hlediska nákladů a z hlediska prospěšnosti. Její výsledky (pokud odrážejí realitu) je však nutno teprve uchopit a dát do souladu se zdravotní a potažmo i lékovou politikou. K rozvoji efektivního využívání farmakoekonomiky je však nezbytné zpřístupnit data z farmakoterapeutické praxe. Ty bohužel často chybí.

Cíl farmakoekonomiky

Cílem farmakoekonomické analýzy je podat informace o vztahu mezi prospěšností a náklady. Tyto informace je pak možno využít ke srovnávání dvou technologií a pro rozhodování o prioritě jedné technologie před druhou objektivním srovnáním poměru rizik a prospěšnosti. Umožňuje také objektivně zhodnotit jaké náklady bude vyžadovat zavedení nové technologie. Jiné ambice farmakoekonomika nemá a spíš se musí starat, aby slovo objektivní, užité v předchozích větách, skutečně bylo možno použít a výsledky realitu odrážely.

Základní principy farmakoekonomické analýzy

Farmakoekonomika je vědecká disciplina, která musí především pojmenovat typy nákladů, určit jejich relevanci a určit jejich hodnotu a s oběma konstruovat nákladový model. Dále musí definovat relevantní typy nákladů a pak jak nejlépe vyjádřit vztah mezi riziky a prospěšností a diskutovat výsledky.

Základní kategorizace nákladů

Přímé zdravotnické náklady (angl. direct medical costs) jsou přímo ve vztahu k léčení choroby a jsou hrazeny z veřejných zdrojů (u nás ze zdravotního pojištění) (např. úhrada léčiv, úhrada bodu a pod.). **Nepřímé zdravotnické náklady** (angl. indirect non-medical costs) souvisejí s léčbou daného onemocnění, ale nejsou hrazeny z veřejných zdrojů (např. doplatky léčiv, nemocenská a pod.). **Nepřímé náklady (angl. indirect costs)** souvisejí s náklady pacienta(tky), jeho (její) rodiny a jeho (jejího) zaměstnavatele či společnosti, a nejsou určeny přímo k léčbě nemocného. (např. únik mzdy; snížení životní úrovně, pokles tvorby HDP, pokles tvorby zisku). **Fixní náklady (angl. fix costs)** nejsou ovlivněny průběhem léčby. **Variabilní náklady (angl. variable costs)** souvisejí s pokrytím nákladů na nepravidelné jevy (např. náklady na léčbu nežádoucích účinků). **Průměrné náklady (angl. average costs)** často využíváme při vyjádření nákladů vztažené k nějaké nozologické jednotce (např. depresivní onemocnění, pneumonie), a i při vyjádření nákladů na léčbu nežádoucích účinků. Průměrné náklady u jedné definované populace se mohou významně lišit od jiné populace. Variabilita u některých populačních skupin může být vysoká. Např. v naší studii jsme zjistili, že náklady na antibiotickou **léčbu pneumonií** se pohybovaly od 75 Kč/7dnů léčby (ampicilin) do 8 400 Kč/7dnů léčby (meropenem). Při léčbě **febrilní neutropenie** to bylo od 1.800 Kč do 16 000 Kč/kúru. **Nevyčíslitelné náklady (angl. intangible costs),** které neumíme vyjádřit finančně, jsou aktuální zvlášť v onkologii (např. náklady spojené s utrpením, bolestí, vyřazením ze společenských aktivit). Tyto náklady se proto popisují pouze verbálně.

Identifikace a kvantifikace nákladových položek

Identifikace nákladů vyžaduje znalost medicínských podmínek. Jejich kvantifikace vyžaduje vyjádření nejprve ve fyzických jednotkách. Validní informace fixních nákladů lze čerpat z informací o léčebných postupech. U variabilních nákladů vycházíme z literárních informací a z **validních databází**. Hodnoty nepřímých nákladů jsou získány ze simplifikujících ekonomických modelů (např. náklady z pracovní neschopnosti obvykle získáváme modelovým výpočtem ze znalosti průměrné délky pracovní neschopnosti a hodnoty HDP a počtu práceschopného obyvatelstva)

Výsledky léčby – identifikace a kvantifikace relevantní prospěšnosti

Kvantifikace prospěšnosti vyžaduje velké zkušenosti s danou nosologickou jednotkou a epidemilologické informace o účinnosti ve společnosti. Prospěch sledujeme pomocí informace o účinnosti (angl. efficacy) o terapeutické účinnosti (angl. effectivness) a o utilitě (angl. utility). Informace o účinnosti jsou získávány z randomizovaných klinických studií (RCT). Informace o terapeutické účinnosti, která zahrnuje reálný

pohled na účinnost v rutinní praxi (včetně compliance a odchylek strategie léčby proti RCT) lze získat zahrnutím výsledků reprezentativní populace, která se s lékem setkává. Informace o utilitě (vnímání kvality života) lze zjistit obvykle dotazníkovou metodou. Účinek (tento termín nejvíce používáme) však označuje pouze výsledek interakce látky s biologickým materiálem, především získaný na zvířecích modelech. Samotný účinek (angl effect) by neměl být ke studiím používán, protože neodráží prospěšnost léčby v populaci. K hodnocení prospěšnosti a ohodnocení terapeutické hodnoty určitého léčiva především u preventivní léčby by bylo výhodné sledovat hlavně mortalitu nebo recidivu choroby. Tyto data mnohdy však nejsou dostupná či se nákladně získávají a proto jsou někdy nahrazovány klíčovou účinností či klíčovou terapeutickou účinností nazývanou ve farmakoepidemiologii surrogát. Je však nutno zvážit, zda surogát odráží skutečně terapeutickou hodnotu léčiva u sledované populace.
Medicínské výsledky farmakoterapie (účinnost, terapeutická účinnost, surogát) můžeme vyjadřovat jak ve finančních jednotkách, tak přímo pomocí biologických parametrů zdraví (pokles tlaku krve, změna glykémie, změna lipidémie, ušetřené roky života apod.). Prospěšnost se hodnotí i pomocí psychosociálních změn, které pacient pociťuje, jako je změna kvality života.

Farmakoekonomické studie

Farmakoekonomické studie srovnávají relevantní náklady a relevantní prospěšnost u dvou modelů. Výsledkem může být srovnání buď pouze nákladů nebo nákladů na jednotku prospěšnosti nebo vyjádření pomocí inkrementálního poměru **(angl. incremental ratio**) – tj. poměr okrajových (inkrementálních) nákladů a inkrementální prospěšnosti (tj. o kolik je nutno investovat více, aby došlo k určitému zvýšení prospěšnosti). Výpočet inkrementálního poměru (tab. 3) je vhodný např. v případech, kdy pouze některé náklady léčby se významně mění (např. při cytostatické léčbě prevence febrilní neutropénie by měla zabránit vyšším nákladům na antibiotickou léčbu, ale ne na spotřebu cytostatik), či pro představitele lékové politiky je to důležitá informace pro volbu jedné z technologií (o kolik víc budeme muset zaplatit za přidanou prospěšnost).

Tab. 3: Schematické znázornění způsobů vyjádření výsledků farmakoekonomických studií kalkulujících se změnou účinnosti.

	účinnost	náklady	Poměr	Výsledky	Interpretace
technologie 1	$Úč_1$	N_1	$P_1 = Úč_1/N_1$*		
technologie 2	$Úč_2$	N_2	$P_2 = Úč_2/N_2$*		
srovnání poměrů				$P_1 > P_2$	efektivnější je technologie 1
srovnání poměrů				$P_1 < P_2$	efektivnější je technologie 2
sorovnání okrajových hodnot			inkrementální poměr	$(Úč_1 - Úč_2)/(N_2 - N_1)$	jaký prospěch přinesou vyšší náklady

Poznámka: */ V případě nákladové prospěšnosti je používán obrácený poměr - tj. P = N/Úč

Typy farmakoekonomických studii jsou uvedeny v tabulce 4.

Tab. 4: Přehled farmakoekonomických studií.

Analýza	anglicky ekvivalent	způsob sledování prospěšnosti
minimalizace nákladů	cost minimalisation analysis	nesleduje se
nákladové prospěšnosti	cost benefit analysis	ve finančních jednotkách
nákladové efektivity	cost effectiveness analysis	v biologických jednotkách
nákladové utility	cost utility analysis	v pocitu vnímání zdraví

Studie minimalizace nákladů je nejjednodušší farmakoekonomickou studií. Tento typ studie se zabývá pouze srovnáním nákladů vynaložených na srovnávané technologie. Předpokladem je, že obě technologie mají podobnou terapeutickou hodnotu. V případě, že ji mají odlišnou, je buď tato odlišnost zanedbatelná a nebo se pro jednoduchost zanedbává. Příkladem může být srovnání p.o. a parenterálních antibiotik (např. cefalosporinů 3. generace u doléčení G-infekce).
Analýza nákladové prospěšnosti (synonyma náklady vs. prospěšnost, prospěšnost z nákladů) vyjadřuje výsledky terapie ve finančních jednotkách. Tato metoda neumí ad a/ **finančně vyjádřit nehmotnou prospěšnost** (např. zlepšení kvality života); ad b/ **ohodnotit přínos práce pro společnost** (rozdíl mezi úspěšným podnikatelem a bezdomovcem); ad c/ **vyjádřit tržní hodnotu ušetřených roků života.** Příkladem analýzy nákladové prospěšnosti je sledování efektivity zavedení celoplošného očkování proti hepatitidě B, tj. zda náklady na očkování vedou ke změně nákladů společnosti na důsledky prodělané hepatitidy. Tato studie potvrdila efektivitu celoplošného očkování i v ČR.
Analýza nákladové efektivity (synonymum: náklady vs účinnost, efektivita nákladů) je nejčastěji používaným farmakoekonomickým modelem. Srovnává vztah nákladů a efektu léčby vyjádřený biologickými změnami. Jako komplexní hodnocení biologických změn se využívá nejčastěji vyjadřování účinnosti ***počtem ušetřených let života*** nebo ***poklesem dnů pracovní neschopnosti***. Aby bylo využitelné biologické hodnocení ve farmakoekonomických analýzách typu nákladové efektivity, musí biologické hodnocení odrážet změny v průběhu léčení použitou technologií a umožnit kvantitativně vyjádřit míru nebo změnu prospěšnosti. Příkladem použití analýzy nákladové efektivity může být srovnání protiinfekční léčby vs. protiinfekční léčby v kombinaci s růstovými faktory při léčbě leukémie.
Analýza nákladové utility (analýza náklady vs utilita) je jeden z typů analýzy nákladové efektivity, kde prospěšnost terapie je hodnocena z hlediska ***kvality života či preferencí terapie z hlediska pacienta*** (utilita = zdravotní stav nebo jeho zlepšení hodnocené jednotlivcem nebo společností). Kvalita života je definována jako pocit dobrého bytí (angl. well being) a vychází z definice WHO zdraví. ***Hodnocení kvality života vychází proto ze subjektivního hodnocení změn somatických a psychických pocitů a změn postavení pacienta ve společnosti***. Obvykle se nehodnotí hodnota absolutní kvality života, ale hodnota relativní kvality života, tj. změny související se zavedením jiné léčebné technologie. Hlavním výsledkem analýzy nákladové utility jsou pak ***náklady na získaní jednoho roku života se standardní kvalitou života*** QALY (angl. Quality Adjusted Live Year). Sledování prospěšnosti farmakoterapie pomocí utility nebývá vždy pokládáno jako relevantní výsledek prospěšnosti. Často je pokládána za nadstandard. Přesto je užitečné ve farmakoekonomických analýzách např. u nosologických jednotek, které buď nevedou ke smrti, ale významně snižují kvalitu života (např. artritida), nebo snížení kvality života vede k noncompliance (hypelipoproteinémie, hypertenze), či perspektiva smrti je velmi pravděpodobná v krátkém časovém intervalu a je nutno pouze upravit podmínky pro klidné umírání (často onkologické onemocnění).

Využití farmakoekonomických závěrů

Využití farmakoekonomických závěrů je v teoretickém podkladu konstrukce pozitivních listů; v přípravě podkladů pro kategorizační komisi; stanovení priorit úhrady určité technologie; v podkladech pro přípravu standardních léčebných postupů; v diskuzi co jsou a nejsou relevantní náklady a v dalším směrování vývoje nových léčiv.

Často nejsou farmakoekonomické analýzy respektovány a jejich využití uvedené v předchozím odstavci se v ČR často neprovádí. Proč to tak je? Důvody jsou v kvalitě studie a interpretace výsledků studií a v problémech organizace zdravotní péče.

Kvalita studie: Lze se domnívat, že farmakoekonomické studie často neodrážejí realitu. Důvodem často bývá nereprezentativní populace pro interpretované závěry studie. Data především pro nákladový model se špatně získávají. V ČR chybí databáze, které by monitorovaly spotřebu zdravotní péče na nosologickou jednotku. Zdroj vidím především u pojišťoven, nemocnic a později i u praktických lékařů. U většiny z nich jsou tyto data v rámci domnělé ochrany pacienta, zdravotníků, či zvýšení práce pro programátory pouze velmi omezeně využívány. Nemocniční informační systémy plně nefungují a softwarové firmy, které je konstruují nemají zájem kromě bazálního programu na programech dále pracovat a pomoci zvýšit práci s daty. Databáze praktických lékařů jsou nedostupné protože není zájem státních orgánů, aby bylo možno čerpat z těchto databází určité typy informací a tak jsou tyto software devalvovány na lepší formu zápisu, kterého je taktéž možno pořídit psacím strojem. Dalším limitem jsou **metodické aspekty.** Buď je chyba ve volbě metodiky, v identifikace relevantních nákladů a prospěšností a data často nereprezentují cílovou populaci. Také neuvádění nákladů na léčbu i ve fyzických jednotkách je chyba, která se často v ekonomických studiích vyskytuje. Ne vždy je to neznalost. Data o ekonomické spotřebě jsou v nemocnicích pouze v agregované formě a tak dostupnost fyzických údajů nákladů by se musela vytahovat pouze ze zdravotní dokumentace (naše zkušenosti s tvorbou nákladového modelu u Ca prsu a Ca tlustého střeva). Je nutné zlepšit evidenci farmakoterapie na nosologickou jednotku.

Kvalita interpretace: Výsledky farmakoekonomických studií tvoří jen podklad pro rozhodování o výběru technologie, protože nejsou schopny komplexně vyřešit problém alokace finančních zdrojů především pro nedostupnost dat či pro absenci politického zadání, tj. priorit společnosti ve zdravotní péči. Často má farmakoekonomická studie validní závěry pouze pro určitou populaci. Studie z jiného socioekonomického prostředí nelze přejímat bez adaptace na naše podmínky – např. náklady na hospitalizaci. To by mělo být uvedeno v diskuzi stejně jako analýza citlivosti. Pokud však tato analýza chybí a počítá se jenom s průměrnými náklady, pak to nepostihuje mezní stavy. Navíc průměr nemusí odrážet realitu, jde-li o nerovnoměrné rozdělení dat. Také nevhodná komparace např. s lékem nebo technologií, které se nepoužívají, mění interpretaci studie stejně jako špatná volba velikosti diskontace při nákladech do budoucnosti. Farmakoekonomická studie by neměla být prováděna jen jako nátlakový prostředek prosazení určité technologie, ale s cílem skutečně pomoci racionálnímu využití daných prostředků. Proto je na povážení, že zdravotní pojišťovny a Ministerstvo zdravotnictví si takovéto studie nezadávají.

Aspekty organizační: Pokud společnost nemá mechanismy jak využít profit z ušetřených prostředků, pak obvykle takovéto studie selhávají. Ušetření dnů hospitalizace prokázané při změně technologie ve studiích však nevede k poklesu nákladů na nemocniční péči. Snížení nepřímých nákladů naprosto nezajímá pojišťovny (resortismus zamezuje komplexnímu hodnocení nákladů – např. pro zdravotní pojišťovny nejsou výdaje ze sociálního pojištění relevantní).

Literatura

Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF: Principles of pharmacoeconomics 2nd , Harvey Whitney books copany 1996

Jandová M., Vlček J., Klemerová V., Vorlíček J., Krahulová M.: Pilot pharmacoeconomic study of growth factors in cancer neutropenic patients, pp: 395 - 397 in Progress in clinical pharmacy: Future therapies and clinical pharmacy, Edited by MC Husson, FJ Matel Marques, DK Luscombe, 1998 ESCP

Mullerová H, Vlček J, Tuma I, Hosák L., Šmehlíková J: Farmakoekonomická analýza léčby deprese - srovnání tricyklických antidepresív a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (paroxetinu). Remedia 8, 1998: 248 - 253

Prymula R, Beran J, Špiňo M, Douda P, Gál P, Dostál V, Plíšek S, Vlček J: Plošné očkování u virové hepatitidy B: studie nákladové efektivity Remedia 7, 1997, 188 – 193

Schumalman KA, a spol.: Pharmacoeconomics: Economic evaluation of Pharmaceutical ve Pharmacoepidemiology 3rd edition, edd. BL Strom, J. Wiley & Sons Ltd 2000, str. 573 - 602

Vlček J, Macek K, Millerová H: Farmakoepidemiologie, farmakoekonomika, farmakoinformatika – Základy pro farmaceuty, Panax Co, spol. s.r.o. 1999

Vlček J, Zemková M, Navalayo JM, Baudyšová J: Možnosti famakoekonomické analýzy v onkologii ve Edukační sborník, edd. J. Žaloudík, R. Vyzula, Masarykův onkologický ústav v Brně, str. 95 – 102, 2002

SPRÁVNÁ DIAGNOSTIKA BEZ PRODLEV JE ZÁKLADNÍM PŘEDPOKLADEM VČASNÉ A SPRÁVNÉ LÉČBY ONKOLOGICKÝCH ONEMOCNĚNÍ

CORRECT AND EARLY DIAGNOSTICS AS NECESSARY PREREQUISITE FOR THERAPEUTIC RESULTS IN ONCOLOGY

ABRAHÁMOVÁ J.

FAKULTNÍ THOMAYEROVA NEMOCNICE PRAHA

Souhrn: Práce v obecné rovině sumarizuje pravidla správné a včasné diagnostiky nádorových onemocnění a navrhuje parametry jejího hodnocení. Včasná a správná diagnostika určuje strategii léčby a rozhoduje o celkových výsledcích léčebného procesu. Adekvátní záznamy o diagnostice nádorového onemocnění musí obsahovat časové údaje vztažené k zahájení léčby, adekvátní rizikové zařazení pacienta a doklad o časovém sledování pacienta i po skončení primární terapie pro zajištění záchytu případných rizikových událostí (relaps, progrese onemocnění).

Klíčová slova: diagnostika v onkologii, hodnocení kvality léčebné péče

Summary: The paper generally summarizes rules for correct and early cancer diagnostics as key component determining therapeutic strategy and reached results. A minimum optimized set of parameters for evaluation of diagnostics in health technology assessment process is proposed. Relevant data entry must include time parameters in relation to the therapy, risk evaluation of patient (clinical staging, prognostic factors, biomarkers) and time-related evaluation of patient after the end of specified therapeutic episode. Continuous diagnostic monitoring is necessary due to possible risk events like relapse or disease progression.

Key words: Diagnostics in oncology, quality of health care

Diagnostický proces představuje nejen významný vstup do zahájení protinádorové terapie, ale je i základním předpokladem dosažení úspěchu, neboť současná onkologická léčba člení pacienty do rizikových kategorií na základě diferenciace i v rámci jednotlivých diagnostických skupin. Spektrum diagnostických postupů a technologií se dnes ve své heterogenitě vyrovná i složitosti samotné léčby, přesto však v běžné praxi není tomuto kroku často věnována dostatečná pozornost. Správná a včasná diagnostika nádorového onemocnění totiž nevyžaduje jen odbornou erudici, ale i dobře zvládnuté organizační zázemí klinického pracoviště nebo častěji více klinických pracovišť. Při hodnocení kvality a výsledků onkologické péče by diagnostickému procesu měla být věnována výrazná pozornost a to i přes to, že přímé náklady na tuto fázi procesu nemusí být nutně vysoké. Rovněž je třeba respektovat skutečnost, že diagnostika nádorového onemocnění není jen otázkou vstupního vyšetření pacienta, ale obrovský význam získává i v průběhu dispensarizace, kdy se rozhoduje o včasném rozpoznání rizikových událostí jako je např. relaps onemocnění.

Cílem této stručné kapitoly je připomenout významné prvky, které rozhodují o správnosti a včasnosti diagnózy nádorového onemocnění a zdůraznění jejich významu pro hodnocení výsledků onkologické péče. Na závěr je rovněž navržena omezená sada parametrů umožňujících parametrické hodnocení kvality této fáze péče o pacienta. Základní diagnostické kroky lze pro potřeby hodnocení kvality sesumarizovat následovně:

1. **Lékař prvního kontaktu.** Musí na onkologické onemocnění myslet, tj. musí mít tzv. **onkologickou ostražitost** (praktický lékař, event. gynekolog, zřídka jiný odborník)
2. Podle převažujících příznaků zajistí příslušné základní vyšetření (např. RTG plic) a dále vyšetření **dalším odborníkem**
3. Odborník podle orgánové lokalizace nebo podle převažujících příznaků zajistí **další indikované vyšetření**, (např. gastroenterolog u zažívacích problémů, pneumolog, gynek. mammolog)
4. Lékařem přímo zodpovědným za diagnózu je patolog,proto veškerá vyšetření musí směřovat k **histologické verifikaci**
5. Je-li diagnóza zhoubného nádoru nepochybná, vedou další diagnostické snahy k určení **rozsahu choroby – stagingu**
6. Po diagnóze a stagingu následuje neprodleně komplexní léčebný program

Takto vyjádřené diagnostické kroky se liší podle lokalizace nádoru. Proto pro každou lokalizaci je nutné provést standardizaci jednotlivých kroků a sjednotit je s evropskými „guidlines“. U každého kroku je třeba určit **časové hranice**. Např. diagnóza karcinomu prsu by měla být učiněna do 3 týdnů (event. 4 týdnů), (první návštěva lékaře, mammografie, podezření, event. další vyšetření a histologická verifikace ať už pomocí corecut biopsie nebo exstirpace).

Jestliže diagnostický proces trvá déle, je nutné chorobu považovat za **opožděně nebo pozdě diagnostikovanou**. To může být zapříčiněno opožděným přístupem k dalšímu diagnostickému kroku vinou lékaře, nefungováním převodních řetězců vinou špatné organizace týmové spolupráce. V některých případech může dojít k pozdnímu rozpoznání z důvodů složitosti a atypičnosti případu, bez jakéhokoliv zavinění lékařem či pacientem. U každé lokalizace je třeba definovat tzv. **onemocnění pozdě rozpoznané, onemocnění zanedbané**, a to buď lékařem, nebo vinou pacienta. Každé pozdě rozpoznané onemocnění zasluhuje zpětně velmi podrobný rozbor pro poučení, ale i pro eventuální postih. Veškeré **diagnostické metody** zobrazovací, endoskopické, biochemické a další, musí mít určitou výpovědní hodnotu, tj. dostatečně vysokou **specifitu i senzitivitu**.

U každé lokalizace jsou vytypovány standardní diagnostické metody, které nejrychleji směřují k diagnóze. Např. při podezření na kolorektální karcinom je to kolonoskopie s možností odběru vzorku na histologii.

Histologická diagnóza je fundamentální v celém diagnostickém procesu. Znalost pravidel pro odběr a úpravu vzorku určeného k histologickému zpracování je nezbytným předpokla-

dem. V současné době je kromě typingu a gradingu nutné určit ještě další prediktivní, event. prognostické znaky, z nichž některé patří k obligatorním. Např. u Ca prsu to jsou hormonální receptory (estrogenní a progestronové), dále c-erb-B2 (event. HER2/neu), některé další jsou užitečné, např. proliferační aktivita atd. Nezbytné je i určení kategorií pT, event. pN (viz. dále). Po histologické verifikaci následuje určení rozsahu onemocnění. V současné době je stále platná TNM klasifikace, i když není ani u všech solidních nádorů zcela ideální. Není však dosud jiný lepší mezinárodně uznávaný systém.
Kategorie T a zejména pT je nezbytná pro další rozhodnutí o lokálním postupu, a to nejen ve smyslu pT1-T4, ale přesný rozsah vyjádřený v milimetrech. Např. u karcinomu prsu může tento rozměr hrát roli při rozhodování o event. parciálním výkonu. Stejně tak je důležité určení kategorie N a pN. Jeho důležitost je nepochybná u karcinomu prsu. U některých lokalizací nelze „N“ vždy určit, např. lokálně nepokročilý karcinom močového měchýře opakovaně léčený parciálními resekcemi. U některých lokalizací dojde k určení pT pN při vlastní primární terapeutické operaci (např. resekční operace u kolorektálního karcinomu). Kategorie M určuje lokalizaci a rozsah vzdálených metastáz.
U některých nádorových lokalizací bývá chybou dokončování stagingu „za pochodu“ (např. u Ca prsu nasazení hormonální léčby před znalostí hormonálních receptorů). U některých lokalizací dojde k určení rozsahu choroby během vlastního prvotního výkonu (např. zmíněné resekční výkony u kolorektálního karcinomu).

Efektivita a ekonomika diagnostického procesu
Diagnóza a rozsah choroby musí být zjištěny časně, správně a za použití těch nejefektivnějších (pro danou lokalizaci) metod. Diagnostické metody jsou nejen stále efektivnější, vedou k jemnější diagnostice, ale jsou i ekonomicky náročnější. Vývoj je rychlý a neúprosný. Proto je nutná nejen standardizace diagnostických procesů, ale centralizace některých náročnějších metod a zřizování referenčních míst (např. referenční laboratoř pro FISH metodu při zjišťování HER2/neu)nebo soustředění jasně indikovaných vyšetření (např. pomocí PET).

Parametry k posouzení správného (standardního) diagnostického procesu
1. Časový údaj
   První návštěvy lékaře → Datum stanovení diagnózy → Datum prvního léčebného kroku
2. Určený staging vyjádřený v kategoriích TNM (s některými výjimkami povolenými ve standardech)
3. Použití správných, tj. standardních diagnostických metod

Vzhledem k trvalému rozvoji diagnostických metod a k nezadržitelnému procesu poznání je nezbytné diagnostické standardy regulovat každé 2 roky. Pro každou nádorovou lokalizaci nutné ustavit tým zodpovědný celostátně za diagnostickou standardizaci.
Všichni onkologičtí nemocní jsou u nás povinně trvale dispenzarizováni. Dispenzarizace sleduje (kromě jiného) včasný záchyt možných relapsů. K tomu slouží tzv. pravidelný restaging.
Soustava diagnostických metod analogicky jako při stagingu vede k potvrzení nebo vyloučení relapsu. U jednotlivých nádorových lokalizací jsou známy časové údaje, jak často má být restaging prováděn (např. 1x ročně v prvních pěti letech sledování apod.). Pro restaging platí stejná standardizační pravidla jako pro staging.

Jak provést standardizaci diagnostických postupů u solidních nádorů
1. Za standardizaci diagnostiky je zodpovědný multioborový tým ustavený podle nádorové lokalizace.
2. Ve standardech musí být kromě metod a diagnostických kroků obsažen i časový údaj.
3. Standardy musí být závazné.
4. Jejich správnost musí garantovat odborné společnosti.
5. Nad jejich dodržováním musí být ustanoven dohled (společnosti a pojišťovny).

Závěr
Ačkoli jsou výše uvedené teze pouze sumarizací běžně známých postupů a zkušeného onkologa jistě ničím nepřekvapí, je naopak překvapivé jak malý prostor dostávají diagnostické záznamy a jejich časové vymezení v nemocničních informačních systémech a jiných databázích shromažďujících data z reálné onkologické praxe nemocnic. Nezřídka jsou dokonce záznamy o rizikových faktorech a biomarkerech vedeny mimo databáze, protože pocházejí ze specializovaných laboratoří bez napojení na jednotný informační systém. Nebude-li diagnostice nádorového onemocnění věnována náležitá pozornost, a to jak ve spektru parametrů, tak i z hlediska časového vývoje pacienta, nemá hodnocení kvality v onkologii na čem stavět a povede ke zkresleným závěrům.

CYTOGENETICKÉ A MOLEKULÁRNĚ BIOLOGICKÉ MARKERY V ONKOLOGII SOLIDNÍCH NÁDORŮ A HEMATOLOGICKÝCH MALIGNIT

CYTOGENETICS AND MOLECULAR BIOLOGICAL MARKERS IN ONCOLOGY AND HEMATOONCOLOGY

HAJDÚCH M.[1,3], JAROŠOVÁ M.[2], TROJANEC R.[1], INDRÁK K.[2], ŠPAČKOVÁ K.[1], PAPAJÍK T.[2], CWIERTKA K.[3]

[1] LABORATOŘ EXPERIMENTÁLNÍ MEDICÍNY PŘI DĚTSKÉ KLINICE LF UP A FN OLOMOUC
[2] HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC
[3] ONKOLOGICKÁ KLINIKA LF UP A FN OLOMOUC

Souhrn: Cytogenetika a molekulární genetika se staly nedílnou součástí diagnostických a prognostických metod v onkologii solidních nádorů i hematologických malignit. Jejich význam, potvrzený na velkých souborech nemocných, se stal rutinní součástí klinické diagnostiky a v některých případech i klasifikačních kritérií. Nálezy genetických a cytogenetických změn se u leukémií a solidních nádorů pohybují v rozmezí 60-90% a zahrnují i zcela specifické změny které lze využít při identifikaci rizikových jedinců, diagnostice, k určení prognózy, predikci odpovědi na specifickou léčbu, či monitorováni aktivity procesu. Na konkrétních příkladech tří nádorů (karcinom prsu, chronická myeloidní leukémie a akutní promyelocytární leukémie) upozorňujeme na význam genetických studií pro diagnostiku, prognózu a léčbu nemocných se solidními nádory i hematologickými malignitami v kontextu medicínském a ekonomickém.

Klíčová slova: karcinom prsu, chronická myeloidní leukémie, akutní promyelocytární leukémie, ERBB2, bcr-abl, PML-RAR_, trastuzumab, imatinib mesylát, all-trans-retinová kyselina

Abstract: Cytogenetics and molecular genetics become an essential part of diagnostics and prognostification in oncology of both the solid tumors and hematological malignancies. Their significance has been confirmed in large multicentric prospective or retrospective studies and they were successfully incorporated in routine clinical diagnostics and patient stratification. Cytogenetic and/or genetic alterations were detected in 60-90% of leukemias and solid tumors, and those involve specific changes applicable for identification of high-risk individuals, disease prognostification, prediction of therapy response or monitoring of disease activity. In this paper we underline importance of those markers in diagnostics, prognostification and prediction of therapy response in patients suffering from breast cancer, chronic myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia within the frames of medical and economical consequences.

Key words: breast cancer, chronic myeloid leukemia, acute promyelocytic leukemia, ERBB2, bcr-abl, PML-RAR_, trastuzumab, imatinib mesylate, all-trans-retinoid acid

Klinická onkologie a onkohematologie čelí v posledních několika letech stoupajícímu počtu výsledků plynoucích z molekulárního výzkumu patogeneze maligních onemocnění. Tyto informace jsou implementovány jak v oblasti diagnostické, tak terapeutické. Objevují se nová protinádorová léčiva principiálně odlišného charakteru než klasická cytostatika. Jejich mechanismus účinku je přísně specifický pro určité typy nádorů. Paralelně se zaváděním nových léčiv na trh se do popředí zájmu dostávají biomarkery účinnosti definující s přijatelnou pravděpodobností skupinu pacientů, kteří budou z této specifické léčby profitovat, dochází k individualizaci terapie. Tato individualizace se nevztahuje jenom na daného pacienta, ale může být specifická pro daný nádor v daném čase a postihuje tak biologickou podstatu zhoubného bujení, která je zejména u solidních nádorů založena na mimořádné heterogenitě, přizpůsobivosti a genetické nestabilitě nádorových populací.

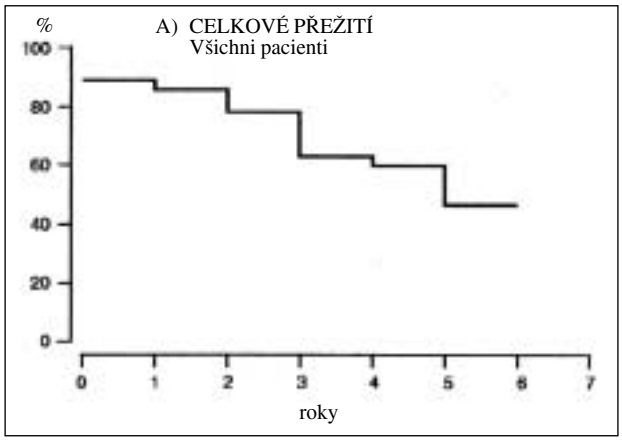
1. Nádorové markery v onkologii

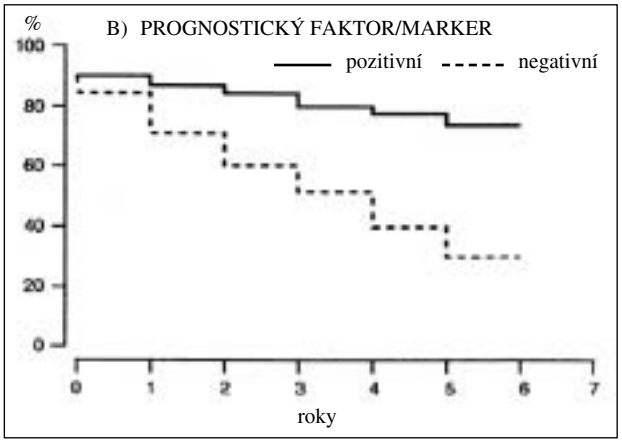
Obecná definice nádorového markeru je velmi obtížná, jelikož jako nádorový marker lze použít jakýkoliv znak, kterým lze s dostatečnou sensitivitou a specificitou odlišit nádorový proces od nenádorového, specifickou skupinu nádorů, specifickou vlastnost nádoru, apod. Nádorový marker by měl spolehlivě odlišit transformovanou buňku od svého nemaligního progenitoru a být přesně měřitelný v abnormálním množství v tělních tekutinách, tkáních či v nádoru samotném. Chemická podstata nádorových markeru je také značně heterogenní, často se jedná o proteiny (např. PSA, CA-125, ERBB2), produkty nádorového metabolismu (např. katecholaminy), RNA (např. transkripty bcr-abl genu), či DNA (např. amplifikace specifických onkogenů: c-myc, ERBB2, Cyklin D1, n-myc, atd.). V širším smyslu jsou markery i klinické a histopatologické charakteristiky tumoru (např. TNM staging, grading), ale těmito znaky se s ohledem na jejich relativně rutinní zavedenost v klinické onkologii nebudeme zabývat.

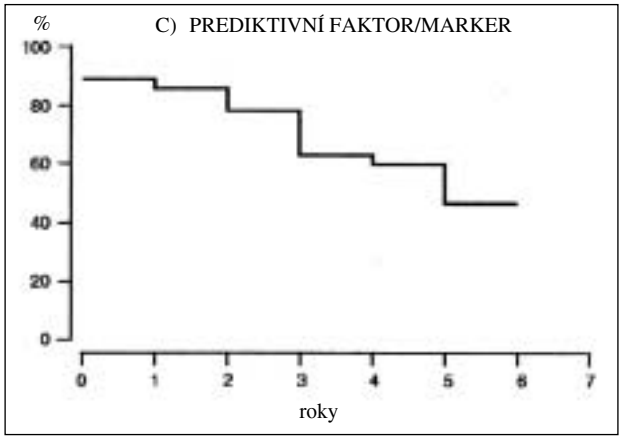
Nádorové markery v současnosti používáme zejména v pěti oblastech *(Obrázek 1)*: 1) screeningu, 2) diagnostice, 3) k určení prognózy, 4) predikci léčebné odpovědi a 5) k monitorování průběhu onemocnění (1).

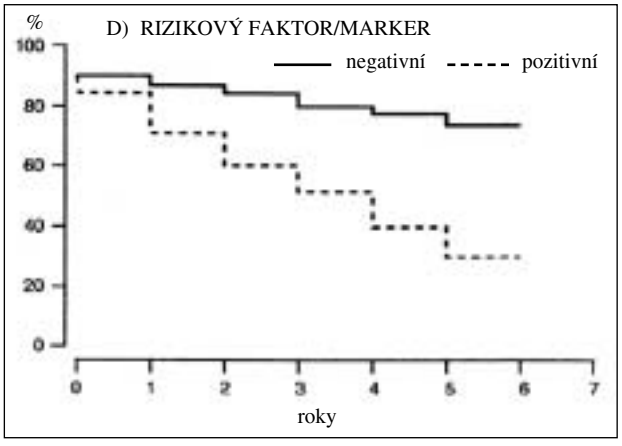
1) **Screeningové markery** se uplatňují v klinické onkologii anebo preventivní medicíně zatím velmi omezeně. Jejich cílem je identifikovat rizikovou skupinu nemocných v jinak asymptomatické populaci. Většinou se zaměřujeme na populace jedinců s vyšší pravděpodobností nádorového onemocnění (věk, rodinná zátěž, profesionální expozice, apod.). Typický příklad je vyšetření hodnot PSA, případně CA-125 (1,2). Plošný screening těchto parametrů však zatím není běžnou součástí klinické praxe a naráží na problémy medicínské, ekonomické i etické.
2) **Diagnostické markery** se užívají při správné a přesné diagnostice daného nádorového onemocnění. Jejich použití je do značné míry dáno klinickou zkušeností a histopatologickým charakterem nádoru.

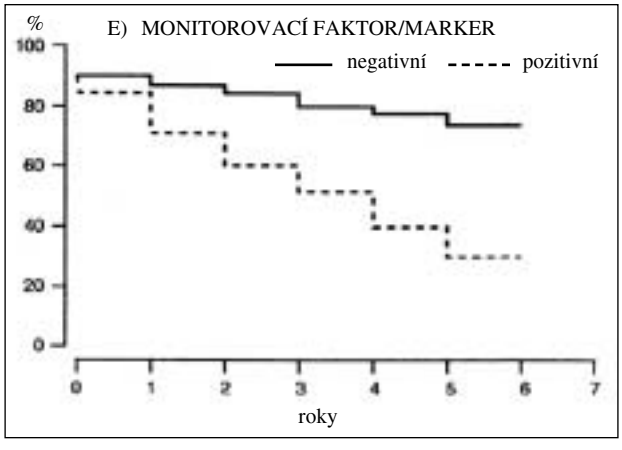
Obrázek 1.: Příklady možného dopadu jednotlivých markerů/faktorů na celkové přežití pacientů s malignitou.











3) **Prognostické faktory** můžeme charakterizovat jako znaky poskytující prospektivní informaci o biologické povaze nemoci, které bereme v úvahu při rozhodování o dalším léčebném postupu.
4) **Prediktivní faktory** nám poskytují informaci o (ne)pravděpodobnosti klinické odpovědi nádoru na daný terapeutický postup či konkrétní léčivo.
5) **Markery monitorující** onemocnění používáme ke sledování aktivity nádorového procesu po proběhlé primární léčbě. Monitorování nemoci nám pomáhá zejména při včasnému záchytu rekurence maligního procesu, případně při sledování efektu léčby (např. sledování Ph[1] pozitivních klonů při léčbě CML Glivecem).

Z hlediska cílů tohoto sdělení se dále zaměříme na prognostické a prediktivní markery.

2. Prognostické a prediktivní faktory

Abychom oprávnili použití molekulárního faktoru v rutinní klinické praxi, musí být přesnější, citlivější, specifičtější, reprodukovatelnější, snadněji vyšetřitelný anebo levnější než současné klinicko-laboratorní charakteristiky nemoci. Z obecného hlediska můžeme **prognostické a prediktivní faktory** rozdělit do dvou skupin:

1. **ideální** – tj. takové, které poskytují kvalitativně novou informaci, která se svým obsahem nepřekrývá s existujícími klinicko-laboratorními parametry.
2. **s překryvem** – poskytují prognostickou informaci překrývající se známými klinicko-laboratorními faktory. Většina těchto markerů může být použita pro cílení nových protinádorových léčiv, nicméně nepřináší novou informaci při určení prognózy nemoci (např. histopatologický grading u ependymomů). Některé z těchto faktorů však můžou být s výhodou použity ve specifických situacích, např. při získání rychlejších informací o nádorovém procesu ještě před kompletním stážovacím vyšetřením (např. hodnota sérového PSA u karcinomu prostaty a pravděpodobnost jeho šíření přes pouzdro prostaty).

2.1.Genetické a cytogenetické prediktivní/prognostické znaky

Normální geny stimulující buněčnou proliferaci se nazývají „protoonkogeny" a geny zajišťující inhibici buněčné proliferace se nazývají „nádorové supresorové geny". Samotným vlastním „onkogenem" pak rozumíme mutované protoonkogeny. Onkogeny se mohou aktivovat následujícími mechanismy:

- alterací genu, vedoucí ke strukturální změně a tím i k pozměněné funkci výsledného proteinu
- vyšší produkcí či stabilizací proteinu, vedoucí k deregulaci buněčné proliferace

Tabulka 1: Základní fakta o preparátu trastuzumab, Herceptin 150 mg plv.inf.

Složení: trastuzubamum 150 mg v lahvičce s lyofilizovaným práškem pro infúzi
Indikace: metastazující karcinom prsu, jenž ve zvýšené míře exprimuje ERBB2 (Her-2/neu)
Dávkování: Nasycovací dávka: 4 mg / kg tělesné hmotnosti.Dále se podává: 2 mg/kg tělesné hmotnosti 1x týdně, trvale až do známek progrese onemocnění.
Balení: INF PLV SOL 1x150 mg
Maximální cena: 26 200,00Kč (1.7.2002)
Náklady na léčbu (vycházejí z maximální ceny):
Pacientka s tělesnou hmotností 60 kg:

na 1 týden (120 mg)	20 964,00Kč
na 1.měsíc léčby	104 820,00 Kč
na 1.čtvrtletí	272 532,00 Kč
na 1.rok léčby	1 111 092,00 Kč

Pozn.: Skutečné náklady léčby jsou ještě vyšší, trastuzumab je podáván v kombinaci s dalšími nákladnými cytostatiky, např. paclitaxel, navelbin a pod.

- expresí standardního množství normálního proteinu v neadekvátní situaci, vedoucí opět k deregulaci buněčné proliferace

V současné době se při léčbě onkologických malignit projevují snahy o determinaci faktorů, které by predikovaly způsob léčby, tj. vyloučení nevhodných či použití vhodných chemoterapeutik. Řada těchto testů je založena na monitorování odpovědi nádorových buněk na vybraná chemoterapeutika *in vitro*. Ačkoliv tyto testy mají již dnes uznávanou prediktivní hodnotu, mají také řadu nevýhod a limitací (3,4). Nelze je provádět retrospektivně, spotřebují velké množství vitálního nádorového materiálu, kultivace/izolace nádorových buněk nebývá vždy úspěšná, vyžadují přítomnost vysoce specializované laboratoře s mnoholetou erudicí. I z těchto důvodů se hledají jednodušší markery pro predikci odpovědi nemocného na chemoterapii. Mezi nejlépe charakterizované a detekovatelné alterace nádorových buněk patří genetické a cytogenetické změny. V následujícím textu na konkrétních příkladech uvádíme tři maligní onemocnění u kterých se vyšetření genetických/cytogenetických znaků stalo rutinní součástí klinické diagnostiky s rozhodování o další specifické (a nákladné) léčbě.

2.2. ERBB2 gen jako prognostický i prediktivní marker s možností cílené léčby v onkologii solidních nádorů

Jedním z nejvíce sledovaných protoonkogenů ERBB2 (synonymum: Her-2/neu, neu, c-erbB-2) lokalizovaný na chromosomu l7q. Gen ERBB2 kóduje transmembránový protein $p185^{HER2}$, patřící do rodiny EGFR (receptorů epidermálního růstového faktoru), zahrnujících ERBB1 (HERl), ERBB2 (HER2), ERBB3 (HER3) a ERBB4 (HER4). ERBB2 receptor hraje důležitou úlohu v normálním buněčném růstu a diferenciaci. Ve zdravých tkáních je produkován v nízkých hladinách. Amplifikace ERBB2 genu vede k nadprodukci receptoru, což se dává do souvislosti se vznikem různých typů nádorů u člověka (například karcinomy prsu, ovária, gastrointestinálního traktu) (5,6,7). Tuto změnu můžeme často pozorovat hlavně v raných stadiích karcinomu prsu anebo u duktálního karcinomu *in situ*, kde nadprodukci ERBB2 vykazuje až 60% DCIS (8) a bývá spojována s mimořádnou agresivitou těchto nádorů (ERBB2 jako negativní prognostický faktor).
Patogenetická souvislost mezi nádorovou proliferací a amplifikací ERBB2 dala podnět k přípravě blokující humanizované protilátky proti extracelulární doméně genu ERBB2. toto léčivo bylo později vyvinuto a registrováno pro léčbu metastatického karcinomu prsu pod názvem trastuzumab (Herceptin®). Léčba trastuzumabem je mimořádně nákladná *(Tabulka 1)* a účinná pouze ve skupině pacientů s jednoznačnou amplifikací genu, což vede ke zvýšeným požadavkům na přesné vyšetření tohoto prognosticko-prediktivního parametru.

2.2.1. Kdy testovat stav ERBB2 (Her-2/neu) *receptorů?*

Podle posledních doporučení ASCO (American Society of Clinical Oncology) by měla být nadprodukce ERBB2 receptorů testována u všech pacientů s primárním karcinomem prsu, nebo v době relapsu onemocnění (9). K podobným závěrům dospěla i NCCN 2000 (National Comprehensive Cancer Network), která posledně publikovala praktické doporučení pro klinické vyšetření, na základě kterého by všichni pacienti s karcinomem prsu měli být testování na ERBB2 a to nezávisle na stádiu onemocnění.

2.2.2.Jakou metodu testování zvolit?

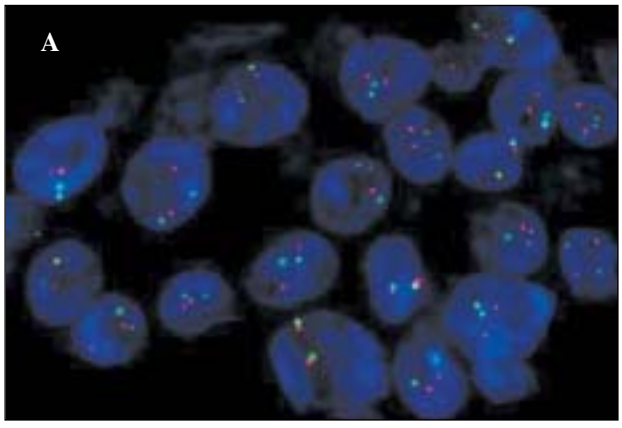
Z hlediska rutinní klinické praxe je důležité mít k dispozici jednoduché, levné a spolehlivé stanoveni ERBB2.
ERBB2 lze stanovovat na úrovni genové, mRNA či jako protein. Ačkoliv existuje více metod (Northern Blot, Southern Blot, real-time PCR, ELISA test aj.), v praxi se ke stanovení ERBB2 nejvíce používá imunohistochemie (IHC) a fluorescenční in situ hybridizace (FISH) (*Obrázek 2)*. Tyto metody jsou navíc jako jediné doporučené i FDA (Food and Drug Administration), což zajišťuje jejich standardnost a reprodukovatelnost.
Imunohistochemické vyšetření je používáno jako screeningová metoda a pozitivní případy (1+, 2+ a 3+) jsou ověřovány FISH. Principem IHC je stanovení zvýšené exprese proteinu ERBB2 na úrovni tkáňové i buněčné. Jedním z komerčně dostupných testů, založených na imunohistochemickém principu je např. HercepTest (Dako Corp., Carpinteria, CA). Tento testovací kit je jeden ze dvou doporučených FDA (10).
Fluorescenční in situ hybridizace (FISH) je molekulárně cytogenetická metoda, která nalézá v klinické praxi stále širší uplatnění. Důvodem je mimo jiné její vysoká specifita, reprodukovatelnost a rychlost stanovení (do 24 hodin). Pomocí ní lze stanovit počet jednotlivých onkogenů v buněčném jádře. Počet kopií genu ERBB2 je stanovován současně s celkovým počtem chromosomu 17 v jádře, pomocí centromerické sondy. Stanovováním počtu kopií chromosomu 17 lze rozpoznat pravou amplifikaci od změn v ploidii nádorové buňky (11,12).

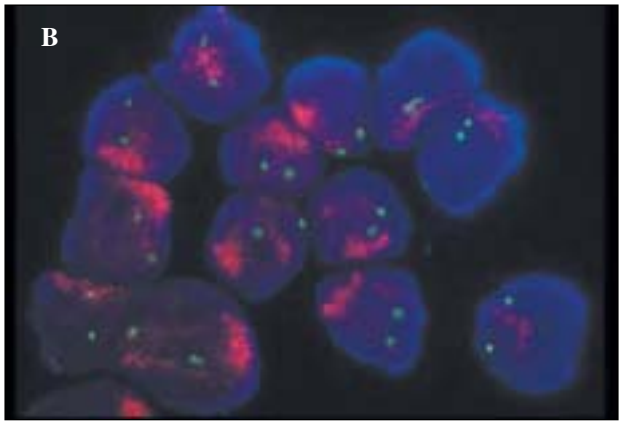
2.2.3.Kde testovat?

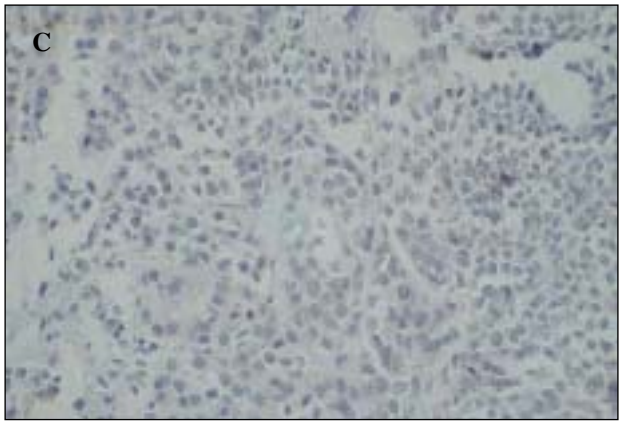
Na ECCO 11 (European Cancer Conference, Lisbon, Portugal, October 21-25, 2001) profesor Vogel (South Point Medical Center, Plantation, Florida,USA) uvedl zajímavá data. V rámci Intergroup byly v referenčních laboratořích znovu vyšetřeny vzorky, které byly před tím vyšetřeny v menších laboratořích. Až 27% vzorků z menších laboratoří bylo falešně pozitivních.
Na základě uvedených dat bylo doporučeno vyšetřovat stav ERBB2 receptorů pouze ve větších laboratořích, tj. v laboratořích, které vyšetří více než 250 vzorků ročně. Potřeba standardizovaného vyšetření ERBB2 přinesla vytvoření národních referenčních center pro stanovení tohoto genu, resp. proteinu. Ve Velké Británii (s 60 miliony obyvatel) pracují 3 takováto centra – Londýn, Nottingham a Glasgow. Využívají validované a FDA schválené testy - pro imunohistochemické stanovení HercepTest (Dako) a pro FISH PathVysion test (Vysis) (13).
Také v České republice byla z iniciativy zdravotních pojišťoven a České onkologické společnosti zřízena Referenční laboratoř pro vyšetření statusu genu ERBB2 při LF UP v Olomouci, která konfirmuje vyšetření ze spádových pracovišť ve druhém čtení.

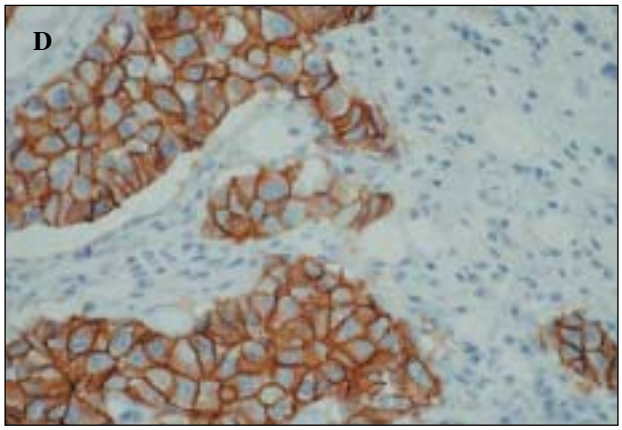
2.3. Pohled ze strany plátců zdravotní péče a opatření k racionalizaci vyšetřování ERBB2 a cílené léčby trastuzumabem – příklad pro další prediktivní/prognostické faktory?

Náklady na farmakoterapii onkologických onemocnění se stále zvyšují. Souvisí to mimo jiné s novými možnostmi léčby, které přináší intenzivní výzkum. Metastazující karcinom prsu zůstává i při současných léčebných možnostech prakticky nevyléčitelným onemocněním. Medián celkového přežívání pacientů s metastazujícím karcinomem prsu je 2 roky. Asi

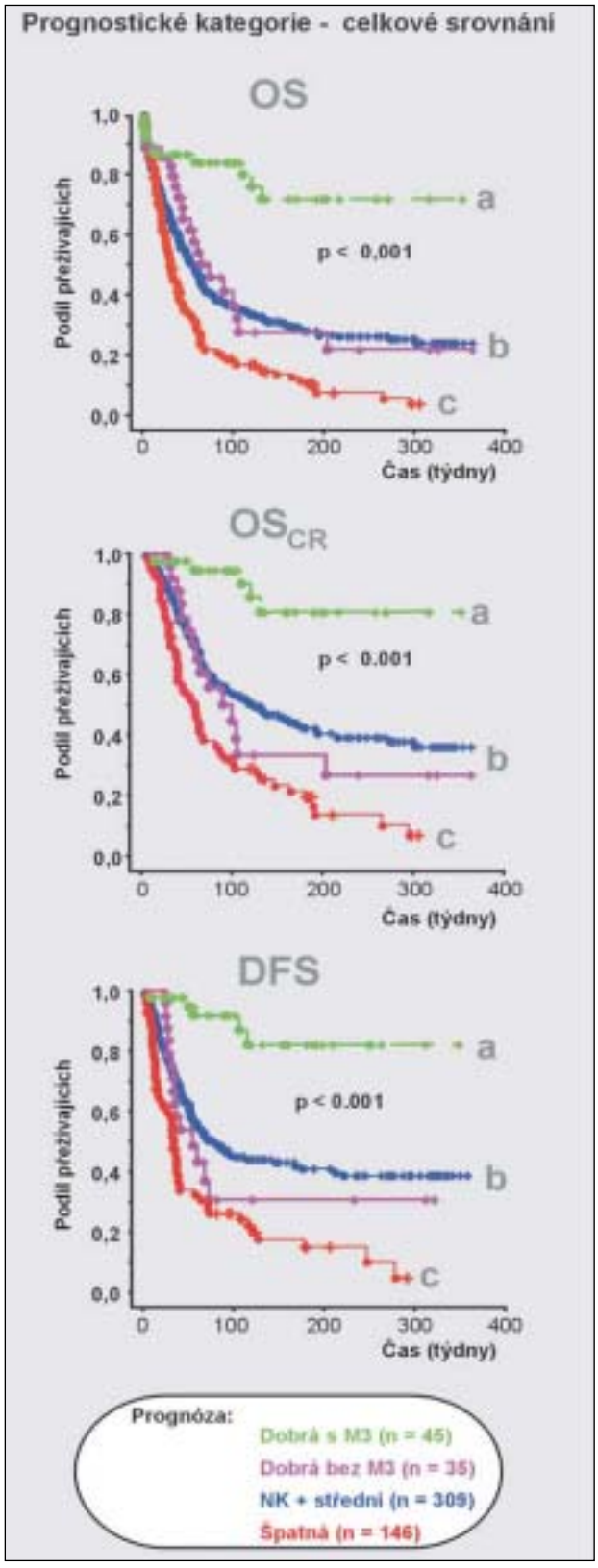








Obrázek 2: Vyšetření statusu genu Her-2/neu technikou IHC a FISH. A) Normální stav se dvěmi kopiemi genu pro ERBB2 (FISH s použitím červeně značené sondy pro ERBB2 a zeleně fluoreskující sondy pro centromeru 17. chromosomu), B) Amplifikace genu ERBB2, C) Negativní IHC HercepTestem, D) Vysoce pozitivní IHC (3+).



Obrázek 3: Výsledky statistického hodnocení prognostického významu chromosomových změn u 535 nemocných s AML.
Na základě nalezených chromosomových změn byli nemocní rozděleni do prognostických podskupin:
a = dobrá prognóza - nemocní s APL(M3) s t(15;17), AML s t(8;21), AML s inv(16), b = střední prognóza – nemocní s normálním karyotypem, trisomiií chromosomu 8 a ostatními změnami, které nepatří do dobré ani špatné prognostické podskupiny, c = špatná prognóza – nemocní s komplexními přestavbami, změnami 11q23, 3q, -5/5q-,-7/7q-, t(9;22)

v 50% případů můžeme dosáhnout krátkodobé kontroly symptomů, a tím výrazně zlepšit kvalitu života pacientů při únosné toxicitě. Je však nutné pamatovat i na to, že u malého procenta pacientek můžeme dosáhnout opakované dlouhodobé remise onemocnění a to i v případě orgánového postižení (jaterní metastázy). Kombinace imunochemoterapie (trastuzumab a chemoterapie) prokázal jako jeden z mála léčebných režimů prodloužení přežívání pacientek, u kterých byla prokázána nadprodukce ERBB2 ve srovnání s chemoterapií.
Trastuzumab (Herceptin) byl uveden v České republice do terapie rakoviny prsu v roce 2001 a patří mezi léky, jejichž spotřeba může výrazně zvýšit finanční nároky na léčbu. Bylo proto žádoucí stanovit taková pravidla pro léčbu, která vyselektují potencionální skupinu pacientek, u nichž budou vynaložené náklady využity maximálně efektivně. Trastuzumab je přelomovým lékem v onkologii solidních nádorů, protože se jedná o první geneticky směrované léčivo. V důsledku toho je nutné přesně vymezit skupinu pacientů, u kterých se dá s velkou pravděpodobností očekávat léčebná odpověď. To souvisí s přesností laboratorního vyšetření v laboratoři a jeho správnou interpretací klinickým onkologem. Celý proces je výrazně efektivnější na pracovištích, která přijímají více pacientek s touto diagnózou a mají více praktických zkušeností, někdy již z fáze klinického zkoušení léku. Proto v souladu se stanoviskem odborné společnosti bylo stanoveno jedenáct center, která jsou pověřena pro touto specifickou léčbou. Jsou to: Masarykův onkologický ústav v Brně, Nemocnice v Českých Budějovicích, Fakultní nemocnice v Hradci Králové, Fakultní nemocnice v Olomouci, Fakultní nemocnice s poliklinikou v Ostravě, Fakultní nemocnice v Plzni, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Fakultní nemocnice v Praze-Motole, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze, Fakultní nemocnice na Bulovce v Praze a Fakultní Thomayerova nemocnice s poliklinikou v Praze. S účinností od 1.7.2002 bylo dále rozhodnuto, že všechny léčené pacientky budou registrovány v MOÚ v Brně (koordinátorem je doc. MUDr. R.Vyzula, CSc.) a vyžaduje se pozitivní vyšetření metodou FISH z referenční laboratoře pro stanovení ERBB2 (HER2/neu) na LF UP v Olomouci. Cílem těchto opatření není byrokratizace procesu, ale je to racionální cesta k úsporám a získání dat pro odborné posouzení oprávněnosti a účinnosti této nákladné léčby. Získaná data se předávají odborným společnostem i příslušným pojišťovnám k posouzení prospěšnosti investic do této léčby. Od navrženého algoritmu založeného na vzájemné spolupráci se očekává účinná a fakty podložená výměna informací mezi pojišťovnami a klinickými pracovišti, která je ve prospěch našich nemocných. Věříme, že příklad trastuzumabu (Herceptinu) se stane modelem pro řešení dalších problémů v racionální onkologické farmakoterapii a prediktivní onkologii, které se již s nástupem dalších účinných, ale i nákladných léčiv objevují.

3. Příklady cytogenetických a molekulárních markerů v hematoonkologii

3.1. Fúzní gen BCR-ABL a specifická terapie imatinib mesylátem

První specifická chromosomová změna, pozorovaná v souvislosti s lidským nádorovým onemocněním, byl nález Filadelfského chromosomu (Ph chromosom) u nemocných s chronickou myeloidní leukémií (CML). Tento chromosom je výsledkem reciproké translokace t(9;22)(q34;q11), která vede ke vzniku derivovaného chromosomu 9q+ a malého chromosomu 22q-, označeného jako Ph[1] chromosom (14). Vznik translokace je na molekulárně genetické úrovni charakterizován vznikem fúzního BCR/ABL genu kódujícího chimerický Bcr/Abl protein s deregulovanou konstitutivní tyrosin kinázovou aktivitou. Studie ukázaly, že Bcr/Abl exprese je nezbytná (a současně dostačující) pro transformaci kmenových buněk s konečným CML fenotypem. Tento nález byl historickým mezníkem nejen pro nádorovou cytogenetiku, ale otevřel éru hledání specifických genetických změn, které se podílejí na vzniku a vývoji nádorů. Nálezy specifických chromosomových změn jsou dnes již nejen u hematologických malignit, ale i u solidních nádorů odrazem obrovského pokroku v technologiích molekulární biologie a cytogenetiky. Výsledkem intenzivního studia genetických změn u hematologických nádorů je potvrzení jejich diagnostického, prognostického a léčebného významu (15-17).
Molekulárně biologické studium Ph chromosomu přineslo nejen přesné určení příčiny vzniku CML na genové a následně na proteinové úrovni, ale tyto nálezy vytvořily podmínky pro vývoj nové, cílené molekulární terapie těchto nemocných. Zavedení preparátu imatinib mesylát známého také pod názvem STI571 a v Evropě distribuovaného pod firemním názvem Glivec do léčby CML, je založeno na poznání úlohy konstitutivní tyrozinkinázové aktivity na iniciaci procesu maligní transformace a je významným pokrokem v léčbě malignit.
Z uvedeného je zřetelná velká zodpovědnost genetiků při určování chromosomových změn. Zjištění chromosomových změn má dále význam pro stanovení léčby a prognózy nemocných a má i své ekonomické důsledky. Nemocný léčený preparátem imatinib mesylát se může v průběhu 1/2 roku dostat do kompletní cytogenetické remise a není nutné u nemocných s CML realizovat finančně nákladné hledání dárce kostní dřeně a následnou, rizikovou transplantaci krvetvorných buněk. Určení cytogenetické remise jako stupně odpovědi na léčbu je stejně důležité jako cytogenetická informace o klonálním vývoji v průběhu onemocnění, která může být přítomná i v Ph negativním buněčném klonu, a která může být příčinou vzniku rezistence na Glivec a důvodem ukončení neefektivní léčby a hledání jiné léčebné alternativy. Určení přítomnosti mutací nebo amplifikací BCR/ABL, které se vyskytují u nemocných s rezistencí CML na Glivec, se dnes stalo standardní součástí hodnocení léčby. Glivec dosahuje nejlepší léčebné výsledky u nově diagnostikovaných nemocných v chronické fázi CML (18,19). Odpověď na léčbu je hodnocena hematologicky a cytogeneticky. Cytogenetická odpověď ukazuje skutečné potlačení nádorového klonu a hodnotí se jako procento buněk nesoucí Ph chromosom. Hodnocení genetické odpovědi přineslo důležitá fakta. Nemocní s CML v chronické fázi, kteří dosáhli velké cytogenetické odpovědi na léčbu preparátem Glivec mají nízké riziko progrese v následujících 24 měsících ve srovnání s nemocnými, kteří velkou cytogenetickou odpověď nedosáhli (19). Příčiny nedosažení cytogenetické odpovědi jsou cílem řady studií a zatím nebyl stanoven jednoznačný závěr. Proto je nutné, do doby, než bude určena role přídatných chromosomových změn u nemocných léčených preparátem Glivec, cytogeneticky monitorovat maligní klony a sledovat jejich možný genetický vývoj nejméně každých 6 měsíců.

3.2. Fúze genů PML/RARα u akutní promyelocytární leukémie a léčba kyselinou trans-retinovou (ATRA)

Význam cytogenetiky hematologických malignit byl potvrzen také tím, že se cytogenetika stala součástí nové WHO klasifikace akutních myeloidních leukémií (20). Specifické chromosomové změny potvrzují klinickou diagnosu akutní leukémie a určují specifickou léčbu nemocných. Příkladem cílené a současně zatím nejúčinnější léčby akutní leukémie je léčba nemocných s akutní promyelocytární leukémií (APL) preparátem kyseliny all-trans-retinové (ATRA). Až 90% nemocných dosahuje remise a 75% přežívá bez známky onemocnění více jak 5 let. To v případech správně určených genetických změn. Onemocnění je totiž spojeno s translokací t(15;17)(q22;q21), při které dochází k fúzi genů PML/RARα (21). Velmi vzácně může u některých nemocných, s klinicky stejným obrazem APL, dojít k variantní translokaci a fúzi genu RARα s jiným partnerem. V takových případech pouze fúze s PLZF genem jako výsledek translokace t(11;17), je léčitelná ATROU (22), ostatní přestavby musí být léčeny jiným léčebným režimem. Z tohoto pohledu má určení translokace

a fúze genů jak diagnostický, tak léčebný význam. Správná volba léčby má i u těchto nemocných své ekonomické důsledky. Komplikace, provázející „zbytečně" intenzivní přeléčení, mohou být život ohrožující, mohou vést k sekundárním malignitám a na druhou stranu „podléčení" nemocného vede k relapsu choroby či nedosažení remise. V obou případech je léčba spojena s vysokými finančními výdaji. Statistická analýza významu cytogenetických změn u souboru 535 nemocných s AML, kteří byli diagnostikováni a léčeni v 5 hematologických centrech ČR (Praha, Brno, Olomouc, Hradec Králové) potvrdila, že nejpříznivější prognózu mají nemocní t(15;17) (Obrázek 3). Tento výsledek je současně odrazem správné cytogenetické a molekulárně genetické diagnostiky těchto nemocných.

Tyto dva příklady významu určování genetických změn u hematologických malignit jsou jen zlomkem z desítek již dnes známých specifických chromosomových a genových změn spojených s hematologickými malignitami. Je nutné si uvědomit, že maligní transformace je mnohakroký proces, ve kterém dochází ke kumulaci řady genetických změn a určení jakékoliv získané genetické změny, jako markeru maligního klonu, dovoluje monitorovat přítomnost tohoto nádorového klonu a dovoluje nám sledovat nádorový proces, zbytkovou chorobu a včasně volit léčbu, dojde-li k určení molekulárně genetickému relapsu, aniž byl zjištěn relaps hematologický. Včasné zahájení léčby, před plnou manifestací relapsu onemocnění, snižuje celkové finanční náklady a dává nemocným více naděje na opětovné uzdravení. Proto musí být určování genetických změn standardní součástí diagnostiky, prognostické rozvahy i hodnocení léčby u hematologických malignit.

Poděkování

Práce na tomto projektu byla realizována díky podpoře odborných společností a grantových agentur: Ministerstva školství mládeže a tělovýchovy ČR (J14/98: 151100001), Interní grantovou agenturou Ministerstva zdravotnictví ČR (7506-3, 7495-3, 7490-3) a z výtěžku Běhu Terryho Foxe.

Literatura

1. Riley RD, Burchill SA, Abrams KR, Heney D, Lambert PC, Jones DR, Sutton AJ, Young B, Wailoo AJ, Lewis IJ. A szstematic review and evaluation of the use of tumour markers in paediatric oncology: Ewing's sarcoma an neuroblastoma. Health and Technology Assessment 2003; 7, 1-159.
2. Bell R, Petticrew M, Luengo S, Sheldon TA. Screening for ovarian cancer: a systematic review. Health and Technology Assessment 1998; 2, 1-83.
3. Mihál V, Hajdúch M, Janošťáková A, Šafářová M, Nosková V, Pospíšilová D, Novák Z: Využití in vitro analýzy lékové rezistence v léčbě leukémií dětského věku. Klin Onkol 2000; 13: 39-42.
4. Talač R, Žaloudík J, Hajdúch M, Mihál V, Chumchalová J, Hanke I, Kovařík J: Hodnocení lékové rezistence in vitro a její klinické implikace. Klin Onkol 2000; 13: 2-3.
5. Hynes NE, Stern DF: The biology of erb-2/neu/HER-2 and its role in cancer. Biochem Biophys Acta Rev Cancer 1994; 1198: 165-84.
6. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al.: Human breast cancer: Correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. Science 1987; 235: 177-82.
7. Klapper LN, Kirschbaum MH ,Selas M, Yarden Y: Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. In Klein G, Woude V (eds): Advaces in Cancer Research. New York: Academic Press 2000; 25-79.
8. Barnes DM, Bartkova J, Camplejohn RS, et al.: Overexpression of the c-erbB-2 oncogene: why does it occur more frequently in ductal carcinoma in situ than in invasive mammary carcinoma and is this of prognostic significans? Eur J Cancer l992; 28: 644-8.
9. Bast RC, Radvin P, Hayes DF, et al.: 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19: 1865-78.
10. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ: Specifity of Herceptest in determining Her-2/neu status of breast cancers using the United States Food and Drug Administration-aproved scoring System. J Clin Oncol 1999; 17 (7): 1983.
11. Press MF, Bernstein L, Thomas PA: Her-2/neu gene amplification characterized by fluorescence in situ hybridization: poor prognosis in node-negative breast carcinomas. J Clin Oncol 1997; 15 (8): 2894-2904.
12. Jacobs TW, Gown AM, Yaziji H, Barnes MJ: Comparison of fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry for the evaluation of Her-2/neu in breast cancer. J Clin Oncol 1999; 17 (7): 1974-65.
13. Ellis IO, Dowsett M, Barlett J, et al.: Recommendations for HER2 testing in UK. J Clin Path 2000; 53(12): 890-892.
14. Rowley JD: Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. Nature,1973;243:290-293.
15. Grimwade, D., Walker,H., Oliver,F., at al.: The importance of diagnostic Cytogenetics on outcome in AML: Analysis of 1,612 patients into the MRC AML 10 trial.Blood,92,7,1998,2322-2333.
16. Berger,R., Bernheim,A., Ochoa-Noguera,M.E., et al.: Prognostic significance of chromosomal abnormalities in acute nonlymphocytic leukemia.A study of 343 patients. Cancer Genet Cytogenet 28, 1987, 293-297.
17. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H , et al: Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosin kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. N Engl J Med. 2001;344: 1038-1042.
18. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N.Engl J Med. 2002;346:645-652.
19. Sawyers CL, Hochhaus A,Feldman E, et al: Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. Blood,2002;99:3530-3539.
20. Harris,L.N., Jaffe,E.S., Diebold,J., et al.: The World Health Organization Classification of Neoplastic Diseases of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Ann.Oncol.,10,1999,s.1419-1432.
21. Grimwade,D., Gorman,P., Duprez,E., et al.: Characterization of cryptic rearrangements and variant translocations in acute promyelocytic leukemia.Blood,90,1997,4876-4885.
22. Warrell RJ, Richon V, et al: Thearapeutic targeting of transcription in acute promyelocytic leukemia by use of an inhibitor of histone deacetelase. J Natl Cancer Inst. 1998;90: 1621-1625.

PARAMETRICKÝ ZÁZNAM DIAGNOSTIKY A LÉČBY ONKOLOGICKÉHO PACIENTA SE SOLIDNÍM NÁDOREM – POTŘEBA A SOUČASNÉ MOŽNOSTI

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF CANCER DISEASE IN PARAMETRIC DATA RECORDS – CURRENT SITUATION AND NEEDS

KISS I.[1], SKŘIČKOVÁ J.[2], TOMÁŠEK J.[1], VYZULA R.[3], ŽALOUDÍK J.[3], VORLÍČEK J.[4], SEDLÁČKOVÁ Š.[5]

[1] ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN BRNO
[2] KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY FN BRNO
[3] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO
[4] INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO
[5] ÚSTAVNÍ LÉKÁRNA FN BRNO

Souhrn: Analýza onkologických dat z jednotlivých pracovišť provádějících léčbu je jedním z nejobjektivnějších parametrů pro sledování kvality poskytované péče. Tyto informace mohou být dále využity při tvorbě sítě specializovaných pracovišť. Pro kvalitní analýzu je potřeba definovaná data sbírat a zaznamenávat v čase. Možnosti získávání těchto dat přímo z nemocničních informačních systémů jsou omezené. Srovnání výsledků například v regionálním či celostátním měřítku může být zohledněno v akreditačním procesu jednotlivých pracovišť. Vyhodnocování výsledků analýzy je možné ve vztahu k existujícím diagnosticko-terapeutickým standardům.

Klíčová slova: onkologická data, kvalita onkologické léčby, nemocniční informační systém, diagnostické a léčebné protokoly

Summary: Analysis of oncological data coming from each department engaged in the treatment of malignancies should be considered the most reliable parameter concerning the care quality monitoring. This information could be made use of in designing a network of specialised departments covering the whole oncological care. A continual time ordered collecting the defined data would be necessary to ensure the comprehensible analysis. The possibility of acquiring the data directly from the hospital informational system is rather limited. However, a comparison of the results within a region or even within the whole republic may significantly influence the accreditation process of particular departments. The evaluation can be related to standing diagnostical and therapeutical standards.

Key words: oncological data, quality of oncological treatment, hospital information system, diagnostic and therapeutic standards

Informace o spektru jednotlivých onkologických diagnóz jsou důležité pro management zdravotní péče na několika úrovních. Počínaje ministerstvem zdravotnictví, přes krajské orgány zdravotní péče, vedení nemocnice až k vedoucímu pracovníkovi onkologického oddělení. Rozsah dat, respektive podrobnost informací se bude lišit na jednotlivých úrovních využití. Informace pro národní onkologický registr a ministerstvo zdravotnictví bude jednodušší ve srovnání s informacemi, které jsou analyzovány na úrovni jednotlivého onkologického oddělení. Pro strategická rozhodnutí celostátního významu je nutné znát incidenci nádorového onemocnění, distribuci ve věkových skupinách jednotlivých onkologických diagnóz. Tyto data by měla být dále upřesněna dělením do jednotlivých onkologických stádií. Vzhledem k tomu, že je zásadní rozdíl v nákladech na léčbu a prognóze pacientů s časným klinickým stádiem onemocnění ve srovnání s pokročilými stadii onemocnění, je tato informace nezbytnou součástí komplexní informace o jednotlivých diagnosách. Tyto informace by měly být zohledněny při tvorbě sítě a vybavování specializovaných a superspecializovaných onkologických pracovišť. Výstupy by měly být informace o úspěšnosti léčby (medián přežití) pacientů s danou onkologickou diagnosou, určitého klinického stadia v jednotlivých zdravotnických zařízeních. Tyto údaje lze poté srovnávat s celostátním průměrem. To by pak mohl být nástroj kontroly kvality onkologické léčby. Jednak by tyto možnosti srovnání měl mít vedoucí pracovník daného onkologického pracoviště (vnitřní kontrola, podklady pro tvorbu strategických operací nemocnic), další odborníci (výbor onkologické společnosti a pracovníci ministerstva zdravotnictví-vnější kontrola), ale v neposlední řadě by měli mít tyto informace dostupné ve vhodné formě i pacienti.

Jaké jsou současné možnosti získávání informací a onkologických dat?

Na většině onkologických pracovišť je dnes podrobná dokumentace o onkologickém pacientovi vedena v elektronické podobě. Nicméně ne všechny používané informační systémy umožňují další zpracování těchto dat a eventuálně i přenos dat ať již do databáze či do národního onkologického registru. Pro většinu onkologických pracovišť, která takovouto kompletní databázi chtějí mít, vyplývá nutnost vytvoření paralelní, podrobné databáze onkologických onemocnění. Problémem však je naplnění této databáze konkrétními daty. Řešení je možné dvěma způsoby. První způsob znamená přepisování vybraných informací z nemocničního informačního systému s tím, že lze očekávat rozdíl v kvalitě při pořizování dat ošetřujícím lékařem ve srovnání s administrativním pracovníkem. Tento způsob je časově i ekonomicky náročný. Druhý způsob - přímým přenosem informací do databáze za předpokladu propojenosti a kompatibility obou systémů. Zde jsme odkázáni na nutnou spolupráci tvůrců a správců obou systémů. Z praktického hlediska mohou být oba systémy propojeny jednak identifikací pacienta, číselnou diagnosou včetně klinického stadia, typem použité léčby a jejím efektem. Problém této varianty je, že předpokládá nemocniční informační systém v takové podobě, která umožňuje zpracování primárně vložených informací (toto nemůže splňovat textový editor).

Potřeba databáze pro vedoucího pracovníka onkologického oddělení.

Podrobná databáze a analýza jednotlivých onkologických onemocněních léčených v nemocnici či na onkologickém oddělení poskytuje informace pro vedoucího pracovníka oddělení z několika hledisek.

Jsou to manažerské informace - jedná se o podklady pro tvorbu strategie oddělení a v celonemocničním a regionálním kontextu - strategie nemocniční. Zvláště ve srovnání s jinými subjekty, kteří poskytují léčbu onkologických onemocnění ve stejném regionu, nabývají tyto informace na váze při rozhodovaní o investicích do personálního a přístrojového vybavení oddělení a do rozvoje komplementu.
Dále analýza onkologických dat a porovnání s dostupnými publikovanými údaji umožňuje vnitřní kontrolu kvality prováděné léčby. Informace o efektivitě terapie (počet a doba trvání kompletní či parciální léčebné odpovědi, stabilizace či progrese onemocnění, medián přežití pacientů, doba do progrese či relapsu onemocnění) jsou ve vztahu k dané diagnose a klinickému stadiu objektivními parametry pro hodnocení průběhu léčby a při srovnání s publikovanými údaji také objektivními ukazateli kvality onkologické léčby. Dalším upřesněním charakteristiky onemocnění, např. zohledněním dalších charakteristik onemocnění (např. přítomnost hormonální receptorů u karcinomu prsu, začlení molekulárních charakteristik – stupeň exprese HER-2 receptorů), získávají informace ještě více objektivnější charakter. Kromě všech výše uvedených charakteristik onkologického onemocnění (diagnosa, klinické stadium, přítomnost specifických prediktivních faktorů pro určitou diagnosu) je nutné zaznamenávat také vedlejší nežádoucí účinky léčby (druh a stupeň).
Současně je potřeba se zmínit, že tyto upřesňující charakteristiky onemocnění nejsou pouze pro potřeby analýzy (vnitřní kontroly), ale stejně tak či ještě důležitější pro stanovení individuálního léčebného plánu pacienta.
Kdo nemá data a jejich analýzu, nemá vnitřní možnost kontroly kvality léčby a nemůže kvalitu své léčby doložit ani navenek (vnější kontrola). Teoreticky může docházet až k extrémnímu výkladu kvality onkologické léčby v praxi z různých hledisek. Z pohledu zdravotní pojišťovny nejúspornější onkologická léčba je ta nejlepší léčba. Z medicínského hlediska to však nemusí ještě znamenat nejkvalitnější dostupnou onkologickou léčbu (léčba která může mít zásadní vliv na prodloužení přežití či až vyléčení pacienta). Dalším z kontrolních mechanismů dobré kvality onkologické léčby je poptávka po službách, spokojenost s onkologickou léčbou u daného onkologa respektive na konkrétním onkologickém oddělení. Stále častěji je řada pacientů ochotna cestovat za onkologickou léčbou i mimo region. Tito pacienti jsou odkázáni při rozhodování o výběru pracoviště, kde se bude léčit, na informace a doporučení svých ošetřujících lékařů a svých známých. Určitě ovlivňuje rozhodovací proces pacienta i přínos informací ze sdělovacích prostředků (rozhlas, televize) a přitom uváděné informace nemusí být zrovna nejobjektivnější. Pro veřejnost dostupná, objektivní informace o kvalitě léčby konkrétních onemocnění by byla jistě i pro pacienta z tohoto hlediska přínosem.

Standardizace diagnostických a léčebných postupů

Diagnostický standard je definován jako souhrn diagnostických vyšetření na jejichž základě je stanoveno klinické stadium a postaven léčebný postup u konkrétního pacienta při daném onkologickém onemocnění. Tento standard je konkrétní pro jednotlivé onkologické diagnosy. Veškerá vyšetření by měla být provedena před zahájením léčby onkologického onemocnění s vyjímkou řešení akutního, život ohrožujícího stavu. Ve většině případů tomu nic nebrání. Zvláště v případě solidních nádorů může být kompletní diagnostika provedena do týdne až 10 dní od prvního kontaktu s onkologem, a to již včetně histologického vyšetření například bioptovaného materiálu. Určitou limitací může být časová dostupnost některých zobrazovacích metod, jako například CT vyšetření. Časné termíny vyšetření je možné zajistit pouze organizačním opatřením, tak jak je tomu ve FN Brno a dalších centrech. Vstupní vyšetření onkologických pacientů před stanovením léčebného plánu je vždy považováno za subakutní či akutní. V případě hematologických malignit je v některých případech nutnost ještě rychlejší diagnostiky vzhledem k rychlé dynamice onemocnění, například u akutních leukémií. Důvody jsou opět medicínské (optimální léčebný plán předpokládá optimální léčebný výsledek). Důvody mohou být také ekonomické (neadekvátní onkologická léčba, stav positivní versus negativní přítomnost nádorových markerů - význam pro jejich další sledování).
Standardní léčebný postup je definován jako doporučený léčebný postup odpovídající danému onemocnění a klinickému stadiu. Zohledňuje však i celkový stav pacienta a další biologické charakteristiky onemocnění (prediktivní faktory). Tyto standardizované léčebné postupy jsou vytvořeny na základě výsledků velkých klinických studií. Jsou voleny varianty s největší efektivitou pro dané onemocnění a klinické stadium. Doporučené léčebné standardní postupy-protokoly by měly být vytvořeny na každém onkologickém pracovišti a měly by vycházet z doporučení odborné onkologické společnosti a mezinárodních doporučení[1]. Tato doporučení jsou zpravidla minimálně jedenkrát ročně aktualizovaná. Česká onkologická společnost formulovala standardy naposledy 1. července 2003 v publikaci „ Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění“. Tento dokument navazuje na onkologické standardy, dostupné v elektronické podobě na www.linkos.cz, či www.mediquali.cz. Mezinárodní doporučení ESMO (European Society of Medical Oncology) publikuje průběžně standardy k jednotlivým onkologickým diagnózám v časopise „Annals of Oncology“ jako „Minimum Clinical Recomendation“. Dalším zdrojem mezinárodních doporučení jsou léčebná doporučení NCCN (National Cancer Comprehensive Network guidelines). Aktualizace probíhá opět 1x ročně a je vydána a distribuována na CD nosičích. V průběhu roku je možné nejaktuálnější změny zaznamenat na internetových stránkách (http//www.nccn.org). Doporučené postupy mají různou úroveň specifikace v závislosti na konsensu předních odborníků zabývajících se danou problematikou. Doporučení je prezentováno v řadě případů alternativně, např. v případě systémové chemoterapie metastatického, inoperabilního kolorektálního karcinomu je doporučená chemoterapie na bázi 5Fluorouracilu v modulaci leukovorinem (FUFA). V praxi to znamená několik možných schémat aplikace s různou efektivitou (FUFA i.v. bolus, FUFA kontinuální infúze dle DeGramonta, apod.), agresivitou léčby (nežádoucí účinky) ale také cenou léčby. Součástí doporučení je také průběžné sledování efektivity chemoterapie a další postup v případě selhání chemoterapie 1. a 2. linie.
Pro sledování efektivity chemoterapie se používá kontrolní vyšetření nádorových markerů (pakliže vstupní byly zvýšeny), měření a sledování velikosti a počtu ložiskových lézí, apod. Tolerance a toxicita chemoterapie je monitorována kontinuálně, po celou dobu léčebného procesu. Sledujeme jednak typ a maximální stupeň dané toxicity. Důvodem je nutné zohlednění při zvažování modifikace další chemoterapie (redukce dávky, odložení termínu dalšího cyklu chemoterapie, změna cytostatika při alergické reakci, apod.). Efekt chemoterapie je také sledován kontinuálně. Jednak orientačně před každým cyklem chemoterapie, zvláště pokud jsou periferně dostupné měřitelné léze (velikost periferní uzliny, hepatomegalie, apod.). Objektivní hodnocení efektu léčby, zvláště vyžadující použití radiologických metod či biochemických (dynamika nádorových markerů) se v jednotlivých léčebných plánech liší, nicméně obecně lze říci, že odpovídá intervalu mezi 2-3 měsíci léčby. Sledování efektu léčby má v klinické praxi několikerý význam. Pouze v efektivní chemoterapii má cenu pokračovat. Pokud při dané léčbě dochází ke zhoršování onemocnění je nutná změna postupu, protože by vlivem nežádoucích účinků chemoterapie docházelo k poškození pacienta. Při ceně současné cytostatické léčby by pokračování v neefektivní chemoterapii bylo také mrháním ekonomickými prostředky. Dále si je nutné uvědomit, že léčebný proces se může zásadně měnit v čase. Například původně

inoperabilní stadium nádoru tlustého střeva se vlivem chemoterapie a kombinací s dalšími léčebnými modalitami (např. radioterapie, termoablace, chemoembolisace, apod) stane operabilním, tj. původně paliativní záměr léčby se mění na neoadjuvantní s následnou radikální resekcí nádoru. Tyto změny musí být monitorovány a průběžně vyhodnocovány a to z důvodů zásadního významu pro další vývoj pacienta (prodloužení přežití, dlouhodobá kompletní remise).
Stejně jako je důležité monitorování efektivity léčby je důležité monitorování akutní i chronické toxicity léčby. Odchylka od předpokládané toxicity, ať již se jedná o stupeň či druh toxicity, může znamenat individuální zvýšenou vnímavost jedince k dané léčbě. V případě zvýšené toxicity léčby u skupiny pacientů to může být signál systémové chyby (špatné ředění cytostatika, nedostatečná úroveň internistické péče).

Stanovení individuálního léčebného postupu na základě léčebného standardu

Konkrétní, individuální léčebný plán pacienta je sestavován ošetřujícím onkologem pacienta v duchu doporučených standardů pro danou diagnosu, se zohledněním celkového stavu a přání pacienta. Je nutné si uvědomit také určitou odlišnost reálných cílu v případech jednotlivých onemocnění a jejich stádií. Například germinální nádory varlat mají v současné době vysokou pravděpodobnost trvalého vyléčení i v případě klinického stadia IV. (tj. s metastázami do orgánů). Efektivita cytostatické léčby je pro tato klinická stadia 60-80%, pro časná klinická stadia 90-100%. V případě tohoto onemocnění je tedy nutné vždy zahajovat s kurativním záměrem a tomu odpovídá i agresivnější způsob léčby. Na druhé straně klinické stadium IV karcinomu prsu je onemocnění v současné době nevyléčitelné a měl by tomu odpovídat i paliativní záměr léčby (méně agresivní, důraz na kvalitu života).
Přínosem pro pacienta je multidisciplinární onkologická indikační komise. Zvláště přínosné je doporučení v nejednoznačných případech (například. vhodnost resekce jaterních a plicních metastáz, apod.). Konzultace těchto komisí, pracujících ve většině onkologických center, je dostupná všem onkologům.
Ve většině případů v onkologické praxi se pacient sám rozhoduje, zda léčbu podstoupí. K jeho rozhodnutí je potřeba mu poskytnou reálné cíle, možnosti jednotlivých způsobů léčby a současně poskytnout informace o vedlejších nežádoucích účincích léčby. Stejně tak je třeba zohlednit přání pacienta na ambulantní či hospitalizační způsob léčby, i když obecně je kladen důraz na ambulantní léčbu.

Příklad stanovování strategie léčby u pacientky karcinomem ovaria

Pacientka vyšetřena pro dyspeptické potíže, sonograficky a CT diagnostikován karcinom ovaria s metastázami do jater, **klinické stadium IV** (inoperabilní onemocnění). Jiné vzdálené metastáza nebyly prokázány, dále positivita nádorového markerů Ca 125. Histologicky prokázán epiteliální karcinom ovaria . Vzhledem k **celkovému stavu** pacientky (WHO 0, či Karnovsky index 100%[2]) a **histologii** indikovaná chemoterapie dle standardu léčby s použitím platinových derivátů v kombinaci s taxany (karboplatina+paklitaxel či cisplatina+paplitaxel). Vzhledem k hraniční elevaci sérového kreatininu a snížené clearanci zvolen režim s karboplatinou, umožňující lepší dávkování při zohlednění snížené **funkce ledvin**). Pacientka informována o prognoze onemocnění a nežádoucích účincích

Tabulka datových ukazatelů pro onkologii solidních nádorů dospělých.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY	Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem
Minimální diagnostický set parametrů *	
Rozsah primárního nádoru (T,N)	Pro každý orgán a jeho nádorové postižení budou používána různá kombinace diagnostických metod. (sono, CT, endoskopické metody, scinti, RTG včetně MG. Výsledek je důležitý k posouzení lokální operability.
Vyloučení **vzdálených metastáz** (M)	Při lokálně operabilním nálezu vyloučení vzdálených metastáz k posouzení operability primárního nádoru, stejně tak posouzení radikální resekce vzdálené metastázy (metastazektomie). Většinou společné metody : sono či CT jater, RTG či CT plic, scinti skeletu, PET.
Vstupní hodnota nádorového **markeru**. Příklad: Stanovení **receptorů** u nádorů prsu (ER/PG/exprese HER-2)	Ke sledování dynamiky. Pro jednotlivé diagnosy různé kombinace markerů. Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby
Histologie či cytologie	Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby
Informovaný **souhlas pacienta** s léčbou	Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby
Celkový **stav pacienta**	Zásadní informace pro zahájení a výběr léčby. Hodnoceno dle WHO kriterií či K.I., dále základní hematologické, biochemické a klinické vyšetření – zhodnocení funkce klíčových orgánů (srdce, krvetvorba, játra, ledviny)
Zásadní indikátory vývoje pacienta, identifikace rizika během vývoje pacienta*	
Dynamika měřitelných lézí – radiologické metody sledování (sono , RTG, CT)	Efekt chemoterapie – terapeutická odpověd
Dynamika nádorových markerů (biochemické metody)	Efekt chemoterapie – terapeutická odpověd
Celkové **stav pacienta** (WHO, hmotnost)	Efekt chemoterapie a tolerance léčby
Nežádoucí účinky terapie (hematologické a biochemické metody)	Toxicita léčby
Běžně dostupné ukazatele správnosti a kvality léčby	
Léčba dle standardu.	Standard odpovídající minimálně diagnostickému setu.
Nadstandardní ukazatele volby léčebné strategie	
Prediktory chemoresistence a chemosenzitivity	Na buněčných kulturách např. MTT Ve vztahu k cytostatikům TS, DPD (5Fu), TOPOII (DOX)
Stupeň differenciace nádorových buněk - grading	Zohlednění adekvátní agresivity léčby
Prediktory toxicity chemoterapie	Ve vztahu k cytostatikům TS, DPD (5Fu)

chemoterapie a **s léčbou souhlasí**. Po I. cyklu chemoterapie došlo k výraznému poklesu leukocytů (**hematologická toxicita grade IV** s komplikací febrilní neutropenie). Následně pro další cyklus chemoterapie bylo nutné dávku redukovat o 25% a po redukci již další cykly chemoterapie s dobrou tolerancí a minimální hematologickou toxicitou. Dle přešetření po 3. cyklu chemoterapie **efekt hodnocen jako parciální remise**, regrese markerů o 70%, vymizení ložisek v játrech (chemosenzitivní onemocnění). Následně doplněn **radikální operační výkon** (hysterektomie, adnexektomie, omentektomie, lymfadektomie) a bylo pokračováno dalšími 3 cykly chemoterapie. Dle přešetření po 6. cyklu chemoterapie dosaženo **kompletní remise** a pacientka dále jen dispenzarizovaná (sledování markerů, sonografické sledování, gynekologické vyšetření). Pacientka dispenzarizovaná 2 roky, poté elevace markerů a dle CT prokázaná recidiva v retroperitoneálních uzlinách (**relaps onemocnění po 2 letech**), následně znovu zahájena chemoterapie platinovými deriváty ve stejném složení jako byla primární léčba. Dle přešetření v průběhu chemoterapie další progrese onemocnění a tudíž doporučena změna chemoterapie na vysoce paliativní chemoterapii topotekanem, nicméně **pacientka chemoterapii již odmítá** a pokračuje pouze v symptomatické terapii (analgetika).

Klíčové momenty parametrického zadávání dat v případové studii:

1. klinické stadium (IV, inoperabilní),
2. histologie (epiteliální karcinom ovaria-pokud by byla odlišná histologie např. embryonální karcinom byla by doporučovaná jiná chemoterapie, například BEP (bleomycin, etoposid, cisplatina).
3. souhlas pacientky se zahájením léčby a následně v relapsu ukončení paliativní chemoterapie
4. celkový stav pacientky a následně tolerance chemoterapie
5. efektivita chemoterapie (parciální remise...radikální operační výkon..kompletní remise)
6. relaps onemocnění (po 2 letech dispenzarizace – platina senzitivní), proto upřednostněna opět kombinovaná chemoterapie na bázi platiny. Pokud by se jednalo o relaps onemocnění do 6 měsíců – platina resistentní a byla by indikovaná pouze vysoce paliativní monochemoterapie, například topotekanem, gemcitabinem, etoposidem, apod.

Závěr

V onkologii solidních nádorů existují definované diagnosticko-terapeutické standardy. V podobě mezinárodních doporučení ESMO, NCCN, apod. jsou zpracovávány v relativně obecnější formě doporučení a odpovídají stupni konsensu předních mezinárodních odborníků zabývajících se léčbou daného onemocnění. Léčebná doporučení vydává také Česká onkologická společnost jednak v elektronické podobě na svých internetových stránkách, jednak v podobě publikace . Na rozdíl od mezinárodních doporučení nejsou tak obsáhlá, nezahrnují zdůvodnění doporučení a ani kategorizaci doporučení. Na druhé straně formulují v řadě případů podrobněji složení jednotlivých terapeutických postupů až do podoby konkrétního cytostatického režimu, včetně uvedení dávek jednotlivých cytostatik a termínu opakování léčebných cyklů. Uvádí celé spektrum cytostatik a cytostatických schémat, odpovídajících kategorizaci jednotlivých léčiv. Obsahuje i takové informace, kde je aplikace určité léčby vázána pouze na specializované centrum. Dodržování těchto postupů by mělo být závazné, nedodržení by mělo být v dokumentaci jednoznačně zdůvodněno . Doporučené postupy by měly sloužit také jako podklady znaleckých komisí při šetření žalob na špatně zvolenou léčbu.

Dále je nutné zdůraznit, že léčba, respektive její efekt - reálné cíle se mění v čase, což vyžaduje monitoring a vyhodnocování léčebné odpovědi ve vztahu (efektivní versus neefektivní, paliativní versus kurativní, tolerance dobrá versus špatná).

Literatura

1. Adam Z., Vorlíček J: Léčebná doporučení pro diagnostiku a léčbu –guidlines for diagnosis and therapy. V: Obecná onkologie a podpůrná léčba: Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J., 249-257, Grada, 2003
2. Adam Z., Vorlíček J., Sláma O., Král Z., Křivanová A., Pour L., Svobodník A., Šlampa P.: Obecné principy léčby nádorové nemoci. V: : Obecná onkologie a podpůrná léčba: Adam Z., Vorlíček J., Koptíková J., 225-249, Grada, 2003

VYUŽITÍ DATOVÝCH ZÁZNAMŮ ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ K HODNOCENÍ LÉČEBNÉ EFEKTIVNOSTI A EKONOMICKÉ NÁROČNOSTI ZDRAVOTNÍ PÉČE

SUITABILITY OF CLINICAL DATA FOR THE EFECTIVENESS AND COST-BENEFIT ANALYSES IN ONCOLOGY

VYZULA R., NOVÁK J., KOUKALOVÁ H., ANDRES P.

MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO

Souhrn: Zdravotní péče si stále více vyžaduje přesnější informace o léčebné efektivnosti a zároveň ekonomické náročnosti. Farmakoekonomické parametry bude vyžadovat systém organizace zdravotní péče a jejího proplácení. Dá se předpokládat, že ekonomická náročnost stávající a hlavně předpokládané zdravotní péče se bez nich neobejdou. S tím souvisí zavádění a kontrola léčebných standardů, ale hlavně využití dat informačních systémů nemocnic nebo jiných zdravotnických zařízení ke zjištění ekonomické náročnosti léčby jednotlivých onemocnění. Masarykův onkologický ústav vytvořil modelový systém k výpočtu ekonomické náročnosti diagnostiky a léčby některých stěžejních onkologických diagnóz, který převádí do reálné praxe, aby flexibilně umožňoval rychlou orientaci v nákladech na léčbu i u jednotlivých stádií onkologického onemocnění.

Klíčová slova: zdravotní péče, onkologie, léčebná efektivita, ekonomická náročnost, farmakoekonomický model

Summary: Health care requires more exact information about health effectivity and economic expenses. Farmacoeconomic parameters will require system of health care organization and it's financing. It is been estimated that economic higher spending of current but mostly therapy in the near future will not be possible without such analysis. This system is connected with controlling of therapeutical guidelines, and more with using hospital and other information system for analyzing their data to find out economical expenses of separate diagnosis. Masaryk Memorial Cancer Institute made a model system how to analyze economical spending for some pivotal oncological diagnosis, which is going to use also with real data to be flexible used, and enable quick orientation in expenses, even for separate stage of the disease.

Key words: Health care, oncology, therapeutic effectiveness, economic expenses, farmacoeconomic model

Onkologická problematika je tak stará, jak je staré samotné lidstvo. Přesto zaznamenáváme moderní přístup v léčbě až v průběhu 20. století a mohutný rozmach cílené léčby až vlastně ke konci 2. tisíciletí a na prahu tisíciletí třetího. Léčebné postupy byly historicky většinou chaotické, stejně jako je onemocnění samo. Kdo nějak pomohl, byl dobrý. Více nebylo třeba. Znalosti o rakovině se postupně a velmi těžko získávaly a získávají a onemocnění jsou nadále zakryta mlhovinou i přes veškeré nové objevy. Entusiasmus z devadesátých let v brzké potvrzení teoretických poznatků, vyúsťující konečně k dořešení problému „rakovina" byl předčasný. Žel domníváme se, že i do krátké budoucnosti, 10-20 let, se nedá očekávat převratný objev konečného a jediného řešení dané problematiky. Není to ani chyba v našich, lidských schopnostech, spíše je třeba delšího času a získání dostatku znalostí z širšího okruhu přírodních věd - kombinovaných znalostí z mikro i makrosvěta, které mohou odhalit až snad další, ne současné, technologie. Řešení možná bude jednoduché a všechny překvapí, stejně jako se zjistila jednoduchá etiologie naprosto devastující tuberkulózy.

Můžeme tedy nějak zasáhnout do dalšího průběhu incidencí a mortality nebo jsme jen odkázáni na dosud neznámé technologie a vyčkávat? Určitě můžeme! Mortalita se u karcinomu prsu snižuje, díky rozsáhlé kampani skryté nebo účelné mamografie. Incidence karcinomu žaludku se dokonce snižuje bez zdánlivého doteku vědy, i když zmrazené potraviny zřejmě rovněž udělaly své. Virová etiologie se prokazuje u dalších a dalších maligních zhoubných onemocnění, což by mohlo eventuálně vést k terapeutickým zásahům. Pokud tedy pomineme náhodná opatření, která vedou k redukci výskytu rakovinných onemocnění, pak by bylo vhodné se zamyslet nad dalšími.

V popředí zájmu onkologů, plátců zdravotní péče i politiků by měla být především prevence a časná diagnostika. Společně s důkladnou a cílenou edukací obyvatelstva povede bezesporu k další redukci incidence i mortality. Zjistí se časnější stádia, snadněji a ekonomicky racionálněji řešitelná. Lidé budou spokojenější a více z nich bude moci říci: „ano prodělal jsem rakovinu, ale jsem vyléčen".

Pravidla a mantinely lékařského povolání jsou v podstatě zakotveny v Hippokratově přísaze. V podstatě se dá říci, že je v ní navržena všeobecná náplň práce lékaře. S tím souvisí i dlouhodobé vnímání lékařské péče širokou populací. Periodicky se v historii lékařství objevují fáze ocenění i podceňování, uznání a přehlížení lékařské profese. Lékaři jsou tak jednou stavěni do pozice společenského privilegia, i přehnaně, a jindy zase do pozice sloužícího. Posledně jmenované máme všichni v živé představě a určitého zdravého, rozumného společenského uznání se u nás stále nedostává. Společenskou pozici si lékaři ani sami nedokážou zatím vybojovat. Jejich snahy jsou brány spíše anekdotálně, než vážně – viz stávkové pohotovosti. Existují tedy možnosti, jak vylepšit situaci v onkologii a zároveň zlepšit společenskou pozici lékařů, tak, aby je společnost řádně ocenila? Možností by byla jistě celá řada a jedna z nich by dokonce přispěla k dalšímu, hlubšímu vzdělávání i samotného obyvatelstva, nejen zdravotnické veřejnosti – umění analyzovat medicínská data.

Pro množství pacientů, jejich různorodost, náročnost při rozhodování, myšlenkové procesy opravdu lékaře energeticky vyčerpávají, se stalo, že lékaři často neznají výsledky svých léčebných postupů u statisticky významné skupiny pacientů. Určitě se mnozí ohradí, protože existuje řada klinických studií, které podobné výsledky sledují, ale jak jsme na tom v reálné skutečnosti, každý u své skupiny pacientů, to je již horší. Nejsou ovšem k dispozici dostatečné nástroje na ukládání dat a jejich zpracování. Není ani dostatek času a chuti a nakonec

to ani nikdo nevyžaduje. Plátce zdravotní péče? Obyvatelé? Politici? Navíc by si lékařská veřejnost měla uvědomit, že krátká hodnocení malých souborů nemá faktický dopad. Je možný i názor v kruzích odborné veřejnosti, že podobná hodnocení léčebných postupů vlastně ani nemají význam. Jednotlivé případy jsou ovšem neporovnatelné. Práce s pacienty není výroba rohlíků. Biologický materiál je velmi různorodý. Pacienti přicházejí v různých stádiích onemocnění a navíc ještě v různém biologickém stavu v rámci těchto stádií, takže jejich péče si vyžaduje vždy různé postupy. Tím pádem je ovšem zdravotní péče v jednotlivých případech i rozdílně nákladná. To je velmi dobře známo i z velmi pečlivě sledovaných klinických studií, i když je v nich určitá jistota, že bylo použito velmi podobných léčebných postupů. Z nich pramení aspoň přibližně stejná finanční nákladnost.

Dotkli jsme se tedy dvou základních vhodných principů, které stojí za monitorování. Jednak *výsledky našich léčebných snah* a jednak jejich *finanční nákladnost*. Obojí je vhodné vědět pro každého lékaře ať pracuje ve státním nebo soukromém sektoru. Je patrno, že systém hrazení péče dle DRG se k nám dříve nebo později dostane a zavede. Každý lékař bude moci mnohem lépe argumentovat, pokud bude znát svoje vlastní náklady, nehledě na to, že každý plátce zdravotní péče mu je bude sám sledovat. Výsledky léčebné péče se však rovněž budou sledovat a to nejen plátci, ale postupně i uvědomělým obyvatelstvem, které si samo bude dle toho rozhodovat, kde se vlastně nechá léčit. Existuje tedy řada důvodů, proč sledovat určité zajímavé parametry. Jsou vhodné a v blízké budoucnosti i nutné nejen pro samotné lékaře.

Pokud přijmeme myšlenku vhodného sledování výsledků léčebné péče a její nákladnosti, pak se stejně většina z nás děsí časové náročnosti vkládání dat do analytického systému. Pomoc v tomto směru od osoby, která není přímo zainteresovaná je problematická. Jednak finančně dále nákladná a jednak zatížená velkou chybovostí. Podobná činnost je prováděna většinou nezdravotníky a nelze tedy očekávat pochopení pro nutnost jedněch informací a zbytečnost jiných. Zaškolení by bylo časově náročné a většinou stejně nedostatečné. Naskýtá se ovšem otázka, je vůbec nutné, aby další osoba zasahovala do doplňování informací ve zdravotnické dokumentaci, když samotní zdravotníci chrlí většinu nutných informací sami. Tyto jsou uskladněny v dobrých nebo méně dobrých informačních systémech a většinou si jich jen málokdo všimne, kromě vlastního lékaře. Je ovšem pravdou, že i samotní zdravotníci se jen málokdy vracejí k získaným informacím starším než poslední získané. Naprostá většina informací tak zůstává navždy zapomenuta v informačním systému a nikdo o ně nejeví zájem. Bylo by však poměrně elegantní tato data automaticky stahovat a zpracovávat, tak jak si každý nadefinuje. Což nemusí být nijak zvlášť sofistikované, nýbrž jen nadefinovat sestavy hlavních léčebných a nákladových parametrů.

Ideálem by bylo, kdyby každý ze zdravotníků, a to se týká i sesterské části, měl k dispozici okamžitou představu o svých pacientech, jejich léčebném procesu, jejich postavení v procesu uzdravování nebo naopak, a kdyby každý tuhle informaci mohl okamžitě, aktuálně spojit s finančními náklady. To vše, jak pro jednotlivého pacienta, tak pro svoji předem nadefinovanou skupinu, nebo všechny pacienty. Tyto informace by se pak ve velkém mohly zpracovávat pro větší soubory, jako jsou jednotlivé diagnózy v jednotlivých nemocnicích nebo regionech či státech. DRG systém může odhalit jen jednu složku těchto informací a totiž nákladovou, ale už ztěžka ve spojitosti s léčebnými výsledky. Systém je tedy vhodný pro plátce, ale otázkou je, zda bude vhodný i pro pacienty.

Metodami analýzy léčebné úspěšnosti se nyní nebudeme dále zabývat. Jsou běžně známé a jen je vhodné si je automaticky osvojit. Soustřeďme se nyní na nákladovou stránku. Zohledňování ekonomických aspektů zdravotní péče je jednou ze zásadních cest k racionálnějšímu rozhodování o terapii i o využívání zdrojů v rámci realizace zdravotní péče. Ekonomickým hodnocením se (s určitým zjednodušením) rozumí poměřování nákladů a výsledků, které současně slouží k výběru mezi možnými variantami Mezi hlavní úkoly ekonomických metod náleží identifikace, vyjádření, změření/ocenění a následné porovnání relevantních variant, což vytváří objektivizovaný podklad pro samotné rozhodování. Podle charakteristiky hodnocených výstupů existují čtyři základní typy ekonomických analýz -analýza nákladů, analýza nákladové účinnosti, analýza nákladů a užitečnosti, analýza nákladů a prospěchu.

Uvedené analýzy je možné provádět jednak na modelových situacích nebo na reálných datech. Úkolem modelů obecně je schopnost reagovat na určité nastavení vstupních parametrů, jinými slovy odpovědět na otázku „co se stane, když -“. Proto se využívají tam, kde je potřeba nějakým způsobem „předběhnout čas“ - testovat různé hypotézy při nedostatku odpovídajících dat nebo jejich velké variabilitě, rozšířit vypovídací hodnotu studií atd.

Pro obor klinické onkologie byl v rámci Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) vytvořen model, zachycující jednotlivé fáze zdravotní péče u několika nejvýznamnějších diagnóz – zhoubných nádorů plic, tlustého střeva, rekta, prostaty, ženského prsu, děložního čípku a maligního melanomu (primární onemocnění).

Model byl zpracován s využitím fold-back analýzy; hodnota jednotlivých uzlů U je dána vztahem:

$$U = \sum_{i=1}^{n} P_i \times C_i$$

kde P_i = pravděpodobnost ramene (volby) „i“
C_i = cena ramene (volby) „i“

Uzly, představující jednotlivé fáze, segmenty a podsegmenty zdravotní péče, jsou seřazeny do hierarchických úrovní, které jsou pro každou diagnózu a její konkrétní stádium rozpracovány až na úroveň odpovídající seznamu výkonů hrazených zdravotní pojišťovnou. Hodnota bodu byla v modelu nastavena na 1,- Kč. Pravděpodobnosti byly přiřazeny na základě dostupných epidemiologických údajů nebo (tam, kde potřebné údaje k dispozici nebyly) na základě kvalifikovaného odhadu.

Konkrétním výstupem je software, který uživateli nabízí následující volby, tj. úrovně sledování nákladů:

- DIAGNÓZA
- STÁDIUM
- FÁZE PÉČE (Diagnostika – Terapie – Dispenzarizace)
- SEGMENTY JEDNOTLIVÝCH FÁZÍ (např. pro fázi terapie to jsou: Chirurgie – Radioterapie – Chemoterapie – Hormonoterapie – Jiná terapie)

U každé vybrané volby se současně zobrazí modelem odhadnuté náklady. Na stránce „Segmenty“ je k dispozici „Help“ s informací o struktuře jednotlivých zvolených segmentů (obr.1). Jeho součástí je i seznam konkrétních zdravotních výkonů, z nichž se tyto segmenty skládají. Výskyt jednotlivých výkonů je v daném stádiu onemocnění hodnocen s určitou pravděpodobností výskytu.

Obr. 1: Zhoubný novotvar tlustého střeva, stádium III, chirurgická péče.

OPERACE je u onemocnění ve stadiu III aplikována ve 100% případů.

Rozdělení podle druhu operace:

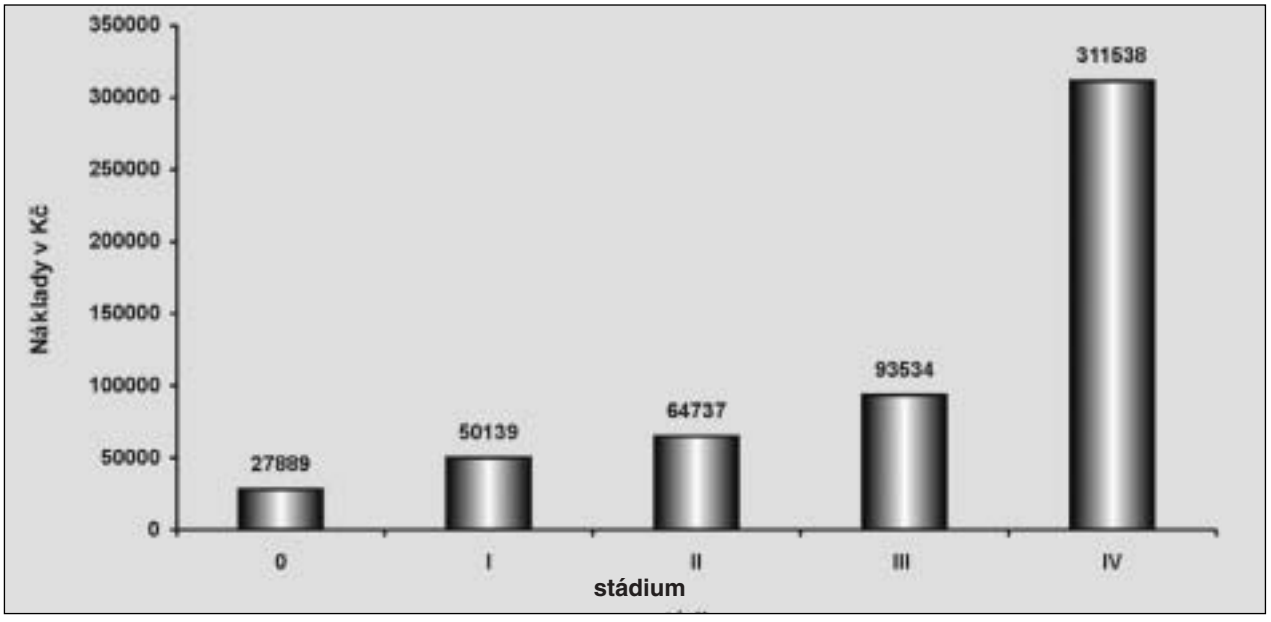
– resekce – 90%

– resekce s „doplňkovými výkony“ (na okolních orgánech) – 9%

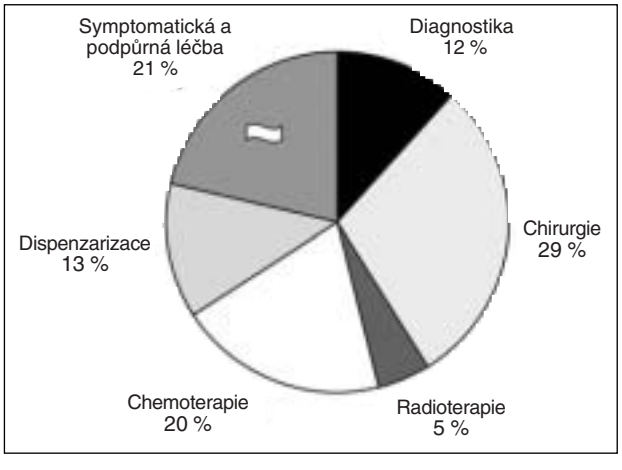
– totální kolektomie – 1% (genet. riziko, vícečetné leze)

Výsledky modelového programu jsou pak graficky znázorněny obr. 2 a 3.

Obr. 2: Celkové náklady na jednotlivá stádia zhoubného novotvaru tlustého střeva.



Obr. 3: Struktura nákladů podle fáze péče u zhoubného novotvaru tlustého střeva, stádium III.



Uvedený model dává do vzájemných vazeb všechny uvažované položky onkologické péče, a umožňuje tak srovnání nákladů s nimi souvisejících. Kromě již výše uvedených vstupních parametrů (diagnóza, stádium, fáze péče, segment) umožňuje reagovat na změny v ještě nižších úrovních:

- v zastoupení variantních postupů určitých úseků péče (např. podíl resekčních výkonů a totální kolektomie u zhoubného novotvaru tlustého střeva ve stádiu III, nebo počty aplikovaných cyklů chemoterapie atd.)
- v bodovém ohodnocení výkonu a cenách léčivých přípravků
- v ceně bodu

Další fází ekonomické analýzy je ověřování modelu s výsledky získanými z reálných dat. Prvním konkrétním výstupem je srovnání modelových výsledků s údaji ze souboru 74 pacientek s karcinomem prsu, jimž byla v MOÚ v letech 2000-2001 poskytnuta kompletní onkologická péče. Srovnání bylo prováděno pro každé stádium zvlášť. U všech stádií bylo zjištěno, že přes značnou variabilitu péče a tomu odpovídající variabilitu nákladů u jednotlivých pacientek je rozdíl mezi mediánem reálných nákladů a modelovými náklady celkem bezvýznamný, a tedy že model je pro tuto diagnózu poměrně věrným obrazem reality.

Postupně se dostáváme do poslední fáze ekonomické analýzy, hodnocení velkých souborů. Náročnost na programové vybavení roste s přechody jednotlivých fází. Dříve manuální, pracný sběr dat by měl být vystřídán automatickým stahováním z informačního systému. Složitostí je pečlivá distribuce a opětné grupování výkonových kódů dle fáze diagnosticko-léčebného postupu.

Z uvedeného vyplývá, že všechny fáze ekonomické analýzy jsou individuální a zároveň se jedna bez druhé neobejde. Všechny mají svůj význam. Další rutinní práce se všemi modely rozhodne o jejich místě v ekonomickém hodnocení. Zároveň jsme přesvědčení, že podobným pečlivým sledováním onkologické léčebné péče, spojené se sledováním ekonomické náročnosti, se dají vytvořit předpoklady pro sledování efektivní celkové zdravotní péče a zdravotní politiky vůbec.

Závěrem konstatujeme, že i v našich podmínkách je možné aplikovat modelový systém, popisující průběh provedených výkonů u onkologických diagnóz a stanovit tak nejen předpokládané náklady. Je možné zjistit i náklady na jednotlivá stádia onkologického onemocnění, což je dosud unikátní metodikou, protože se v systému pojišťoven nevyskytuje (obr. 2). Je dokonce možné vytvořit i náklady na jednotlivé fáze léčebného procesu u jednotlivých stádii (obr. 3). Zároveň zdůrazňujeme, že samotné sledování nákladů, jako tomu bude v systému DRG, je naprosto nedostatečné a neříká nic o léčebné úspěšnosti a tím rozhodující informaci pro pacienta. Plátce zajímají celkové náklady na léčbu, ale neměla by být opomíjena i informace, že za racionální léčbou se skrývá buď úspěšná nebo méně úspěšná léčba.

Literatura

1. Lavický J.: Možnosti adaptace interaktivních modelů pro farmakoekonomické studie ve vybraných indikacích. Remedia, 1998, roč. 8, supplementum, s. 21-25.
2. Malý I.: Metodologie ekonomických studií. XXVI. Brněnské onkologické dny: Edukační sborník. Brno: MOÚ, 2002. ISBN 80-238-8452-2, s. 91-94.

MODEL PARAMETRICKÉHO HODNOCENÍ VÝVOJE ONKOLOGICKÉHO PACIENTA V REÁLNÉM KLINICKÉM PROVOZU A ČASE - PŘÍPADOVÁ STUDIE KARCINOM KOLOREKTA

TIME-RELATED DATA RECORDS OF ONCOLOGY DISEASE IN REAL CLINICAL PROCESS – CASE STUDY MODEL ON COLORECTAL CARCINOMA

KISS I.[1], SKŘIČKOVÁ J.[2], VYZULA R.[3], ŽALOUDÍK J.[3], TOMÁŠEK J.[1], SEDLÁČKOVÁ Š.[4], VORLÍČEK J.[5]

[1] ODDĚLENÍ KLINICKÉ ONKOLOGIE FN BRNO
[2] KLINIKA NEMOCÍ PLICNÍCH A TUBERKULÓZY FN BRNO
[3] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV BRNO
[4] ÚSTAVNÍ LÉKÁRNA FN BRNO
[5] INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Parametry charakterizující vývoj onkologického pacienta jsou obecné a diagnosa specifické. Tyto parametry nám pomáhají v analýze výsledků naší léčby a současně jsou významně zohledňovány při sestavování individuálního léčebného plánu. Léčebné plány vycházejí z doporučených postupů, které jsou specifické pro jednotlivé diagnosy a jejich klinická stadia.

Klíčová slova: individuální léčebný plán, parametrické hodnocení

Summary: Parameters characterising the progress of an oncological patient are very general and diagnosis-specific. They help us analyse the results of our treatment as well as build an individual plan of treatment. The plans are based on the recommended procedures specific for each particular diagnosis and its clinical stage.

Key words: individual treatment plan, parametric evaluation

Úvod

Potřeby sledování onkologických dat a jejich analýza v rámci jednotlivých onkologických pracovišť byly popsány dříve. Stejně tak byly popsány limitované možnosti získávání těchto dat z nemocničního informačního systému. V praxi existuje několik modelů řešících tvorbu databáze. Většinou se jedná o samostatné, specifické databáze vztažené na určitou diagnosu, které jsou duplicitně naplňovány informacemi o jednotlivých případech v čase. Tuto činnost zajišťují lékaři daného pracoviště po pracovní době či datoví manažeři v pracovní době, pokud si to může oddělení z ekonomického hlediska dovolit. Je to práce časově i ekonomicky náročná, protože je prováděna duplicitně. Poprvé ve zdravotnické dokumentaci, která zaznamenává průběh a vývoj léčby všech pacientů a podruhé přepisem do jednotlivých databází. Na jejich zajišťování je nutné vytvářet finanční zdroje (granty, sponzorské dary, výzkumné záměry, apod.). Optimálním způsobem by bylo přímé využití informací v nemocničním informačním systému, nicméně ten je ve většině případů nepoužitelný pro další zpracování dat. Informace v něm uložené jsou dominantně ve formě textu, čili statisticky dále nezpracovatelné.

Tvorba databáze ve FN Brno

V situaci naší nemocnice, respektive našeho oddělení jsme se na základě zvážení všech možných postupů rozhodli s vedením nemocnice a ve spolupráci s ústavní lékárnou využít ke sběru dat tvorby nového programu objednávání cytostatik v elektronické podobě. Propojení s lékárnou nám umožňuje přímo propojení s reálnými náklady na léčbu cytostatiky. Tento nový program je navázán na nemocniční informační systém. Přebírá z něj pouze identifikaci pacienta. Po přiřazení číselné diagnosy se zobrazí již odpovídající možnosti léčby -protokoly, respektive cytostatické režimy. Po označení vybraného režimu, doplnění výšky a hmotnosti, stanovení data zahájení léčby je automaticky sestaven léčebný plán pro konkrétního pacienta. Současně jsou generovány žádanky na přípravu léčiv, které jsou elektronicky odesílány do ústavní lékárny, úseku centrální přípravy cytotoxických léčiv. Veškeré informace jsou zaznamenávány v časové posloupnosti. Současně je možné doplnit i další parametry (například prediktivní faktory – MTT *in vitro* testy resistence, apod.). V léčebném plánu je možné připravit léčbu na několik měsíců dopředu, včetně dat jednotlivých aplikací. Nicméně plán léčby není definitivní a lze jej v průběhu měnit. Program sám vyžaduje přešetření efektu chemoterapie ve stanoveném termínu, stejně jako zaznamenání důvodů nedodržení termínů léčby či modifikace dávky. Veškeré tyto informace je možné následně zpracovávat a vyhodnocovat. Vzhledem k provázanosti na ústavní lékárnu je možné přiřadit i konkrétní cenu léčby pro daného pacienta.

Při tvorbě parametrického záznamu onkologických pacientů jsme vycházeli ze skutečnosti, že jsou některé společné parametry a současně jsou i parametry specifické pro jednotlivé diagnózy či jejich klinická stadia. K těm **obecným parametrům** patří identifikace pacienta, pohlaví, anamnéza (pracovní, rodinná, osobní, anamnéza), symptomy, paraneoplastické projevy, klasifikace nádoru a rozsah onemocnění, celkový stav pacienta (klasifikace dle WHO, Karnovsky index, apod.), laboratorní parametry odrážející funkční vlastnosti jednotlivých orgánů (játra, ledviny, krvetvorba), histologie, komplikace léčby-(toxicity či onemocnění), typ léčby (chirurgická, radioterapie, chemoterapie, radiochemoterapie, biologická) a její indikace (adjuvantní, kurativní, paliativní), způsob aplikace (ambulantní či hospitalizační), termíny (dodržování časového harmonogramu léčby - zahájení v termínu x odklad) a modifikace složení a dávky od standardu (důvod-intolerance, toxicita). Dalšími parametry jsou symptomatická (druh a frekvence) a podpůrná léčba komplikací (substituce krevními deriváty, aplikace růstových faktorů, korekce koagulopatie).

Parametry pro hodnocení efektu léčby (kompletní a parciální odpověď, stabilizace onemocnění, progrese onemocnění).
Příkladem **parametru specifického pro onemocnění** (diagnosu) je například přítomnost receptorů estrogenových či progesteronových u karcinomu prsu a stupeň exprese HER-2 receptoru pro případný výběr optimální terapie. Mezi specifické parametry pro určitou diagnosu patří i vyšší hodnoty nádorových markerů. Některé nádory produkují více či méně specifické markery. Naopak je řada nádorů neprodukující žádné markery, či hodnota positivních markerů může být ovlivněna řadou faktorů (např. zánětlivé procesy). Zásadní je stanovení pozitivity markerů před zahájením léčebného procesu. Například při onemocnění kolorektálním karcinomem negativní hodnoty biochemických markerů (CEA a CA 19-9) stanovené až po radikálním chirurgickém výkonu mohou být interpretovány dvěma odlišnými způsoby. Může jít o průkaz úplného odstranění nádoru a další sledování dynamiky markerů může pomoci v časné diagnostice recidivy, nebo nádor u tohoto konkrétního pacienta markery vůbec netvoří a nemá tedy větší význam ho pravidelně vyšetřovat.

Případová studie – diagnosa kolorektální karcinom
Pro výběr léčebného standardu je nutné provedení **stagingových vyšetření a určení klinického stadia onemocnění a posouzení operability**. Používají se metody radiologické (RTG plic, sonografie a CT jater, v nejasných případech i PET, irigografie), endoskopické (kolonoskopie, rektoskopie - vyloučení vícečetného postižení střeva, posouzení hrozící poruchy pasáže) a laboratorní (markery).

Nedílnou součástí je i předoperační **histologické vyšetření.** V I. a II. klinickém stadiu karcinomu střeva je indikovaná pouze chirurgická léčba a následná dispenzarizace. U rizikové skupiny pacientů T3-4 s exulcerovaným primárním nádorem, či nedostatečným počtem negativně vyšetřených uzlin či při pozitivitě resekční linie, se doporučuje adjuvantní chemoterapie FUFA (5fluorouracil v modulaci leukovorinem). V případě klinického stadia III. je adjuvantní chemoterapie FUFA již indikovaná jednoznačně, protože bylo prokázáno, že významně redukuje počet relapsů onemocnění. Zvláště důležité histologické vyšetření předoperační je v oblasti anorektální - odlišení adenokarcinomu od spinocelulárního karcinomu vzhledem k odlišným léčebným postupům. V případě adenokarcinomu rekta je standardem radikální chirurgické resekce doplněná v případě klinického stadia II. o adjuvantní radioterapii, ve stadiu III. o konkomitantní chemoradioterapii (FUFA). V případě spinocelulárního karcinomu anu je indikovaná kurativní konkomitantní chemoradioterapie (FUFA plus mitomycin C).
Pro klinické stadium IV. je zásadní zhodnocení operability onemocnění (resekabilita primárního nádoru a metastáz i se zohledněním metod intervenční radiologie – termoablace, embolizace, apod.). Pro inoperabilní klinické stadium IV. je vyhrazena paliativní chemoterapie. Tato chemoterapie může mít dle současných standardů různé varianty. Možné je aplikovat chemoterapii systémovou ve formě intravenózního (i.v.) bolusu, krátkodobé i.v. infúze či kontinuální i.v. infúze, stejně tak i lze aplikovat chemoterapii i ve formě tablet. Může se jednat o monochemoterapii či kombinovanou chemoterapii.

Tab. 1: Klinické stadium v době diagnosy a zohlednění operability určuje plán léčby.

Parametr	Radikalita možné léčby	Řešení a vliv na diagnosu
Klinické stadium – I.	Operabilní	Chirurgická léčba. Léčba ukončena, dále jen dispenzarizace.
– II.	Operabilní	Chirurgická léčba. Léčba ukončena, dále jen dispenzarizace. Za určitých okolností (rizikové faktory-nejasná resekční linie, perforace střeva, G3, mucinózní složka, atd.) doplnění adjuvantní systémovou chemoterapií. U karcinomu rekta neoadjuvantní chemoradioterapie.
– III.	Operabilní	Chirurgická léčba. Doplnění adjuvantní systémovou chemoterapií. V případě karcinomu rekta je indikovaná neoadjuvantní či adjuvantní chemoradioterapie.
– IV.	Radikálně operabilní	Chirurgická léčba. Následná adjuvantní chemoterapie (systémová či regionální).
	Radikálně neoperabilní bez hrozící poruchy střevní pasáže (ileus)	Paliativní systémová eventuálně i systémová + regionální chemoterapie (dle efektu může být i neoadjuvatní , tj. umožní při zmenšení nádoru operabilitu).
	Radikálně neoperabilní s hrozící poruchy střevní pasáže (ileus)	První léčebnou modalitou je paliativní chirurgická léčba (anastomóza) a následná paliativní systémová či regionální chemoterapie.

Tab. 2: Příklady chemoterapie metastatického karcinomu střeva.

Typ	Doba/způsob aplikace	Linie léčby	CR (%)	RR (%)	Medián přežití (měsíce)	Cena (Kč) za 3cykly či 3měs. ekvivalent - jen cytostatika
FUFA[1]	Bolus x 5dní i.v. a 4 týdny	1.	0	15-20	12-13	2 520
Xeloda	Tbl. 14dní a 3 týdny	1.	0	25	13	67 337
Tomudex	Inf. i.v. a 3 týdny		0	19	10	78 655
FUFA[1] DeGramont	Kontinální i.v. inf. 2 dny a 2 týdny	1.	0	22-33	14	13 291
FOLFIRI2	Kontinuální i.v. inf. 2 dny a 2 týdny	1.	4	49	17	145 500
FOLFOX[3,4]	Kontinuální 2 dny i.v. a 2týdny	1.	0	50-55	16-19	139 700 149 751
TOMOX	Inf. i.v. a 3 týdny	2.	0	33	nad 12	218 000
FU /Arai[5]	Kontinuální i.a. inf. 1x týdně (do jater)	1.	23	83	26	2 131
FUFA[6]	Kontinuální inf.i.a. 5 dní a 4 týdny	1.	12	45	20	13 397
MFFM[2]	i.a. inf. 5 dní	1.	4	66	27	15 617
FAM/FUFA[8]	Kombinovaná inf. i.a. FAM/ i.v. FUFA	2.	0	47	?	13 833

Tabulka se souhlasem autorů převzata, modifikována a doplněna o příklady intraarteriální chemoterapie [7]

Tab. 3: Charakteristika pacienta v době diagnózy a v průběhu léčby.

Parametr	Řešení	Vliv na léčbu
Celkový stav pacienta (dle soběstačnosti a aktivity - WHO,K.I) WHO nad 2 či K.I. pod 60%	Pouze symptomatická terapie	Chemoterapie není indikovaná
Funkční charakteristika dle orgánů (např.) - krvetvorba – anemie	Substituční terapie erymasou	Nemá vliv pokud není chronické krvácení, po substituci zahájení chemoterapie 5Fluorouracil/leukovorin
Stav výživy – snížený, kachexie, hypoalbuminémie	Podpůrná léčba – anabolika , kortikoidy, nutriční doplňky	Dle rozsahu onemocnění a příčině kachexie – odklad zahájení chemoterapie či šetrnější chemoterapie

Tab. 4: Symptomy onemocnění (v době diagnosy či v průběhu onemocnění).

Typ symptomu	Řešení	Vliv na léčbu
Porucha střevní pasáže	chirurgická léčba - akutní řešení provedením anastomózy	zahájení či pokračování dle standardního protokolu po zhojení a obnovení pasáže
Obstrukční ikterus	drenáž žlučových cest - akutní řešení radiologickou či endoskopickou cestou, (PTD či ERCP stent)	zahájení či pokračování dle standardního protokolu po normalizaci laboratorních parametrů zahájení chemoterapie dle standardu
Neurologické – meta do CNS	dle počtu a velikosti ložisek – 2-3 do 3cm Lexelův gamanůž	další systémová chemoterapie není indikovaná, pouze terapie symptomatická (antiedematózní – kortikosteroidy, mannitol)
	– vícečetné	dále symptomatická terapie, paliativní radioterapie na oblast CNS
– kompresivní fraktura (patologická zloměnina)	– dle rozsahu (1 obratel), lokality, celkového stavu a prognózy pacienta	– ortopedická intervence (dekomprerse míchy, osteosyntéza či pouze ortéza) – paliativní radioterapie a chemoterapie.

Tab. 5: Toxicita chemoterapie.

Parametr - toxicita	Řešení	Vliv na další léčbu
slizniční	Redukce dávky cytostatik, změna způsobu aplikace (bolusová x kontinuální)	Pokračování v chemoterapii dle standardu, zvýšená podpůrná léčba lokální – desinfekce sliznic, systémová –analgetika, hydratace,
hematologická	Redukce dávky cytostatik, odklad chemoterapie	Pokračování v chemoterapii dle standardu, zvýšená podpůrná léčba dle stupně (substituce erytrocytů při anemii, růstové faktory a antibiotika při febrilní neutropenii, trombokoncentráty při trombocytopenii s krvácivými projevy)

Chemoterapie je aplikována systémově tj. intravenózně (i.v.) či regionálně cestou jaterní arterie (intraarteriálně - i.a.) do jater, samozřejmě za předpokladu vyloučení extrahepatálního postižení. Regionální chemoterapie ve srovnání se systémovou je celkově šetrnější, méně toxická ve smyslu systémové toxicity pro pacienta, nicméně vyžaduje zavedení i.a. portu a sledování jeho funkčnosti radiologickými metodami, např. kontrola perfúze jaterního parenchymu pod CT kontrolou, angiografie jaterního řečiště, apod. Při srovnání ceny regionální a systémové chemoterapie je tedy nutné zohlednit i tyto vedlejší náklady. K ceně intraarteriální chemoterapie je nutné připočítat náklady na zavedení a kontrolu i.a. portu přibližně kolem 30 000Kč. Každý typ chemoterapie má odlišnou toxicitu, toleranci, efektivitu (reálné cíle) a cenu, viz. Tab. 2.

Při výběru léčby pro konkrétního pacienta zohledňujeme jeho **celkový stav** v době stanovení léčebného plánu. **Individuální vnímavost** v průběhu léčby (neočekávané extrémní slizniční a hematologické toxicity při nízké hladině DPD- dihydropyrimidin dehydrogenázy, enzymu podílejícím se na metabolismu cytostatika 5fluorouracilu. Tato zvýšená vnímavost je dalším faktorem ovlivňující další léčebnou strategii. Dalším prediktorem odpovědi na chemoterapii 5fluorouracilem je stanovení TS (tymidilát syntázy). I na základě výsledku tohoto vyšetření by měla být zvažována chemoterapie pro I. linii léčby, FUFA (5fluorouracil/leukovorin) versus FOLFIRI (FUFA+irrinotekan). V současné době je v léčebných standardech doporučována i kombinace FOLFOX 4 (FUFA+oxaliplatina). Opět bychom měli vycházet z výsledků vyšetření TS a v případě předpokládané horší odpovědi na 5fluorouracil zvolit spíše kombinaci FOLFOX 4. Skutečný význam jednotlivých prediktorů musí být ověřen dalšími klinickými studiemi. Při primárním rozhodování zda FOLFIRI či FOLFOX 4 zvažujeme **toxický profil chemoterapie** ve vztahu k přidruženým chorobám pacienta. Kromě prediktorů léčebné odpovědi při sestavování individuálního léčebného plánu je nutno zvažovat i rozsah **spolupráce s pacientem** (možnost ambulantní aplikace i při kontinuální aplikaci 5fluorouracilu zavedeným centrálním žilním katetrem za použití ambulantní přenosné pumpy k aplikaci, obavy pacienta z kontinuální aplikace). Alternativou kontinuální i.v. chemoterapie FUFA je perorální podávání capecitabinu (Xeloda) ve formě tablet (monoterapii) či i.v. aplikace preparátu raltitrexet (Tomudex) v monoterapii. Raltitrexed (Tomudex) stejně jako capecitabin (Xelodu) lze podat i v kombinacích TOMOX (raltitrexed + oxaliplatina), XELOX (capecitabin + oxaliplatina), XELIRI (capecitabin + irinotecan). Tyto kombinované chemoterapie však nejsou dosud standardně doporučovány. **Efektivita chemoterapie** se vyhodnocuje každé 2-3 měsíce. Cílem přešetření je jednak v případě neefektivity chemoterapie ukončit tuto či změnit za chemoterapii další řady. Při pokračování v neefektivní chemoterapii převažuje pouze toxicita a vysoké náklady na chemoterapii. V případě efektivní chemoterapie provázené zmenšením nádoru je nutné cyklicky zvažovat doplnění radikálního operačního výkonu. Doplnění radikálního chirurgické výkonu (primární nádor, metastazektomie jaterní či plicní, eventuálně dnes i obou lokalit) má zásadní význam pro další prognosu pacienta s původně metastatickým onemocněním. Pokud léčba je úspěšná a je završena tímto radikálním výkonem, přežívání takto léčených pacientů je srovnatelné s přežíváním pacientů s metastatickým – primárně operabil-

ním onemocněním (přežití 5 let kolem 30%)[9]. Zvláště kombinace FOLFOX a FOLFIRI v rámci klinických studií prokázaly jednak schopnost navodit 4% kompletních remisí samostatně, při celkové léčebné odpovědi kolem 50% a mediánu přežívání pacientů 19 měsíců. Vyšší efektivita této chemoterapie o 20-25% ve srovnání s chemoterapií FUFA je provázena prodlouženým přežitím pacientů pouze o 4-6 měsíců za nesrovnatelně vyšší ekonomické náklady. Teprve při konverzi původně inoperabilního onemocnění v operabilní (15-30%) se po chirurgickém zákroku prodlužuje medián přežití a bezpříznakové období pacientů zásadním způsobem (30% přežívá 5 let)[9]. Tam kde nedojde k takovému efektu, že by se onemocnění stalo operabilním, aplikují se **další metody** vedoucí ke zmenšení nádoru, např. RFA (radiofrekvenční termoablace, a chemoembolizace). Dostupnost těchto metod může zásadním způsobem dnes změnit posouzení operabilního či inoperabilního onemocnění. Zvláště v kombinaci s chirurgickým resekčním výkonem např. metastazektomie jaterní metastázy doplněna o termoablaci solitárního, inoperabilního ložiska.

Závěr

Parametrický záznam je přehled informací o pacientovi, specifických pro jeho onemocnění, klinické stadium a jeho konkrétní rizikové faktory, odpovídající určitému časovému období léčby. Zaznamenává vývoj pacienta v čase a jeho jednotlivé parametry mohou být formulovány jako mezníky v rozhodovacím procesu tvorby individuálního léčebného plánu. Tento léčebný plán vychází z diagnosticko léčebných doporučení, odpovídajících jednotlivým diagnosám a klinickým stadiím. V případě modelové diagnosy – karcinomu střeva, byl nastíněn rozhodovací proces mezi jednotlivými možnostmi léčby, vycházející právě z výše uvedených parametrů. Vyplývá zde nutnost pohlížet na tento proces, jako proces dynamický, v čase se měnící paliativní chemoterapie s předpokladem léčebné odpovědi 20-50%, mediánem přežití 12-19 měsíců se mění na neoadjuvantní chemoterapii s následnou radikální chirurgickou resekcí. Stejně tak vývoj může být opačný. Původní adjuvantní chemoterapie v případě klinického stádia III., s ambicemi vyléčení pacienta po předchozím radikálním operačním výkonu se mění vzhledem k časnému relapsu onemocnění (chemorezistence) v paliativní chemoterapii. Ve snaze o optimální individuální výběr léčby se hledají různé prediktivní faktory (TS, DPD, *in vitro* testy chemorezistence MTT, apod.), které by umožňovaly odhadnout vývoj onemocnění na základě vyšetření nádoru ještě před zahájením chemoterapie, tedy racionálnější terapii. I s ohledem na tento výzkum je nutné vytvářet parametrické záznamy a jejich analýzou jsme schopni lépe vyhodnotit výsledky léčby i retrospektivně.
Současně je třeba vytvářet tyto sestavy parametrů pro jednotlivé diagnosy a jejich stádia uvážlivě, aby nedošlo k přeplnění databáze, která by byla v klinických podmínkách nenaplnitelná. Problém je opět pouze v časové a ekonomické náročnosti na pořizování těchto databází. Naopak možnosti analýzy jsou téměř neomezené. Parametrický záznam by měl obsahovat jako minimum informace, které jsou požadovány v onkologické hlášence.

Literatura

1. De Gramont, A., Bosset, J. F., Milan, C.: Randomised trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bomonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a french intergroup study. J. Clin. Oncol., 1997, 15, 808-815
2. Saltz, I.B., Cox, J.V., Blanke, C., Rosen, L.S., Fehrenbacher, L., Moore, M.J: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer . Irinotecan study group. N.Engl.J.Med., 2000, 343, 905-914
3. Giacchetti, S., Perpoint, B., Zidani, R., Le Bail, N., Faggiuolo, R., Focan, C., Chollet, P., Bertheaut-Cvitkovic, F., Larregain-Fournier, D., Levi, F.: Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J.Clin.Oncol., 2000, 18, 136-147
4. De Gramont, A, Figer, A., Seymour, M., Homerin, M., Hmissi, A., Cassidy, J., Boni, C., Cortes-Funes, H., Cervantes, A, Freyer, G., Papamichael, D., Le Bail, N., Louvet, C., Hendler, D., de Braud, F., Wilson, C., Morvan, F., Bonetti, A: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J. Clin. Oncol., 2000, 18, 2938-2947
5. Arai Y., Inaba Y., Matsueda K.,Ariyoshi Y: Weekly 5 hour hepatic arterial infusion of high dose 5FU for unresectable liver metastases from colorectal cancer in patients without extra-hepatic lesions.
6. Link K.H., Pillasch J., Formentini A, Sunelaitis E., Leder G, Safi F., Kornmann M, Beger H.G: Downstaging by regional chemotherapy of non-resectable isolated colorectal liver metastases. Eur J Surg Oncol 1999, 25, 381-388
7. Adam Z, Vorlíček J, Sedláčková S, Kiss I., Skřičková J, : Vývoj účinnosti onkologické léčby a nákladů na ni - karcinom tlustého střeva (vývoj léčebných postupů u málo senzitivních nádorů). V: Obecná onkologie a podpůrná léčba: Adam Z., Vorlíček J, Koptíková J, Grada 2003, 757-760.
8. Kiss I, Marková J, Tomášek J, Vyzula R, Válek V, Boudný J, kala Z, Hanke I, Ostřížek T, Leypold J: naše zkušenosti s intraarteriální lokoregionální chemoterapií metastatického kolorektálního karcinomu do jater. Vnitřní lék. 47, 2001, 12, 829-833
9. Bismuth H, Adam R., Levi F. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Annals of Surgery 224, 4,1996, 509-520.

VÝZNAM DOSTUPNOSTI VALIDNÍCH PARAMETRICKÝCH DAT V HEMATOONKOLOGII A SOUČASNÝ STAV V ČR

THE SIGNIFICANCE OF AVAILABILITY OF VALUABLE PARAMETRIC DATA IN HEMATOONCOLOGY AND CURRENT SITUATION IN THE CZECH REPUBLIC

INDRÁK K., PAPAJÍK T.

HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE A LÉKAŘSKÁ FAKULTA UNIVERSITY PALACKÉHO OLOMOUC

Souhrn: Prudký rozvoj poznatků a s ním související rychlé změny klasifikace hematoonkologických chorob jsou v ČR reflektovány s mnohaletým zpožděním. Stoupající náročnost a nákladnost onkologické léčby zvyšuje požadavky na racionálnost indikací a centralizaci vysoce sofistikované diagnostiky a léčby do akreditovaných center sloužících pro dostatečně velké spádové území, splňujících komplex odborných požadavků s příslušným technologickým zázemím a dosahujících konkurenceschopné výsledky. Úspěšná volba léčebné strategie, šité na míru nemocného, vyžaduje přesnou diagnózu, hodnocení prognostických indexů a průběžné sledování léčebné odpovědi. Národní onkologický registr je pro hematoonkologii z těchto hledisek málo přínosný a jeho struktura a způsob sběru dat jí nevyhovují. V hematoonkologických centrech ČR proto začaly vznikat, pod odbornou garancí České hematologické společnosti, specializované registry. Stále neuspokojivé výsledky léčby většiny hematoonkologických chorob limitují její standardizaci a zákonitě vedou k hledání a zkoušení nových léků a léčebných přístupů. Racionalizace léčby vede přes schvalování nových léků na základě evidence-based medicine a hodnocení jejich finanční efektivity. Součástí hledání nových léčebných možností je zařazování hematoonkologických nemocných do lékových studií a podrobná analýza dat specializovaných registrů. Perspektivní a racionální cestou budování registrů je přechod na sběr dat z fungující elektronické dokumentace nemocničních informačních systémů (NIS), dostupnost statistických analýz dle klinické objednávky, využití dat v akreditačním procesu a úzká spolupráce s odbornými společnostmi a plátci zdravotní péče.

Klíčová slova: hematoonkologie, centrum, nemocniční informační systém, registr, prognostický, index, léčebná odpověď

Summary: Fast development of knowledge and related quick changes of hematooncological diseases classification are in the officially declare classification of diseases in the Czech Republic reflected with a many years delay. Rising demands and costs of oncology treatment require higher rationality of indications and centralization of highly sophisticated diagnostics and treatment into accredited centres serving areas of adequate size, fulfilling complex of professional demands with relevant technical background and reaching competitive results. Successful choice of treatment strategy, tailored to individual patient, demands precise diagnosis, prognostic index evaluation and continuous follow-up of treatment response. National Oncology Register is in haematooncology quite useless from this point of view and its structure and ways of data collection don't suit. Specialized registers began to be formed in haematooncological centres in the Czech Republic with the professional guarantee of the Czech Haematological Society therefore. Still unfavourable results of the treatment of the majority of haematooncological diseases limit its standardization and led to searching and testing of the new drugs and new treatment approaches. The rationalization of treatment leads over new drugs certification based on evidence-based medicine and their cost effectiveness evaluation. The involvement of haematooncological patients into clinical trials and detailed analysis of specialized registers data constitute part of new treatment possibilities search. The perspective and rational way of building up registers is switch to data collection from electronically documentation of hospital information system already operating, availability of statistical analysis according the clinical demands, employment of data in accreditation process and close cooperation with professional societies and health care payers.

Key words: hematooncology, center, hospital information system, registry, prognostic index, treatment response

Standard elektronické dokumentace a nemocničních informačních systémů

Prudký rozvoj informačních systémů ve vyspělých „západních" zemích v 70. a 80. letech minulého století byl v socialistickém Československu podchycen, díky embargu na dovoz „vyspělých technologií" a nejnovější informace, jen předvídavými, technicky zaměřenými a dostatečně pružnými lékaři a vysokoškoláky. Práce s počítačem pro ně byla koníčkem na kterého si dokázali sehnat finanční prostředky. Jazykově vybavení lékaři, toužící po vzdělání, stejně jako výzkumní pracovníci, obdivovali rychlost, s jakou „západní vědci" dokázali rychle analyzovat aktuální zdravotnické problémy na velkých souborech nemocných. Od 90. let se i v ČR začala zvyšovat dostupnost moderních počítačů a vyspělé zdravotnická technologie. Elektronická dokumentace, která byla zpočátku vnímána jako módní záležitost (byť s nepopiratelnou budoucností), se již na počátku tohoto tisíciletí stala nezbytností. Se zavedením úhrad vykázané zdravotní péče od zdravotních pojišťoven a s rozvojem internetu stoupla i reálná potřeba budování počítačových sítí a požadavky na vytváření nemocničních informačních systémů (NIS). Mezi nemocnicemi a jednotlivými pracovišti byly obrovské startovní rozdíly. Rozdíly byly i v ekonomických možnostech a přístupech managementů a lékařských kolektivů nemocnic k zavádění počítačů do klinické praxe. Postupně však ve všech nemocnicích začaly, jako houby po dešti, mnohdy na koleně a více-méně amatérsky, ale vesměs nákladně, vznikat „unikátní" NIS, které nebyly a dosud nejsou schopny vzájemně komunikovat a vesměs se obtížně přizpůsobují rychle se vyvíjejícím potřebám inovace. **Proto standard elektronické dokumentace a NIS platný pro celou ČR dosud neexistuje!** Při tom v devadesátých letech byla nemocniční síť vesměs státní a vláda a zvláště MZd mohly vytvořením celospolečenské objednávky a zadání na počítačové vybavení nemocnic a jednotný a navzájem komunikují-

cí modulový NIS uspořit miliardy Kč z rozpočtu zdravotnictví. Vytvoření jednotného NIS mohlo přispět k rychlému rozvoji úrovně zdravotnictví, ke zjednodušení a zlepšení úrovně práce, ke kontrole způsobu a efektivity vynaložených prostředků, ke zlepšení komunikace mezi zdravotnickými pracovišti, k odstranění zbytečných nákladů na opakovaná vyšetření a mohlo umožnit i podrobné a přesné epidemiologické, diagnostické a prognostické analýzy a analýzy léčebných výsledků u onkologických nemocných.
Sledování epidemiologických dat nemocných s nádorovými chorobami však stále probíhá, dnes již přežitým a nepřesným, systémem „povinného písemného hlášení do Národního onkologického registru - NOR“. Tento systém hlášení dat lékaře obtěžuje, je pracný a vzhledem k zanedbatelným klinickým výstupům pro poskytovatele dat je pro ně nezajímavý. Citlivě je mnohými lékaři vnímána i nízká ochrana osobních dat nemocných, především během korespondence mezi onkologem a klinickým pracovištěm. Více validních dat o onkologických nemocných dnes mají pravděpodobně zdravotní pojišťovny, ve kterých podmiňuje nahlášení diagnózy a léčby úhradu zdravotní péče.

Potřeby onkologické péče v hematologii a její specifika pro sběr dat

Hematoonkologická onemocnění svou incidencí (s výjimkou lymfomů, které jsou pátým nejčastějším nádorem na západní polokouli s trvale stoupající incidencí) nepatří k nejfrekventovanějším nádorům. Postihují ale celé věkové spektrum populace, od novorozenců, kojenců a dětí, přes střední věkovou kategorii až po seniory. Incidence každého z nejčastějších typů leukémií se pohybuje kolem 1,5-2,5/100.000 obyvatel a rok. Prognóza těchto onemocnění je vesměs velmi vážná a léčba nákladná. S moderními poznatky o etiopatogenezi hematoonkologických chorob se ale zatím zásadně změnily léčebné výsledky jen u několika klinických jednotek. Mezi ně patří Hodgkinův lymfom a některé typy nehodgkinských lymfomů, vlasatobuněčná leukémie, promyelocytární leukémie a akutní lymfoblastické leukémie dětí. U těchto onemocnění jsme schopni úspěšně léčit více než 3/4 pacientů. Cesta ke zlepšení prognózy u dalších typů leukémií a lymfomů a u ostatních hematoonkologických chorob vede přes experimentální i klinický výzkum, přes další poznání jejich etiopatogeneze, přes zpřesnění diagnostiky, vývoj nových léků a léčebných strategií a potvrzení experimentálních výsledků v prospektivních randomizovaných klinických studiích. Moderní diagnostika hematoonkologických chorob využívá vysoce sofistikované technologie imunocytologie, tkáňových kultur, cytogenetiky, molekulární biologie atd. Úspěšné uplatnění těchto technologií vyžaduje vedle vysokých nákladů i hluboké znalosti a rozsáhlou praxi. Podobně je tomu i s moderní léčbou.
Včasný záchyt hematoonkologických chorob a jejich odeslání k odborníkovi jsou závislé především na znalostech a diagnostických schopnostech praktického lékaře a hematologa na úrovni bývalé okresní nemocnice a na jejich důvěře a spolupráci s lékaři specializovaných center, protože **jedinou možností racionální specializované diagnostiky a intenzivní moderní léčby hematoonkologických chorob je centralizace**.
Hematoonkologické centrum by mělo být schopno poskytnout komplexní diagnostiku i léčbu pro spádové území s dostatečným počtem nemocných, který je nezbytný i pro udržování zkušeností. Centrum by mělo mít dostatečně velký, potřebně vzdělaný a zkušený tým, příslušné vybavení, návaznost na vyspělé zázemí špičkové nemocnice, mělo by být zapojeno do národních a mezinárodních klinických studií a studií farmaceutických firem, mělo by se prezentovat úspěšnou účastí v grantových projektech a schopností přednášet a publikovat vlastní výsledky v časopisech s mezinárodním renomé. Centrum by se mělo intenzivně podílet i na vzdělávání regionálních hematologů se kterými spolupracuje a na jejich informovanosti o diagnostických a léčebných novinkách oboru. Racionální, ale velmi nákladná léčba hematoonkologických nemocných v souladu s poznatky „evidence based-medicine“ by v akreditovaném centru měla být umožněna zvláštním systémem úhrady zdravotní péče od zdravotních pojišťoven.
Spektrum nemocných, kteří projdou centrem, přináší řadu diagnostických, prognostických či léčebných otázek, na které je třeba hledat odpovědi. To je možné jen se zázemím dokumentačního pracoviště a jeho příslušným hardwarovým a softwarovým vybavením umožňujícím průběžně provádět biostatistické analýzy a srovnávat dosažené výsledky s literárními údaji i s výsledky dalších center v ČR i v zahraničí. Požadavek na průběžné sledování a vyhodnocování výsledků by proto měl být i jedním z akreditačních požadavků pro zřízení a financování centra hematoonkologické intenzivní péče, ale postupně by se měl stát akreditační podmínkou i pro jiná centra intenzivní léčebné péče v ČR a postupně všech zdravotnických pracovišť. Nejen nemocní, ale i spolupracující hematologové či praktičtí lékaři se v budoucnosti jistě budou zajímat o léčebné výsledky pracoviště, se kterým spolupracují a na základě porovnání výsledků se budou rozhodovat o volbě pracoviště, kterému svěří do péče sebe nebo své nemocné.

Dostupnost dat a jejich potřeba a využití k internímu hodnocení a pro akreditační proces

V zemích s vyspělých zdravotnictvím je pečlivému monitorování a hodnocení léčebných výsledků a to nejen u závažných a velmi nákladných hematoonkologických chorob, věnována velká pozornost. O epidemiologická data a statisticky vyhodnocené sledování účinnosti a bezpečnosti zvolených léčebných přístupů se opírá řada rozhodnutí v oblasti zdravotní politiky a úhrady léčby. Potřeba takových analýz neustále stoupá, především díky rychlému vývoji nových léků, reklamní agresivitě farmaceutických firem a prudce rostoucím léčebným nákladům. Monitorování a analýzy dat získaných na úrovni jednotlivých institucí mají význam především pro centrum samotné. Výsledky z jednoho, byť velkého centra, totiž většinou poskytují jen orientační údaje, protože se opírají o výsledky dosažené na relativně malých souborech nemocných. Při hodnocení výsledků v jednom centru je nutno mít na mysli, že mohou být ovlivněny velikostí souboru a mediánem jeho věku, rozdílným zdravotním stavem a rozdílným demografickým složením sledované populace i rozdílnou úrovní léčebné péče v jednotlivých centrech. Nicméně standardizovaná retrospektivní registrace klinických dat je významnou metodou studia chování nemoci a výsledků léčby a je nástrojem, který nezbytně doplňuje randomizované klinické studie. Do studií jsou totiž zařazováni jen nemocní, kteří splňují jasně definovaná kritéria a výsledky studií tak neposkytují údaje o léčbě a osudech všech, zvláště starých nebo komplikovaných nemocných. Pro vesměs špatné léčebné výsledky jsou lékové studie u starých nemocných zahajovány spíše vzácně a o výsledcích léčby této nejpočetnější skupiny nemocných jsou v písemnictví jen nečetné zmínky. Mediány věku většiny analyzovaných sestav léčených nemocných s leukémiemi bývají o 10 a více roků nižší, než je medián věku všech nemocných s leukémií.
V ČR je oficiální a ekonomicky podporované sledování diagnostiky a léčby hematoonkologických nemocných omezeno především na data shromažďovaná NOR. NOR je vytvářen a veden klinickými onkology, kteří nemají hematoonkologickou praxi. V důsledku prudkého rozvoje poznatků o hematoonkologických chorobách v posledních třech dekádách a s nimi souvisejícími rychlými změnami hematoonkologických klasifikací, včetně Mezinárodních klasifikací nemocí (MKN), jejichž přijetí se v ČR opožďuje o několik let za jejich přijetím ve světě a vzhledem k tomu, že kliničtí onkologové – nehematologové neumějí hematologickou klasifikaci používat, jsou struktura NOR i sběr dat pro současnou hematoonkologii insuficientní. Někteří klinici hlásící údaje nemocných do registru např. neuvádějí nebo chybně uvádějí číslo za desetinou čárkou

čtyřmístné klasifikace MKN-O a v důsledku toho nejsou rozlišeny akutní a chronické leukémie. Podobné nedostatky je možno zjistit při analýze výskytu jednotlivých typů myelodysplastického syndromu. Ještě větší chyby se vyskytují u nehodgkinských lymfomů. Hlášení do NOR totiž požaduje MKN-O klasifikaci podle 10. revize mezinárodně přijaté roku 1990, ale platné u nás od roku 1994. Tato klasifikace třídí nádory dle morfologie a stupně diferenciace (grading). Díky své nepružnosti NOR do dnešního dne nezohlednil celosvětově užívanou REAL klasifikaci lymfomů z roku 1994 *(1)* ani WHO klasifikaci hematoonkologických chorob z roku 2000, která z REAL klasifikace vyšla a v plném znění byla publikována v roce 2001 *(2)*. Tato klasifikace využívá k třídění nádorů vedle morfologie i imunofenotypizaci, genetiku a anamnestická data a umožňuje tak daleko přesnější klinicko-biologickou klasifikaci podjednotek leukémií a lymfomů. Diagnostiku nehodkinských lymfomů dle REAL klasifikace a následné WHO klasifikace z roku 2000 již téměř 10 roků vydávají i patologové a klinik proto ani při nejlepší vůli není schopen hlásit do registru nemocné s nonhodgkinskými lymfomy dle MKN-O klasifikace z roku 1990.

NOR se věnuje především epidemiologickým a populačním údajům a není využíván k potřebným klinickým analýzám. Vedle četných diagnostických chyb v hematoonkologických hlášeních je pro hematoonkologii insuficientní i ve sběru potřebných klinických parametrů jako jsou prognostické faktory, typy léčby a léčebné odpovědi, vliv léčby na přežití nemocných atd. V důsledku toho začaly v hematoonkologických centrech ČR vznikat, pod odbornou garancí České hematologické společnosti (ČHS) ČLS JEP, registry, které poskytují hematologům odpovědi na otázky, na které NOR odpovídá s chybami nebo vůbec. Již mnoho let jsou proto Pediatrickou sekcí ČHS registrována a analyzována data dětí s leukémiemi, v roce 1996 vznikl registr akutních leukémií a registr mnohotných myelomů léčených autologní transplantací krvetvorných buněk, v roce 2003 vznikl Národní transplantační registr a nová je i snaha o vytvoření Národního lymfomového registru.

Hledání nových léčebných možností, především u chorob, kde zatím s léčebnými výsledky nemůžeme být spokojeni – a to jsou v hematoonkologii především leukémie s výjimkou promyelocytární a vlasatobuněčné leukémie, myelodysplázie a většina nehodgkinských lymfomů, by mělo probíhat v multicentrických a mezinárodních klinických studiích schopných rychle odpovědět na řešené otázky. Do řady těchto studií se pravidelně zapojují i česká hematoonkologická centra - např. do německých BFM studií pediatři, do mezinárodních studií EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) česká centra zabývající se léčbou leukémií, lymfomů a infekčními komplikacemi u nádorových chorob, do studií EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) a ASBMT (American Society for Blood and Marrow Transplantation) transplantační centra, do německých studií pro Hodgkinovu chorobu lymfomová centra atd. Naše hematoonkologická centra totiž včas a správně pochopila, že jedinou cestou k rychlému dosažení pokroku a budoucímu uhájení akreditace je účast v přísně sledovaných a seriózních národních a mezinárodních klinických studiích a registrech, kvalifikované srovnávání vlastní práce s konkurencí a obhajoba dosažených výsledků.

Jedním z problémů nákladné onkologické léčby v ČR bylo a někdy dosud je, že před zaváděním nových léků a léčebných přístupů do klinické praxe nebyly vyhodnoceny léčebné výsledky podle zásad evidence- based medicine a nebyla stanovena finanční efektivita nové léčby, což umožňují jen dostatečně bohatá a precizní parametrická data.

Minimální potřebná sada parametrů, kterou hematoonkolog potřebuje k rozhodování o strategii léčby

Volba léčebné strategie zásadně ovlivňuje prognózu hematoonkologických nemocných. Pro rozhodování o léčbě „šité na míru“, která je v moderní hematoonkologií podmínkou úspěchu, jsou rozhodující následující parametry:

Správná diagnóza: v hematoonkologii se **diagnóza již neopírá jen o morfologické hodnocení** doplněné u nehodgkinských lymfomů požadavkem na **„druhé čtení“,** ale podle WHO klasifikace z roku 2000 (2) musí být diagnostická rozvaha doplněna o **imunohistologii či imunocytologii, genetiku a molekulární genetiku a nepominutelná je i osobní anamnéza** zaměřená na výskyt nádorového onemocnění v předchorobí a cytostatickou či radiační léčbu a/nebo vystavení kancerogenům v předchorobí.

Prognostický index (PI): v hematoonkologii je dosud většina nemocných léčena kombinovanou chemoterapií. Zjednodušeně můžeme říci, že čím větší je intenzita chemoterapie, tím větší je naděje na likvidaci nádoru, ale tím větší bývá i toxicita léčby, která může v nejhorším případě nemocného zahubit nebo se může podílet na vzniku sekundární malignity. Musíme si uvědomit, že se jedná o jinak nevyléčitelné nemocné, u nichž se při použití vysokodávkované chemoterapie s autologní transplantací krvetvorných buněk pohybuje do dnešních dnů úmrtnost v souvislosti s léčbou ve světových registrech do 5%, ale při alogenních transplantacích krvetvorných buněk je to již mezi 20-30% a u nepříbuzenských transplantací s neúplnou HLA shodou a ve vyšším věku může být i výrazně větší! Abychom předešli na jedné straně „přeléčování“ nemocných s přílišnou toxicitou a na druhé straně jejich „podléčení“, vycházíme při volbě léčebného režimu vedle diagnózy i z tzv. PI, který vypovídá o pravděpodobném průběhu onemocnění. PI jsou u jednotlivých hematoonkologických chorob stanovovány na základě analýzy dat velkých sestav nemocných. PI u NHL, Hodgkinova lymfomu, mnohotného myelomu, myelodysplastického syndromu a chronické myeloidní leukémie vycházejí z analýz mezinárodních registrů a jsou i mezinárodně uznávané. U různých diagnóz se liší prognostická váha jednotlivých parametrů. Součástí PI je většinou věk, velikost nádorové masy, genetický nález, klinický stav nemocného a markery proliferační aktivity nádoru. Zatímco u lymfomů, myelodysplázií a chronických leukémií je PI důležitý pro výběr léčby první linie, u akutních leukémií probíhá tzv. indukční léčba podle základního schématu a PI má zásadní význam při rozhodování o volbě tzv. konzolidační nebo postremisní léčby.

Léčebná odpověď: diagnóza a PI neposkytují dostatek informací o citlivosti nádoru k chemoterapii, která je důležitou součástí prognózy nemocného. Pokud chemoterapií dosáhneme normalizaci klinického nálezu případně nálezu v kostní dřeni a normalizaci hodnot krevního obrazu, hovoříme o kompletní **hematologické remisi**. Pokud je léčebná odpověď jen částečná, hovoříme o parciální remisi či léčebné odpovědi a pro nemocného je nejméně příznivé, pokud nedojde k žádné léčebné odpovědi nebo nádor přes chemoterapii progreduje. V této situaci většinou přistupujeme k tzv. záchranné (salvážové) léčbě.

U chorob např. typu chronické myeloidní leukémie (CML), u kterých známe vyvolávající genetickou příčinu (Filadelfský chromozom - Ph^1), je prognosticky významnější a pro rozhodování o dalším léčebném postupu mnohem důležitější než hodnocení hematologické remise – posouzení redukce nádorového (Ph^1 pozitivního) klonu. Při redukci nádorového (Ph^1 pozitivního) klonu potvrzené cytogenetickým vyšetřením hovoříme o **cytogenetické remisi**, která je podle procentuálně hodnocené míry redukce nádorového klonu hodnocena jako kompletní, velká, malá, minimální nebo není žádná. Předpokládá se, že při diagnóze akutní leukémie je nádorová masa 10^{11-12} nádorových buněk a při likvidaci 99% nádorových buněk úspěšnou chemoterapií jsme tedy tuto masu ve skutečnosti zmenšili jen na hodnotu 10^9 nádorových buněk! Dosažení hematologické remise indukční léčbou tedy většinou neznamená likvidaci nádoru – ve skutečnosti se jedná jen o sní-

žení počtu nádorových buněk pod rozlišovací schopnost použité vyšetřovací metody, která se např. při optickém hodnocení diferenciálního rozpočtu krevního obrazu pohybuje kolem 10^{-2} a při hodnocení mitóz pomocí metod klasické cytogenetiky se pohybuje kolem 10^{-1-2}. Větší rozlišovací schopnost než výše uvedené dvě metody má molekulárně genetické vyšetření s citlivostí 10^{-4-5}. Při negativitě tohoto vyšetření hovoříme o **molekulárně genetické remisi**. Při přetrvávání malého množství nádorové populace v organismu hovoříme o tzv. zbytkové chorobě. Zjištění a sledování velikosti zbytkové choroby může být signálem pro intenzifikaci léčby včetně alogenní transplantace (např. u promyelocytární leukémie) nebo je důležité pro včasné odhalení a zahájení léčby již ve fázi tzv. molekulárního relapsu (např. u Ph pozitivní chronické myelózy po alogenní transplantaci), kdy jsou hodnoty krevního obrazu i nález v kostní dřeni ještě „normální" ale při molekulárně genetickém hodnocení jsme zjistili vzestup velikosti nádorové populace o 1-2 logaritmy. Z uvedeného je patrné, že volba intenzivní hematoonkologické léčby je problém, který vyžaduje hluboké a komplexní znalosti, sofistikované diagnostické možnosti a špičkové nemocniční zázemí.

Standardní postup sběru dat a jeho implementace v hematoonkologii

Výše uvedený přehled minimální potřebné sady parametrů pro rozhodování o strategii léčby u hematoonkologických nemocných ukazuje, že sběr těchto dat od nemocných léčených v hematoonkologických centrech by nemusel být, při existenci vhodného NIS a implementaci vhodného software, velkým problémem. Sběr laboratorních a klinických dat hematoonkologických nemocných by ale měl být ještě před jejich hodnocením validován odpovědnými pracovníky s hematologickou případně příslušnou laboratorní erudicí. Z uvedeného je také patrné, že zvyšující se specializace zásadně mění požadavky na moderní přístupy ke sběru dat, které současný NOR nenaplňuje. Nicméně, jak již bylo také řečeno, úroveň současných NIS je vesměs nedostatečná, tyto systémy navzájem nekomunikují a nejsou proto schopné jednoduše data poskytovat.

V hematoonkologických centrech jsou léčeni pacienti, jejichž medián věku je nižší než u celé kohorty nemocných s danou diagnózou. Jedná se většinou o nemocné, kteří vyžadují intenzivní chemoterapii a u nichž je předpoklad, že mohou být, s ohledem na diagnózu, věk a komorbiditu, vyléčeni nebo že jim můžeme prodlužit život. Ostatní hematoonkologičtí pacienti – nemocní s některými chronickými leukémiemi, lymfomy, mnohotným myelomem a staří nemocní, kteří odmítají chemoterapii, resp. nejsou k intenzivní chemoterapii indikováni pro velkou komorbiditu či chemorezistenci, jsou léčeni regionálními hematology nebo onkology či internisty pracujícími většinou v ambulantním zařízení bez dostupnosti NIS. Sběr dat od těchto nemocných je problémem. Při hodnocení validity sbíraných dat nelze opominout ani skutečnost, že u části nemocných je diagnóza stanovena až posmrtně a u části nemocných, kteří zemřeli doma, stanovena vůbec nebyla.

Standardní léčebné postupy v hematoonkologii

Standardizace léčebných postupů a sledování léčebných výsledků jsou dnes pro většinu hematoonkologických chorob špatně řešitelným problémem. Při současné úrovni léčby hematoonkologických chorob dnes dosahujeme dobré léčebné výsledky u nemocných s Hodgkinovou chorobou, s některými typy nehodgkinských lymfomů, u nemocných s promyelocytární leukémií, s vlasatobuněčnou leukémií a s dětskou akutní lymfoblastickou leukémií. Ani u těchto chorob však dosud přesně nevíme, jaký bude dlouhodobý výsledek léčby – např. zda vyléčení nemocného s Hodgkinovou chorobou nebo s dětskou leukémií nebude v časovém odstupu (nejčastěji 7-15 let) „vykoupeno" vznikem nepřijatelně četných sekundárních malignit nebo poškozením některých orgánů (srdce, játra, ledviny atd.). Jen dlouhodobé sledování, klinické studie a rozbor dat nám mohou dát odpověď na otázku, zda tyto nemocné například zbytečně „nepřeléčujeme" a zda bychom vyléčení nemohli dosáhnout i jinou, méně toxickou nebo stejnou, ale méně intenzivní a tím i méně toxickou léčbou. U všech ostatních typů hematoonkologických chorob jsou dosavadní léčebné výsledky obecně neuspokojivé - většinou nejsme schopni vyléčit ani polovinu pacientů. Prudký vývoj nových léků a léčebných kombinací ve světě je projevem urputného hledání jak zlepšit léčebné výsledky. Navíc – výběr ze široké škály léčebných postupů v hematoonkologii je podmíněn řadou dalších kritérií vytvářejících „košatý strom" možností resp. vylučujících nemocného z jinak účinného léčebného schématu (např. pro vysoký věk, komorbiditu resp. nedostupnost dárce pro transplantaci krvetvorných buněk). Musíme si také uvědomit, že při srovnávání výsledků různých léčebných strategií většinou srovnáváme nestejné kohorty nemocných a proto se musíme při našich závěrech soustředit i na zhodnocení srovnávaných sestav nemocných. Objektivnější srovnání by přinesly analýzy randomizovaných studií skupin nemocných se stejnou nadějí na indikaci určité léčby - „intention to treat" ale to je vzhledem k malé velikosti sestav hematoonkologických nemocných většinou nemožné. Nemocní s chorobami u nichž dosud dosahujeme neuspokojivé léčebné výsledky by proto měli být dle možnosti zařazováni do lékových studií, které by nám rychleji pomohly přinést odpověď na položené otázky a najít účinnější léčbu. Přesnější diagnostika umožňuje stále přesnější léčebnou stratifikaci, stanovení PI přesnější určení léčby na míru a důležité je i hodnocení léčebných odpovědí. Moderní farmaceutický průmysl přináší při hledání cesty ke zlepšení léčebných výsledků širokou a rychle se rozšiřující nabídku nových a vesměs velmi drahých léků. Vytváření léčebných standard pro hematoonkologické nemocné je proto v dané fázi poznání obtížné i vzhledem k nepružnosti při prosazování změn standard a úhrad nové léčby. Proto by mělo probíhat zavádění nových léků a léčebných postupů do klinické praxe jen na základě evidence based-medicine a ekonomicky podloženého vyhodnocení účinnosti této léčby a tato léčba by měla být soustředěna do specializovaných center sledujících, vyhodnocujících a informujících o dosažených léčebných výsledcích.

Diskuse

Korektní diagnostika je pro validitu epidemiologických studií nepostradatelná. Četné chyby v hematoonkologických datech registru NOR jsou podmíněny rychle se vyvíjejícími poznatky v hematoonkologii a v důsledku toho i rychle se měnícími klasifikacemi hematoonkologických chorob, na které nestačí u nás platná MKN-O dostatečně pružně reagovat. Např. do dnešního dne v ČR platná MKN-O 10 z roku 1994 vychází z návrhu MKN z roku 1990 a dosud nezohlednila celosvětově užívanou REAL klasifikaci lymfomů z roku 1994 *(1)* ani WHO klasifikaci hematoonkologických chorob z roku 2000 *(2)*, se kterými dlouhodobě pracují patologové i klinici. Problémem je i nedostatečná znalost hematologie mezi kliniky - nehematology, která je důsledkem malé zkušenosti s diagnostikou a léčbou hematologických chorob a rychle se vyvíjejících poznatků, které klinici nezabývající se hematologií nestačí sledovat. Výsledkem jsou významné chyby v hlášeních do registru. V hematoonkologii se zásadně liší délka přežití nemocných nejen s ohledem na diagnózu, ale i s ohledem na prognostické faktory (především věk) a fázi nemoci (remise, relaps, progrese, chemorezistence atd.) a z nich vycházející široké možnosti užité léčebné strategie - např. intenzivní chemoterapie nebo nákladná cílená léčba monoklonálními protilátkami či jejich kombinace, léčba imatinibem (Glivec®) nebo transplantace (autologní, alogenní – příbuzenská, nepříbuzenská, s úplnou HLA shodou či s 1-2 neshodami atd.), interferon, hydroxyurea atd. Nejsme-li schopni se v NOR dobrat přesné diagnózy, můžeme z těchto dat hodnotit léčebnou strategii a kvalitu poskytované péče? Odpověď je nasnadě – nejsme a nemůžeme!

Zkusme si tedy říci, zda je možno v současném systému sběru dat NOR dosáhnout racionální změny. Pokud budou muset lékaři nadále vyplňovat onkologická hlášení stejným způsobem, navíc ke svým povinnostem a bez osobní zainteresovanosti a kontroly kvality poskytovaných dat, pak se rozhodně validních a potřebných dat nedočkáme. Pokud by se podařilo spojit onkologické hlášení dat – event. systém NOR, se systémem úhrad zdravotní péče, bylo by možno očekávat zvýšení validity takového registru. S ohledem na využitelnost epidemiologických a klinických dat NOR v hematoonkologii by se měl systému hlášení v tomto oboru významně zjednodušit a omezit se jen na potřebná základní epidemiologická data – identifikace nemocného, místo bydliště, povolání a pohlaví, diagnózu a datum jejího stanovení a datum úmrtí. Nic nepřinášející a zatěžující každoroční „follow up" hlášení a informace o léčbě a příčině úmrtí by měly být zrušeny. Mnohem více by naopak měl být využíván a grantovými prostředky MZd podporován zájem a potřeby odborných společností a jejich sekcí vytvářet, garantovat a spravovat specializované registry (v hematoonkologii např. registry leukémií, lymfomů, mnohotného myelomu, transplantací krvetvorných buněk atd.) s diagnostickými, prognostickými a klinickými daty nutnými pro pozdější hodnocení strategie a kvality péče.

Složitou je v hematoonkologii standardizace léčebných postupů. Tyto u nás většinou neexistují i s ohledem na skutečnost, že u většiny hematoonkologických chorob se v celém světě nacházíme ve fázi hledání účinnější léčby. Nové léky, které se v hematoonkologii objevují téměř každý rok i nové léčebné postupy si kladou za cíl nemocného vyléčit nebo přinejmenším dosáhnout prodloužení života resp. prodloužení života bez známek choroby. Proto by bylo vhodnější než vytváření většinou rigidních a v rámci toho svým způsobem i „nebezpečných" (právní dopady) standardů omezujících přizpůsobení léčby nejnovějším poznatkům, pečlivě analyzovat účinnost (evidence based-medicine) a ekonomickou efektivitu (cost effectiveness) nových léků a podle výsledků těchto analýz pružně schvalovat či zamítat jejich použití.. Při hodnocení nové léčby jsou limitujícím faktorem čas a velikost hodnoceného souboru, protože výsledky nových léčebných přístupů je většinou možno spolehlivě zhodnotit až po několika letech a vedle vlastního hodnocení zvládnutí primárního nádoru zde může sehrávat významnou roli např. výskyt sekundárních malignit v časovém odstupu 7-15 let od léčby základní choroby. Proto by měla stoupat podpora účasti center ve velkých multicentrických a mezinárodních studiích umožňujících rychlejší získávání validních dat.

Závěrem nezbývá než shrnout, že jedinou perspektivní a racionální cestou k oživení prestiže registrů a jejich použitelnosti u onkologických nemocných v ČR v budoucnosti bude přechod na automatický sběr dat z fungující elektronické dokumentace NIS, dostupnost analýz registru dle klinické objednávky, využití dat v akreditačním procesu a úzká spolupráce s odbornými společnostmi a plátci zdravotní péče na vytváření specializovaných registrů.

Literatura

1. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 84:1361-1392, 1994. Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H. et al.)
2. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer Press Lyon, 2001, 1-351). E.S. Jaffe, N.L. Harris, H. Stein, J. W. Vardiman

ELEKTRONICKÁ FORMA PARAMETRICKÉ REGISTRACE DAT PRO KLINICKÝ VÝZKUM I PRAXI V ONKOLOGII – PŘÍPADOVÁ STUDIE MYELOMY

SCIENTIFIC AND HEALTH CARE REGISTRATION OF CLINICAL DATA IN ELECTRONIC FORM– CASE STUDY ON MULTIPLE MYELOMA

HÁJEK R., POUR L., KREJČÍ M., ADAM Z.

INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA FN BRNO

Souhrn: Na příkladu mnohočetného myelomu autoři ukázali, jak lze v praxi kvalitně a rychle nastavit parametrizaci dat nemocných. Kvalitního výsledku lze dosáhnout při respektování několika klíčových zásad. Jednou z hlavních zásad je využívání kvalitních guidelines pro danou diagnózu. Praktická doporučení s příklady zpracování a diskusí nad souvisejícími problémy jsou obsahem sdělení.

Klíčová slova: myelom – parametr – databáze

Summary: The practical steps leading to parameterization of patient's data are reviewed in this article. Authors demonstrated using example of multiple myeloma data set that this process can be feasible in our condition and outcome will keep high level of quality if several key instructions are observed, especially work with referential guidelines. Practical recommendations and other related aspect of this process are discussed in this paper.

Key words: myeloma – parameter – database

Úvod

Z argumentů a diskusí předchozích kapitol je zjevné, jak důležitým nástrojem mohou být parametricky zpracovaná léčebná, statistická a ekonomická data související s léčbou nemocných pro rozhodovací procesy na úrovni pracoviště, nemocnice, kraje či státu. Správně analyzovaná data mohou sloužit k hodnocení kvality a kvantity práce, ekonomické nákladnosti jednotlivých zdánlivě nesrovnatelných procesů, ke „cost-effective" analýzám. Při cílevědomosti a celoplošném zpracování pak ke srovnání kvality péče jednotlivých nemocnic, regionů států Evropské unie. Nezanedbatelným se stane takové srovnání pro nemocného a jeho rodinu při rozhodování, kde se léčit a komu svěřit svůj život do rukou.

Jestliže pro rutinní praxi platí, že by parametrizace dat měla být provedena pro výhody výše uvedené, potom pro klinický výzkum platí, že je parametrizace dat jednou ze základních podmínek práce. Zatímco v rutinní praxi o tomto problému diskutujeme jako o vážné potřebě, v klinické výzkumné praxi naplánováním sběru parametrizovaných dat začínáme. Je nezbytnou pomůckou pro hodnocení výsledků klinického výzkumu.

Návrhem a vývojem databází pro klinické studie se naše pracoviště zabývá od roku 1996, kdy vznikla přirozená potřeba této činnosti při zahájení první multicentrické klinické „4W" České myelomové skupiny. To byl klíčový kvalitativní krok v naší práci. Mírné zdokonalení v podobě elektronické verze přinesla druhá klinická studie CMG 2002.

Rozbor našich zkušeností u konkrétního nádoru s návodem jak obecně přistoupit co nejefektivněji k parametrizaci dat je uveden níže. Rovněž jsou diskutovány související praktické i organizační problémy

Jak vytvořit správnou parametrickou databázi u mnohočetného myelomu?

Vstupní diagnostický set dat

Vytvoření základního setu správných parametrů není až tak složité. Vždy je nutno vyjít z diagnostických standardů a definice stádií či pokročilosti onemocnění pro daný nádor. Ne jinak tomu je u mnohočetného myelomu. Klíčový je kvalitní vstupní diagnostický protokol. Měl by obsahovat všechny parametry požadované dle definovaného standardu pro diagnostiku mnohočetného myelomu. Zcela optimální je, pokud jde o jasně definované číselné údaje zatížené minimální subjektivitou. V případě mnohočetného myelomu tomu tak je částečně. Výjimkami jsou detekce kostních ložisek a procentuálního zastoupení plazmocytů v kostní dřeni, jejichž hodnocení je bohužel zatíženo velkou subjektivitou hodnotitele.

U mnohočetného myelomu můžeme využít dlouhodobě platících diagnostických kritérií (3) s modifikacemi, které případně přinesl vývoj (tabulka 1). V České republice jsou k dispozici od roku 2003 guidelines zpracovaná Českou myelomovou skupinou a Českou hematologickou společností, které svým rozsahem a argumentací odpovídají podobným směrnicím ve světě (1). Je vždy důležité mít jistotu, že použitá guidelines pro daný nádor jsou kvalitní, neboť jde o klíčový podklad. Při nejistotě je vhodné sáhnout raději po guidelines zahraničních a referenčních, jako jsou NCCN (National Comprehensive Cancer Network) guidelines vyhledatelné i na internetu.

Máme-li parametrizovaný diagnostický protokol je nutno definovat stádium onemocnění, ke kterému rovněž slouží guidelines. Tímto je vytvořen vstupní diagnostický set parametrizovaných dat. Příklad vygenerování takového minimálního setu dat je v tabulkách uveden níže. Tabulka 1 obsahuje diagnostická kritéria a tabulka 2 obsahuje kritéria pro určení stádia. Jejich vhodnou parametrizací je vznik diagnostického setu dat obsažených v tabulce 3. Tento model lze uplatnit obecně u každého nádorového onemocnění a ještě jednou lze zdůraznit nezbytnost použití kvalitních guidelines s celosvětovou platností.

Prognostický set dat

Diagnostický set dat je klíčový, zpravidla však v dnešní moderní době nestačí. Je nutné parametrizovat data určující prognózu nemocného - klíčové prognostické markery.

Tabulka 1. Kritéria mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona, 1975.

Velká kriteria	Malá kritéria
1) plazmocytom (histologie tkáně)	**a) v kostní dřeni 10 - 30 % plazmocytů**
2) počet plazmocytů v kostní dřeni > 30 %	**b) koncentrace M-Ig nižší než v bodě 3**
3) sérové koncentrace monoklonálního imunoglobulinu (M-Ig):	**c) přítomna osteolytická ložiska**
M-IgG > 35 g/l, M-IgA > 20 g/l, nebo množství lehkých řetězců v moči za 24 hodin > 1 g	**d) snížení ostatních fyziologických imunoglobulinů** **IgM < 0,5 g/l** **IgA < 1,0 g/l** **IgG < 6,0 g/l**
Diagnóza mnohočetného myelomu je jasná, je-li přítomno jedno velké a jedno malé kritérium, anebo jsou-li přítomna kritéria a+b a dále kritérium c nebo d.	

Tabulka 3. Diagnostický set parametrů.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY		Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem (více viz tabulky související)
Minimální diagnostický set parametrů *		
1)	Histologie suspektního ložiska	Průkaz plazmocytomu histopatologickými metodami. Podezření je potvrzeno nebo vyvráceno.
2)	Počet plasmocytů v kostní dřeni	Hematologické (morfologické) vyšetření vzorku kostní dřeně. Je hlavním či vedlejším diagnostickým kritériem
3)	Monoklonální imunoglobulin g/l	Klíčový parametr pro diagnózu a stádium (viz tabulky 1 a 2) a monitorování úspěšnosti léčby. Může určovat i stádium onemocnění
4)	Monoklonální imunoglobulin typ	Upřesnění diagnózy, respektive typu myelomu (kompletní molekula IgA,D,E,G)
5)	Lehké řetězce v moči	Stejně jako 4, tj. upřesnění typu myelomu
6)	Osteolytická ložiska	Zjištěná ložiska pomocí rtg , magnetické rezonance či počítačové tomografie určují svým počtem stádium onemocnění I-III.skeletu, normálně nejsou osteolytická ložiska přítomná
7)	Snížená koncentrace ostatních imunoglobulinů g/l	Je vedlejším diagnostickým kritériem
8)	Koncentrace hemoglobinu g/l	Podílí se na určení stádia onemocnění
9)	Koncentrace kalcia v séru mmol/l	Podílí se na určení stádia onemocnění
10)	Koncentrace kreatininu umol/l	Určuje podtyp stádia A nebo B (poškození ledvin se vstupní hodnotou kreatininu 176,8 μmol/l

Tabulka 2. Stanovení klinického stadia mnohočetného myelomu dle Durieho a Salmona (1975).

I. stadium	**Jsou splněny všechny níže uvedené podmínky**:	
	1. Koncentrace hemoglobinu > 100 g/l	**ano - ne**
	2. Koncentrace Ca do 3 mmol/l	**ano - ne**
	3. normální kostní struktura anebo solitární kostní ložisko plazmocytomu	**ano - ne**
	4. relativně nízká koncentrace M-Ig: a) M-IgG < 50 g/l, b) M-IgA < 30 g/l,	**ano - ne**
	5. c) exkrece lehkých řetězců v moči do 4 g/24 hodin.	**ano - ne**
II. stadium	**Nejsou splněny podmínky prvního ani třetího stadia.**	**ano – ne**
III. stadium	**Je splněna alespoň jedna z následujících podmínek**:	
	1. koncentrace hemoglobinu < 85 g/l	**ano - ne**
	2. zvýšená koncentrace Ca nad 3 mmol/l	**ano - ne**
	3. více než 3 osteolytická ložiska	**ano - ne**
	4. vysoké koncentrace M-Ig: a) M-IgG > 70 g/l, b)M-IgA > 50 g/l,	**ano - ne**
	5. c) vyloučení více než 12 g lehkých řetězců moče za 24 hodiny.	**ano - ne**
Subklasifikace:	**A - kreatinin do 2 mg/ml , tj.1 76,8 umol/l (2 mg%);** **B – renální insuficience s retencí dusíkatých látek, kreatinin > 2 mg/ml = 176,8 μmol/l**	
Indikace k léčbě je ve II. a III. Stadiu. V I. klin. stadiu je možno léčbu zvážit v přítomnosti 2 ze 3 níže uvedených negativních prognostických faktorů, nebo pokud je u pac. s MM sice jen jedno velké lytické ložisko, avšak dělá problémy, např. již způsobilo patologickou frakturu. Hodnotíme jako klin. stadium I s patol. Frakturou. Zahájení léčby je možné v klin. stadiu I i při jiných zřejmých důvodech**.**		

U mnohočetného myelomu je již definován mezinárodní prognostický index (IPI; International Prognostic Index) a tak by nejnovější parametrizace dat měla zahrnovat sadu známých prognostických parametrů včetně výpočtu IPI nemocného s myelomem. Jak je vidět v tabulce 4, opět lze vystačit s kvalitními „guidelines“, které tyto parametry musí obsahovat. Je na tvořiteli databáze, zda se rozhodne pro digitalizaci minimálního setu prognostických údajů nebo si přeje digitalizovat všechny potencionální dostupné prognostické a prediktivní faktory. V prvním případě musí jít jen o prokázané nezávislé prognostické či prediktivní faktory, v druhém případě pak o rozsáhlý soubor zahrnující i všechny potencionální prognostické a prediktivní parametry. Není to těžké ani složité. Příklad prognostického setu je vidět v tabulce 5.

Spíše se přikláníme k tomu, že do této klíčové oblasti by tvořitelé databází měli vložit hodně úsilí a doslovně „sebrat“ co nejvíce dostupných známých a rovněž potencionálních prognostických či prediktivních parametrů. Robustní biostatistické testy dokáží divy, pokud jsou k dispozici data. Přinejmenším potřebujeme celou sadu prognostických ukazatelů ve výzkumu pro vhodnou randomizaci a stratifikaci nemocných do skupin a podskupin. Rovněž pak pro posvěcení věrohodnosti výsledků našeho zkoumání na konci výzkumu. Výsledky by neměly být ovlivněny nerovnoměrným rozvrstvením prognostických faktorů v hodnocených skupinách.

Set cílových ukazatelů

Máme-li vstupně dobře definovaný diagnostický a prognostický panel, je další postup již velmi jednoduchý a poměrně standardní. Je nutné mít k dispozici data o léčebné účinnosti, době do relapsu, celkové léčebné odpovědi a úmrtí. To je set cílových ukazatelů. Pro řadu lékařů je překvapením, že několik parametrů stačí k porovnání úspěšnosti léčby s jinými lékařskými skupinami. Je tomu tak. Pokud tým tvořící databázi zvažuje jen vytvoření opravdu minimálního setu parametrických dat, tak by se měl právě zde zastavit.

Někdy je méně lépe než více! Je třeba propočítat „člověkohodiny“ pro uvažovaný rozsah práce. Pokud Vám vyjde, že při systematické prospektivní digitalizaci dat ode dne „D“ sou-

Tabulka 4. Nepříznivé prognostické faktory dle dle International Myeloma Working Group, 2003.

Klinické	Rutinní laboratorní testy	Speciální testy
● vyšší věk ● horší performace status	● vyšší beta-2 mikroglobulin ● nízký albumin ● vyšší kreatinin ● vyšší LD ● vyšší CRP ● nižší konc.hemoglobin ● nižší počet trombocytů	● vyšší labeling index ● nepříznivá morfologie plazmocytů ● cytogenetické abnormality ● (klasická cytogenetika +FISH + microarray) ● extramedulární propagace (PET a jiné metody dokumentace)

Tabulka 5. Prognostický set parametrů.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY		Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem (více viz. související tabulka)
Zásadní indikátory vývoje pacienta, identifikace rizika během vývoje pacienta, - Prognostické parametry		
1)	Věk	Horší prognóza při vyšším věku
2)	Hodnota beta-2 mikroglobulin v séru (mg/l)	Je součástí IPI, hodnoty mj. vyšší při poškození ledvin, ve vyšším věku,vyšší hodnoty znamenají horší prognóza
3)	Hodnota albuminu v séru (g/l)	Je součástí IPI, nižší hodnoty znamenají horší prognosu
4)	Hodnota kreatininu (mmol/l)	Obecně platí, že nemocným se stádium B s daří hůře
5)	Hodnota CRP v séru (mmol/l)	C reaktivní protein, zánětlivý marker, prognóza je horší se vzrůstajícím CRP
6)	Hodnota LD v séru (mmol/l)	Enzym laktát dehydrogenáza, odráží počet nádorových buněk, při vysokém LD horší prognóza
7)	Hodnota hemoglobinu (g/l)	Nepřímo odráží rozsah onemocnění, infiltraci kostní dřeně nebo poškození ledvin či kombinaci
8)	Počet trombocytů	Je považován za nezávislý prognostický faktor
9)	Labeling index (0,0 až 5,0)	Vyjadřuje proliferační potenciál myelomových buněk, se stoupajícím LI se zhoršuje prognóza
10)	Atypická morfologie plasmocytů	Je někdy považována za nepříznivý prognostický faktor
11)	Delece 13q chromosomu	Chromosomální aberace, při přítomnosti horší prognóza (pozitivní- negativní/ negativní je výskyt v 10 % vyšetřovaných buněk).
12)	Léčebná odpověď na jednotlivé cykly chemoterapie	Léčebná odpověď celková remise nebo velmi dobrá parciální remise jsou považovány za pozitivní prognostické faktory
13)	Mezinárodní prognostický index (International Prognostic Index – IPI)	Stanoven podle hodnot beta-2 mikroglobulinu a albuminu, s vyšším stadiem klesá medián celkového přežití I. st. - B2M < 3.5 a albumin je vyšší než 35 II. st - B2M < 3.5 a albumin je nižší než 35 nebo B2M je 3,5-5,5 III. st - B2M > 5.5
14)	Vstupní extramedulární ložisko	Svědčí o závažné prognóze

Tabulka 6. Monitorovací set parametrů.

SKUPINA PARAMETRŮ / PARAMETRY		Velmi stručný popis, definice, pojmenování norem
Běžně dostupné ukazatele správnosti a kvality léčby (klinické ukazatele,…)		
1)	Zmenšení či vymizení bolestí	Nepřímo odráží účinnost protinádorové léčby, analgetické léčby, radioterapie či jejich kombinace
2)	Snížení kalcémie	Přímo odráží účinnost léčby a zablokování osteolýsy kostí
3)	Případné zlepšení funkce ledvin	Změna stadia z B na A přímo odráží účinnost léčby a zastavení poškozování ledvin lehkými řetězci
4)	Vymizení anemických symptomů	Přímo odráží pokles infiltrace kostní dřeně a/ nebo zlepšení ledvinných funkcí
5)	Zlepšení kvality života	Nepřímo odráží léčebný úspěch a přímo odráží zátěž nemocného v průběhu léčby (EORTC QLQ-C30 a MY24).
6)	Pokles monoklonálního imunoglobulinu (MIG)	Je klíčovým parametr určujícím léčebnou odpověď, úplné vymizení je spolu s negativní imunofixací podminkou celkové remise
7)	Imunofixace	Hodnotí přítomnost MIG kvalitativně (ano-ne), Ne znamená dosažení kompletní remise
7)	Nežádoucí účinky léčby měřené pomocí kritérií WHO	Hodnotí toleranci léčby nemocným a zatížení nemocného vedlejšími účinky podané léčby

časně ukončíte zamýšlenou retrospektivní digitalizaci dat vašich nemocných do 3 let, tak je něco špatně a nedopadne to dobře ani s prospektivní digitalizací dat. Je potřeba speciálně vyčleněný datamanažer či datamanažerka, která má digitalizace dat v popisu práce jako hlavní činnost. Jinak je zaručen neúspěch.

Set ukazatelů správnosti a kvality léčby

Jestliže zbývají síly, je vhodné rozšířit sběr dat o parametrizaci dat o použité léčbě a její toxicitě (jednotlivé cykly, etapy) a stále více uznávané kvalitě života. Jestliže jsou použitá ve světě standardně uznávaná kritéria pro hodnocení léčebného efektu (2) a toxicity (WHO kritéria; World Health Organization) nemůžeme udělat chybu. Podobně platí pro parametrické hodnocení kvality života. Na vyžádání (podívej na http://www.eortc.be/home/qol/) jsou k dispozici obecný dotazník kvality života QLQ-C30 a specifické dotazníky pro daný nádor (např. pro myelom QLQ-MY24), jejichž tvorba a kvalita je garantovaná EORTC (European organisation for Rsearch and Treatment of Cancer). Rozhodnutí se týká jen rozsa-

hu parametrizace. Zde již je velká volnost a každá skupina musí zvážit své možnosti s přihlédnutím k cílům. V tabulce 6 je příklad monitorovatelných ukazatelů v průběhu léčby, jejichž parametrické zpracování přinese další údaje o tom jak se nemocnému dařilo a daří.

Tak například existuje obecný standardní vývoj nemocného v čase, který by měl být zpracován: nemocný je léčen prvním léčebným blokem sestávajícím dnes zpravidla ze vstupní indukční léčby – transplantační léčby- udržovací či konsolidační léčby. Je vhodné je označit číslem 1. Onemocnění je nevyléčitelné a po klidovém období přijde relaps či progrese onemocnění č. 1 (dále používán jen výraz relaps). Nemocný dostane druhý léčebný blok (indukční léčba 2 – transplantační léčba 2 /možnost/- udržovací či konsolidační léčba 2). Případně dostane experimentální léčbu. Toto se v čase může opakovat několikrát tak, jak přibývá dalších relapsů či progresí onemocnění. Přihlédneme-li k užitečnosti doplnění některých vhodných parametrů, například. použití jiné léčby (radioterapie, bisfosfonáty, operační řešení) a klinických údajů odrážejících korekci vstupního stavu (normalizace hyperkalcémie, normalizace funkcí ledvin, zmenšení bolestí…), je parametrizace „nemocného" u konce.

Hlavní parametry popisující pacienta s touto diagnózou jsou tedy obsahem: kompletního diagnostického setu dat, prognostického setu dat, setu dat informující o léčebných výsledcích, toxicitě podané léčby, kvalitě života a cílovém stavu.

Jsou databáze klinických studií využitelné pro potřeby vytvoření standardů elektronické dokumentace a podporu nemocničních informačních systémů? Lze je využít i pro potřeby hodnocení kvality práce?

Odpověď je ano, může tomu tak být. Přinejmenším klinický protokol s parametrickou databází může být zpracován a jasně z něj lze získat klíčové údaje o léčebné účinnosti, toxicitě, dlouhodobých parametrech přežití. I náklady na léčbu se dají velmi jednoduše vypočítat lépe pro jednotný protokol. Jestliže daná databáze podobně jako naše databáze klinické studie CMG 2002 zahrnuje nejméně 60 % přicházejících nemocných na pracoviště, jde již o kvalitní soubor dat dávající jasnou představu o kvalitě práce pracoviště. Jestliže tomu tak není a probíhající klinická studie zahrnuje jen např. 25 % nemocných, lze využít setu esenciálních dat v dané klinické studii jako vzoru pro zpracování dat ostatních nemocných na pracovišti. Podobně jako guidelines může být set dat v klinické studii předlohou pro tvořitele databází. Zpravidla sice klinické studie pracují s částí specifických dat potřebných pro danou studii, ale vždy jsou obsažena klíčová data ze setu diagnostického, prognostického a setu výstupních cílů. Zkušený odborník tedy jasně určí, která data jsou z hlediska globálních zpracování v rámci informačního systému nepotřebná a může tak lehce vygenerovat tzv. minimální potřebnou sadu parametrů pro celopracovištní a systémovou digitalizaci dat. V našem případě poté zůstane jen 40 % nemocných, u kterých je nutno data digitalizovat. Pro potřebu hodnocení kvality práce v širším než studiovém významu přece jen limitované.

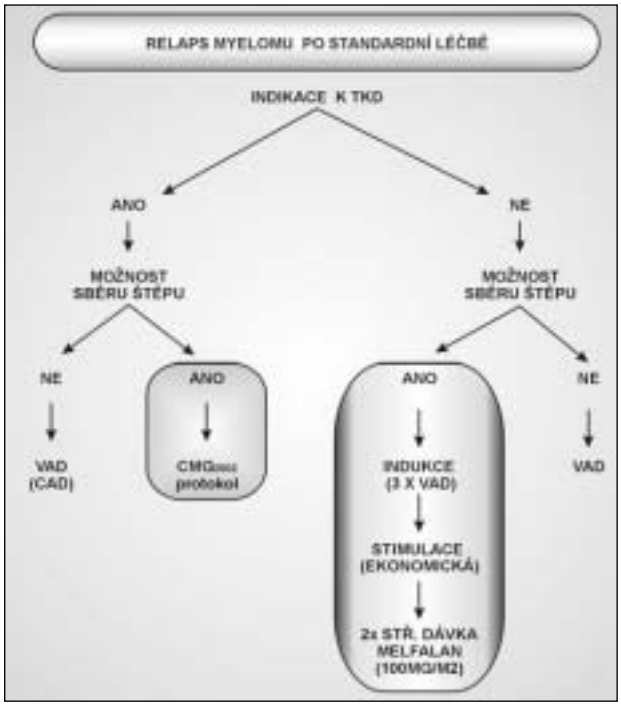
Jak co nejjednodušeji zaznamenávat standardní postup léčby a změny strategie u myelomu, zvláště pak odklon od standardního postupu?

Úplně dokonalá databáze by měla obsahovat i definované informace o zvolené strategii léčby a rozhodovacím procesu, který k tomu vedl. Je to již poměrné obtížně „parametrizovatelná" oblast a rozhodně nemůže nahradit rozbor v klasickém onkologickém dekursu či podobný popis ve formě poznámky u zvoleného režimu. Například u mnohočetného myelomu máme přesně stanoveno co je standardním léčebným postupem první volby v případě stanovení diagnózy. Méně ujasněn máme výběr optimální léčby v případě prvního relapsu, ještě méně pak v případě dalších relapsů onemocnění.

Standardním vstupním postupem je pro indikované nemocné zjednodušeně režim VAD (4x á 1 měsíc) + myeloablativní melfalan 200mg/m^2. Pro nemocné kontraindikované pro transplantační léčbu (obecně věk nad 65 let v našich podmínkách) je melfalan a prednison stále zlatým standardem. Vše je v našem případě součástí guidelines. Tzv. standardní postupy jsou definované dosažením krátkodobých , ale hlavně dlouhodobých léčebných výsledků. Medián přežití pro režim melfalan a prednison dosahuje asi 3,5-4,0 let přežití a žádné jiné polychemoterapeutické postupy jej zásadně nevylepšují (1). V případě použití autologní transplantace s myeloblativní dávkou melfalanu 200mg/m^2 dosahuje medián celkového přežití až 5 let. V obou případech korespondující mediány doby do relapsu jsou o 1-1,5 roku kratší. Dostupná digitalizovaná data tedy stačí na zjištění odchylky od standardu léčebné strategie nově diagnostikovaných nemocných i odchylek v cílových hodnotách, rozuměj výsledcích měřených délkou přežití. Nestačí však pro měření odchylek v případě relapsů onemocnění, při kterých se již dále referenční hodnoty neudávají a hodnocení je obtížnější. Existuje zde větší volnost výběru vhodné léčby a vlastní pracoviště, či skupina pracovišť musí mít vlastní vnitřní směrnici s doporučeným výběrem léčby, který bude právě daným standardem pro danou oblast a region. Víme o něm jen to, že takový režim kdekoliv na světě musí obsahovat v případě mnohočetného myelomu kortikoidy.

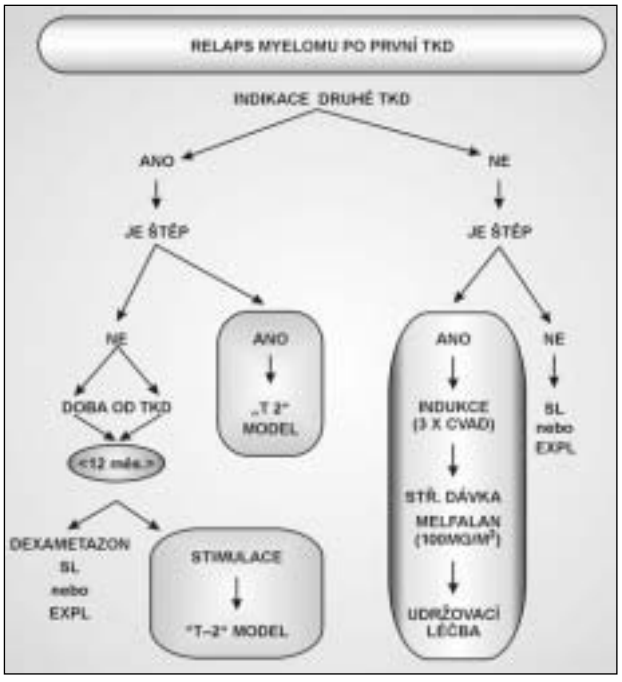
Od druhého relapsu je oblast již tak temná a nutnost improvizace tak velká, že si jen obtížně lze představit parametrizaci zvolené strategie. Lze jistě uvádět volbu 1-0 (ano-ne) standardní režim, modifikovaný režim, experimentální režim a podobně. Měl by být paramterizován údaj Relaps 1,2,3… a léčebný cyklus 1,2,3… s konkretizací léčebného cyklu pomocí zkratek a kódů (např VAD -1, melfalan prednison -2…). Přitom lze z vlastní zkušenosti u mnohočetného myelomu říct, že od volby léčebné strategie prvního relapsu, se rodí klíčová rozhodnutí lékaře vedoucí k lepším nebo horším výsledkům u individuálního nemocného či skupiny nemocných v dlouhodobé perspektivě. Tedy zaznamenat tuto oblast by bylo vhodné, zvláště strategická rozhodnutí. Možnosti volby strategie jsou naznačeny ve schématu 1 a 2.

Schéma 1. Rozhodovací strategie relapsu mnohočetného myelomu po standardní léčbě.



Poznámka: CMG 2002 protokol zahrnuje 4x režim VAD a myeloablastivní režim melfalan 200 mg/m^2.

Schéma 2. Rozhodovací strategie relapsu mnohočetného myelomu po autologní transplantaci.



Poznámka: T2 model znamená provedení stejné léčby jako při vstupní diagnóze; SL – standardní léčba; EXPL – experimentální léčba.

Několik příkladů: 1. autologní retransplantace je dnes běžným postupem s vysokou účinností, ale její použití u nevhodného vysoce rizikového nemocného v nevhodnou dobu a aktivním relapsu může být smrtící. 2. použití oddálené transplantace až v době relapsu může být velmi důležitým krokem pro nemocného léčeného vstupně jen konvenční chemoterapií. Pokud tento postup lékař neindikuje svým strategickým rozhodnutím, může to ovlivnit dlouhodobé výsledky pracoviště. 3. řada lékařů chce za každou cenu experimentovat a hledá si obhajobu svého jednání ve formě abstrakt z různých kongresů, z nichž opisuje léčebné schémata a často unáhleně aplikuje neprověřenou a neznámou léčbu v době prvního relapsu. Výsledky tomu odpovídají. Taková volnost rozhodovacího procesu nastává v určité fázi onemocnění u každé nádorové diagnózy, vždy tam, kde optimální strategie léčby relapsu není stanovena.

Ve všech třech uvedených příkladech nejde o formální pochybení, jen ne zcela optimální volbu strategie. Jde o zkušenost, cit, lékařské umění. Rovněž o podvědomý projev přirozených vlastností lékaře. Výsledkem je zpravidla malá účinnost (příklad 2) nebo nepřiměřená velká toxicita léčby bez léčebného efektu s vyšší mortalitou a morbiditou (příklad 1 a 3), které se odrazí v celkových horších výsledcích ve velkých číslech, zatížení nemocného i ekonomickém zatížení nemocnice při řešení komplikací. Je velmi těžké parametrizovat takové počínání. Je to však důležité. Jsou-li strategická rozhodnutí monitorovatelná, lze na základě dlouhodobých výsledků pracoviště, každoročních analýz, analýz nežádoucích účinků, ekonomických nákladů a kvality života, získat nástroj k usměrnění léčebných strategií a jejich optimalizaci. Cílem je přece léčit účinně, efektivně a s co nejmenší zátěží nemocného.

Pro pochopení uvedu příklad. Jaký propastný může být rozdíl mezi dvěma nemocnými léčenými pro myelom v prvním relapsu s podobnými vstupními parametry na dvou různých pracovištích, pokud je použitá jiná léčebná strategie?

První nemocný byl v rukou „moudrého odborníka". Dostal optimální léčbu s dosažením remise onemocnění a toxicitou nepřesahující stupeň 2 dle WHO. Měl výbornou kvalitu života s dobou 20 hospitalizačních dnů a 6 ambulantními kontrolami za 1 rok. Naše zdravotnictví stál první rok 80 tisíc a každý další rok 50 tisíc, celkem za 4 roky 230 tisíc Kč. K dalšímu relapsu došlo za 4 roky.

Druhý nemocný byl v rukou „nemoudrého odborníka", který se rozhodl pro agresivní léčebnou strategii. Nemocný dostal náročnou léčbu s toxicitou dosahující opakovaně stupně 3-4 dle WHO. Nasedající infekční a další komplikace zapříčinily, že v prvním roce strávil v nemocnici 170 dnů a 20x musel navštívit ambulanci. Jeho kvalita života byla velmi špatná a třebaže dosáhl velmi dobré remise onemocnění doba do relapsu byla rovněž 4 roky. Naše zdravotnictví stál 3,5 milionu.

Je jisté, že z pohledu ředitele nemocnic je nezbytné parametrizovat i klíčová data efektivity práce. V rutinní praxi je jediným nepřímým indikátorem špatných strategických rozhodnutí tzv. „protokolová promiskuita" – tj. řada používaných schémat na daném pracovišti s velkou volností. Systematická práce každého pracoviště vyžaduje omezený doporučný soubor léčebných protokolů, byť standard není definovaný. Ty by měly být dodržovány po co nejdelší dobu, pokud není dostupná prokazatelně lepší léčba. Prokazatelně lepší přitom není „možná lepší". **Například prokazatelně lepší léčbu u mnohočetného myelomu nezjistíte často. Zatím se tak stalo 3x za 30 let.**

Mohou být takto zpracovaná data dostupná dle potřeby?

Odpověď je – musí! Jinak parametrizace postrádá smysl. Tímto se však dostáváme k problematice poptávky. Vlastní pracoviště, tým lékařů má vnitřní poptávku související zvláště s účinností a úspěšností léčby. Přirozeným výstupem jsou standardní publikační výstupy daného pracoviště.

Vedení dané nemocnice zajímají zvláště aplikované analytické výstupy související

s obecnou kvalitou léčby jednotlivých pracovišť, ekonomikou, provozními potřebami a plánováním vývoje. Analytické potřebné zpracování tedy bude jiné. A co teprve až se skutečně začnou zajímat nemocní o klíčová data kvality péče nemocnice a oddělení kam nastupují k léčbě. Jistě nastane doba, kdy bude možno srovnat pomocí definovaných parametrů úspěšnost a kvalitu péče i z pohledu nemocného.

Některé parametry kvality však lze zavést téměř okamžitě a jsou užitečné jak pro tým lékařů, ředitele nemocnice a nemocného. Například údaj o peritransplantační mortalitě do dne +100 v rámci klinického protokolu autologních transplantací u nově diagnostikovaných nemocných s mnohočetným myelomem je praktickým parametrem kvality transplantačního centra, byla-li vstupní kritéria podobná. Akceptovatelných je 5%, špičková pracoviště udávají na velkých souborech ±2% a naše pracoviště 3,1 % v období 1996-2003. Mortalita nad 5% je nepříznivým znamením, že něco není v pořádku. Obvyklou nalezenou chybou je nepřiměřená toxicita zvolené vysokodávkované chemoterapie, ale může jít i o závažné změny v týmu a nezkušenost. Takových univerzálních a obecných parametrů lze najít víc.

Mají výsledky práce získané z klinických studiích běžících na daném pracovišti dostačující výpovědní hodnotu?

Omezením je selekce nemocných do klinické studie. Řada nemocných do klinické studie nemůže vstoupit, neboť nesplňuje vstupní kritéria. Jde zpravidla o nemocné ve vážnějším stavu. Klinická studie pracuje s nemocnými v lepším stavu, což je zpravidla transformováno do lepších výsledků takto vybraného souboru nemocných. Přestože v našem případě, kdy jde o více než 60 % léčených nemocných s mnohočetným myelomem na pracovišti, lze hovořit o reprezentativním vzorku, existuje řada důvodů proč jsou v rámci pracoviště, nemocnice a vyšších celků klíčové analýzy dat pokrývajících 100% nemocných.

Jen srovnáváme-li výsledky práce a výstupy studie v multicentrické klinické studii, dostává srovnání jasný a přesný rozměr. Může být ovlivněno jen kvalitou pracoviště a zařazením

více či méně rizikových nemocných do klinického protokolu v jednotlivých centrech.

Diskuze

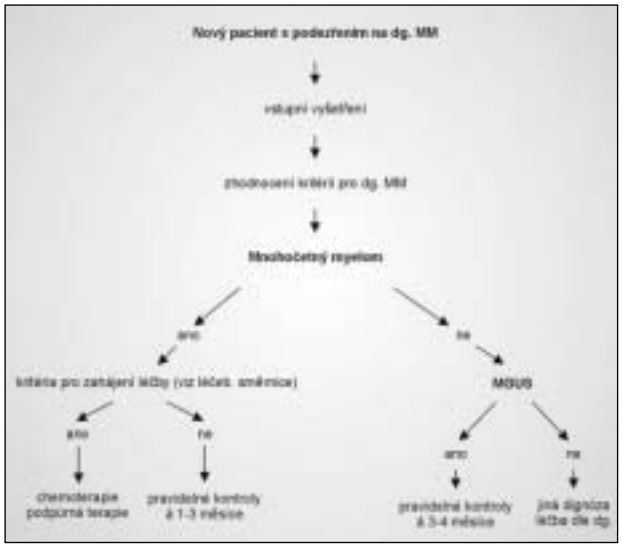
Mnohočetný myelom je poměrně jednoduše diagnostikovatelnou jednotkou, nicméně nezbytné je odlišení aktivního myelomu od monoklonální gamapatie nejasného významu, doutnajícícho myelomu či mnohočetného myelomu stádia I. S tím souvisí i nastavení četnosti zpracování parametrů. Tyto skupiny nemocných nejsou indikovány k léčbě cytostatiky, ale jen ke sledování. V praxi pak je klíčový parametr- hladina monoklonálního proteinu - sledován v pravidelných intervalech tak, aby byl zachycena progrese do aktivního onemocnění vyžadující léčbu. Takový interval by neměl být příliš velký. Zpravidla ne větší než 2- 4 měsíce v případě doutnajícího myelomu a 6 měsíců v případě monoklonální gamapatie. Algoritmus je uveden v grafu 1. Přísnější sledování musí být naplánované pro nemocné, kteří jsou zaléčení a sledovaní v ambulantním režimu. Zpravidla je interval sledování u mnohočetného myelomu 1-2 měsíce. Lze si představit absurdní situaci, kdy pracoviště vykazuje velmi dobré výsledky léčby hodnocené délkou doby do relapsu onemocnění jen proto, že interval sledování byl nastaven příliš dlouhý (např. 1 rok). Obecně platí, že frekvence kontrol a frekvence sběru klíčových sledovacích parametrů musí být vyváženě nestavena a počet sledovaných parametrů nezatěžující.

Včasná a správná diagnostika je jedním z klíčových prvků ovlivňující léčebné výsledky. Nejhorší případy jsou takové, kdy pozdní stanovení diagnózy je doprovázeno takovým poškozením organismu (skelet, renální insuficience, katabolismus), že je léčba kontraindikovaná a nemocný je ztracen. I tyto informace by měl parametrický soubor dat vstupně obsahovat a nesouvisí to přímo se stanovením stádia onemocnění. Jestliže musí být výrazně redukovaná léčba či je léčba dokonce pro závažný vstupní stav kontraindikovaná jde o úplně jiný typ nemocného než nemocný se stejným stádiem a možností léčby. Tyto informace jsou přitom často dostupné jen nepřímo v podobě stanovením rozsahu onemocnění (stádium), poškození skeletu (stádium, diagnostický set má stupnici 0-4 s odstupňováním pro rozsah poškození skeletu) nebo ledvin , v podobě „status performance“ (WHO či Karnofsky) a hodnocení dotazníku kvality života. Rozhodně by informace o včasném, pozdním a zameškaném stanovení diagnózy měla být parametrizovaná.

Rozhodování klinika o dané léčbě by tedy mělo vycházet ze známých standardů a daných doporučení pro pracoviště upřesňující omezení ve výběru režimů tam, kde standard není definovaný. Cílem je vytvoření homogenních velkých souborů a snížení počtu proměnných pro analytické zpracování výsledků. V případě mnohočetného myelomu je vhodným příkladem rozhodovací algoritmus strategie léčby relapsu onemocnění (schéma 1 a 2). Přestože víme, že možností je řada, je tento algoritmus na naší klinice fixně stanoven již 5 let a je stále používán.

Je nutné upozornit, že každé pracoviště musí nejméně 1x ročně analyzovat a případně upravovat své léčebné standardy a konfrontovalo je se standardy světovými. Oficiální guidelines by měla reagovat na klíčové novinky vydáním doplňků a nastavením pravidelných revizí dle typu diagnózy. Přitom závisí na diagnóze a aktuálním pokroku. U mnohočetného myelomu by se v této dynamické době měly aktualizovat guidelines nejméně 1x za 3 roky. Odrazem v databázi je přidání 0-5 parametrů za 3 roky. Více asi ne.

Graf 1. Algoritmus stanovení diagnózy a sledování v čase.



Závěr

Na příkladu mnohočetného myelomu lze demonstrovat jednoduchý postup pro kvalitní parametrizaci klíčových dat. Podkladem by měly být kvalitní české či mezinárodní guidelines pro danou diagnózu. Parametrizace dat je věcí časově náročnou a omezení digitalizace dat na minimální set je v řadě případů vhodným opatřením. Současným trendem je práce s řadou prognostických a prediktivních faktorů s cílem „tailored therapy“ (léčby šité na míru) dle závažnosti a prognózy onemocnění. Parametrizace dat je zdrojem řady analytických aplikací pro potřebu našeho zdravotnictví na více úrovních, nejen na úrovni vlastního pracoviště.

Literatura

1. Adam Z., „Diagnostika a léčba mnohočetného myelomu“. Doporučení CMG a myelomové sekce ČHS pro diagnostiku a léčbu mnohočetného myelomu. Supplementum 1 časopisu Transfuze a hematologie 9/2003.
2. Blade, J., Samson, D., Reece, D., Apperley, J., Bjorkstrand, B., Gahrton, G., Gertz, M., Giralt, S., Jagannath, S., Vesole, D.: Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. British Journal of Haematology, 1998;102: 1115-1123.
3. DurieB.G., Salmon S.E., A clinical staging system for multiple myeloma. Cancer, 1975, roč. 36, s.842-854.

MODEL POPULAČNÍHO KLINICKÉHO REGISTRU UMOŽŇUJÍCÍHO HODNOCENÍ LÉČEBNÉ PÉČE: PROJEKT ALERT (AKUTNÍ LEUKÉMIE – KLINICKÝ REGISTR)

THE MODEL OF POPULATION CLINICAL REGISTER ENABLING EVALUATION OF HEALTH CARE: PROJECT ALERT (ACUTE LEUKEMIA – CLINICAL REGISTER)

INDRÁK K.[1], DUŠEK L.[6], JAROŠOVÁ M.[1], SIČOVÁ K.[1], MUŽÍK J.[6], SZOTKOWSKI T.[1], VORLÍČEK J.[2], VOGLOVÁ J.[3], ČERMÁK J.[4], KOZÁK T.[5], MAYER J.[2], MALÝ J.[3], CETKOVSKÝ P.[4], KOZA V.[7], MICHALOVÁ K.[8], HUBÁČEK J.[1], BUCHTOVÁ I.[2], MAALOUFOVÁ J.[4], ŽIKEŠOVÁ E.[5], KLIMEŠ D.[6], KOPTÍKOVÁ J.[6], PAVLIŠ P.[6]

[1] HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE A LÉKAŘSKÁ FAKULTA UP OLOMOUC
[2] INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO
[3] II. INTERNÍ KLINIKA – ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE A LÉKAŘSKÁ FAKULTA UK HRADEC KRÁLOVÉ
[4] ÚSTAV HEMATOLOGIE A KREVNÍ TRANSFUZE, PRAHA
[5] ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FAKULTNÍ NEMOCNICE PRAHA-KRÁLOVSKÉ VINOHRADY
[6] CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, LÉKAŘSKÁ A PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MU BRNO
[7] HEMATOONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FAKULTNÍ NEMOCNICE PLZEŇ
[8] KLINIKA BIOCHEMIE, VFN PRAHA

Souhrn: Snaha českých hematologů získat informace o dosažených výsledcích u nejzávažnější hematoonkologické skupiny nemocných s nejnákladnější léčbou – u nemocných s akutní leukémií (AL) vedla roku 1996 ke vzniku klinického registru pro standardizovaný sběr diagnostických, prognostických a léčebných dat. Projekt s názvem ALERT (AKUTNÍ LEUKÉMIE – KLINICKÝ REGISTR) je odborně garantován Českou hematologickou společností. Od roku 2003 je v něm zapojeno všech 6 center intenzivní hematologické péče dospělých v ČR a projekt je softwarově zajištěn v moderním uspořádání: databázové řešení - analytické nástroje - komunikační nástroje a slouží jako plnohodnotný informační zdroj pro všechna zapojená centra. Od roku 1996 do konce roku 2003 byla v registru shromážděna data od 1412 nemocných s AL. Struktura databáze ALERT umožňuje i detailní rozbor jednotlivých léčebných fází. Analýzy dat registru doložené v tomto příspěvku dokumentují, že na výsledky léčby mají zásadní vliv nejen rizikové faktory při diagnóze (věk pacienta, hyperleukocytóza, cytogenetické změny), ale i léčebná strategie a její přesné přizpůsobení výsledkům jednotlivých léčebných cyklů. Má-li populační klinický registr sloužit k optimalizaci léčebné péče, nesmí žádnou z uvedených datových komponent ignorovat.Tomu musí být podřízena i agenda průběžných hlášení a jejich obsah.

Klíčová slova: akutní leukémie, klinický registr, výsledky léčby

Summary: The effort of Czech haematologists to gain information about results achieved in the group of the most serious haematology disease with the most expensive treatment – in patients with acute leukaemia (AL) – initiated development of clinical register for parametrically standardized processing of diagnostic, prognostic and clinical data in 1996. Project titled ALERT (Acute LEukaemia – Clinical RegisTer) is professionally guaranteed by the Czech Haematological Society and all 6 centres for intensive haematological care for adults in the Czech Republic are involved since 2003. The project is newly based on progressive software tools including structured databases – communication and analytical tools and provides information service available on-line for all engaged centres. Since 1996, full-scaled clinical data from 1412 patients with AL has been collected and coded in ALERT database. Data model of the project enables even detailed analyses of therapeutic cycles and conclusions. Performed analyses document significant prognostic weight not only for risk factors available in the time of diagnosis, but also for applied therapeutic strategy and its accurate tailoring to gain treatment results of each treatment cycles. Each of these key data components must be included in the list if such population clinical register is targeted as feedback for therapeutic optimisation.

Key words: acute leukaemia, clinical register, treatment

Úvod

U většiny hematoonkologických chorob stále hledáme optimální, účinnou a netoxickou léčbu, která by zásadně změnila nepříznivou prognózu nemocných. Hledání vede přes moderní technologie umožňující hlubší poznání etiopatogeneze nádorových chorob, přes experimentální i klinické studie, přes nové léky a léčebné kombinace. Zásadní obrat v léčbě hematoonkologických nemocných byl dosud zaznamenán „jen" u většiny nemocných s Hodgkinovým lymfomem a některými nehodgkinskými lymfomy, s promyelocytární a vlasatobuněčnou leukémií, u dětských forem akutních lymfoblastických leukémií a nově, jak se zdá, u nemocných s chronickou myeloidní leukémií.

Nepostradatelné informace o účinnosti zvolených diagnostických a léčebných postupů přináší podrobné monitorování a analýzy parametrických laboratorních a klinických dat. Jen tak lze zajistit adekvátní zpětnou vazbu nutnou pro optimalizaci léčebného postupu nebo včasné odhalení rizika souvisejícího například s nežádoucími účinky nových terapeutických postupů. Plošně sbíraná epidemiologická data jsou však, díky častým chybám v kódování u hematoonkologických diagnóz, způsobu zadávání i omezenému rozsahu, celkově nespolehlivá a nedostatečná pro klinické rozhodování. Plošné epidemiologické registry (v ČR Národní onkologický registr) nezohledňují klinický stav nemocného a jeho komorbiditu při

diagnóze, nerozlišují nemocné podle prognostických a rizikových faktorů, nerozlišují typ zvolené léčby a při hodnocení přežití často srovnávají nesrovnatelné, neboť nemonitorují vývoj léčebných odpovědí. Zástupci center intenzivní hematologické péče v Leukemické sekci České hematologické společnosti (LS ČHS) si za této situace postupně začali uvědomovat, že bez těsnější spolupráce a bez populační základny kvalitních klinických dat nezískají potřebné informace o úrovni diagnostiky a výsledcích léčby akutních leukémií (AL) v ČR. Uvědomili si, že bez těchto informací se nemohou odpovědně vyjadřovat k výsledkům mimořádně nákladné léčby AL v ČR ani se podílet na přípravě diagnostických a léčebných doporučení a na akreditačním procesu.
S podobnými problémy ale byli hematologové konfrontováni i při diagnostice a léčbě řady dalších hematoonkologických chorob. Snaha po překonání těchto nedostatků vedla roku 1996 hematology zúčastněné v LS ČHS k iniciaci klinického registru pro standardizovaný sběr diagnostických, prognostických a léčebných dat nemocných s AL. Tento projekt získal roku 2002 název ALERT (**A**KUTNÍ **LE**UKÉMIE – KLINICKÝ **R**EGIS**T**R). Podobné projekty začaly pod odbornou patronací ČHS vznikat i pro nemocné s mnohotným myelomem, s lymfomy, pro transplantované nemocné atd..

Cíle projektu ALERT

Cílem projektu ALERT je ukázat schopnost domluvy velkých hematologických center v ČR na sledování dat a léčebných výsledků u nejzávažnější hematoonkologické skupiny nemocných s nejnákladnější léčbou – nemocných s AL a rovněž využít parametrický sběr dat pro stanovení prognózy vývoje onemocnění a optimalizaci léčby. Dalším cílem je pravidelná diskuse nad výsledky jednotlivých léčebných přístupů a možnostmi spolupráce na společných výzkumných protokolech. Cílem projektu naopak není prokazování rozdílů mezi centry. Konkrétním cílem tohoto stručného sdělení je pak doložit, že jsou-li registrační data získávána parametricky a v souladu s vývojem onkologické péče, mohou i v relativně omezeném rozsahu sloužit pro optimalizaci léčebné péče a pro klinické rozhodování.

Materiál a metodika

Do projektu se roku 1996 zapojilo 5 ze 6 velkých center intenzivní hematologické péče dospělých v ČR (Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, I. Interní hematoonkologická klinika FN v Brně-Bohunicích, Ústav hematologie a krevní transfúze v Praze, II. interní klinika - Oddělení klinické hematologie FN v Hradci Králové a Oddělení klinické hematologie FN Královské Vinohrady v Praze). Roku 2003 se přidalo i poslední velké centrum v ČR – Hematoonkologické oddělení FN Plzeň, po jehož připojení získává registr celoplošná data o výskytu a intenzivní kauzální léčbě AL v ČR. Do registru tak je každoročně nahlášeno 200-250 nemocných s AL, takže na konci roku 2006 již budeme moci analyzovat data od cca 2000 intenzivně léčených nemocných. Rozsah sbíraných dat a jejich parametrická struktura však již nyní umožňují velmi komplexní hodnocení rizikových a prognostických faktorů včetně velmi cytogenetických dat.
Data jsou sbírána na základě dobrovolného hlášení zapojených center a při hlášení kódovaných dat je respektován zákon o ochraně osobních údajů pacientů (sběr probíhá přísně anonymně a správci nově vybudované centrální databáze nemají možnost přímé ani nepřímé identifikace pacientů, viz níže). Sběr dat v registru je dán protokoly s jasně definovanou parametrickou strukturou (viz Tab. 1). Do roku 2003 probíhal sběr dat většinou retrospektivně - hlášení nemocných za uplynulý kalendářní rok a „follow up“ hlášení byla kompletována a následně zpracovávány během prvního čtvrtletí následujícího kalendářního roku. To mohlo vést k nechtěným zkreslením výsledků z center. Inovace softwarového zajištění projektu umožňuje od roku 2003 průběžné hlášení a sběr dat od nově diagnostikovaných nemocných ze všech center a počátkem dalšího kalendářního roku jsou doplňována jen „follow up“

Tabulka 1. Parametrická struktura dat sbíraných u nemocných s AL v projektu ALERT.

Skupina parametrů	Parametry - Obsah
Diagnostika	
Datum stanovení Dg	doplněno datem hlášení a jménem lékaře
Vstupní hlášení	identifikační kód pacienta v centru(ID), pohlaví, věk při diagnóze, okres bydliště, diagnóza dle WHO klasifikace, datum stanovení diagnózy, počet leukocytů při diagnóze.
Genetika	datum vyšetření, výsledek cytogenetického, FISH a molekulárně-genetického vyšetření
Záznamy o dárci pro příp. transplantaci	rodinný dárce: nalezen/nenalezen/nevyhledáván; nepříbuzenský dárce: nalezen/nenalezen/nevyhledáván; poznámky, dat. hlášení, jméno lékaře
Terapie 1	
Indukční léčba	dat. zahájení léčby, typ (standardní, intermediární, vysokodávkovaná, experimentální, v rámci klinické studie), počet cyklů, výsledek (KR / PR / rezistence ze dne …)
Salvážová léčba	dat. zahájení léčby, typ (standardní, intermediární, vysokodávkovaná, experimentální, v rámci klinické studie), počet cyklů, výsledek (KR / PR / rezistence ze dne …)
Terapie 2	
Konsolidační léčba, chemoterapie	dat. zahájení, typ (standardní, intermediární, vysokodávkovaná), výsledek (KR / PR / rezistence ze dne …), bloky, …, poznámky
Autologní transplantace	datum, provedena v (KR, PR, relapsu, chemorezistenci), výsledek (KR / PR / rezistence ze dne …)
Alogenní transplantace	datum, provedena v (KR, PR, relapsu, chemorezistenci), výsledek (KR / PR / rezistence ze dne …)
Relaps	
Datum relapsu	doplněno datem hlášení a jménem lékaře
Chemoterapie	dat. zahájení léčby, typ (standardní, intermediární, vysokodávkovaná, záchranná, experimentální, klinická studie, paliace), datum dosažení KR
Autologní - alogenní transplantace	datum, dárce (u alogenní tr.), provedena v (KR, PR, relapsu, chemorezistenci), výsledek (KR / PR / rezistence ze dne …)
Kontrolní hlášení	
ID/centrum	datum hlášení, jméno lékaře, pacient: žije/zemřel, datum poslední kontroly (u žijících pacientů)
Současný stav	KR nedosažena / KR / PR / relaps / další KR (číslo), doplněno datumy u změny stavu, pacient léčen/neléčen, poznámky, specifikace
Smrt	datum smrti, základní příčina (progrese choroby, v souvislosti s léčbou, infekce, krvácení, orgánové selhání, jiná, neznámá)
Přežití	celkové přežití (v případě smrti), přežití bez známek choroby

hlášení. Všechna data jsou shromažďována a validována v dokumentačním centru Hemato-onkologické kliniky FN Olomouc. Statistické analýzy byly v letech 1997-2001 zpracovávány na Ústavu biofyziky LF UP v Olomouci a od roku 2002 jsou data statisticky zpracovávána v Centru biostatistiky a analýz LF a PřF MU v Brně. Velký význam je přikládán zpracování a validaci cytogenetických dat, která je prováděna v cytogenetickém centru HOK FN Olomouc a v cytogenetickém centru Kliniky biochemie VFN v Praze.

Správa a management dat jsou centrálně řízeny z dokumentačního centra HOK FN Olomouc. Od roku 2003 je projekt kompletně softwarově zajištěn v moderním uspořádání: komunikační nástroje - databázové řešení - analytické nástroje. Finance na zakoupení software poskytly: Nadace Haimaom při Hematoonkologické klinice FN v Olomouci (Nadace pro podporu transplantace kostní dřeně; (www.haimaom.cz) a Nadace pro transplantace kostní dřeně při Hematoonkologickém oddělení FN v Plzni (www.kostnidren.cz). Je tak zaručena kvalita a validita získaných dat, možnost okamžité kontroly a velmi operativní informační servis.

Datový model a softwarové zázemí registru ALERT

Datový model se skládá z několika primárních tabulek, ve kterých jsou uložena data z různých fází léčby a vývoje choroby pacientů s AL. Dále je v něm obsažena řada agregovaných datových skladů, které umožňují rychlé provedení i poměrně složitých výpočtů a poskytují možnost rychlé odpovědi na položenou otázku. Tyto datové sklady jsou využívány především při tvorbě komplexních prezentací a jejich využití výrazně zkracuje dobu trvání výpočtu(ů). Datová struktura systému vychází z následujících principů, které jsou zde uvedeny jako zásadní minimum pro smysluplnou registraci klinických dat v onkologii obecně:

– záznamy jsou v naprosté většině parametrické, s nastavenými hodnotami a s minimem nejasné interpretace
– je jednoznačně kódována riziková stratifikace pacienta jako jeden z hlavních výstupů stanovení diagnózy
– struktura dat logicky kopíruje vývoj nemoci pacienta s AL, včetně léčebných etap (epizod) a dosažených léčebných odpovědí
– významné léčebné technologie jsou adekvátně zaznamenávány a je sledována jejich účinnost a bezpečnost (u AL se tento bod týká především transplantace)
– pro hodnocení celkového vývoje je zaznamenáváno nejen datum diagnózy a smrti, ale i datumy rizikových událostí v průběhu vývoje nemoci (relaps, progrese)

Nové softwarové řešení sběru a analýz dat je složeno z několika komponent, které jsou však z pohledu uživatele zabudovány do jediné aplikace – systému ALERT. Mezi hlavní komponenty systému patří modul pro vlastní on-line sběr dat přímo do centrální databáze. Tento modul je založen na webové technologii, která umožňuje nekonfliktní a bezpečný multicentrický sběr dat. Systém byl odvozen a modifikován pro české prostředí z amerického systému pro sběr dat klinických studií - TRIALDB, který je vyvíjen a široce používán na univerzitě v Yale (Nadkarni et al. ; Nadkarni et al.). Možnosti tohoto systému lze stručně charakterizovat následovně.

- Umožňuje oprávněnému uživateli přístup k aktuální datům kdekoliv v rámci celosvětové sítě.
- Data jsou bezpečně uložena v centrální databázi, jejímž dodavatelem je špička v oblasti vývoje databází – společnost ORACLE.
- Veškeré přenosy dat jsou šifrované, což prakticky zabraňuje jejich zneužití během přenosu.
- Systém je uživatelsky snadno pochopitelný, veškeré zadávání probíhá přes webové formuláře, které jsou obdobou papírových CRF.
- Systém umožňuje přidělovat uživatelům různě úrovně přístupu, lze definovat, k jakým datům má konkrétní osoba přístup a jakou činnost s nimi může provádět (čtení, zápis, změna, zamykání).
- Systém umožňuje vést on-line diskusi ke každému zadávanému údaji.
- Vyplněné formuláře lze lokálně tisknout či ukládat ve formátu MS Excel.
- Centrální data lze oprávněným uživatelům on-line vyexportovat jako lokální databázi analytického modulu systému ALERT (viz níže).

Systém využívá následující technologie a produkty. Jak již bylo zmíněno, jádrem je databáze ORACLE 9i. Webová technologie běží na Windows serveru 2003 v rámci služby IIS firmy Microsoft. Hlavním použitým skriptovacím jazykem je Visual Basic Script. Další stěžejní komponentou systému ALERT je analytický modul, která sám o sobě je složen z několika funkčních celků.

Použitý programovací jazyk. Program ALERT je napsán v programovacím prostředí Microsoft Visual C++. Programovací jazyk C++ je jako jediný normován ISO normou, je možno jej tedy považovat za jazyk nejstandardnější z běžně dostupných programovacích jazyků. Jazyk C++ je objektově orientovaný a umožňuje přehledný zápis znovupoužitelného kódu. Jako základ programu je použita objektová knihovna WTL (Windows Template Library).

Import a export dat. Hlavním zdrojem dat pro analytický modul jsou data z výše zmiňované centrální databáze. Přes zabudované rozhraní je oprávněnému uživateli převedena patřičná data z centrální databáze do lokálních databázových tabulek. Uživatel může tato data navíc rozšířit o další. Jejich import je zajištěn pomocí importního modulu, který umožňuje vložit data z formátu dbf (dbase) nebo xls (Microsoft Excel). Data je rovněž možné vložit přes schránku systému Windows, z jiného tabulkového programu. Možnost ukládat data byla do programu ALERT implementována aby ulehčila uživateli rozsáhlé analýzy dat.

Grafické a analytické funkce. V programu ALERT může uživatel dále provádět statistické výpočty na datech registru ALERT i na vlastních datech. Součásti programu ALERT je grafický modul, ve kterém lze vytvořit více než dvanáct typů statistických grafů, včetně výstupů pro analýzu přežití a vícerozměrné komparace pacientů. Grafy je možno exportovat do formátu bmp, emf, ukládat do nativního formátu nebo kopírovat přes schránku systému Windows do jiných programů.

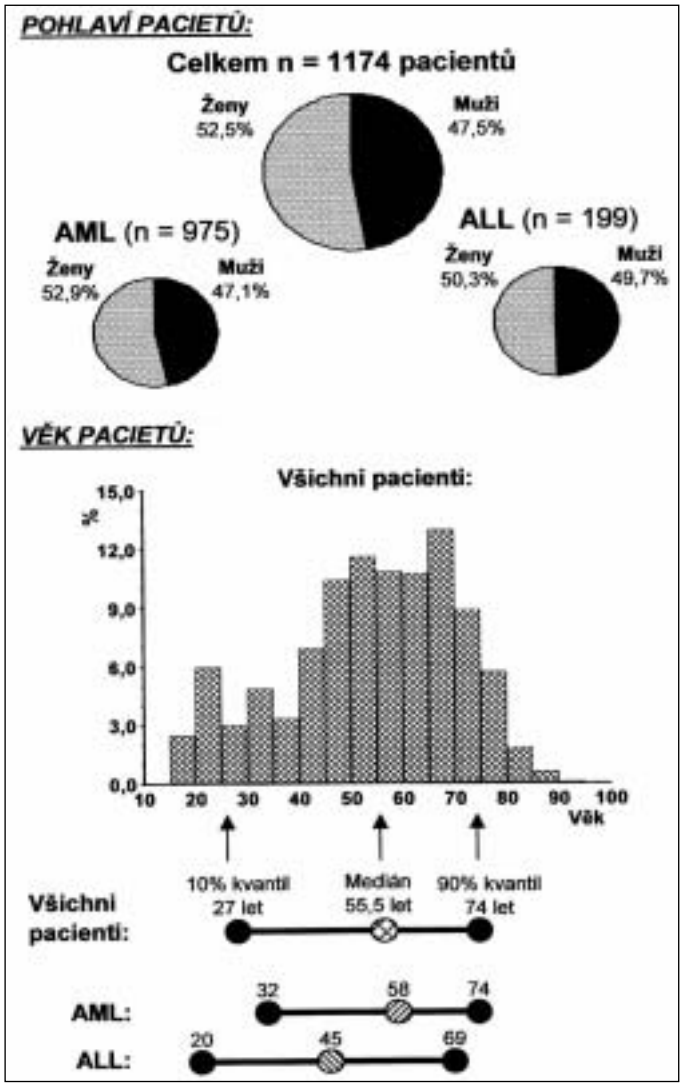
Statistický modul. Program ALERT obsahuje plnohodnotný statistický modul pro realizaci sumárních statistických funkcí, analýzu časových řad, prokládání trendů, korelační analýzu, analýzu přežití, aj. Výstupy statistických funkcí a analýz je možné zobrazit jak v datové tak i v grafické podobě. Velikost analyzované kohorty nemocných s AL je již více než dostatečná i pro relativné rozsáhlé vícerozměrné hodnocení rizikových faktorů.

Komunikační protokoly. Program ALERT používá ke komunikaci s databázovým strojem univerzální rozhraní SQL (Standardní dotazovací jazyk). Tento jazyk využívá většina současných databázových strojů. To umožňuje použít program ALERT jako univerzálního klienta, který se může napojit jak k lokálním datům na pevném disku tak ke vzdálené databázi na centrálním serveru. Nižší vrstva na které jazyk SQL komunikuje s databázovým zdrojem je OLEDB. Technologie OLEDB umožňuje využívat komunikačního protokolu TCP/IP, což zajišťuje otevřenost celého systému.Použité databázové prostředí. Lokální databáze systému ALERT je umístěna v databázovém souboru typu Microsoft Access verze 97. K tomuto souboru přistupuje program ALERT přes technologii OLEDB pomocí dotazů v SQL jazyce. Databáze typu Microsoft Access byla vybrána z důvodu vysokého výkonu který poskytuje.

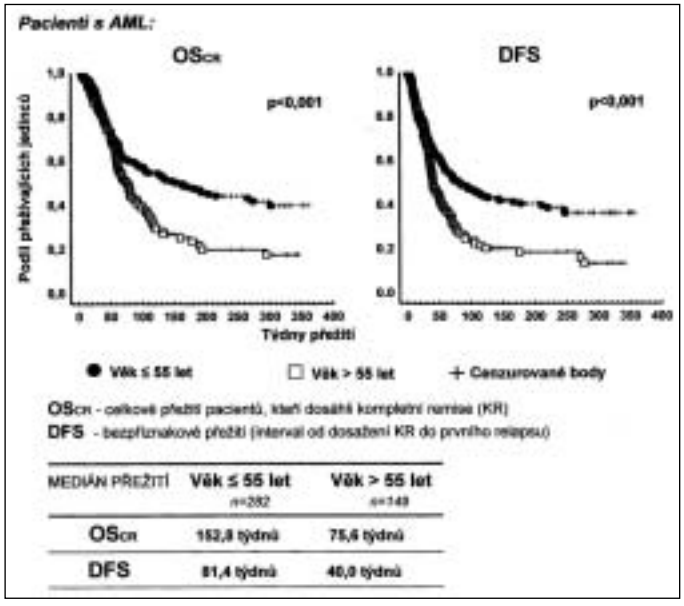
Výsledky a význam projektu

Od roku 1996 do konce roku 2003 byla v registru získána data od 1412 nemocných s AL. U 1169 nemocných se jednalo o akutní myeloidní leukémii (AML) s mediánem věku nemoc-

Obr. 1: Obsah databáze ALERT a stav záznamů ke dni 31.12.2002.



Obr. 2: Analýza přežití léčených pacientů, kteří dosáhli kompletní remise.



OSCR - celkové přežití pacientů, kteří dosáhli kompletní remise (KR)
DFS – bezpříznakové přežití (interval od dosažení KR do prvního relapsu)

MEDIÁN PŘEŽITÍ	Věk ≤ 55 let n=282	Věk > 55 let n=149
OSCR	152,8 týdnů	75,6 týdnů
DFS	81,4 týdnů	40,0 týdnů

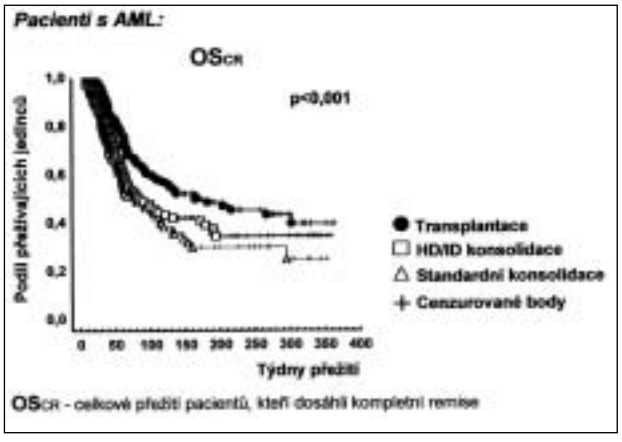
ných 58 let, u 236 nemocných se jednalo o akutní lymfoblastickou leukémii (ALL) s mediánem věku 45 let. V roce 2003 přežívalo a bylo monitorováno 344 nemocných s AL zařazených do registru v letech 1996-2002 (261 nemocných s AML a 83 nemocných s ALL). Z hlediska roku 2003 se jedná o ne zcela uzavřené počty, neboť data nově diagnostikovaných nemocných a údaje z průběžného sledování již zaregistrovaných nemocných jsou doplňovány a statisticky analyzovány vždy do konce března dalšího roku a budou tedy uzavřeny v březnu 2004. Zde doložené obrázky tedy sumarizují data z let 1996 – 2002. Obr. 1 ukazuje věkovou strukturu a podíl mužů a žen s AML a ALL. Kompletní hematologickou remisi dosáhlo 72,1% nemocných s AML mladších 55 let a 47,3% nemocných starších 55 let a 89,1% nemocných s ALL. Tyto výsledky jsou srovnatelné s literárními údaji. Statisticky signifikantně déle přežívali nemocní mladší 55 let, kteří po indukční léčbě dosáhli kompletní hematologickou remisi (Obr 2).

Typ indukční léčby neměl vliv na délku přežití. Jako prognosticky významná se však ukazuje zvolená konsolidační léčba, kde statisticky signifikantně déle přežívali nemocní léčení transplantací než nemocní léčení jen standardně dávkovanou konsolidací (Obr 3). Tento výsledek však může být ovlivněn výběrem nemocných pro transplantaci. Statistická analýza neukázala rozdíl v přežití nemocných léčených alogenní resp. autologní transplantací, ale překvapivě ukázala, že celkové přežití pacientů alogenně transplantovaných mimo kompletní hematologickou remisi má medián 54,6 týdnů a že v době analýzy přežívalo ještě 18% těchto nemocných (Obr 4). Jako prognosticky nepříznivý faktor byla potvrzena hyperleukocytóza a nepříznivý cytogenetický nález. Nemocní s promyelocytární leukémií měli prokazatelně lepší prognózu než nemocní se všemi ostatními typy cytogenetických změn i bez cytogeneticky prokázaných změn (Obr 5). Dosud malý soubor nemocných s ALL sice limituje statistické hodnocení výsledků, ale z analýzy cytogenetických dat je patrná významně nejhorší prognóza nemocných s Ph[1] pozitivní ALL (Obr 6). Velmi důležité je zjištění, že celkové léčebné výsledky se mezi spolupracujícími centry v ČR statisticky signifikantně neliší, byť jednotlivá pracoviště užívají odlišné léčebné přístupy k některým skupinám nemocných. Toto obecné konstatování by ovšem bez detailního rozboru spektra nemocných dle rizikových skupin nemělo velkou informační hodnotu. Výše popsaná struktura databáze ALERT však umožňuje i detailní rozbor jednotlivých fází léčby a poskytuje tak klinicky vysoce relevantní data (Tab. 1). I přes omezený prostor pro toto sdělení, je z vybraných obrázků patrné, že na výsledky léčby mají zásadní vliv nejen rizikové faktory na počátku léčby, ale i léčebná strategie a její přizpůsobení léčebným výsledkům dosaženým jednotlivými léčebnými cykly. Má-li populační klinický registr sloužit k optimalizaci léčebné péče, nesmí žádnou z uvedených datových komponent ignorovat a struktura záznamu pacienta musí logicky odpovídat vývoji onemocnění. Tomu musí být podřízena i agenda průběžných hlášení a jejich obsah.

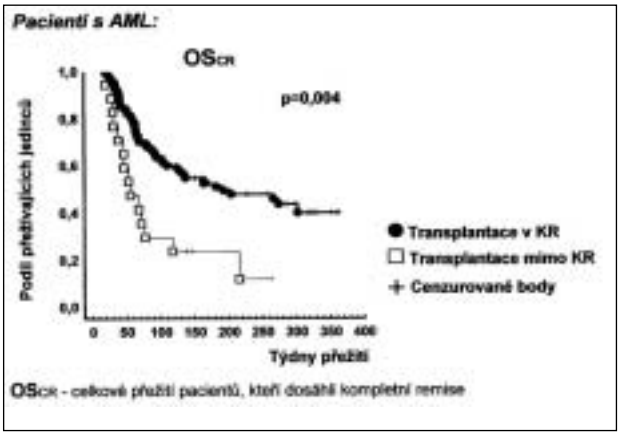
Závěr

Stávající podoba celostátního registru ALERT Leukemické sekce ČHS ČLS JEP slouží jako plnohodnotný informační zdroj pro všechna zapojená centra. Udržení kontinuity hlášení a managementu dat v této celostátní informační databázi akutních leukémií umožňuje její další vývoj, doplnění epidemiologických dat a rozšíření prediktivního hodnocení prognostických faktorů a výsledků individuální stratifikace léčby. Na základě

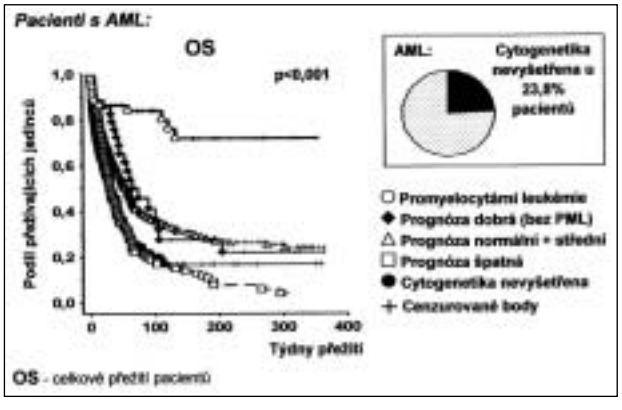
Obr. 3: Přežití pacientů s různým typem konsolidační léčby.



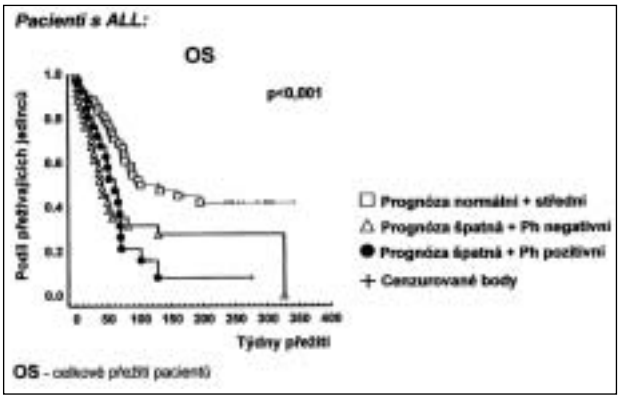
Obr. 4: Transplantace v KR a mimo KR.



Obr. 5: Analýza přežití dle cytogenetiky.



Obr. 6: Analýza přežití s ohledem na případy s Ph pozitivním nálezem.



těchto analýz centra získávají potřebné zpětné informace o dosažených výsledcích a mohou se tak vyjadřovat k doporučením pro standardizaci diagnostiky a racionální léčby AL v ČR. Získané výsledky již některým centrům pomohly při argumentaci s vedením nemocnic a se zdravotními pojišťovnami. Projekt ALERT tak může sloužit jako model populačního klinického registru s dopadem na hodnocení a optimalizaci léčby v konkrétních zdravotnických zařízeních.

Poděkování

Naše poděkování patří Nadaci Haimaom při Hematoonkologické klinice FN v Olomouci (Nadace pro podporu transplantace kostní dřeně; (www.haimaom.cz) a Nadaci pro transplantace kostní dřeně při Hematoonkologickém oddělení FN v Plzni (www.kostnidren.cz), které poskytly finance na uhrazení nákladů na softwarové vybavení projektu. Poděkování náleží též projektu IGA MZ ČR č. NR/8080-3 (2004-2006).

Literatura

Nadkarni, P. M., Brandt, C., Frawley, S., Sayward, F. G., Einbinder, R., Zelterman, D., Schacter, L., and Miller, P. L. (1998). Managing attribute-value clinical trials data using the ACT/DB client-server database system. *J Am Med Inform Assoc* **5**, 139-51.

Nadkarni, P. M., Brandt, C. M., and Marenco, L. (2000). WebEAV: automatic metadata-driven generation of web interfaces to entity-attribute-value databases. *J Am Med Inform Assoc* **7**, 343-56.

VÝZNAM KLINICKÉHO REGISTRU NEMOCNÝCH S LYMFOMY – PŘÍNOS, MOŽNOSTI A LIMITACE

SIGNIFICANCE OF LYMPHOMA CLINICAL REGISTRY - INFORMATION POTENTIAL AND LIMITS

TRNĚNÝ M.[1], IVÁŠOVÁ I.[2], KOZÁK T.[3], BELADA D.[4], ŠIFFNEROVÁ H.[5], KUBÁČKOVÁ K.[6], PAPAJÍK T.[7], LYSÝ M.[8], FAKAN F.[9], KODET R.[10], PETROVÁ M.[11] A KLENER P.[1] ZA KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVOU SKUPINU

[1] I. INTERNÍ KLINIKA VFN A 1. LF UK PRAHA
[2] INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN BRNO
[3] ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FNKV PRAHA
[4] II. INTERNÍ KLINIKA – ODDĚLENÍ KLINICKÉ HEMATOLOGIE, FN HRADEC KRÁLOVÉ
[5] ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, NEM. ČESKÉ BUDĚJOVICE
[6] RADIOTERAPEUTICKO-ONKOLOGICKÉ ODDĚLENÍ, FN MOTOL
[7] HEMATO-ONKOLOGICKÁ KLINIKA, FN OLOMOUC
[8] RADIOTERAPEUTICKÉ ODDĚLENÍ, MASARYKOVA NEMOCNICE ÚSTÍ N. LABEM
[9] PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN PLZEŇ
[10] PATOLOGICKO-ANATOMICKÝ ÚSTAV FN MOTOL
[11] DATACENTRUM KOOPERATIVNÍ LYMFOMOVÉ SKUPINY

Souhrn: Incidence lymfoproliferativních onemocnění a zejména non-hodgkinských maligních lymfomů (NHL) vzrůstá. V České republice je tento trend zachycen Národním onkologickým registrem (NOR), nicméně u nemocných s NHL existuje řada problémů, které znemožňují bližší analýzu většího počtu NHL v rámci NOR. Kooperativní lymfomová skupina založila v roce 1999 společný registr nově diagnostikovaných nemocných s NHL. Do roku 2002 v něm bylo zachyceno téměř 1400 nově diagnostikovaných nemocných. Cílem je analýza distribuce jednotlivých podtypů NHL, analýza přežití nemocných a plánování prospektivních klinických studií. Zásadními požadavky pro splnění těchto cílů je kvalitní diagnostika zahrnující i druhé čtení referenčním patologem a dále je to kvalita primárních dat. Z dosud provedených analýz vyplývá, že distribuce odpovídá publikovaným výsledkům v zahraničí, přežití skupiny nemocných s difúzním velkobuněčným B lymfomem se pohybuje při předběžném hodnocení 442 nemocných mezi analýzou holandského populačního registru a rozsáhlého souboru více než 2000 nemocných využitých k tvorbě mezinárodního prognostického indexu. Registr sehrál významnou roli při plánování a analýze vlastních studií i plánování účasti v rámci mezinárodních studií.

Klíčová slova: lymfom, registr, studie, NHL

Abstract: An increasing curves of lymphoproliferative disorders incidence rates has been observed in many countries. This trend is more pronounced for Non-Hodgkin_s lymphomas (NHL) and it has been described by National Cancer Registry (NCR) in Czech Republic too, but there is a number of data problems which enables the appropriate analysis of NHL subtypes distribution as the outcome of patients. Czech Lymphoma Study Group (CLSG) established the registry of newly diagnosed patients in 1999. Data of nearly 1400 patients were entered to the registry till 2002. The main goal is the description of lymphoma subtypes distribution, overall survival analysis for different lymphoma subtypes and to use the registry for new lymphoma trials planning. The prerequisites are: the correct diagnosis confirmation by reference pathologists panel and the primary data quality. Based on preliminary analyses the distribution of lymphoma subtypes is similar to other western countries. The overall survival (OS) could be preliminary analyzed in diffuse large B-cells lymphomas (n = 422) based on international prognostic score distribution with 2 years OS probability 93% for low risk, 78% for low intermediate risk, 44% for high-intermediate and 36% for high risk patients. The registry is very potent tool and could play very important role in prospective trials planning as the participation in international trials.

Key words: Czech Lymphoma Study Registry, lymphoma, analysis, survival, distribution

Lymfoproliferativní nádorová onemocnění patří do skupiny chorob se vzrůstající incidencí pohybující se mezi 10-15 nemocnými na 100 000 obyvatel. Tento jev je pozorovatelný prakticky ve všech západních zemích [6,21], nejvýraznější vzestup zaznamenaly non-hodgkinské maligní lymfomy (NHL). Zdá se, že nejvyšší incidence je v USA, kde dosahovala až 19/100.000 obyvatel v roce 1999 [9].

Česká republika na tom není jinak. Přestože data shromažďovaná v NOR nelze považovat z řady důvodů za nejpřesnější, ukazují, že například incidence NHL v roce 1999 byla 10,2 na 100 000 obyvatel (celkem bylo v ČR diagnostikováno 1069 nových případů) [3]. Analýza prevalence také dokládá stále vzrůstající počet nemocných jak s Hodgkinovým lymfomem (HL), tak s NHL. Lze předpokládat, že v současné době žije v ČR asi 3800 nemocných s HL a téměř 5000 nemocných s NHL [11]. V zemích Evropské unie (EU) vzrostla mortalita na NHL u mužů na 4,4/ 100 000 a u žen na 2,8/100 000, v USA vzrostla u mužů na 6/100 000 a u žen na 4/100 000 [18]. Aplikujeme-li čísla z EU na naši zemi, lze odhadnout, že v ČR ročně zemře zhruba 350 až 400 nemocných na NHL.

Z pohledu popsání incidence, prevalence NHL a distribuce jednotlivých výsledků je možné postupovat několika způsoby. Jedním z nich jsou populační registry, příkladem může být dánský nebo holandský registr [7,17], obdobnou úlohu plní v ČR Národní onkologický registr (NOR), který však má řadu nedostatků, kromě jiného právě u NHL nevyřešenou problematiku ověřené diagnostiky (viz níže). Jiným způsobem, který upřesňuje naše znalosti, je analýza nemocných, kteří vstoupili do klinických studií nebo jsou sledováni na vybraných pracovištích. Jedná se pak o selektovanou skupinu nemocných, kteří však mají tu výhodu, že diagnóza byla ověřena na referenčním pracovišti, jsou kvalitně sledováni a mnohdy homogenně léče-

ni. Na základě takto vybraných nemocných jsou prováděny analýzy prognostických faktorů, které vedou k tvorbě mezinárodních prognostických systémů jako jsou: Mezinárodní prognostický index pro agresivní lymfomy (IPI) byl vytvořen na podkladě analýzy 2300 nemocných [24], FLIPP systém pro folikulární lymfomy na základě analýzy 4167 pacientů [25], mezinárodní prognostický systém pro pokročilé formy Hodgkinovy choroby na podkladě analýzy více než 4000 nemocných [13]. Validace klasifikace lymfoproliferací REAL [12] byla provedena na základě analýzy 1403 nemocných [8].

Jedním z nejdůležitějších aspektů, který je u NHL nutné vzít v úvahu a který odlišuje NHL od ostatních histologicky méně heterogenních nádorů, je klasifikace lymfomů. V současné době můžeme rozeznat téměř 35 různých podtypů NHL. Klasifikační systémy se v průběhu posledních čtyřiceti let několikrát měnily a často je velmi obtížné extrapolovat starší údaje. Teprve správně klasifikované onemocnění může být zařazeno do zpracování.

Do devadesátých let minulého století se používaly klasifikace založené zejména na morfologii – buněčné cytologii a histologické struktuře postižené tkáně. Jako prvá z modernějších klasifikací byla Rappaportova z roku 1966 [23], která byla v sedmdesátých letech nahrazena v roce 1974 v anglosaské oblasti klasifikací Lukes a Collinsovou [19], v oblasti kontinentální Evropy v roce 1978 tzv. Kielskou klasifikací, za níž stál prof. Lennert [1]. Vzhledem k obtížím, které pramenily z domluvy mezi skupinami používajícími různé klasifikace, byl učiněn pokus o vytvoření jakéhosi překladového slovníku publikovaného v roce 1982, který se však posléze stal zejména opět v anglosaském světě samostatnou klasifikací známou pod jménem Working Formulation (WF) [2]. Klasifikace nevyužívaly imunologické markery. S rozvojem dostupnosti monoklonálních protilátek (v roce 1975 byly publikovány práce Köhlera a Milsteina [15]), rozšiřujícím se znalostem o povrchových markerech (CD systém – cluster of differentiation) a s tím i s možností nejen rozlišit B a T lymfoproliferace, ale i popsat rozdílná vývojová stádia lymfocytů pomocí měnící se exprese membránových antigenů, se ukazovalo, že stávající klasifikační systémy v řadě aspektů nevyhovují. Podle klinického chování byly identifikovány i nové jednotky , jejichž samostatnost byla posléze potvrzena i molekulárně biologickými metodami. Jako příklad zde může sloužit lymfom z plášťových buněk, v Kielské klasifikaci popisovaný jako difúzní centrocytický lymfom, ve WF jako „small cleaved cell" lymphoma (kategorie F). V roce 1994 byl proto publikován návrh nové klasifikace REAL (Revised European and American Lymphoma Classification) zohledňující kromě morfologických charakteristik, které stále zůstávají základním kamenem diagnostiky, i poznatky imunologické, molekulárně biologické a klinické [12]. Tato klasifikace byla postupně verifikována i korigována v různých studiích a analýzách jak unicentrických [10, 5, 20], tak mezinárodních multicentrických. [8]. Nová klasifikace byla vydána v roce 2001 jako WHO klasifikace 4.

Kooperativní lymfomová skupina

V roce 1998 začala pracovat na základě dohody většiny lékařských týmů zabývajících se diagnostikou a léčbou lymfomů větších center (VFN Praha, FN Brno, FN Hradec Králové, FN Olomouc, FNKV Praha, FN Motol, FN Plzeň (Ústav patologie), FN Ostrava, nem. České Budějovice, nem. Ústí nad Labem) Kooperativní lymfomová skupina. V současné době je lymfomová skupina odbornou sekcí České hematologické společnosti ČLS JEP. Cíle skupiny jsou: 1. Analyzovat incidenci jednotlivých podtypů NHL a její trendy, léčebné postupy a jejich výsledky. 2. Podporovat prospektivní klinické studie jak české, tak i v rámci mezinárodní spolupráce mezi jednotlivými lymfomovými skupinami (tvz. „intergroup trials"). 3. Podporovat zlepšování standardu antilymfomové terapie v rámci ČR.

Registr Kooperativní lymfomové skupiny

Od roku 1999 začaly být shromažďovány údaje o nově diagnostikovaných nemocných.

Registr nemocných je veden anonymně na základě poskytnutí informovaného souhlasu nemocných. Nejedná se o populační registr, ani výhradně o soubor nemocných, kteří jsou léčeni v rámci klinické studie, nicméně vzhledem k tomu, že do registru přispívají na základě dobrovolnosti různá centra, jde o selektivní výběr nemocných. Cílem registru je:

1. popsat distribuci jednotlivých podtypů NHL v ČR
2. analyzovat osud nemocných s jednotlivými podtypy NHL
3. vytvořit „pool" dat, které by mohly sloužit jako podklady pro plánování prospektivních klinických studií, pro tvorbu historických kontrolních skupin.

Sběru dat se účastní téměř 17 pracovišť v České republice a během čtyř let byly shromážděny vstupní údaje od téměř 1400 nemocných. Struktura údajů je tvořena jednak základními demografickými údaji, diagnózou nemocného a základními údaji charakterizujícími klinický stav a základní informací o zahájené terapii. Jedním ze základních požadavků pro správné zařazení nemocného je spolehlivé určení diagnózy. Z tohoto pohledu je nezastupitelné tzv. druhé čtení, kdy existuje panel referenčních patologů, kteří by měli zhodnotit všechny zařazené nemocné. Důvodem je značná heterogenita NHL, nezbytnost použití řady speciálních metod, v neposlední řadě však i osobní zkušenost. Je známo, že např. při přípravě REAL klasifikace dospěl panel erudovaných 12 patologů ke 100% shodě mezi centroblastickým, imunoblastickým a blíže nezařazeným velkobuněčným lymfomem pouze u jednoho z 23 případů a na 21 případech (91%) se shodlo 6 (50%) patologů [12]. Zcela zásadní podmínkou je druhé (referenční) čtení u prospektivních klinických studií. V rámci KLS existuje panel patologů, kteří se podílejí na tomto projektu.

Další nezbytnou podmínkou pro úspěšné pokračování projektu registru je kvalita dat, která je bezprostředně určena úrovní datamanagerské práce. Tu se přes všechny problémy daří na jednotlivých pracovištích rozvíjet.

Dosavadní výstupy z registru KLS

Dosud nejdůležitějšími výstupy z registru byl předběžný popis distribuce NHL v ČR, retrospektivní analýza některých typů NHL, vytvoření historické kontrolní skupiny pro srovnání s prospektivní klinickou studií KLS a realistické odhady počtu nemocných, kteří mohou být zařazeni do prospektivních klinických studií.

Analýza distribuce jednotlivých typů NHL na souboru 1373 nemocných, přestože ji je nutno považovat za stále předběžnou, ukázala, že nejčastějším typem je difúzní velkobuněčný lymfom B řady (DLBCL), který byl diagnostikován u 620 nemocných (45,1%), následován folikulárním NHL (FCL) s 251 případy (18,3%), extranodálním lymfomem z marginální zóny (MALT) s 86 případy (6,3%), lymfomem z plášťových buněk (MCL) s 84 případy (6,1%) a k pětiprocentnímu zastoupení se přiblížily ještě periferní T lymfomy (PTL) a lymfom z malých lymfocytů (SLL) s 67 případy (4,9%). Z dosavadních předběžných výsledků [16] a porovnání s publikovaným souborem International Lymphoma Study Group (ILSG) [8] vyplývá srovnatelné procentuální zastoupení jednotlivých podtypů s výjimkou DLBCL, jehož incidence se zdá být téměř o 50% vyšší ve srovnání s incidencí v souboru ILSG (tabulka 1, graf 1).

Význam analýzy dat registru spočívá i v tom, že bude možné stanovit pravděpodobnost přežití v jednotlivých podskupinách nemocných. V našem případě je dosud krátká doba sledování – 16 měsíců u žijících nemocných, nicméně i při takto krátké době sledování lze ve skupinách s dostatečnou frekvencí událostí (progrese, relaps, úmrtí) provést předběžnou analýzu. Například ze studia nemocných s DLBCL (n = 442) vyplývá, že nemocní se středně vysokým a vysokým IPI mají pravděpodobnost celkového přežití ve dvou letech 44% a 36% (nemocní s nízkým a středně nízkým rizikem 93% a 78%) [16] (graf 2) .

Tabulka 1: Porovnání distribuce jednotlivých podtypů NHL mezi studií ILSG (International Lymphoma Study Group) a registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS).

Diagnóza	ILSG		KLS	
	n =1378	%	n=1373	%
Difúzní velkobuněčný B lymfom	455	*33,0*	620	*45,1*
Folikulární lymfom	304	*22,1*	251	*18,3*
Lymfom z marginální zóny - MALT	105	*7,6*	86	*6,3*
Lymfom z marginální zóny - nodální	25	*1,8*	18	*1,3*
Lymfom z marginální zóny -splenický	11	*0,7*	3	*0,2*
Periferní T lymfomy	96	*7,0*	67	*4,9*
Malobuněčný B lymfom	93	*6,7*	67	*4,9*
Lymfom z plášťových buněk	83	*6,0*	84	*6,1*
Anaplastický velkobuněčný lymfom (T, nonT nonB)	33	*2,4*	42	*3,0*
Lymfoblastový lymfom B, Burkitt-like	29	*2,1*	17	*1,2*
Lymfoblastový lymfom T	23	*1,7*	8	*0,6*
Lymfoplasmocytární lymfom	16	*1,2*	12	*0,9*
Mycosis fungoides	11	*0,7*	9	*0,7*
Burkittův lymfom	10	*0,7*	9	*0,7*
Ostatní	84	*6,1*	80	*5,8*

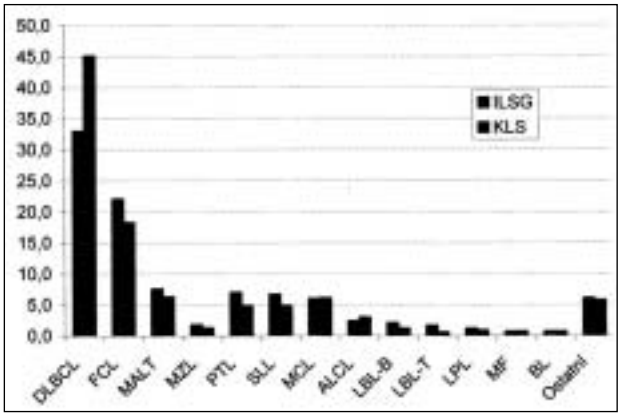
Tyto údaje je nutné brát jako předběžné. Při tvorbě mezinárodního prognostického systému 24 je uváděna pravděpodobnost dvouletého přežití 54% a 34%. Je nutno vzít do úvahy fakt, že se jednalo o skupinu nemocných léčených v rámci fází II a III klinických studií, tedy o skupinu selektovaných nemocných. Ve studii holandského populačního registru [14] je pravděpodobnost přežití menší (udána je v pěti letech 14% a 10% , odhadem ve dvou letech z křivky 40% a 25%). Obecně platí, že výsledky u nemocných léčených v klinických studiích jsou lepší než výsledky neselektovaných nemocných.

Bylo provedeno rovněž několik předběžných analýz na menších souborech nemocných s DLBCL zaměřených na nemocné mladší 60 let, starší 60 let a nemocné s mediastinálním typem lymfomu [22,27,28]. Data mohla být rovněž použita jako historická kontrola pro prospektivní studii rizikových nemocných, kteří jsou léčeni v rámci studie vysokodávkovanou terapií s autologní transplantací krvetvorných buněk[26].

V neposlední řadě umožňuje existence registru kvalifikované plánování prospektivních klinických studií. Je obecnou zkušeností, že při odhadu počtu nemocných, kteří by mohli být zařazeni z centra do nějaké studie, dochází ke zhruba dvou až tří násobnému nadhodnocení skutečného počtu. Jako příklad, kdy znalost počtu nemocných se specifickými charakteristikami diagnostikovaných za jeden rok sehrála důležitou roli, je možné uvést účast KLS v mezinárodní studii MInT (Mabthera International Trial). Tato studie organizovaná německou studijní lymfomovou skupinou byla zaměřena na mladé nemocné s DLBCL s nízkým a středně nízkým rizikem. Cílový počet nemocných ve studii byl 820. KLS do této studie vstoupila až v jejím průběhu a na základě dat z registru jsme mohli odhadnout počet nemocných zařazených v centrech KLS v ČR na 20 ročně. Za dva roky a čtyři měsíce do studie vstoupilo z ČR 51 nemocných a KLS byla jednou z mála, která splnila původně odhadovaný počet nemocných. Dalšími studiemi, kdy v plánování počtu nemocných sehrála důležitou roli znalost frekvence diagnostiky nemocných, jsou například prospektivní studie fáze II Mega-CHOP/ESHAP/BEAM, mezinárodní randomizované studie – RICOVER-60 (studie zaměřená na intenzivní léčbu u nemocných starších 60 let), CORAL (Collaborative trial on relapsed aggressive lymphomas) a další. Schopnost KLS na základě znalostí vlastních dat usnadňuje mezinárodní spolupráci.

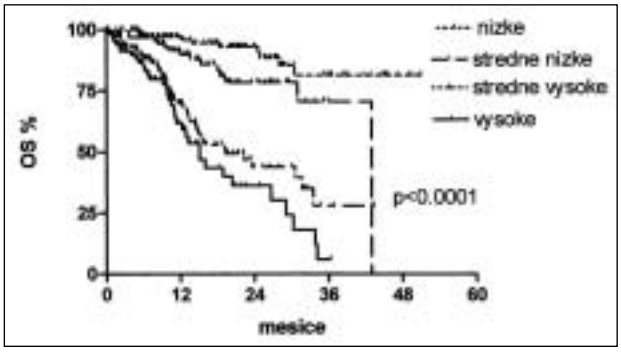
V rámci spolupráce center zabývajících se léčbou lymfomů má tedy registr nově diagnostikovaných nemocných své nezastupitelné místo. Je budován jako prostředek k získání informací o současném stavu, zlepšení péče a klinického výzkumu. Není tím posledním cílem, ale velmi užitečným prostředkem.

Graf 1: Porovnání distribuce jednotlivých podtypů NHL mezi studií ILSG (International Lymphoma Study Group) a registru Kooperativní lymfomové skupiny (KLS).



DLBCL – difúzní velkobuněčný lymfom B řady, FCL – folikulární lymfom, MALT – extranodální lymfom z marginální zóny z MALT tkáně, MCL – lymfom z plášťových buněk, SLL – malobuněčný lymfom, PTL – periferní T lymfom, ALCL – anaplastický velkobuněčný lymfom, LBL-B – lymfoblastový lymfom B původu, LBL-T – lymfoblastový lymfom T původu, BL – Burkittův lymfom, Burk-l – „Burkitt like" lymfom, LPL – lymfoplasmocytární lymfom, MF - mycosis fungoides, MZL – lymfom z marginální zóny

Graf 2: Pravděpodobnost přežití u nemocných s diagnózou DLBCL podle rizika dle mezinárodního prognostického indexu sledovaných v registru KLS (n = 442).



Poděkování: Následující spolupracovníci z pracovišť přispívajících do registru KLS jsou plnohodnotnými spoluautory:
J. Mayer ,T. Černová, , Interní hemato-onkologická klinika HOK FN Brno-Bohunice, R. Pytlík, J. Šálková, M. Kuklíková, I. interní klinika VFN Praha, M. Jankovská, Oddělení klin. hematologie FNKV Praha, P. Hrabětová, Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol Praha ,V. Kajaba, Hemato-onkologická klinika FN Olomouc, P. Žák, II. Interní klinika – Oddělení klinické hematologie FN Hradec Králové, J. Pirnos, Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice, J. Valentová , J. Přibylová, Oddělení radiační onkologie Nemocnice Chomutov, J. Jakešová, J. Švecová, Onkologické oddělení Nemocnice Tábor, J. Čiberová, Oddělení radiologie a klinické onkologie nemocnice Znojmo, I. Bolomská, M. Lysý, Radioterapeutické oddělení Masarykovy nemocnice Ústí n. Labem, M. Matuška, P. Vodvářka, Radioterapeutické odd. FNsP Ostrava Poruba, V. Krušinská, K. Vepřek, Onkologická ambulance Nemocnice Šumperk, J. Možný, Onkologické oddělení Nemocnice Rudolfa a Stefanie Benešov, M. Drdová, Hematologická ambulance Čáslav, A. Jelínková, Oddělení onkologie Nemocnice Most, K. Petráková, Oddělení klinické onkologie MOÚ Žlutý Kopec Brno, J. Stříteský Patologicko anatomický ústav VFN a 1. LF UK Praha, T. Soukup, V. Campr Patologicko -anatomický ústav FN Motol, L. Boudová Patologicko - anatomický ústav FN Plzeň.

Podporováno grantem IGA MZ ČR: XC8231-3.

Literatura

1. Malignant Lymphoma other than Hodgkin's Disease. Berlin: Springer-Verlag; 1978.
2. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. Cancer. 1982;49:2112-2135.
3. Cancer Incidence 1999 in Czech Republic. UZIS CR, NOR CR; 2001.
4. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon: IARC Press; 2001.
5. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin' s Lymphoma Classification Project. J Clin Oncol. 1998;16:2780-2795.
6. Bray I, Brennan P, Boffetta P. Recent trends and future projections of lymphoid neoplasms—a Bayesian age-period-cohort analysis. Cancer Causes Control. 2001;12:813-820.
7. Brincker H, Pedersen NT, Bendix-Hansen K, Johansen P. Non-Hodgkin's lymphoma subtypes over time in an unselected population of 646 patients: a study of clinico-pathological data and incidence based on a review using the REAL-classification. Leuk Lymphoma. 2000;39:531-541.
8. Chan WC, Armitage JO, Gascoyne R et al. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89:3909-3918.
9. Edwards BK, Howe HL, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. Cancer. 2002;94:2766-2792.
10. Engelhard M, Brittinger G, Huhn D et al. Subclassification of diffuse large B-cell lymphomas according to the Kiel classification: distinction of centroblastic and immunoblastic lymphomas is a significant prognostic risk factor. Blood. 1997;89:2291-2297.
11. Geryk E, Kolcova V, Zacek V. Trendy poctu onkologicky nemocnych v Ceske republice. Brno: NOR,MOU; 2000.
12. Harris NL, Jaffe ES, Stein H et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group [see comments]. Blood. 1994;84:1361-1392.
13. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med. 1998;339:1506-1514.
14. Hermans J, Krol AD, van Groningen K et al. International Prognostic Index for aggressive non-Hodgkin's lymphoma is valid for all malignancy grades. Blood. 1995;86:1460-1463.
15. Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. Nature. 1975;256:495-497.
16. Kooperatvní lymofomová skupina. Kooperativní lymfomová skupina - analýza registrovaných nemocných. 2003. Ref Type: Unpublished Work
17. Krol AD, le Cessie S, Snijder S et al. Non-Hodgkin's lymphoma in the Netherlands: results from a population-based registry. Leuk Lymphoma. 2003;44:451-458.
18. Levi F, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from non-Hodgkin's lymphomas. Leuk Res. 2002;26:903-908.
19. Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer. 1974;34:suppl-503.
20. Melnyk A, Rodriguez A, Pugh WC, Cabannillas F. Evaluation of the revised European-American lymphoma classification confirms the clinical relevance of immunophenotype in 560 cases of aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood. 1997;89:4514-4520.
21 Olsen JH. Epidemiology. In: Degos L, Linch D, Lowenberg B, eds. Malignant Hematology. London: Mark Dunitz; 1999:1-22.
22. Pytlik R, Trneny M, Vášová I et al. Pacienti s difusním velkobuněčným lymfomem B typu nad 60 let: data z registru Kooperativní lymfomové skupiny. XV Olomoucké hematologické dny. 2001;140.
23. Rappaport H. Tumors of the Hamatopoietic systems. Armed Forces Institute of Pathology. 1966.
24. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR et al. A Predictive Model for Aggressive Non-Hodgkins Lymphoma. N Engl J Med. 1993;329:987-994.
25. Solal-Celigny P, Roy P. Follicular Lymphoma International Prognostic Project (FLIPP). Ann Oncol. 2002;13:18a.
26. Trneny M, Pytlik R, Mayer J. The survival benefit of intensified induction and/or high-dose (HDT) consolidation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients: Data from Czech Lymphoma Study Group Database. Blood. 2001;98:682a.
27. Vásová I, Trneny M, Pytlik R et al. Difúzní velkobuněčný B lymfom (DLBCL) s vyšším rizikem u nemocných do 60 let. Údaje z registru kooperativní lymfomové skupiny (KLS). XV Olomoucké hematologické dny. 2001;139.
28. Vásová I, Trneny M, Pytlik R et al. Mediastinal large B-cell lymphoma - Comparison with nonmediastinal diffuse large B-cell lymphoma. A retrospective study from Czech Lymphoma Study Group [abstract]. Ann Oncol. 2002;13:128.

MOŽNOSTI A LIMITACE HODNOCENÍ KVALITY PÉČE V DĚTSKÉ ONKOLOGII

EVALUATION OF HEALTH CARE QUALITY IN PEDIATRIC ONCOLOGY: RECENT SITUATION AND LIMITS

ŠTĚRBA J.

KLINIKA DĚTSKÉ ONKOLOGIE FN BRNO A LF MU BRNO

Souhrn: Problematika kvality poskytované péče je v dětské onkologii dlouhodobě diskutovaným problémem. Vzhledem k relativní vzácnosti a velké závažnosti těchto onemocnění je naprostá většina nádorem nemocných dětí léčena podle velmi přesných diagnosticko léčebných protokolů, které zohledňují úroveň současného poznání v oboru a formou stratifikací a randomizací ji posouvají dále. Je však bezpečně doloženo, že jedním z nejsilnějších prediktorů dalšího osudu onkologicky nemocného dítěte je místo, kde je takové dítě léčeno. Na základě hodnocení omezeného počtu parametrů by bylo možno již dnes velmi efektivně provádět audity na pediatricko onkologických pracovištích. Interpretace těchto hodnocení by však mělo zůstat v rukou plně kvalifikovaných odborníků.

Klíčová slova: dětská onkologie, kvalita péče, protokoly klinického zkoušení

Summary: Quality assessment remains an issue in pediatric oncology. Given the relative rarity and life threatening potential of those diseases, vast majority of children with cancer is being treated in clinical trials. Cancer clinical trials are designed to study the effectiveness of particular anti-cancer strategies, such as promising new drug combinations, by carefully monitoring and analyzing how patients respond to treatments. For children with cancer, participation in clinical trials significantly increases survival rates, but the treatment institution remains one of the most powerful predictors. Limited number of certain criteria makes quality assessment is pediatric oncology feasible, but the result interpretation should be performed cautiously by duly qualified people.

Key words: pediatric oncology, quality of care, cancer clinical trials

Nádorová onemocnění u dětí jsou v rozvinutých zemích hlavní příčinou úmrtí v dětském věku mezi nemocemi. Za předpokladu časné, efektivní diagnostiky, léčby a následné péče ve specializovaných, dobře fungujících centrech však představují onemocnění vysoce kurabilní.

Tzv. solidní, pevné nádory dětského věku představují vysoce heterogenní skupinu onemocnění, kde jednotícím prvkem je především věk pacienta. Relativní vzácnost těchto onemocnění na straně jedné a jejich závažnost a potenciálně vysoká kurabilita na druhé straně postupně vedly ve většině zemí světa k různě velkému stupni centralizace. I v případě adekvátní centralizace (např. současná 2 centra pro solidní dětskou onkologii v ČR) se setkáváme s počty pacientů s jednotlivými diagnosami pouze v jednotkách, jen ojediněle v desítkách. To vše vedlo k postupnému zavádění **protokolárních způsobů léčby** s pevně definovanými a parametricky charakterizovanými způsoby diagnostiky, léčby i následné péče, včetně stanovení relativně přesných časových bodů pro rozhodování o dalším postupu péče na základě hodnocení stavu pacienta, včetně toxicity. Multicentrické, randomizované klinické studie vedly například u maligních non Hodgkinských lymfomů v posledních 20 – 25 letech ke zlepšování léčebných výsledků přibližně o 1% za každý rok, a to bez zařazení jednoho jediného, skutečně nového cytostatika. V dětské onkologii je tedy více než 95% dětí dnes léčeno podle přesných diagnostických a léčebných protokolů.

Takové protokoly mohou vznikat na úrovni jednotlivých pracovišť (tzv. house protokoly), větší význam pak mají protokoly národní, optimálně protokoly mezinárodních kooperativních skupin.

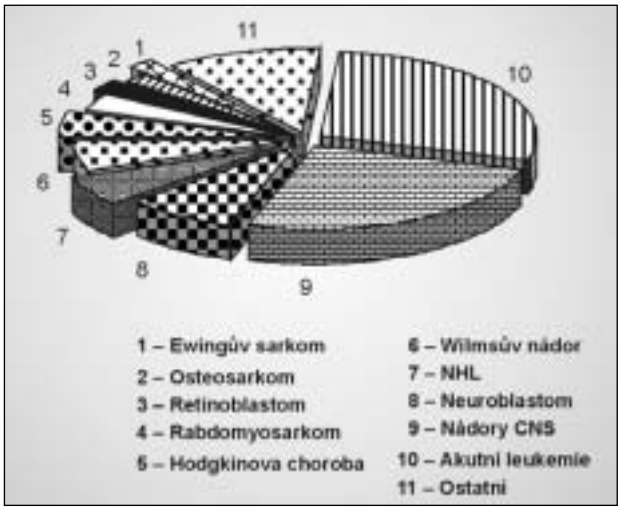
Největší kooperativní mezinárodní skupinou dětské onkologie je severoamerická Childrens oncology group (www.childrensoncologygroup.org). Tato kooperativní skupina má otevřeno cca 100 aktivních klinických studií zaměřených na děti a dospívající s nádorovým onemocněním. Parametrická data o všech pacientech (každý rok cca 5000 nových dětí) jsou registrována webovou technologií v centrální databázi, kde jsou efektivně monitorována a analyzována. Nadějné hypotézy po diskusi uvnitř pracovních skupin pro jednotlivé diagnosy jsou formulovány do podoby protokolu klinické studie a tato je testována formou pilotní studie v omezeném počtu institucí. Jestliže pilotní studie podporuje formulovanou hypotézu, jsou výsledky pilotní studie dále validovány na větším počtu pacientů (tzv. group wide studie). Tento postup zabezpečuje rychlou reprodukovatelnost a využitelnost výsledků studií, stejně tak i možnost časné korekce protokolárních doporučení. Výsledky studií jsou velmi rychle rozšiřovány, ale zpočátku uvnitř takovýchto pracovních skupin, až později i mimo ně. Děti v rámci takovýchto kooperativních skupin (např. COG nebo BFM) jsou tedy léčeny systémem na sebe logicky navazujících studií.

Dnes proto naprosto nestačí mít jen „ nějak získané“ protokoly. Je nezbytné mít zpětné a taky okamžité informace o tom, jak systém funguje a jak se vylepšuje, abychom mohli našim dětem poskytovat nejlepší možnou péči v reálném čase. O děti s nádorovými onemocněními dnes není možné se starat bez pevné návaznosti na velké mezinárodní pediatricko onkologické struktury, bez úplných přístupových práv k veškerému know-how, podle kterého se děti léčí v zemích Evropské unie či Severní Americe.

Přestože podle archeologických nálezů nádorovými onemocněními trpěly děti již ve starém Egyptě a progredující zduření na krku u dětí popisuje i Hippokrates, je dětská onkologie oborem relativně mladým. Dětská onkologie se vymezila oproti onkologii dospělých a pediatrii až v 60. tých letech 20. století na základě významných rozdílů v incidenci, etiologii, biologii a léčbě nádorů u dětí a dospělých:

1. Zásadně se liší zastoupení jednotlivých typů nádorů u dětí a v dospělosti (viz obr. 1)

Obr. 1: Typy nádorů v dětském věku.



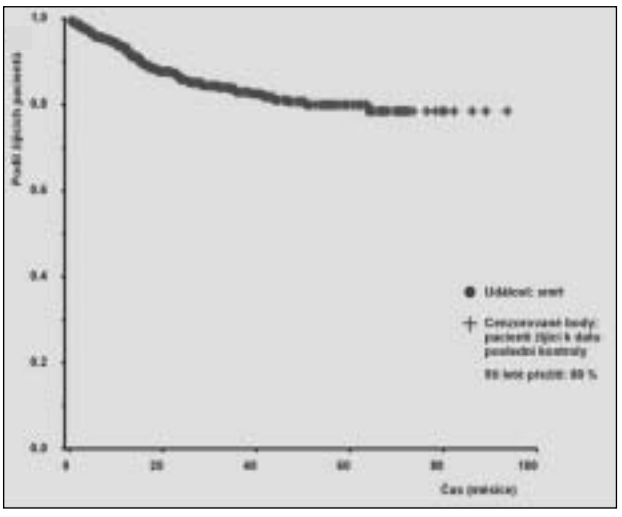
2. Histogeneticky se u dětí jedná především o nádory z neuroektodermu a mezodermu. Epiteliální nádory, převažující u dospělých, jsou u dětí výjimkou.
3. Zcela odlišná je také biologie a etiologie nádorových onemocnění u dětí.
   I. Biologicky jde u dětí o velmi „agresivní", rychle rostoucí nádory, s vysokým podílem růstové frakce. Například „doubling time" dětských Burkittových lymfomů, či některých akutních leukemií je pouhých 12–72 h. Dětské nádory daleko dříve metastazují a pacienta velmi časně bezprostředně ohrožují na životě. Na druhou stranu díky těmto vlastnostem jsou nádory u dětí daleko více chemosenzitivní a radiosenzitivní, než nádory, které se typicky vyskytují v dospělosti, (např. karcinom prsu či kolorekta).
   II. Etiologie naprosté většiny nádorových onemocnění u dětí zůstává nejasná a nepříznivé vlivy vnějšího prostředí hrají jen minoritní anebo nepřímou úlohu, na rozdíl od řady karcinomů dospělého věku. Těžko lze například kojence s neuroblastomem obviňovat, že si za svůj zhoubný nádor může nezřízeným pitím mateřského mléka v prvních měsících života, ale jistě lze nacházet etiologické souvislosti u dlouholetých kuřáků trpících karcinomem plic, či u stravovacích návyků pacientů s karcinomem kolorekta. Faktory genetické u dětí v Evropě či Severní Americe hrají významnější roli přibližně u 5–10 % nádorem nemocných dětí.
4. Nesmírně důležitým faktorem ovlivňujícím terapeutický postup je nejen vlastní nádor jako takový, ale především nemocné dítě samotné. Nemocné dítě je složitě se vyvíjející a rostoucí organismus; nikoli malý dospělý. Tento fakt významně limituje radikalitu některých vyšetřovacích a léčebných metod (například použití radioterapie u nádorů CNS, radikalitu chirurgie apod.).
5. Další odlišností jsou organizace péče a léčebné výsledky. Za podmínky léčby v řádném pediatricko onkologickém centru je u dětských zhoubných nádorů dosahováno kolem 80% přežití bez známek onemocnění 5 let od diagnosy (např. obr. 2)

Dalšími faktory, které mohou odlišovat HTA v onkologii dětí od onkologie dospělých jsou kromě výše uvedených následující:

- Faktor relativně malých počtů pacientů: znesnadňuje srovnávání způsobů a výsledků péče mezi jednotlivými pracovišti dětské onkologie i státy, vzhledem k často vysoké heterogenitě souborů, i poskytované péče.
- Do diagnostických a léčebných procesů dále významně zasahuje faktor rodiny dětského pacienta, který zpravidla působí positivně, méně často působí nepříznivě, výjimečně způsobem až ohrožujícím život dítěte.

Kritéria hodnocení kvality péče v dětské onkologii:
Obvyklým a nejvíce používaným kritériem je hledisko efektivity, tedy **přežití bez známek choroby** (event free survival-EFS).
Toto kriterium však může být někdy velmi zavádějící. U dětí je stále významnější **toxicita terapie** a to jak časná, tak pozdní. Lze to vyjádřit jednoduše – jaká je „daň" v podobě různých nežádoucích účinků za léčebnou odpověď, či vyléčení. Příkladem mohou být například nádory CNS. U malých dětí je toxicita radioterapie dobře známým faktem a to zejména v kombinaci s některými typy chemoterapie. Jestliže jedna pracovní skupina léčí kojence s vysoce maligními nádory CNS s 2 letým EFS 55%, a jiná má u téže skupiny 2leté EFS jen 4% je to rozdíl velmi nápadný. Dodáme-li však, že nikdo z přežívajících dětí první skupiny nemá IQ vyšší než 80, jeví se kriterium EFS již jako méně jednoznačné a definující. Vyvažovaní léčebné odpovědi na straně jedné a s tím nutně spojené toxicity na straně druhé (například porucha kognitivních funkcí po radioterapii u dětí) je v konkrétních klinických situacích velmi obtížné a mnohdy subjektivní. Tento fakt vedl v některých studiích k zapojení rodičů do vlastního rozhodovacího procesu o léčbě konkrétního pacienta. Rodičům je dáno na výběr, zda například u meduloblastomů standardního rizika preferují obvyklou, standardní dávku RT, ale za cenu obvyklého, standardního poklesu IQ, anebo zda preferují nižší dávku RT, s pravděpodobností přežití bez známek choroby o cca 7 – 10% nižší, nicméně s IQ o cca 10 procentních bodů vyšší pro ty děti, které dlouhodobě přežijí.
Přežití bez známek onemocnění tedy nemůže být jediným kritériem.
Zajímavým, srozumitelným a snad i politicky přijatelným ukazatelem by byla cena za prodloužení života o určité časové období (například o 1 rok). Z tohoto pohledu se pak dětská onkologie najednou začne jevit jako obor velmi efektivní, vzhledem k vysokému procentu dětí v dlouhodobých remisích ve srovnání například s částkami vynakládanými za sanaci vytunelovaných bank anebo i léčbu 3. a dalších linií u některých solidních nádorů dospělého věku.
V předchozích článcích jsou dále zmiňovány **procesní ukazatele kvality**. Vzhledem k velmi vysokému procentu dětí léčených podle protokolů nabývají právě procesní ukazatele kvality v podobě správné adherence k protokolu na významu především v dětské onkologii. Jako zcela zásadní se ukazuje správná diagnostika a na jejím základě správná stratifikace každého konkrétního pacienta k určitému stupni rizika nepříznivého průběhu onemocnění. Tato stratifikace pak jednoznačně definuje celou posloupnost diagnosticko terapeutických kro-

Obr. 2: Hodnocení přežití. Reprezentativní data kliniky dětské onkologie FN Brno, 100 měsíců „Follow up". n = 600.



ků a to naprosto exaktně, s přesností na dny, na řadu měsíců dopředu, včetně například přesných specifikací i chirurgických či radioterapeutických postupů a doporučených opatření podpůrné péče (protokol). Příkladem může být protokol pro léčbu dětí a mladých dospělých s Ewingovým sarkomem, používaný na obou stranách Atlantiku (obr. 3). K posuzování toho jak byl konkrétní protokol dodržen mohou sloužit např. následující ukazatele:

1. **Dodržení předepsaných vyšetření pro správnou stratifikaci pacientů** a procento špatně stratifikovaných, neúplně či nedostatečně vyšetřených dětí.
2. **Srovnání plánované (protokolární) dávkové intenzity a density s reálnou situací** (konkrétní pacient, pracoviště…) (dodržení časového plánu, zpoždění, redukce dávek, včetně zdůvodnění odchylky od protokolu)
3. **Toxicita léčby** (standardně posuzována a hlášena dle CTC 2) (http://ctep.info.nih.gov), hlášení toxicity jsou standardní součástí dokumentace protokolů). Zvláštní důraz je kladen na závažnou, život ohrožující toxicitu terapie.
4. U randomizovaných studií také **procento randomizovaných pacientů**, léčených dle této randomizace.
5. Nesmírně významnou součásti posuzování kvality pediatricko onkologické péče je také **posuzování kvality spolupracujících oborů**, především patologie, chirurgie a radiologie, ale i mikrobiologie a dalších.
6. Samostatnou a zcela zásadní kapitolou v posuzovaní kvality péče a kompetence pracoviště je celý **proces indikace, objednávání, přípravy a aplikace chemoterapie**, včetně systému opakovaných kontrol. Ukazatelem kvality zde je například procento chybovosti v preskripci a podávání chemoterapie. Pro akreditaci pracoviště v systému COG je například naprosto nepřijatelné (u nás stále ještě dosti rozšířené) ředění a podávání chemoterapie zdravotními sestrami, bez kontroly kvalifikovaným a specializovaným farmaceutem.

Modelovým příkladem solidního nádoru dětského věku může být neuroblastom. Neuroblastické nádory jsou nádor biologicky nesmírně variabilní. Zahrnují různě maligní formy neuroblastomu, ganglioneuroblastom i benigní ganglioneurom. Jednou ze zvláštností v biologickém chování neuroblastomu je schopnost spontánního, nebo léčbou navozeného, vyzrávání maligních forem směrem k benignímu ganglioneuromu, a dále schopnost neuroblastomu spontánně regredovat. Současné poznatky v biologii a genetice neuroblastomu, ale i řady dalších solidních nádorů dětského věku, mají velmi silnou prediktivní hodnotu a dovolují nám dnes poměrně přesnou stratifikaci na onemocnění s nízkým, střední či vysokým rizikem nepříznivého průběhu. Tato stratifikace odráží výraznou genetickou i klinickou heterogenitu onemocnění a umožňuje individuální volbu terapie - od pouhé observace až k velmi agresivní, multimodální terapii. Na příkladu neuroblastomu lze dobře dokumentovat bouřlivý rozvoj poznání v oboru a přímý klinický dopad moderních, především molekulárně biologických poznatků na léčbu a osud konkrétních pacientů.

Léčba dítěte s neuroblastomem odráží individuálně stanovený stupeň rizika nepříznivého průběhu onemocnění. U všech pacientů je významný počet kopií protoonkogenu n-myc, u dětí mladších 1 roku, event. 18 měsíců je pro zařazení do terapeutické skupiny podstatný obsah DNA v nádorové buňce a hodnota LDH. U dětí nad 1 rok věku pak spíše histologický podtyp neuroblastomu podle Shimadovy klasifikace.

Dalším významným prognostickým faktorem je časná odpověď na léčbu (obecně platné pravidlo v onkologii). Léčebnou odpověď hodnotíme tradičně zobrazovacími metodami (CT, MRI) a u NBL specificky metodami nukleární medicíny (MIBG scintigrafie). Velmi důležité jsou i metody molekulárně genetické, které jsou schopny stanovovat hladinu minimální zbytkové nemoci s citlivostí detekce 1 nádorové buňky až mezi milionem buněk normálních.

Na základě klinických zkušeností je přežití bez známek choroby 3 roky od stanovení diagnosy u skupiny nízkého rizika 95-100%, středního 85-90% a u pacientů vysokého rizika klesá pod 30 - 40%.

Pacienti nízkého rizika s biologicky příznivým typem nádoru jsou po iniciální operaci jen kontrolováni, anebo je zde chemoterapie co nejšetrnější. U pečlivě vybraných novorozenců a malých kojenců s neuroblastomem velmi nízkého rizika je dokonce možno vyčkat event. spontánní regrese neuroblastomu a tyto děti nemusí být ani operovány. Nádor zde regreduje většinou spontánně. Naopak u pacientů starších, s neodstranitelným primárním nádorem a/nebo metastázami je léčba vedená co nejagresivněji. Pacienti středního rizika jsou děti, které jsou potenciálně dobře léčitelné velmi intenzivní, nicméně konvenční chemoterapií.

Výše uvedené faktory jsou shrnuty v tabulce: **Terapeutické skupiny neuroblastomu.**

Klinické stádium	Věk	MYCN	Histologie Shimada	DNA ploidie	Riziko
1	Jakýkoliv	Jakýkoliv	Jakákoli	jakákoliv	nízké
2 A/B	< 1rok	Jakýkoli	Jakákoli	jakákoliv	nízké
	≥ 1rok	Neamplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	nízké *
	≥ 1rok	Amplifikovaný	Příznivá (FH)	jakákoliv	nízké
	≥ 1rok	Amplifikovaný	Nepříznivá (UH)	jakákoliv	vysoké
3	< 1rok	Neamplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	střední
	< 1rok	Amplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	vysoké
	≥ 1rok	Neamplifikovaný	(FH)	jakákoliv	střední
	≥ 1rok	Neamplifikovaný	(UH)	jakákoliv	vysoké
	≥ 1rok	Amplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	vysoké
4	< 18 měsíců	Neamplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	střední
	< 18 měsíců	Amplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	vysoké
	≥ 18 měsíců	Jakýkoli	Jakákoli	jakákoliv	vysoké
4 S	< 1rok	Neamplifikovaný	(FH)	DI>1	nízké
	< 1rok	Neamplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	střední
	< 1rok	Amplifikovaný	Jakákoli	jakákoliv	vysoké

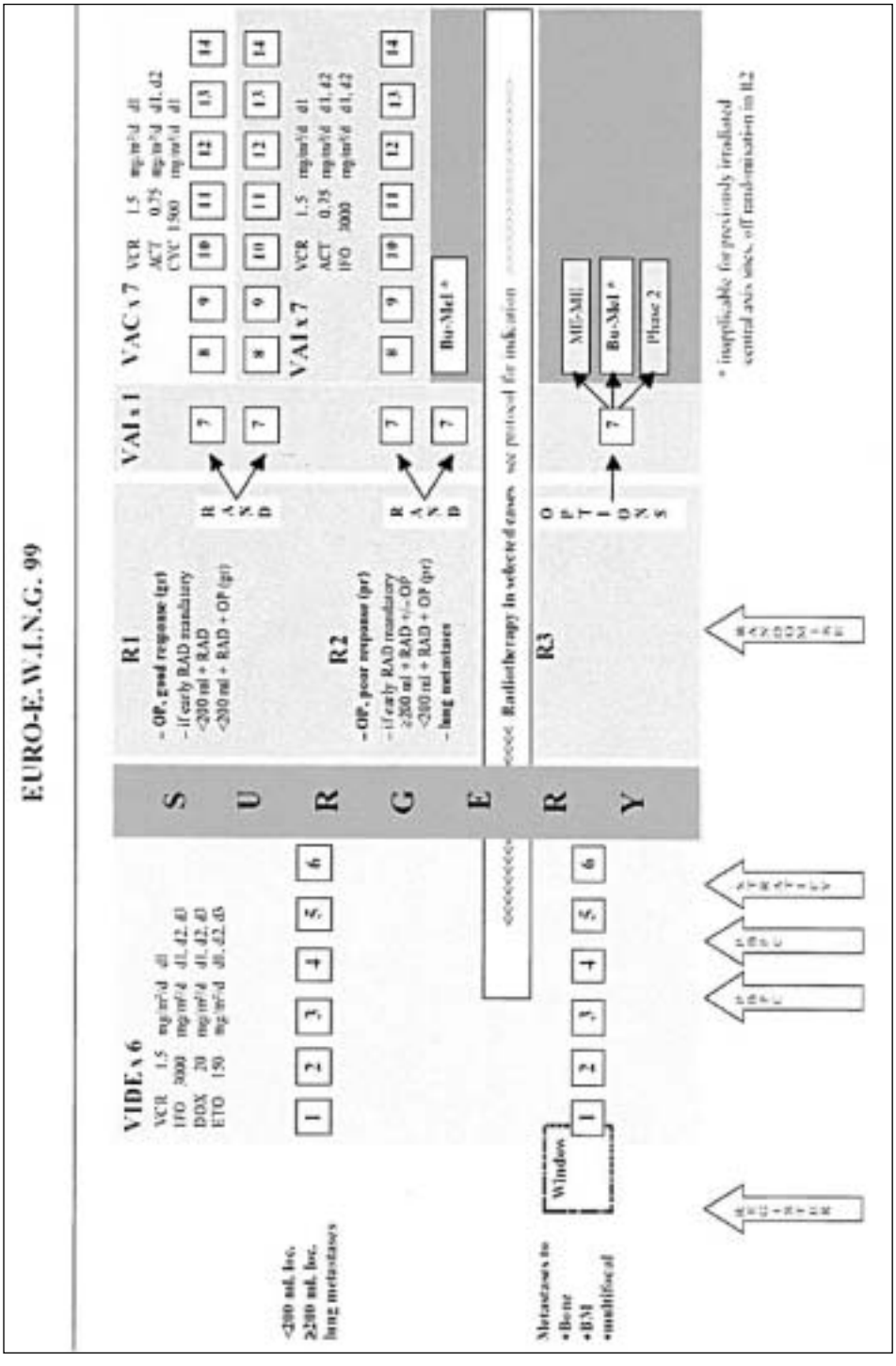
Dopad správného zařazení do rizikové skupiny je zcela zásadní. Například:

1. Označíme-li dítě středního rizika chybně za pacienta vysokého rizika, takové dítě má relativně velkou pravděpodobnost dosažení léčebné odpovědi, je však léčeno zbytečně intenzivně, je zcela zbytečně vystaveno velmi toxické terapii s pravděpodobností úmrtí na tuto toxicitu kolem 5 – 8%. Dalším faktorem jsou pak zbytečné náklady na protinádorovou terapii samotnou a zvládání komplikací spojených s poskytnutou protinádorovou terapií.
2. Je-li naopak dítě vysokého rizika léčeno protokolem pro pacienty se středním rizikem, klesá naděje takového pacienta na dlouhodobou remisi pod 5%.

Pro adekvátní léčbu dítěte s neuroblastomem je tedy nezbytné mít přesně stanovenou histopatologickou diagnosu, mít další informace, které reflektují biologickou povahu nádoru (především stanovení počtu kopií protokogenu n-myc, ploidii nádoru) a mít k disposici vyšetření umožňující sledovat hladinu minimální residuální choroby v kostní dřeni (např. expresi genu pro tyrosin hydroxylasu, MAGE, GAGE, průtokovou cytometrii). K určení klinického stádia je předepsána řada vyšetření, včetně MIBG scintigrafie. Jen samotné provedení a následné zhodnocení MIBG scintigrafie je poměrně složitou záležitostí, která je v odpovídajících protokolech řešena specifickým skórovacím systémem (Curie skóre). Toto skóre nám mimo jiné umožní již po 2 blocích detekovat děti s extrémně špatnou prognosou i při léčbě protokolem pro vysoké riziko, a činí z těchto dětí kandidáty na testování nových léčebných postupů.

Závěr

V dětské onkologii dnes velmi dobře víme o řadě parametrů, které rozhodují o osudu pacienta s konkrétním onemocněním. Tyto parametry se standardně objevují jako součásti diagnosticko léčebných protokolů. Již dnes je možno velmi efektivně provádět audity na pediatricko onkologických pracovištích na základě hodnocení omezeného počtu parametrů. Interpretace těchto hodnocení by však mělo zůstat v rukou plně kvalifikovaných dětských onkologů, vzhledem k výše zmíněným specifikům oboru. Největší zkušenosti v tomto mají především instituce zařazené do systému severoamerické Children's Oncology Group.



Obr. 3 prospektivní randomizovaná studie využívající stratifikaci pacientů dle rizika.

Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11:1466-1477.

Literatura

1. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al: Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. Cancer. 2003 Nov 15; 98(10):2274-81.
2. Schwab M, Westermann F, Hero B et al: Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology, Lancet Oncol. 2003 Aug;4(8):472-80
3. Brodeur GM., Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer. 2003 Mar;3(3):203-16.
4. Štěrba J. Contemporary therapeutic options for children with high risk neuroblastoma. Neoplasma. 2002;49(3):133-40.
5. Štěrba J, Múdry P, Skotáková J, Gál P Možnosti konzervativního postupu u novorozenců a malých kojenců s neuroblastomem nízkého rizika. Čes.-Slov. Pediatr. 57, 2002, 2: 72 - 74.
6. www.childrensoncologygroup.org
7. Pizzo P., Poplack D.: Pediatric Oncology Principles and Practice , Lippincott, 2003.
8. http://ctep.info.nih.gov

HODNOCENÍ DIAGNOSTIKY A LÉČBY AKUTNÍ LYMFOBLASTICKÉ LEUKÉMIE V DĚTSKÉM VĚKU

EVALUATION OF DIAGNOSTICS AND THERAPY OF ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA IN PEDIATRIC ONCOLOGY

MIHÁL V.

DĚTSKÁ KLINIKA LFUP A FN OLOMOUC

Souhrn: Monitorování účinnosti zdravotní péče je nikdy nekončící proces, který bude i nadále determinován novými a novými parametry, které budou definovány při konstrukci nových léčebných programů. Mezi základní cílové charakteristiky, které mají navigovat zlepšování zdravotní péče bude trvale patřit spolehlivost, rentabilita vynaložených finančních prostředků a v neposlední míře spokojenost samotného pacienta. Na příkladě protokolární léčby ALL IC-BFM 2002 akutní lymfoblastické leukémie u dětí autor popisuje závazně definované diagnostické parametry (vstupní charakteristiky pacienta a nemoci), které jsou vyžadovány pro stratifikaci pacientů do prognostických/rizikových skupin. Autor dále upozorňuje na některé překážky při diagnostice onemocnění a uvádí i příklady některých preventivních kroků. Pozornost je zaměřena i na dodržování jednotlivých fází léčebného protokolu, hodnocení dosažení léčebné odpovědi a na předepsané kontrolní vyšetření.

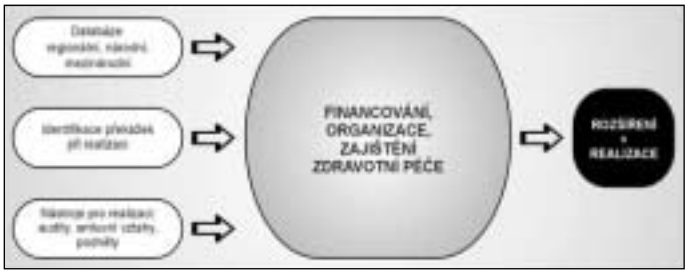
Klíčová slova: health technology assessment, akutní lymfoblastická leukémie u dětí, protokolární léčba, protokol ALL-IC-BFM 2002, diagnostické parametry, prognostické znaky, léčebná odpověď

Abstract: Monitoring of health care effectiveness is continual process which will is determined by new parametrs which appear during construction of the treatment protocol. Basic requirements which navigate futher improvement of the health care system are: safety, cost-effectiveness and patient compliance and satisfaction. Using example of protocolar treatment (ALL IC-BFM 2002) of the childhood acute lymphoblastic leukemia, I describe mandatory parametrs (initial characteristics of the patient and leukemia) required for patient stratification of the patients into prognostic groups. I also underline frequent problems which appear in the course of diagnosis and propose appropriate solutions. The attention is equally focused on adherence to the treatment protocol, particulary on assessment of therapeutic response and obligatory control examinations.

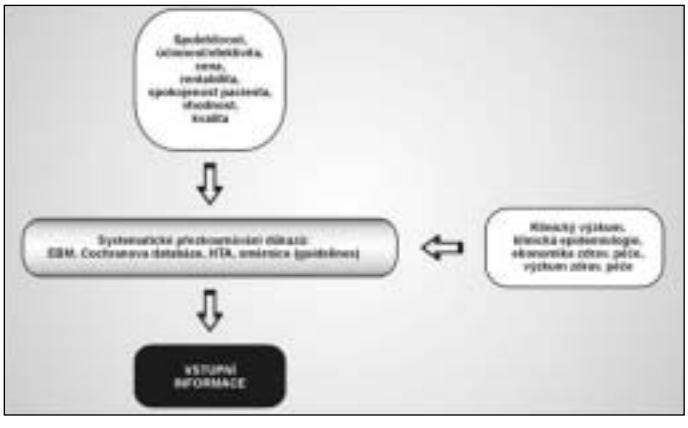
Key words: health technology assessment, childhood acute lymphoblastic leukemia, protocolar treatment, ALL IC-BFM 2000 protocol, diagnostic parametrs, prognostic features, therapeutic response

Nejlepší praxe v systému zdravotní péče je „nejlepší cesta“, která vede k identifikaci, sběru, vyhodnocení, rozšíření a realizaci informace a také k monitorování výsledků zdravotní péče pro pacienta/populační skupiny a k definici indikací nebo podmínek (1,5). Informace je vyžadována na nejlépe dostupném důkazu spolehlivosti, účinnosti, efektivnosti, realizovatelnosti, dosažitelnosti, sociálních a etických hodnot a kvality jednotlivých intervencí zdravotní péče. Nezbytnou součástí hodnocení diagnostického procesu je datový servis jednotlivých pacientů (databáze). Jasně definovaná minimální sada dat je kromě pro potřebu diagnózy onemocnění (iniciální diagnóza nebo recidiva onemocnění) i podmínkou pro rozhodování o strategii léčby a pro nezbytnou národní i mezinárodní spolupráci. Kvalitně a přehledně dokumentovaný datový servis pacienta se též stává ukazatelem při kontrole kvality léčebného procesu nebo akreditace pro specializovanou péči (odborný audit, kontroly pojišťovny aj.). Kromě definice minimálního diagnostického setu je žádoucí stanovit i jasné indikace pro opakovaná vyšetření. Některé biologické parametry mají totiž kromě skríninkové a diagnostické hodnoty rovněž hodnotu prognostickou a monitorovací (detekce minimální reziduální nemoci). Kvalitní datový servis pacienta se tak stává nezastupitelným zdrojem pro instituce, které zdravotní péči financují (pojišťovny), organizují (MZd, odborné společnosti) a zajišťují (zdravotnická zařízení). Je proto žádoucí snažit se identifikovat překážky, které se mohou při realizaci využitelných a relevantních charakteristik vyskytnout (Obr. 1).

Obr. 1: Systém podmínek financování, organizace a zajištění zdravotní péče.



Obr. 2: Systém získávání vstupních spolehlivých informací (důkazů) pro zlepšení zdravotní péče.



Popsaný proces hodnocení uceleného souboru parametrů popisujících charakteristiky jednotlivých pacientů (nemoci), jejich vývoj a dosažené výsledky jsou předpokladem pro jejich rozšíření a realizaci. Dobrým příkladem toho je přistoupení naší republiky do rodiny BFM protokolů a jejich realizace a rozšíření u nás. Je důležité si uvědomit, že vstupní informace (požadavky), které mají být základem pro zlepšení zdravotní péče musíme umět nejdříve přesně formulovat a následně mechanizmem systematického přezkoumávání nejlepších důkazů vyhledat (Obr. 2).

Dětská onko-hematologie již více než jedno desetiletí zajišťuje diagnostiku a léčbu většiny onemocnění podle mezinárodně standardizovaných léčebných programů. Rovněž odpověď na léčbu, stupeň toxicity a léčebné výsledky mají protokolární validitu a garanci.

Akutní lymfoblastická leukémie (ALL) je nejčastějším nádorovým onemocněním dětí a adolescentů. Incidence je 3,5/100 000 dětí do 15 let, s vrcholem výskytu mezi 1. – 6. rokem života. V České republice ročně onemocní 70-90 dětí. Před 25 lety bylo toto onemocnění fatální pro více než 80 % dětí (2). Zavedením účinných léčebných protokolů (programů) s efektivní prevencí leukemického poškození CNS a zkvalitněním podpůrné léčby jsme dnes schopni dosáhnout v 95-98 % kompletní remisi a u 75-85 % z nich je předpoklad dlouhodobého přežití (vyléčení). Výrazného pokroku v léčbě dětské ALL v posledním desetiletí bylo dosaženo převážně adaptací intenzity i délky chemoterapie u pacientů se zvýšeným individuálním rizikem recidivy (relapsu). Dobré léčebné výsledky, kterých bylo celosvětově dosaženo použitím vysoce agresivních protokolů, přinesly i některé problémy k naléhavému řešení. Je to zejména nepřiměřeně vysoká toxicita a z ní pramenící tzv. fenomén sekundární malignity. Společnou snahou dětských hematologů je stratifikovat pacienty na základě prognosticky významných parametrů tak, abychom méně toxickou (agresivní) chemoterapii udrželi vysokou léčebnou odpověď, ale s daleko menšími vedlejšími nežádoucími účinky. Interindividuální variabilita účinků chemoterapeutik se v posledních letech daří lépe interpretovat zejména studiem genetické predispozice vnímavosti pacienta na protinádorovou léčbu. Bez využití moderních technologií molekulární genetiky by pokrok v oblasti farmakogenetiky nebyl tak velký. ALL je genetické onemocnění a úspěšnost léčby je pevně svázaná s genotypem nádorové buňky. Pinkel a spol. (3) u dětských pacientů s ALL navrhli cytogenetickou klasifikaci ALL, ve které určili vztah mezi genotypem nádorové buňky, biologickými a klinickými vlastnostmi dané formy ALL a stanovili i procento kurability a frekvence výskytu dané varianty onemocnění (Tab. 1).

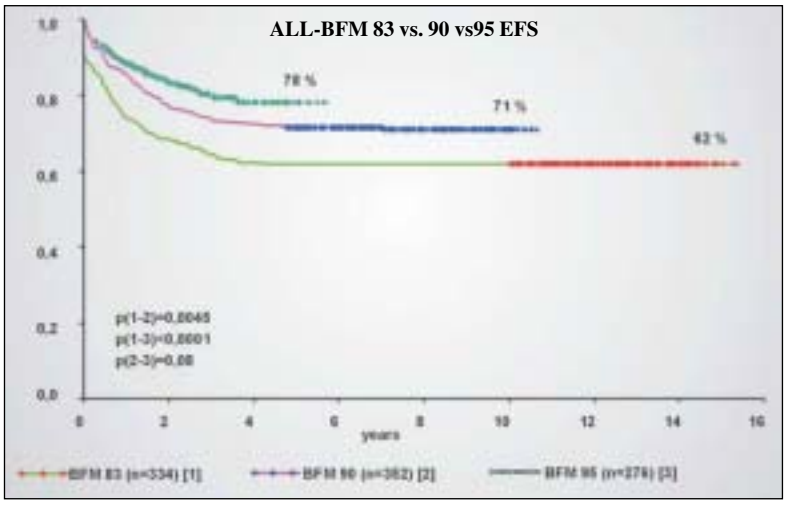
Nezanedbatelnou podmínkou konstrukce a rozšíření nových léčebných protokolů je i jejich realizovatelnost, rentabilita (cost-effectivness) a v neposlední řadě i přijatelnost pro pacienty.

Pracovní skupina pro dětskou hematologii (PSDH) ČR již v osmdesátých letech přistoupila na protokolární léčbu dětské leukémie a začala používat léčebné protokoly BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) skupiny. Používali jsme protokoly ALL-BFM 83, 90 a 95 (Obr. 3) a od listopadu 2002 jsme, kromě dalších 12 zemí zahájili léčbu ALL mezinárodním protokolem ALL IC-BFM 2002, na přípravě kterého se významně podílela i PSDH. Předpokládaný počet nově diagnostikovaných pacientů v jednom roku je 1200.

Vstupní kritéria protokolu ALL IC-BFM 2002:

1. věk < 18 let (kojenci < 1 rok jsou léčeny protokolem INTERFANT 99)
2. registrace od 1. 11. 2002 - zahájení indukční léčby
3. diagnostika ALL dle kritérií uvedených v protokolu
4. dostupný informovaný souhlas pacienta nebo jeho zástupce
5. přijetí, diagnóza a léčba v jednotlivých zúčastněných centrech (v České republice: Praha, Brno, Ostrava, Olomouc, Hradec Králové, Plzeň, Ústní nad Labem, České Budějovice)

Obr. 3: Léčebné výsledky u dětí s ALL v České republice.



Tab.1: Cytogenetická (molekulárně genetická) klasifikace ALL. Upraveno podle: Pinkel,B. (1997) Blood, 90: 185a.

Genotyp	Frekvence	Vlastnosti	Léčba	Kurabilita
Hyperdiploidie>52, trizomie 4,10, 21	25%	věk 2-10 CD10+	MTX + 6MP	80% 90%
TE/AML	20%			90%
MLL	6%	věk<1 CD10-	?	10%
E_2A/PBX	5%	cIg+	MTX + 6MP ARA-C? antracykliny?	60%
BCR/ABL	5%	věk<6	? hyperleukocytóza	20%
Hypodiploidie	6%	nespecifické	?	30%
IL3/IGM	<1%	eosinofilie karditida	?	nízká
HLF/E_2A	<1%	koagulopatie	?	?
TCR	15%	věk >8 hyperplazie tymu CD2,3,5,7+	cyklofosfamid, ARA-C, L-ASP, antracykliny, HD MTX?	60%
Neklasifikovaný	15%	–	–	–

DIAGNÓZA A BIOLOGICKÁ CHARAKTERISTIKA ALL

Kromě parametrického zhodnocení důležitých anamnestických údajů a standardního klinického vyšetření je cytologická morfologie (periferní krve (PB), kostní dřeně (BM) a mozkomíšního moku (CSF) včetně CSF cytospinu) doplněna cytochemií i přes nesporný pokrok, který přinesly do hematologické diagnostiky metody imunologické, cytogenetické a molekulárně genetické základním kamenem, na němž je proces stanovení diagnózy ALL postaven. Nátěry jsou barveny panoptickým barvením May-Grünwaldova a Giemsa-Romanovského (MGG). **Kritérium diagnózy ALL: >25% buněk kostní dřeně s jádrem tvoří lymfoblasty**. Histologické vyšetření vzorku získaného trepanační biopsií dřeně na rozdíl od cytologického vyšetření umožňuje posouzení prostorových vztahů a jejich změn u hematologických onemocnění. Je nezbytné pro diagnostiku některých typů leukémie (hypoplastická leukémie, nadměrná fibróza dřeně).

Regionální databáze (sada vyšetření v jednotlivých zúčastněných centrech při iniciální diagnóze nebo relapsu)**:**

1. Cytomorfologie/ Cytochemie	● PB: KO + diff. rozpočet (MGG) ● BM: MGG, PAS, AcP, MPO, SBB, NACE, ANAE/ANBE ± NaF ● CSF: počet buněk (komůrka)+ cytologie; CSF-cytospin (MGG)
2. Průtoková cytometrie	● BM/PB: imunofenotyp
3. Cytogenetika	● BM/PB: klasická cytogenetika (pruhování – G-banding)
4. Molekulární genetika	● FISH, M-FISH, CGH – indikace po dokonalém zvážení

Národní databáze (sada vyšetření v národním referenčním centru při iniciální diagnóze nebo relapsu):

1. Cytomorfologie/ Cytochemie	● PB: KO + diff. rozpočet (MGG) ● BM: MGG
2. Průtoková cytometrie	● BM/PB: imunofenotyp a DNA index
3. Cytogenetika/ Molekulární genetika	● BM/PB:Klasická cytogenetika (pruhování – G-banding) ● FISH, M-FISH, CGH – indikace po dokonalém zvážení
3. Molekulární genetika	● BM/PB: RT-PCR pro vybrané fúzní geny: BCR/ABL, MLL/AF4, TEL/AML1

Identifikace překážek a jejich prevence:

1. archivace nativních morfologických preparátů, případě kryokonzervace vzorků BM
2. validace morfologického nálezu v národních referenčních centrech
3. použití identického (akreditovaného) postupu při určení imunofenotypu (charakter a počet pro linie specifických protilátek)(7)
4. validace imunofenotypu v národní referenčním centru dostatek materiálu na cytogenetické vyšetření (>1ml BM)
5. hodnocení chromozómových změn na základě mezinárodně platného předpisu ISCN (International Systém for Human Cytogenetic Nomenclatur)(8)
6. validace cytogenetického vyšetření v národních referenčních centrech
7. validace diagnózy, stratifikace pacientů do rizikových skupin a léčebné odpovědi při kvartálních zasedáních PSDH – tzv „blast show"

STANOVENÍ RIZIKOVÝCH SKUPIN

Poznání nových vlastností leukemické buňky a charakteristika jejího biologického chování v různých etapách nádorového procesu dovoluje rozdělit pacienty již při diagnóze onemocnění do většího počtu léčebných skupin, které se mezi sebou liší nejenom výší agresivity chemoterapie, ale i stupněm kurability. Jinými slovy, snahou je maximálně snížit nadměrné zatížení dětského organizmu léčbou při zachování vysokého stupně léčebného úspěchu. Z pohledu dnešního poznání se individualizace léčebných protokolů nejeví již tak nereálným cílem.

Ke stratifikaci pacientů s ALL dnes využíváme různé vlastnosti leukemické buňky: její morfologické odlišnosti, rozdílný imunofenotyp, cytogenetické změny ve smyslu počtu chromozomů nebo jejich strukturálních abnormit a nejnověji i znaky, které jsou určovány pouze metodami molekulární genetiky. Hledají se vazby mezi zdánlivě nesouvisejícími vlastnostmi a vyhodnocuje se jejich statistická významnost. Správná stratifikace pacientů do rizikových skupin je základním předpokladem přiměřené (na riziko orientované chemoterapie). Jelikož se riziko může až do 33. dne změnit, musíme dodržet přesně stanovený čas na určení jednotlivých parametrů. Validace správné stratifikace je prováděna pravidelně při „blast show" (viz výše). Nesprávné zařazení pacienta může významně pozměnit jeho prognózu na vyléčení.

1) Skupina se standardním rizikem - SR (musí být splněna všechna kritéria)

PB den 8: < 1 000 blastů/μl
a věk>1 rok - < 6 let
a iniciální počet leukocytů < 20 000/ μl
a M1 nebo M2 BM den 15
a M1 BM den 33

2) Skupina se středním rizikem - IR

1. PB den 8: < 1 000 blastů/ml
   a věk>1 rok - < 6 let a/nebo iniciální počet leukocytů < 20 000/ μl
   a M1 nebo M2 BM den 15
   a M1 BM den 33

nebo

2. kritéria pro standardní riziko
   ale M3 BM den 15
   a M1 BM den 33

3) Skupina s vysokým rizikem – HR (nejméně jedno kritérium musí být splněno)

1. IR a M3 BM den 15 (ne SR a M3 den 15)
2. PB den 8 > 1 000 blastů/μl
3. M2 nebo M3 BM den 33
4. t(9;22) BCR/ABL nebo t(4;11) MLL/AF4

ZÁVAZNÁ KONTROLNÍ VYŠETŘENÍ KOSTNÍ DŘENĚ V PRŮBĚHU LÉČBY

Každý léčebný protokol přesně stanovuje plán kontrolních vyšetření (kostní dřeň, mozkomíšní mok) pro pacienty z jednotlivých rizikových skupin, což lze vhodně použít při evaluaci compliance léčebného protokolu.

Populace pacientů	**BM**
Všichni pacienti: SR, IR, HR	Při diagnóze, den 8, 15, 33 Start konsolidace (mM/M, 1. HR-1′) Konec udržovací léčby (týden 104)
HR: NR 33 (nedosažena remise v den 33)	Start 3. bloku ARA-C protokolu I (den 52)
HR: NR 52	Start 1. HR-1′ bloku
HR: NR 1. HR-1′	Start 1. HR-2′ bloku
HR: SCT (transplantace kmenových buněk)	Příprava, +30, +60, +100, +180, +360 (dny)
Všichni pacienti: MRD (flow-cytometrie)*	Při diagnóze, den 8, 15, 33 Start konsolidace (mM/M, 1. HR-1′)
SR: MRD (flow-cytometrie)	Při diagnóze, start konsolidace (mM/M)

* volitelný: vědecký projekt

Mezi další základní parametry léčebného programu patří hodnocení posloupnosti kroků v diagnosticko léčebném procesu. Velký důraz je kladen kromě na pravidelná kontrolní vyšetření i na diagnostiku remise, recidivy nebo progrese onemocnění. Dle WHO kritérií je jasně charakterizována toxicita léčby a zejména parametry, kdy je léčba přerušena, nebo kdy může být zahájen další blok chemoterapie. Kvalita diagnostického i léčebného procesu může být hodnocena sumárně na vybrané kohortě nemocných a může se stát zdrojem velmi důležitých informací pro další zlepšení zdravotní péče. V tabulce 2 jsou uvedeny některé sledované parametry dětí s ALL, které podstoupily v letech 1995-2000 léčbu protokolem ALL-BFM 95. Výsledky demonstrují kromě jiných důležitých nálezů, vyšší procento úmrtí v indukci, což vedlo po důkladném rozboru a diskusi, že tento parametr se stal pro PSDHČR jedním z cílových parametrů pro zlepšení (4). Tabulka zároveň dokládá, že z 265 pacientů bylo ze studie vyřazeno pouze 5 pacientů z důvodu porušení léčebného protokolu nebo chybným zařazením do rizikové skupiny.

Tab. 2: Celkové výsledky dětí ČR léčeny protokolem ALL-BFM 95 (1995-2000).

Celkové výsledky	
CR dosažena u	265
žije celkem	236
1. CR	232
2. CR	3
3. CR	1
počet 1.relapsů	26
KD	17
CNS	0
testes	2
KD+CNS	5
KD+testes	0
jiný	2
počet 2.relapsů	9
KD	7
KD+CNS	1
jiný	1
zemřelo	45
v indukci	**12**
nonresponder	1
exitus v 1. CR	10
v indukci 2. remise	6
ve 2. CR	1
progrese onemocnění	15
příčiny úmrtí	
infekce	21
relaps	15
krvácení	3
jiné	6
vyřazeno	12
exitus před zahájením léčby	2
chybná zařazení do rizikové skupiny	**2**
sekundární malignita	1
porušení léčebného protokolu	**3**
Morbus Down	3
odmítnutí léčby	1

INDIKACE ALOGENNÍ TRANSPLANTACE KMENOVÝCH BUNĚK (SCT)

Indikace pro transplantaci kmenových buněk od příbuzenského HLA identického dárce se v průběhu posledních dvou dekád změnila, proto je důležité respektovat protokolární doporučení. Stejně protokolárně je vedena i příprava (baterie specializovaných klinických a laboratorních vyšetření), ale i samotný průběh transplantace.

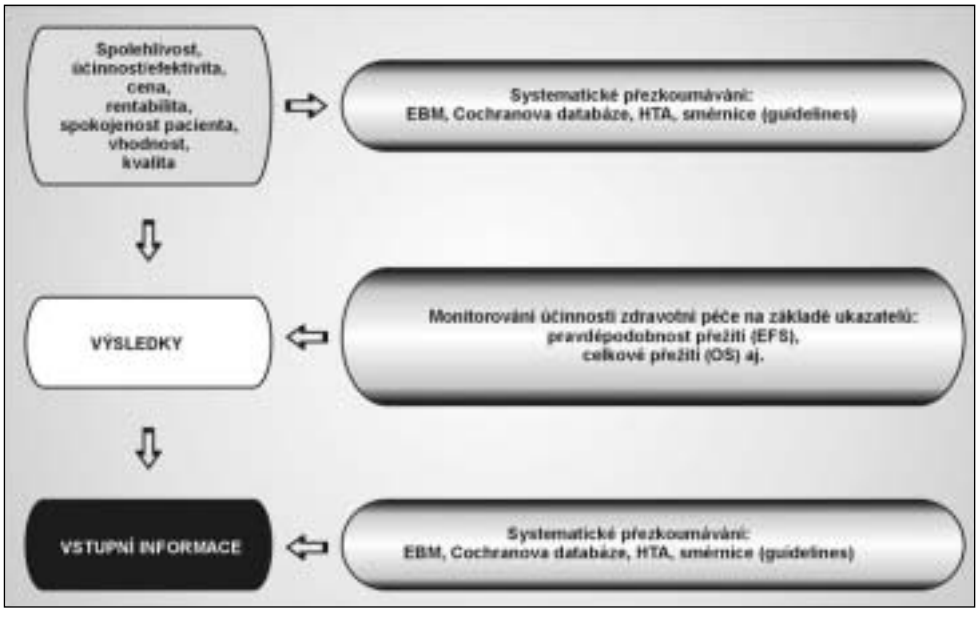
INDIKACE	**MFD* SCT**
NR den 33	+
PPR (prednisolone poor response) + T-ALL	+
PPR + pro B-ALL	+
PPR + WBC >100 000 /μl	+
PPR + t(9;22) nebo BCR/ABL	+
PPR + t(4;11) nebo MLL/AF4	+
PGR (prednisolon good response) + t(9;22) nebo BCR/ABL	+
HRG + M3 BM den 15	+

* MFD – matched family donor

Po vzoru kolegů z jiných diagnosticko-léčebných center Evropy jsme se pokusili zavést i v PSDHČR hodnocení compliance s použitým léčebným protokolem u 2-3 náhodně vybraných dětských pacientů z každého onkohematologického centra ČR a v každém kalendářním roce vyhodnocovat procentuální úspěšnost a tím hodnotit dodržení standardního postupu léčby. Po prvním auditu jsme tento bezesporu velmi důležitý evaluační krok přechodně přerušili pro nejasně formulované a reprodukovatelné parametry hodnocení. Je žádoucí hodnotit standardní postup při vedení protokolární léčby, tak jak je protokolem vyžadován. Prvořadý musí být samozřejmě profit medicínský, ale nezanedbatelným není ani profit ekonomický. Např. vědomá záměna L-asparaginázy (Kidroláza za Erwinázu) znamená kromě nerespektování protokolu (vyřazení z protokolu) také vědomé snížení efektivity cytostatické léčby a výrazné navýšení finančních nákladů.

DISKUSE

Vzhledem ke zkušenostem získaných při léčbě jednotlivých typů ALL je pravděpodobné, že v blízké budoucnosti nebudou existovat všeobecně platná léčebná schémata, ale že léčba jednotlivých subtypů ALL i rizikových skupin nemocných s ALL bude probíhat podle individuální, každému nemocnému „na míru ušité“ strategie. Další vývoj konstrukce nových léčebných protokolů bude zřejmě kromě jiných molekulárně genetických znalostí vycházet i ze znalostí farmakogenetiky. Individualizace léčby zřejmě povede ke zmírnění rizika nadměrné toxicity, která je hlavní příčinou fatálních infekčních kom-



Obr. 4: Vztah mezi monitorováním účinnosti zdravotní péče a dosaženými výsledky, které se stávají předpokladem pro nové vstupní informace pro zkvalitnění léčebného procesu.

plikací nebo v ojedinělých případech i faktorem, který se podílí na vzniku sekundární malignity.

Závěrem lze konstatovat, že zavedení léčebných protokolů s jasně vymezenou (protokolární) diagnostikou nemoci, stratifikací pacientů do rizikových skupin, s vymezením krizových (uzlových) bodů léčebného protokolu (přerušení léčby pro nadměrnou toxicitu, standardní diagnostika a léčba závažných klinických komplikací, přesné vymezení remise, recidivy nebo progrese) přispělo v posledních dvou dekádách k významnému zlepšení diagnosticko léčebného procesu akutní leukémie u dětí. Jak je vidět na obr. 4, monitorování účinnosti zdravotní péče je proces, který nikdy neskončí a který bud i nadále determinován novými a novými parametry, které budou definovány při konstrukci nových léčebných programů. Mezi základní cílové parametry, které mají navigovat zlepšování zdravotní péče bude trvale patřit spolehlivost, rentabilita vynaložených finančních prostředků a v neposlední míře spokojenost samotného pacienta.

Literatura

1. Perleth M, Jakubowski E, Busse R. What is „best practice“ in health care? State of the art and perspectives in improving the effectivness and efficiency of the European health care systems. Healthy Policy, 2001; 56: 235-250.
2. Pui C-H, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. NEJM, 1998; 339: 605-615.
3. Pinkel D. Genetic classification of childhood acute lymphoid leukemia (ALL). Blood, 1997; 90: 185a.
4. Starý J, a spol. Výroční zpráva: ALL-BFM 95 – Česká republika (1995-2000).
5. Banta D. The development of health techology assessment. Health Policy, 2003; 63: 121-132.
6. Jarošová M, et al. Importance of using comparative genomic hybridization to improve detection of chromosomal changes in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer Genet Cytogenet, 2000; 123: 114.
7. Bene MC, Castoldi G, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGIL). Leukemia, 1995; 9: 1783-1786.
8. ISCN 1995. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature (1995). Mitelman F, ed. Basel: Karger Verlag, 1995.

Informační technologie pro současnou onkologii – sběr a analýza dat

INFORMAČNÍ TECHNOLOGIE PRO SOUČASNOU ONKOLOGII – SBĚR A ANALÝZA DAT

INFORMATION TECHNOLOGIES FOR REGISTRATION OF CLINICAL DATA IN ONCOLOGY

KLIMEŠ D., ŠMÍD R., PAVLIŠ P., SVOBODNÍK A., DUŠEK L.

CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, LF MU BRNO

Souhrn: Nabídka informačních technologií je v oblasti sběru a analýzy medicínských dat v dnešní době opravdu široká. Z technologického pohledu lze vybudovat komplexní systém, který zajistí nejen kvalitní sběr dat, ale i jejich vysoce sofistikované zpracování a prezentaci, systém řídící, systém automaticky produkující z dat nové informace. Na začátku je však nutné zvládnout vlastní proces sběru dat. Ten je v reálném provozu značně zatěžující a pokud nepřináší okamžitě znatelné přínosy, je obecně velmi špatně přijímán. Navíc pořizovací náklady nejnovějších informačních technologií jsou značně vysoké a pro zdravotnická zařízení často limitují rozvoj. Je třeba hledat dostupnější řešení, která využijí již existující datové zdroje (NIS, LIS, data pojišťoven) a která vytěží maximum z jejich propojení. V oblasti nákladné onkologické péče může průběžné vyhodnocování existujících dat doplněných o několik stěžejních parametrů přinést nejen zkvalitnění lékařské péče, ale i nemalé finanční úspory.

Klíčová slova: elektronická dokumentace pacienta, lékařské databáze, analýza medicínských dat, HTA

Summary: Nowadays, there is a wide variety of IT solutions dealing with medical data collection and analysis. From technological point of view, it is possible to built a complex system that will handle all of the following tasks: data collection, sophisticated data analysis and presentation, management tasks, automatic extraction of new information from existing data, quality control. When building such system, it is necessary to make up the process of data collection and data management as key step for the whole process. This is very demanding in real clinical practice, and if it does not bring immediate benefits, it is very poorly accepted. Moreover, the expenses for novel IT technologies are very high and therefore it is necessary to find more accessible solution that can utilize existing data sources (HIS, LIS, insurance companies data, health care data) and gain maximum from the their connection. Continuous evaluation of existing data with a few important parameters appended can bring in the area of very expensive care in oncology both improving of quality of medical care and money saving.

Key Words: electronic medical record (EMR), medical databases, assessment of medical data, HTA

Tato kapitola by měla čtenáři přiblížit problematiku sběru dat a nahlédnout do kuchyně informatiků a databázových specialistů. Zcela záměrně se vyhneme odborným termínům, které by mohly být pro neodborníky z oblasti informatiky nesrozumitelné. Místo toho se zaměříme na vlastní problematiku sběru klinických dat, na problémy, které s ním souvisejí, a na možnosti a dostupnost technologií, které kvalitní sběr umožňují. I když v nadpisu hovoříme přímo o onkologických datech, nejsou data z oboru onkologie z pohledu informatika nijak odlišná od dat například hematologických. Specifická jsou pouze obecně data medicínská, a to jednak svou strukturou a svou značnou šíří a jednak svou obtížnou parametrizací (parametrizace = jednoznačné zvolení jedné z nabízených možností namísto nejednoznačného textového popisu skutečnosti). Proto v následujícím textu budeme hovořit spíše obecně o datech medicínských.

Hned na začátek je nutné upozornit na dvě základní věci. Za prvé, že veškeré statistické a analytické postupy vedoucí k získání nových poznatků či ověření stávajících závisí na kvalitním a dostatečném množství dat. A za druhé, že sběr kvalitních dat (tedy úplných a s minimem chyb), je velmi finančně i časově náročná záležitost. To platí obecně, v oblasti medicínských dat pak zvláště. Proč, to nastíníme v průběhu této kapitoly.

Nejprve si shrňme, jak může sbírat data jedna samotná osoba (např. za účelem vlastní publikace). Samozřejmě nejdostupnější je tužka a papír. I laik snadno pochopí, že chce-li spočítat například průměrnou hodnotu, nesmí jeho sbíraná data obsahovat texty typu „mírně lepší než včera“. Jakmile si toto uvědomí, je následujícím krokem příprava papírového formuláře s nachystanými kolonkami. Možná bude pro čtenáře překvapující, že tímto krokem startuje i návrh celonárodních registrů založených na velmi moderních informačních technologiích. Další možností, kterou má „běžný uživatel“, v našem případě lékař, ke sběru dat k dispozici je nějaký program z rodiny tabulkových kalkulátorů, což bývá nejčastěji MS Excel. Tento typ programu umožňuje celkem snadno převést data z kolonek papírového formuláře do jednotlivých buněk listu programu. Provádí se tak tzv. digitalizace, tedy převod dat z podoby uchopitelné pouze člověkem do podoby zpracovatelné počítačem. Odměnou za tuto náročnou a zdlouhavou práci (která má mimochodem i více než 5% chybovost) je možnost spočítat si základní statistické údaje a vykreslit je v grafech. Takto lze získat bez utrácení za informační technologie ucelený soubor dat, který je možné předat ke zpracování. Avšak jsou tu významná omezení. Programy typu MS Excel jsou navržené jako jednouživatelské aplikace, tedy programy, se kterými pracuje pouze jeden člověk. V momentě, kdy na sběru dat spolupracuje více osob, je nutné se porozhlédnout po jiném řešení. Pokud se i v tomto případě chceme obejít bez odborníka-informatika, je jediným řešením individuální sběr jednotlivými osobami a následné spojování vzniklých dato-

vých fragmentů do jednoho celku. Toto spojování je pak prováděno jedinou osobou a je samozřejmě opět zatíženo určitou chybou.

V momentě, kdy se rozhodneme do sběru dat vložit kromě času i určitou finanční částku, měli bychom dopředu znát, co od pořizované technologie očekáváme (pojem technologie v tomto případě zahrnuje vše od počítačů přes programové vybavení po instalační, zaškolovací či analytický servis). V následujících bodech jsou shrnuty možnosti dnešních technologií, seřazeny jsou podle rozšířenosti a finanční náročnosti.

- Validace vkládaných údajů
- Základní grafické a statistické výstupy
- Vyhledávací funkce
- Víceuživatelský přístup
- Zabezpečení dat
- Sběr obrazových dat
- Analytické funkce
- Řídící funkce
- Pokročilé technologie – analýza textu, analýza obrazu, dolování dat

K jednotlivým bodům blíže. Validací údajů rozumíme kontrolu správnosti a to na několika úrovních. Ta nejjednodušší je kontrola správnosti formátu a typu zadávaných dat, tedy zda je do číselné položky zadáváno číslo a ne text a podobně. Další úrovní je kontrola na mezní hodnoty u číselných (např. laboratorních) položek. Ještě vyšší a už náročnější je úroveň kontroly logické správnosti. Klasickým příkladem je kontrola, zda datum vyšetření nenásleduje za datem úmrtí či před datem narození pacienta. Takovýchto pravidel najdeme v medicínských datech samozřejmě více, bývají však podstatně složitější a jejich tvorba a zavádění do praxe vyžaduje úzkou spolupráci mezi lékařem a poskytovatelem technologie. Ve složitějších případech se už dostáváme k řídícím funkcím (technologie sama nabízí řešení problému), o kterých bude řeč později.

Jak už bylo zmíněno, základní statistické a grafické výstupy je možné připravit i v aplikacích typu MS Excel, které bývají standardem ve všech typech na zakázku tvořených jednouživatelských programů i v komerčně dodávaných informačních systémech. Šíře poskytovaných výstupů záleží jednoznačně na domluvě mezi zadavatelem a dodavatelem technologie. Není však dobré problematiku výstupů řešit až někdy na závěr, lehce se můžete dostat do situace, kdy pro požadované výstupy nemáte (nesbíráte) potřebná data. Je proto dobré mít o výstupech jasno dříve, než zahájíte vlastní sběr dat.

Vyhledávací funkce využijeme v případě, kdy data sbíráme nejen pro jednorázový výstup (publikace), ale kdy naopak chceme s daty průběžně pracovat. Opět lze i vyhledávací funkce rozdělit na několik úrovní. Za základní funkci lze považovat vyhledání konkrétního záznamu (pacienta) podle základních (osobních) údajů. Na vyšší úrovni lze požadovat vyhledávání záznamů podle např. libovolné nadprůměrné či extrémní hodnoty. Stejně jako v případě validačních funkcí lze i po vyhledávacích funkcích vyžadovat zobrazení logicky „podezřelých“ záznamů. Tato úroveň se však už dotýká funkcí analytických a řídících.

Pokud budeme požadovat souběžný sběr dat z více míst více osobami, musíme počítat s více problémy a s nimi související vyšší cenou technologie. Opět je rozdíl, pokud chceme sbírat data ve dvou sousedících místnostech nebo v celém areálu nemocnice nebo na celostátní úrovni. Základním problémem a otázkou víceuživatelského přístupu je, zda si budou všichni uživatelé rovni, či zda by bylo vhodné investovat do hierarchické struktury oprávnění, kdy má každá osoba pracující se systémem přesně určeno, ke kterým údajům má přístup, které může vkládat, měnit či mazat.

S víceuživatelským přístupem souvisí i problematika zabezpečení dat. Pod tímto pojmem se skrývají dva odlišné problémy. Prvním je zabezpečení dat před zničením díky technické závadě (zhroucený disk). Tento problém se řeší standardně zálohováním dat na více místech (discích) a záleží pouze na nastavení jak často a jakým způsobem se toto zálohování bude provádět. Druhým problémem, který se skrývá pod pojmem zabezpečení dat, je zabezpečení před neoprávněným přístupem a zneužitím dat (van der Haak *et al.* 2003). Toto je už mnohem složitější problém a byly o něm napsány celé knihy. Stručně lze jen říct, že dokonale zabezpečená data jsou jen data, která neexistují. Vždy totiž existuje určité riziko, že k datům získá přístup někdo neoprávněný, a zabezpečovací technologie toto riziko pouze snižují (samozřejmě za odpovídající cenu). Zabezpečovat proces sběru dat znamená vynaložit úsilí hned několika směry. Je třeba zabezpečit přístup k uživatelskému rozhraní systému, tedy zabránit, aby k aplikacím, které zprostředkovávají vlastní sběr dat, měl přístup pouze oprávněný uživatel. Nejběžnějším řešením je přidělení přihlašovacích jmen a hesel. Jelikož hesla mohou být zcizena nebo prolomena (uhádnuta), bývá toto základní zabezpečení v případě požadavku na vyšší bezpečnost rozšířeno o pokročilejší prvky. Těmi může být ověření identity uživatele přes čipovou kartu či mobilní telefon. S takovými bezpečnostními prvky se můžeme setkat například v bankovním sektoru. Zabezpečit však nestačí pouze „oficiální“ přístup k datům, je třeba zabezpečit veškeré transfery dat a samozřejmě samotné úložiště dat. Celý proces zabezpečování pak vyčerpá značnou část z pořizovacích nákladů technologie. Při rozhodování o množství prostředků, které chceme vložit do zabezpečení dat, je vhodné zvážit následující hlediska. Jak jsou sbíraná data cenná, jak závažné by byly následky zneužití dat a jaké je množství potencionálních útočníků a jak velká může být jejich motivace. Třetí hledisko může být pro čtenáře zarážející, v praxi však může být často rozhodující. Je nutné si uvědomit, že nabourávání informačních systémů je časově i finančně náročná záležitost a skutečné nebezpečí tak hrozí pouze od silně motivovaného útočníka.

Obrazová data (snímky RTG, CT apod.) jsou speciálním typem dat, která můžeme shromažďovat. Speciální jsou jednak svým objemem, jednak technikami zpracování. Velikost obrazových dat je mnohonásobně větší než velikost dat pořizovaných ručním přepisem. Z toho vyplývají i vyšší nároky na ukládací diskový prostor a kapacitu přenosové sítě při víceuživatelském přístupu. Hodnocení tohoto typu dat, pokud má probíhat strojově, pak patří mezi velmi pokročilé metody a zabývá se jím samostatná oblast umělé inteligence.

Analytické funkce již patří k nadstandardním funkcím, se kterými se setkáváme až u komplexnějších technologií jako jsou nemocniční informační systémy. Mezi tyto funkce můžeme řadit pokročilejší statistické metody včetně metod vícerozměrných, funkce umožňující vyhledávání rozhodovacích pravidel, techniky modelování a podobně.

Na analytické funkce pak navazují funkce řídící. Od těch se očekává, že z nasbíraných dat a vložených tzv. znalostí vyprodukují pokyny (doporučení), tedy že dosud pasivní technologie převezme aktivní roli v procesu řízení a rozhodování. V lékařské praxi to znamená, že systém začne sám nabízet možné postupy léčby, upozorňovat na možné kontraindikace léků, na rizika nežádoucích účinků. Tato oblast je intenzivně studována, což dokládají články v odborných časopisech lékařské informatiky (Haug *et al.* 2003; Smith *et al.* 2003; Takeda *et al.* 2003). Bylo totiž zjištěno, že předcházení chybám v léčebné péči a nežádoucím účinkům vede nejen ke zlepšení zdravotního stavu pacientů, ale i ke značné úspoře finančních prostředků zdravotnického zařízení (Wang *et al.* 2003).

Mezi nejméně rozšířené a zatím intenzivně vědecky zkoumané analytické metody patří analýza textu, již zmíněná analýza obrazu či analýza biosignálů (např. EKG, EEG). Analýzou textu rozumíme vyhledávání konkrétních faktů ve volně psaném textu (lékařské zprávě, chorobopisu) (Mikkelsen and Aasly 2002, 2003; Tange *et al.* 1997). Analýza obrazu se v oblasti medicíny zabývá počítačovým rozborem lékařských snímků (RTG, CT) a hledáním patologických změn na nich. Oblast

tzv. data mining technologií, stejně jako předchozí patří též do oblasti umělé inteligence. Jejím cílem je automatické hledání vztahů a pravidel v datovém souboru, generování nových hypotéz či tvorba rozhodovacích pravidel(Jerez-Aragones *et al.* 2003; Lavrac 1999; Ngan *et al.* 1999; Perner *et al.* 2002; Setiono 1996). Všechny zmíněné pokročilé metody mají za cíl napodobit lidské schopnosti a přenést určitý objem dosud výhradně lidské práce na výpočetní techniku.

Vyjmenovali jsme si funkce, které dnes můžeme po technologiích vyžadovat, pokud se pustíme do shromažďování dat. Uvedené funkce si můžeme označit za funkce výkonné, tedy funkce, které nám usnadňují nebo zkvalitňují sběr dat nebo s daty pracují a vytváří pro nás zajímavé výstupy. Velmi důležité jsou však i další vlastnosti technologie. Mezi ně patří např. uživatelská přívětivost, flexibilita, kompatibilita s existujícími systémy. Co znamená uživatelská přívětivost a srozumitelnost systému asi není třeba rozvádět, ví to každý, kdo na libovolné úrovni pracuje s počítačem. Na obranu autorů informačních systémů poznamenejme, že tato oblast není zdaleka věcí jednoduchou. Pojem flexibilita má v oblasti technologií pro sběr dat nemalý význam. U medicínských dat je totiž prakticky nemožné definovat přesný výčet položek, které budou jednou provždy sbírány bez potřeby přidání nové či modifikace existující položky. Takto lze postupovat pouze v případě jednorázových sběrů za jediným konkrétním cílem. V případě, kdy začínáme sbírat data pouze s obecnou představou, co od toho očekáváme, musíme na technologii, kterou pro sběr využíváme, vyžadovat schopnost pružně reagovat na naše požadavky ohledně počtu či struktury sbíraných položek. Tento problém z uživatelského pohledu triviální bývá na úrovni samotné technologie často velmi komplikovaný, vyžadující zásah správce systému či programátora. Takový zásah pak může trvat od několika hodin až třeba po několik týdnů. Flexibilita je také důležitá v případě přidávání či modifikace analytických výstupů.

Nově pořizovaná technologie by měla také být schopna komunikovat s technologiemi stávajícími (NIS, LIS, statistické programy). Mezi základní požadavky na technologii pro sběr dat je, aby sesbíraná data uměla v nějakém formátu vyexportovat. Exportních formátů (datových rozhraní) existuje několik, existují i standardy pro výměnu lékařských dat mezi systémy (např. HL7, datový standard MZČR), jejichž použití však u nás zatím není příliš rozšířené. Převod dat mezi dvěmi technologiemi či jejich vzájemnou komunikaci je pak nutné řešit případ od případu.

Samotné propojování různorodých datových zdrojů (například dat laboratorního informačního systému s daty hlášení pro pojišťovnu či libovolným národním registrem) za účelem společné analýzy má dvě základní řešení. Prvním je fyzické propojení všech dat a vytvoření tzv. datového skladu. Všechna data tak kromě původního umístění existují v kopii i v datovém skladu. Druhou možností je vytvořit analytický systém, který má přímý přístup ke všem potřebným primárním datům, data se nekopírují (Sujansky 2001). Pro první řešení lze využít zmíněná standardní datová rozhraní, kdy z každého datového zdroje vyexportujeme potřebná data a vložíme do datového skladu. Výhodou tohoto řešení je, že nevyžaduje od primárních systémů (NIS, LIS, atd.) žádné nové funkce a nemusí studovat jejich vnitřní datovou strukturu. Nevýhodou je, že datový sklad (kopie dat) zabírá nezanedbatelný diskový prostor . a navíc přesun většího objemu dat je i časově náročný. Datový sklad je také třeba neustále aktualizovat o recentní data.

Oproti tomu druhé řešení žádné kopie dat nevytváří a data ze zdrojů získává teprve ve chvíli, kdy jsou potřebná pro konkrétní analýzu. Data jsou tedy vždy „čerstvá“ a okamžitě k dispozici. Je nutné však vyřešit, jak se k těmto primárním datům přímo dostávat. Vnitřní struktura informačních systémů je velmi různorodá a nepomůžou nám zde žádné standardy. Je proto nezbytná přímá komunikace s autory těchto systémů. Ti doplní systémy o tzv. rozhraní, tedy sadu funkcí, které je možné využít pro přímý přístup k datům. Vše je samozřejmě nutné ošetřit po bezpečnostní stránce, aby se k datům nemohla dostat neoprávněná osoba. Druhé řešení je tedy ve výsledné práci s daty efektivnější, na druhou stranu je však jeho zprovoznění podstatně dražší a zdlouhavější (Mendonca *et al.* 2001).

Doposud jsem hovořili obecně o medicínských datech, o možnostech jejich sběru a analýzy. Nyní je vhodné zmínit některá specifika dat onkologických. Data onkologických pacientů dostávají novou dimenzi, pokud se záznamy o provedených výkonech a aplikacích léků doplní o aktuální stav nádorového onemocnění (fáze onemocnění). Vývoj nádorového onemocnění lze ve většině případů velmi obecně rozdělit na následující základní fáze:

- Fáze diagnostiky
- Fáze primární terapie
- Fáze relapsu či progrese

U konkrétních onkologických diagnóz či v speciálně zaměřených studiích lze navrhnout i detailnější strukturu fázování, např. fáze neoadjuvantní terapie, fáze pooperační a podobně. U hematoonkologických onemocnění je k uvedeným fázím nutné přidat také fázi transplantační. Uvedené fázování onemocnění je naprosto nezbytné zohledňovat při analýzách aplikované léčby. V opačném případě můžeme dojít k značně zavádějícím závěrům. Toto jednoduché ale velmi přínosné rozčlenění vývoje onkologického onemocnění bohužel není v dnešní době standardně zabudováno do nemocničních informačních systémů a ani datový standard MZČR s ním ve stávající verzi nepočítá. Pokud chceme údaje o fázích onemocnění získat, nezbývá nám než namáhavě prohledávat lékařskou dokumentaci a jednotlivé lékařské zprávy, což je ovšem v praktickém provozu ve větším objemu nerealizovatelné.

Technologicky však samozřejmě není problém implementovat fázování onemocnění či léčby přímo do nemocničního informačního systému. Tato více či méně nákladná modifikace by umožnila vytvořit systém, který by automaticky prolínal dostupná data (zmíněné data LIS a pojišťoven) a poskytoval lékařům nový, ucelený pohled na pacienta. Lékař (ale i manager zdravotnického zařízení) by mohl dostat do rukou nástroj, který by mu značně usnadňoval rozhodování už jenom tím, že by mu poměrně obsáhlý soubor nejrůznějších údajů o pacientovi zobrazil v prakticky navrhnutých prezentačních oknech. I bez aplikace náročných analytických funkcí má prosté, ale efektivně rozvržené zobrazení dat nemalý přínos pro proces rozhodování.

Pokud mluvíme o rozhodování na základě sbíraných dat, nemáme na mysli pouze rozhodování na úrovni konkrétního lékaře či managementu konkrétního zařízení, ale v dalších stupních se už dostáváme k procesu rozhodování na úrovni nastavování standardů léčby či porovnávání dostupných postupů (technologií). A to již není nic jiného než proces HTA, jehož významnou složkou sběr a hodnocení dat nepochybně je. Samozřejmě pro proces HTA je nutné zajistit sběr dat odpovídající kvality a objemu. Z pohledu informačních technologií to sice může být o stupeň vyšší úroveň než sběr dat pro lokální potřebu, rozhodující je však vůle sběr dat zahájit a podporovat.

Závěr

V tomto textu jsme se pokusili čtenáře seznámit s problematikou sběru dat, s možnostmi dnešních technologií, které sběr dat umožňují, nastínili jsme problémy, které sběr medicínských dat provázejí. Je jasné, že podrobnější rozbor tohoto tématu by mohl zaplnit celou publikaci. Cílem textu bylo pouze uvést čtenáře do problematiky, upozornit zájemce o zprovoznění sběru dat či o nákup vhodné technologie na možné problémy a úskalí. Zároveň byl zmíněn i možný směr sběru a vyhodnocování onkologických dat, který by byl realizovatelný v prostředí dnešní onkologie a který by umožnil nastartování na data náročného procesu HTA.

Literatura

Haug, P. J., Rocha, B. H. S. C., and Evans, R. S. (2003). Decision support in medicine: lessons from the system. *International Journal of Medical Informatics* **69**, 273-284.

Jerez-Aragones, J. M., Gomez-Ruiz, J. A., Ramos-Jimenez, G., Munoz-Perez, J., and Alba-Conejo, E. (2003). A combined neural network and decision trees model for prognosis of breast cancer relapse. *Artificial Intelligence in Medicine* **27**, 45-63.

Lavrac, N. (1999). Selected techniques for data mining in medicine. *Artificial Intelligence in Medicine* **16**, 3-23.

Mendonca, E. A., Cimino, J. J., Johnson, S. B., and Seol, Y.-H. (2001). Accessing Heterogeneous Sources of Evidence to Answer Clinical Questions. *Journal of Biomedical Informatics* **34**, 85-98.

Mikkelsen, G., and Aasly, J. (2002). Manual semantic tagging to improve access to information in narrative electronic medical records. *International Journal of Medical Informatics* **65**, 17-29.

Mikkelsen, G., and Aasly, J. (2003). Narrative electronic patient records as source of discharge diagnoses. *Computer Methods and Programs in Biomedicine* **71**, 261-268.

Ngan, P. S., Wong, M. L., Lam, W., Leung, K. S., and Cheng, J. C. (1999). Medical data mining using evolutionary computation. *Artificial Intelligence in Medicine* **16**, 73-96.

Perner, P., Perner, H., and Muller, B. (2002). Mining knowledge for HEp-2 cell image classification. *Artificial Intelligence in Medicine* **26**, 161-173.

Setiono, R. (1996). Extracting rules from pruned networks for breast cancer diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine* **8**, 37-51.

Smith, A. E., Nugent, C. D., and McClean, S. I. (2003). Evaluation of inherent performance of intelligent medical decision support systems: utilising neural networks as an example. *Artificial Intelligence in Medicine* **27**, 1-27.

Sujansky, W. (2001). Heterogeneous Database Integration in Biomedicine. *Journal of Biomedical Informatics* **34**, 285-298.

Takeda, H., Matsumura, Y., Nakajima, K., Kuwata, S., Zhenjun, Y., Shanmai, J., Qiyan, Z., Yufen, C., Kusuoka, H., and Inoue, M. (2003). Health care quality management by means of an incident report system and an electronic patient record system. *International Journal of Medical Informatics* **69**, 285-293.

Tange, H. J., Hasman, A., de Vries Robbe, P. F., and Schouten, H. C. (1997). Medical narratives in electronic medical records. *International Journal of Medical Informatics* **46**, 7-29.

van der Haak, M., Wolff, A. C., Brandner, R., Drings, P., Wannenmacher, M., and Wetter, T. (2003). Data security and protection in cross-institutional electronic patient records. *International Journal of Medical Informatics* **70**, 117-130.

Wang, S. J., Middleton, B., Prosser, L. A., Bardon, C. G., Spurr, C. D., Carchidi, P. J., Kittler, A. F., Goldszer, R. C., Fairchild, D. G., and Sussman, A. J. (2003). A cost-benefit analysis of electronic medical records in primary care. *The American Journal of Medicine* **114**, 397-403.

MOŽNOSTI A LIMITY VYUŽITÍ DAT RANDOMIZOVANÝCH KLINICKÝCH STUDIÍ V PROJEKTECH HTA

BENEFITS AND LIMITATIONS OF THE USE OF DATA FROM RANDOMISED CLINICAL TRIALS IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

SVOBODNÍK A., COUFAL O., ŠVIHÁLEK J., ŠMÍD R., DUŠEK L.

CENTRUM BIOSTATISTIKY A ANALÝZ, LÉKAŘSKÁ FAKULTA, MASARYKOVA UNIVERZITA V BRNĚ

Souhrn: Randomizované klinické studie představují jeden z nejvýznamnějších a nejkvalitnějších zdrojů dat o účinnosti a bezpečnosti léčebných přípravků a zdravotnických prostředků. Při zobecňování výsledků a jejich využití v HTA je však nutné respektovat některá specifika těchto experimentů, aby nedošlo k nežádoucí dezinterpretaci dat. Mezi nejvýznamnější faktory omezující širší použití výstupů klinických studií v HTA patří selekce pacientů, výzkumných týmů a zdravotnických zařízení, dále požadavek striktního dodržení protokolu a nutnost maximální spolupráce pacienta, a v neposlední řadě nízká dostupnost dat kvalitních studií z důvodu organizační a finanční náročnosti. Na druhé straně nespornou výhodou klinických studií je sofistikovaný experimentální design a vysoká kvalita dat ve smyslu jejich shody se zdrojovou dokumentací. Je proto žádoucí maximálně využít všech dostupných technologií klinických studií kdekoli je to při sběru nových dat možné (randomizace, stratifikace, kvalitní management dat) a zejména realizovat klinické studie fáze IV optimalizované cíleně pro využití výsledků v HTA.

Klíčová slova: HTA, klinické studie, metaanalýza, randomizace, stratifikace, dezinterpretace dat

Summary: Randomized clinical trials (RCT) represent one of the most important and high quality data sources on pharmaceutical products efficacy and safety for the use in Health Technology Assessment (HTA). For valid generalization of RCT results and its proper use in HTA one should respect all aspects of RCT design to prevent undesirable data misinterpretation. The most important sources of RCT results misinterpretation are at first patient selection, investigator and trial center screening; secondly the patient's compliance requirement and relatively low RCT data availability on the ground of high cost of RCT organization. On the other hand, the main advantage of RCT over other data sources for HTA is sophisticated experimental design and high quality of data in the sense of it's consistency with clinical records. The most effective way of obtaining high quality data for HTA is to utilize the best of RCT methodology (randomization, stratification, data management) and to perform Phase IV trials designed for using acquired data in HTA.

Key words: HTA, clinical trials, metaanalyses, randomization, stratification, data misinterpretation

VYMEZENÍ PROBLEMATIKY

Proces získávání informací pro HTA můžeme zjednodušeně definovat jako kritické zhodnocení využitelnosti vědeckých poznatků při praktickém řešení zdravotnických problémů v konkrétních populacích pacientů (respektive zdravých jedinců v případě preventivních a screeningových projektů) (1). Klinickými studiemi rozumíme vědecké experimenty prováděné na lidských subjektech (zdraví dobrovolníci nebo pacienti), jejichž cílem je hodnocení bezpečnosti a účinnosti léčivých přípravků (LP) nebo zdravotnických prostředků (ZP), v souladu s mezinárodními standardy kvality definovanými Správnou klinickou praxí (2,3).

Z hlediska HTA představují tedy klinické studie jeden z významných (v případě randomizovaných studií také jeden z nejkvalitnějších) zdrojů dat o klinických účincích léčebných metod. Avšak vzhledem k tomu, že metodologie klinických studií byla primárně vyvinuta pro sběr dat o vlastnostech LP a ZP pro potřeby jejich legislativní registrace před širším použitím v klinické praxi, má využití dat i vysoce kvalitních klinických studií v procesu HTA svoje výrazná omezení.

Cílem tohoto textu je diskutovat design plánovaných klinických studií s ohledem na jejich přínos a limity při využití v HTA a navrhnout zásady výběru studií vhodných pro takové využití.

DATOVÉ ZDROJE PRO HTA – VYMEZENÍ POZICE KLINICKÝCH STUDIÍ

Výčtem všech potenciálních datových zdrojů o klinických vlastnostech LP a ZP můžeme určit správnou pozici a hodnotu dat produkovaných klinickými studiemi z hlediska jejich využitelnosti v HTA a v porovnání s ostatními datovými zdroji. V tabulce 1 je uveden přehled všech reálných zdrojů dat pro HTA se stručnou charakteristikou výhod a omezení jejich využití.

Z uvedeného přehledu je zřejmé, že nezastupitelná úloha klinických studií je dána především následujícím:

1. *Sofistikovaný experimentální design minimalizující možné zdroje zkreslení* (randomizace, stratifikace, zaslepenost, placebo kontrola, interim analýzy, prospektivní uspořádání apod.)
2. *Vysoká kvalita dat* (podrobnost záznamů o průběhu léčby, používání standardních číselníků léčebné odpovědi a toxicity, vícestupňová kontrola pravdivosti záznamů, vysoká úroveň managementu dat, monitoring, Správná klinická praxe, dohled a audity státních regulačních autorit apod.)

Na druhé straně je nutné si uvědomit, že ve srovnání s klinickou praxí je léčba pacientů v rámci klinické studie do jisté míry nestandardní a často přirovnávána k „prostředí skleníku" nebo laboratoře. Mezi nejvýznamnější zdroje zkreslení dat klinických studií patří následující:

1. *Selekce pacientů, investigátorů a zdravotnických zařízení* (screening center, vstupní a vylučující kriteria, odmítnutí informovaného souhlasu pacientem apod.)
2. *Striktní protokol, nutnost dodržení léčebného schématu a spolupráce pacienta* (vyloučení pacientů, kteří nedodrželi protokol z analýzy účinnosti apod.)
3. *Relativní nedostupnost vyhovujících dat* (finanční a organizační náročnost projektů, úzce vymezené cíle jednotlivých studií s nízkou mírou možnosti zobecnění výsledků)

ZÁKLADNÍ PRVKY DESIGNU KLINICKÝCH STUDIÍ – PŘÍNOS A LIMITACE PRO HTA

Fáze klinických studií

Vývoj a testování klinických vlastností LP a ZP se dělí na dvě základní fáze a to na *preklinickou* (laboratorní vývoj, animální testy) a na fázi *klinickou* (experimenty s lidskými subjekty), která se dále člení na čtyři etapy (Fáze I-IV).

Ve studiích *Fáze I* jsou nově vyvinuté přípravky poprvé podány lidským subjektům (zpravidla zdravým dobrovolníkům, např. u chemoterapeutik s vysokou toxicitou však z etických důvodů hned cílovým pacientům) a jsou stanovovány základní humánní farmakokinetické parametry (maximální tolerovatelná dávka, biodostupnost, metabolismus apod.). Primárním cílem studií *Fáze I* je vždy hodnocení bezpečnosti léčby. Předmětem studií *Fáze II* je zhodnocení účinnosti a bezpečnosti přípravků v dávce stanovené studiemi *Fáze I* v malém (zpravidla desítky) homogenním vzorku pacientů. Cílem studií *Fáze II* je výběr „nadějných" přípravků pro jejich další testování v rozsáhlejších studiích *Fáze III.* Studie *Fáze III* jsou poslední fází předregistračního vývoje a jejich cílem je srovnání účinnosti a bezpečnosti hodnocených přípravku s kontrolní léčbou (placebo, standardní nebo nejlepší dostupná léčba). Po vlastní registraci LP nebo ZP a jejich zavedení do klinické praxe bývají realizovány ještě klinické studie *Fáze IV*, jejichž cíle mohou být různorodé, např. od aktualizace informací v SPC přípravku přes marketingově orientované projekty po testování kvalitních vědeckých hypotéz (např. analýza rozdílů účinnosti registrovaných chemoterapeutik u skupin pacientů s odlišnými biologickými vlastnostmi nádorů).

Z uvedeného přehledu jednotlivých fází klinických studií je zřejmé, že tyto experimenty jsou pro HTA významným zdrojem širokého spektra informací od podrobných farmakologických dat (studie *Fáze I*) po informace o léčebném přínosu jednotlivých metod v reálných populacích pacientů (*Fáze IV*). I přesto, že předregistrační fáze vývoje LP a ZP poskytuje pro HTA vysoce cenná data, je evidentní, že právě kvalitní studie *Fáze IV* mohou odpovědět na řadu otázek vzniklých při řešení projektů HTA a to z toho důvodu, že design a hypotézy těchto studií mohou být „šity na míru" konkrétním požadavkům HTA.

Hodnocené populace pacientů

S ohledem na prospektivně a jasně definované cíle klinických studií a s nutností jednoznačné interpretace výsledků je nutné tyto experimenty provádět i) na maximálně homogenním souboru pacientů (závažnost onemocnění, věková skupina apod.) ii) ošetřovaném kvalitním zdravotnickým personálem iii) ve zdravotnických zařízeních schopných zajistit požadovaný standard péče po celý průběh studie. Homogenity populace pacientů je dosahováno definicí vstupních a vylučujících kriterií, tým investigátorů a zdravotnické zařízení jsou v multicentrických projektech většinou vybrány organizátorem studie podle definovaných kriterií kvality pracoviště (např. předchozí zkušenost s prováděním studií, dodržování mezinárodních diagnostických a léčebných standardů apod.) v průběhu procesu označovaném jako „screening center".

Při interpretaci a zobecnění výsledků klinických studií v procesu HTA je nutné si uvědomit, že ve studiích je hodnocen pouze zlomek pacientů s daným onemocněním a tento vzorek subjektů ještě nemusí být reprezentativním obrazem reálné populace všech pacientů v zájmovém regionu. Možnost zobecnění výsledků studií je tedy funkcí srovnatelnosti skupiny pacientů participujících ve studiích a pacientů léčených mimo studie. Provedené studie analyzující tento problém opakovaně prokázaly, že pacienti zařazovaní do klinických studií jsou relativně mladší, s lepší léčebnou prognózou a delším přežitím (4,5).

Randomizace a stratifikace

Randomizace je statistická technika, využívaná v komparativních klinických studiích (většinou tedy *Fáze III*, kdy cílem je srovnání účinnosti a/nebo bezpečnosti dvou nebo více léčebných metod) k náhodnému (pseudonáhodnému při použití stratifikace) rozdělování pacientů do jednotlivých léčebných skupin. Použitím *randomizace* je zamezeno subjektivnímu výběru léčby pro konkrétního pacienta ošetřujícím lékařem a je tak zvýšena srovnatelnost ramen studie.

Srovnatelnost výsledků léčby ve dvou a více ramenech klinické studie může být dále zvýšena použitím *stratifikace*, v kombinaci s randomizací tedy *stratifikované randomizace*. Při této proceduře jsou prospektivně definovány významné prognostické faktory léčby (např. stadium, hladina markeru před léčbou, grading nádoru apod.) jejichž rovnoměrné zastoupení v ramenech studie je v průběhu náběru pacientů takto kontrolováno. Mezi nejběžnější používané techniky patří *stratifikovaná permutační bloková randomizace* a *minimalizace* (6).

Z hlediska využití dat klinických studií pro HTA je dobré si uvědomit, že z hlediska srovnání terapeutického efektu dvou a více léčebných metod představují randomizované experimenty nejkvalitnější a nejvalidnější zdroj dat. Je známým faktem, že pozorovaný rozdíl v efektu experimentální a standardní léčby je vždy nižší v randomizovaných studiích oproti běžným experimentům a při interpretaci dat nerandomizovaných studií je nutné vnímat možné nadhodnocení výsledků ve prospěch experimentální léčby (falešně pozitivní výsledky) (7). Využití techniky *randomizace* a *stratifikace* není samozřejmě omezeno jen na klinické studie, ale tato metodika se dá aplikovat i při retrospektivním srovnání výsledků léčby reálných populací pacientů např. mezi zdravotnickými zařízeními. V takovýchto případech nám *stratifikovaná randomizace* zajistí výběr srovnatelných a reprezentativních souborů pacientů z různých zdravotnických zařízení, kde jsou tyto populace přirozeně heterogenní (např. vlivem odlišné demografické struktury regionů apod.) a neselektivní srovnání je takto omezeno.

Účinnostní a bezpečnostní podskupiny pacientů

Tak jako v běžné klinické praxi se i při zpracování výsledků klinických studií setkáváme s problémem hodnocení bezpečnosti a/nebo účinnosti léčby ve skupinách pacientů, kteří z určitého důvodu nedodrželi předepsané léčebné schéma (odmítnutí pacientem, nedostatečná spolupráce, závažné projevy toxicity apod.). V klinických studiích je tento problém řešen standardně tak, že se celková populace pacientů rozdělí na několik *účinnostních* a *bezpečnostních podskupin*, v rámci kterých je výsledek léčby hodnocen separátně a rozdíly ve výsledcích jsou následně interpretovány. Nejčastěji se vyčleňují následující podskupiny pacientů:

- *„Intention to treat (ITT)" populace* – subpopulace pacientů, u kterých byla v průběhu léčby zjištěna závažná odchylka od léčebného protokolu (např. nedodržení dávky apod.), používá se především k hodnocení účinnosti léčby
- *„Per protocol (PP)" populace* – subpopulace pacientů, u kterých nebyla zjištěna závažná odchylka od léčebného protokolu, používá se k hodnocení účinnosti i bezpečnosti léčby
- *„Safety"*– subpopulace pacientů, u kterých byla aplikována alespoň jedna dávka hodnoceného přípravku, používá se k hodnocení bezpečnosti léčby.

Z hlediska využití dat klinických studií v HTA je zřejmé, že analýzy souborů *ITT* populací pacientů jsou hodnotnější, protože více odpovídají reálným léčebným výsledkům. Pro příklad uveďme hypotetickou studii, ve které je srovnávána účinnost radikálního chirurgického řešení zdravotního problému s medikamentózní léčbou. Pokud např. 10 % pacientů odmítne operaci z důvodu možných pooperačních komplikací, představují tito pacienti skupinu, u které je tato léčebná metoda „neúčinná" a není možné efektivitu operace hodnotit jen na souboru pacientů, kteří s touto léčbou souhlasí a operaci podstoupí (i když tato informace je pro interpretaci výsledků rovněž důležitá, ale v jiném kontextu).

Problém kontrolní skupiny pacientů
Pro validní zhodnocení efektu jakékoliv experimentální léčebné technologie je nutné provést srovnání s kontrolní skupinou pacientů léčených odlišným způsobem. V komparativních klinických studiích se používá několik druhů kontrol. Velmi výjimečně jsou to kontroly historické (retrospektivní analýza souboru dat), nejčastěji potom tzv. „aktivní kontroly" (pacienti léčeni standardní nebo nejlepší dostupnou terapií) a dále placebo kontroly, které se zejména v onkologických studiích z etických důvodů používají v omezené míře.
Při srovnání kvality kontrolních skupin pacientů (kvalita je dána především srovnatelností pacientů a jejich léčby s experimentální skupinou mimo odlišnosti dané hodnoceným léčebným schématem) mezi jednotlivými datovými zdroji pro HTA je evidentní, že v klinických studiích je kvalita kontrolních skupin nejvyšší (v důsledku randomizace, zaslepení, stratifikace a prospektivního uspořádání) a to i ve srovnání s „case-control" a kohortními epidemiologickými studiemi.

Interim analýza
Cílem *interim analýzy* klinické studie je jednorázové nebo opakované testování primární hypotézy (např. srovnání přežití při experimentální a standardní léčbě) před ukončením protokolem plánovaného náběru a follow-up pacientů (8). Hlavním smyslem *interim analýzy* je zvážení možného předčasného ukončení studie při průkazu významně horších léčebných výsledků v některém rameni a to z etických důvodů.
Při využití publikovaných výsledků *interim analýz* studií pro potřeby HTA je nutné si uvědomit, že konečné výsledky studie (po dokončení náběru a ukončení follow-up) se mohou od výsledků *interim analýz* zásadně lišit. Pokud byla studie autory ukončena předčasně na základě *interim analýzy*, musíme důvody pro ukončení i výsledky studie hodnotit vždy poměrně kriticky. Skutečnou příčinou totiž nezřídka bývá spíše nedostatek entusiasmu studii dokončit.
Nespornou výhodnou metodiky *interim analýz* je kontrolovaná minimalizace statistické chyby I. druhu při opakovaném srovnávání výsledků léčby mezi experimentálním a kontrolním ramenem. Tak je minimalizována možnost falešně pozitivního výsledku studie, tedy zjištění rozdílu v léčebném efektu v případě, že tento ve skutečnosti neexistuje (9).

Prospektivní uspořádání
Klinické studie jsou až na výjimky (historická, retrospektivní kontrolní skupina ve studiích Fáze III) organizovány prospektivně podle předem stanoveného protokolu. Výhoda prospektivně organizovaných experimentů ve srovnání s retrospektivní analýzou klinických dat je z hlediska využití pro HTA neoddiskutovatelná především z důvodu možnosti volby sledovaných parametrů, formy jejich hodnocení, frekvence stanovení a podrobné definice léčebného schématu. Z důvodu zamezení možné spekulace výsledků je v klinických studiích rovněž závazná prospektivní definice parametrů účinnosti a bezpečnosti léčby a metoda jejich srovnání mezi skupinami pacientů.

Management dat
Managementem dat (správa dat) rozumíme proces sběru, digitalizace, validace a přípravy dat ke statistickému zpracování. Protože výsledky klinických studií představují primární a často jediný podklad pro zavedení nových léčebných metod do praxe, je proces zajištění a kontroly kvality (QA/QC) ve studiích nastaven na nejvyšší možnou úroveň. V klinických studiích se používají jak klasické formy dokumentace (tištěné záznamy o léčbě) tak nejrůznější formy elektronické dokumentace (EDC – electronic data capture, RDE – remote data entry) vždy při respektování vysokých standardů QA/QC. Z hlediska kvality dat ve smyslu jejich souhlasnosti se zdrojovou dokumentací (chorobopis pacienta) představují tedy pro HTA klinické studie jeden z nejdůvěryhodnějších zdrojů (10).

VÝBĚR VHODNÝCH DAT PRO HTA – HODNOCENÍ KVALITY KLINICKÝCH STUDIÍ

Metanalýzy klinických studií
Při výběru zdrojových dat pro potřeby HTA je možné vycházet z výsledků jednotlivých klinických studií, nebo použít výstupy *metaanalýz*. *Metaanalýza* je sofistikovaná technologie zobecnění výsledků několika nezávisle provedených klinických studií. Tato metoda je založena na definování vstupních a vylučujících kriterií pro jednotlivé studie a na následném hodnocení heterogenity jejich výsledků. V případě průkazu výrazných rozdílů ve výsledcích jsou tyto interpretovány s ohledem na diference v populacích pacientů a designu studií, v případě zjištění homogenity jsou výsledky zobecňovány. Hlavním cílem *metaanalýz* je přinést ucelenou a klinicky relevantní informaci na základě výsledků jednotlivých studií, které mohou mít nejednotné a často protichůdné závěry (11). Výsledky kvalitně zpracovaných *metaanalýz* mají pro proces HTA vyšší hodnotu než výsledky jednotlivých klinických studií. Kvalita *metaanalýz* je funkcí kvality všech použitých klinických studií a pro jejich výběr musejí být prospektivně stanoveny parametry kvality.

Hodnocení kvality klinických studií
Kvalita klinické studie je míra pravděpodobnosti, že výsledky jsou nezkreslené a co nejblíže „klinické skutečnosti"; nekvalitní studie mohou podávat nepravdivé informace. Hodnocení kvality studií sestává vždy z následujících kroků: I/ definice parametrů kvality II/ volba váhy (významu) jednotlivých parametrů III/ zjištění hodnoty parametrů kvality z publikovaných dat studie IV/ stanovení stupnice kvality a výpočet skóre pro jednotlivé studie. Následně se většinou stanoví minimální hodnota skóre pro zařazení dané studie do metaanalýzy a vyloučí se všechny nevyhovující studie. Alternativním přístupem je matematické kalkulování váhy informací z jednotlivých studií úměrně jejich kvalitě a to tak, že výsledkům méně kvalitních studií je přisouzena nižší váha tak jako např. studiím s nižším počtem pacientů. Tento alternativní přístup má však mezi odborníky řadu odpůrců z důvodu nedostatečného empirického opodstatnění (12).

Stupnice hodnocení kvality klinických studií
Do současnosti bylo vyvinuto a publikováno více jak 25 stupnic hodnocení kvality klinických studií (13), z nichž nejznámější je zřejmě tzv. Jadad skóre (14). Některé stupnice kvality byly vyvinuty pouze pro určitý typ klinických studií (např. s bolestí jako primárním endpointem), některé jsou univerzální. Ve většině publikovaných stupnic kvality jsou používána následující kriteria:I) metoda rozdělení pacientů do léčebných skupin, II) zaslepení, III) folow-up, IV) metodika statistické analýzy a v) hodnocení „inter-rater reliability" (tedy interindividuálních rozdílů v hodnocení léčebné odpovědi např. zobrazovacími metodami apod.).

Publikační „bias"
Kvalita vlastní studie (design, průběh, vyhodnocení) může být často nezávislá na kvalitě publikovaného výstupu (vědecká publikace, závěrečná zpráva). Při hodnocení kvality studie však často vycházíme právě jen z publikovaných údajů (15). Dalším faktorem ovlivňujícím kvalitu výběru studií pro potřeby HTA nebo metaanalýz může být tzv. publikační „bias". V odborných časopisech jsou totiž s větší pravděpodobností publikovány studie s pozitivním výsledkem (zjištěný rozdíl v účinnosti léčby mezi rameny) ve srovnání se studiemi které rozdíl neprokázaly (16,17).

ZÁVĚR
Cílem textu bylo ukázat, že výsledky kvalitně provedených randomizovaných klinických studií mají mezi datovými zdroji pro potřeby HTA svoje nezastupitelné místo, a to jak z hlediska obsahu poskytovaných dat, tak především z hlediska jejich kvality. Pro správnou interpretaci výsledků studií v procesu HTA

je však nutné respektovat omezení daná jednotlivými aspekty designu a podmínek provádění klinických studií.
Největší přínos klinických studií pro HTA vidí autoři v propracované metodologii experimentálního designu (randomizace, stratifikace, zaslepení atd.) a managementu dat, které se jako jednotlivé prvky nebo ucelený koncept dají úspěšně použít i při zpracování dat mimo klinické studie. Při řešení konkrétních otázek HTA vidíme jako vysoce účelné realizovat klinické studie *Fáze IV* s designem respektujícím konkrétní požadavky a hypotézy HTA.

Tabulka 1: Přehled potenciálních datových zdrojů o klinických vlastnostech léčebných přípravků a zdravotnických prostředků pro potřeby HTA v České republice.

Datový zdroj	Dostupnost dat	Kvalita dat	Informační hodnota pro HTA	Hlavní výhody	Hlavní limity využití v HTA
Databáze zdravotních pojišťoven	Problematická	Neznámá	Vysoká	Nejpřesnější údaje o aplikaci jednotlivých léčebných metod	Problematická dostupnost a velmi omezené třídění případů do rizikových skupin
Databáze statistického úřadu, registrace zemřelých	Ano, podle typu konkrétních dat	Vysoká	Střední	Přesné demografické informace o příčinách úmrtí Regionální demografické informace	Neobsahuje klinická data, vhodné jen pro populační studie anebo hodnocení preventivních studií
Epidemiologické registry	Obecně ano, v ČR omezená jen na sumarizace	Problematická	Střední	Primární informace o incidenci a mortalitě	Pokud obsahují data o léčbě, pak je problematická jejich kvalita a interpretace
Evidence-based klinické registry	Možná	Vyhovující	Vysoká	Populace pacientů se blíží reálné (široká vstupní kriteria); Design se dá prospektivně upravit pro potřeby HTA; Registry často kontrolované odbornou společností	Heterogenní populace pacientů Nejednotnost kontroly kvality dat Dobrovolné poskytování dat z center
Kohortní epidemiologické studie	Možná	Různorodá	Vysoká	Design studie možno přizpůsobit konkrétním požadavkům HTA	Časově náročné projekty, omezená krátkodobá dostupnost dat
„Case-control" epidemiologické studie	Možná	Různorodá	Střední	Design studie možno přizpůsobit konkrétním požadavkům HTA	Komplikovaná interpretace výsledků, často závislá na statistické metodologii
Klinické studie	Možná	Vysoká	Vysoká	Nejdokonalejší experimentální design Vynikající kvalita dat Nejspolehlivější údaje o účinnosti a bezpečnosti	Selektované populace pacientů Úzce definované cíle Etické aspekty Nedostupnost průběžných výsledků
Nemocniční informační systémy (NIS)	Možná, podle konkrétního ZZ	Různorodá	Vysoká	Vysoký objem dat Data nejvíce odpovídají realitě	Různorodost systémů v jednotlivých ZZ Často nevyhovující struktura dat, chybí standardní parametrizace
Chorobopisy	Možná, podle konkrétního ZZ	Problematická	Střední	Nejpodrobnější informace o účinnosti a bezpečnosti	Nevyhovující formát dat Nejednotná struktura dat v různých ZZ Neúplnost

Literatura

1. Kristensen, F., B., Hørder, M., Bo Poulsen, P. (Eds.): Health Technology Assessment Handbook. 1st edition. Danish Institute for Health Technology Assessment. Copenhagen 2001.
2. Spilker, B.:Guide to Clinical Trials. Raven Press, New York 1991.
3. Zákon Parlamentu ČR č. 129/2003 Sb., kterým se mění zákon č. 79/1997 Sb. o léčivech a o změnách a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, a zák. č. 368/1992 Sb., o správních poplatcích, ve znění pozdějších předpisů.
4. Weijer, Ch.: Are clinical trial participants comparable to non-participants? Control Clin Trials.16:48S; 1995.
5. Bahit, M., C., Cannon, C., P., Antman, E., M. et al.: Direct comparison of characteristics, treatment, and outcomes of patients enrolled versus patients not enrolled in clinical trial at centers participating in the TIMI 9 Trial and TIMI 9 registry. Am Heart J. 145(1):109-117; 2003.
6. Rosenberger, W., F., Lachin, J., M.: Randomization in clinical trials: Theory and practice. John Wiley and Sons, New York 2002.
7. Kunselman, S., J., Armstrong, T., J., Britton, T., B. et al.: Implementing Randomization Procedures in the Asthma Clinical Research Network. Control Clin Trials. 22:181S-195S; 2001.
8. Pocock, S., J.: Clinical trials: A practical Approach. John Wiley and Sons, New York 2000.
9. Meinert, C., L.: Clinical Trials: Design, Conduct, and Analysis. Oxford University press, New York 1986.
10. McFadden, E.: Management of Data in Clinical Trials. John Wiley and Sons, New York 1998.
11. Petitti, D., B.: Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness analysis. Oxford Press, New York 2000.
12. Detsky, A., S., Naylor, C., D., O'Rourke, K. et al.: Incorporating variations in the quality of individual randomized trials into meta-analysis. J Clin Epidemiol. 45:255-265; 1992.
13. Moher, D., Jadad, A., R., Nichol, G. et al.: Assessing the quality of Randomized Controlled Trials: An Annotated Bibliography of Scales and Checklists. Control Clin Trials. 16:62-73; 1995.
14. Jadad, A., R., Moore, R., A., Carroll, D. et al.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? Control Cin Trials. 17:1-12; 1996.
15. Dickersin, K., Min, Y-I., Meinert, C., L.: Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. JAMA. 267:374-378; 1992.
16. Begg, C., B., Berlin, J., A.: Publication bias: a problem in interpreting medical data. J Royal Stat Soc A. 151:419-463; 1988.
17. Ioannidis, J., P., A.: Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. JAMA. 279: 281-286; 1998.