

UNIVERZA V LJUBLJANI  
FAKULTETA ZA FARMACIJO

ANDREJ JANŽIČ

DIPLOMSKA NALOGA

**PRIMERJAVA SIMULACIJE DISKRETNIH DOGODKOV  
S SIMULACIJO NA OSNOVI MARKOVSKEGA MODELA  
V FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAVAH**

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2009

Univerza  
*v Ljubljani* Fakulteta  
*za farmacijo*



ANDREJ JANŽIČ

DIPLOMSKA NALOGA

**PRIMERJAVA SIMULACIJE DISKRETNIH DOGODKOV S  
SIMULACIJO NA OSNOVI MARKOVSKEGA MODELA V  
FARMAKOEKONOMSKIH RAZISKAVAH**

COMPARISON OF DISCRETE EVENT SIMULATION AND  
SIMULATION BASED ON MARKOV MODEL IN  
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS

UNIVERZITETNI ŠTUDIJ FARMACIJE

Ljubljana, 2009

Diplomsko nalogo sem opravljal na Fakulteti za farmacijo, na Katedri za socialno farmacijo pod mentorstvom doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm in asist. dr. Marka Obradovića, mag. farm.

#### IZJAVA

Izjavljam, da sem diplomsko nalogo samostojno izdelal pod vodstvom mentorja doc. dr. Mitje Kosa, mag. farm. in somentorja asist. dr. Marka Obradovića, mag. farm.

Andrej Janžič

Ljubljana, 2009

Predsednik komisije: prof. dr. Stane Srčič, mag. farm.

Član komisije: doc. dr. Aleš Obreza, mag. farm.

# KAZALO VSEBINE

<b>KAZALO VSEBINE</b> .....	<b>I</b>
<b>KAZALO SLIK</b> .....	<b>III</b>
<b>KAZALO PREGLEDNIC</b> .....	<b>III</b>
<b>POVZETEK</b> .....	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>V</b>
<b>1 UVOD</b> .....	<b>1</b>
1.1 <i>FARMAKOEKONOMIKA</i> .....	1
1.1.1 VRSTE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZ .....	2
1.1.1.1 Analiza zmanjševanja stroškov (ang. Cost Minimization Analysis – CMA).....	2
1.1.1.2 Analiza stroškov in učinkovitosti (ang. Cost Effectiveness Analysis – CEA).....	3
1.1.1.3 Analiza stroškov in uporabnosti (ang. Cost Utility Analysis – CUA).....	4
1.1.1.4 Analiza stroškov in koristi (ang. Cost Benefit Analysis – CBA).....	4
1.1.2 IZVEDBA FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZ .....	5
1.2 <i>MODELIRANJE IN SIMULIRANJE</i> .....	6
1.2.1 MODEL .....	6
1.2.2 SIMULACIJA .....	7
1.2.3 VERIFIKACIJA in VALIDACIJA .....	8
1.2.4 POMEN MODELIRANJA IN IZVAJANJA SIMULACIJ V FARMAKOEKONOMIKI .....	9
1.3 <i>OSTEOPOROZA</i> .....	10
1.3.1 DEFINICIJA.....	10
1.3.2 RAZŠIRJENOST.....	11
1.3.3 ETIOPATOGENEZA OSTEOPOROZE .....	12
1.3.4 DEJAVNIKI TVEGANJA .....	12
1.3.5 OBLIKE OSTEOPOROZE .....	13
1.3.6 KLINIČNA SLIKA .....	14
1.3.7 DIAGNOSTIKA OSTEOPOROZE .....	15
1.3.8 PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE.....	15
<b>2 NAMEN NALOGE</b> .....	<b>20</b>
<b>3 METODE</b> .....	<b>21</b>
3.1 <i>IZHODIŠČA FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE</i> .....	21
3.2 <i>DOLOČITEV PARAMETROV</i> .....	21
3.2.1 STROŠKI .....	21
3.2.2 VERJETNOST DOGODKOV .....	22
3.2.3 UČINKOVITOST ZDRAVIL .....	23
3.2.3.1 Vrednost QALY .....	23
3.3 <i>PREDPOSTAVKE SIMULACIJE</i> .....	24
<b>4 REZULTATI</b> .....	<b>25</b>
4.1 <i>PRIMERJAVA PRISTOPOV</i> .....	25
4.1.1 SIMULACIJA NA OSNOVI MARKOVSKEGA MODELA .....	25
4.1.1.1 Zgodovina modela.....	25
4.1.1.2 Markovski proces.....	25
4.1.2 SIMULACIJA DISKRETNIH DOGODKOV .....	28
4.1.2.1 Zgodovina simulacije diskretnih dogodkov .....	28

4.1.2.2	Razlaga simulacije diskretnih dogodkov.....	28
4.1.2.3	Ključni elementi simulacije diskretnih dogodkov.....	29
4.2	<i>PRIMERJAVA STRUKTUR</i> .....	32
4.3	<i>PRIMERJAVA VHODNIH PODATKOV</i> .....	34
4.4	<i>PRIMERJAVA IZVEDBE SIMULACIJE</i> .....	34
4.4.1	MARKOVSKA KOHORTNA SIMULACIJA.....	34
4.4.2	MONTE CARLO SIMULACIJA (MIKROSIMULACIJA) .....	36
4.4.3	SIMULACIJA DISKRETNIH DOGODKOV.....	37
4.5	<i>PRIMERJAVA RAČUNALNIŠKIH PROGRAMOV</i> .....	38
4.5.1	TREE AGE <sup>®</sup> PRO 2005 .....	38
4.5.1.1	Postavitev strukture modela v programu TreeAge.....	38
4.5.1.2	Postavitev markovskega modela v programu TreeAge.....	39
4.5.1.3	Izvedba analize in predstavitev rezultatov v programu TreeAge.....	40
4.5.2	ARENA <sup>®</sup> .....	41
4.5.2.1	Postavitev modela v programu Arena .....	44
4.5.2.2	Izvedba simulacije v programu Arena .....	46
4.5.3	UPORABNOST PROGRAMOV .....	48
4.5.4	MODEL OSTEOPOROZE V PROGRAMU TreeAge .....	49
4.5.5	MODEL OSTEOPOROZE V PROGRAMU Arena.....	51
4.6	<i>REZULTATI FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE</i> .....	53
4.7	<i>PRIMERJAVA REZULTATOV FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE</i> .....	57
4.8	<i>OMEJITVE IN PREDNOSTI POSAMEZNIH PRISTOPOV</i> .....	58
<b>5</b>	<b>RAZPRAVA</b> .....	<b>59</b>
5.1	<i>PRISTOPI MODELIRANJA IN IZVEDBE SIMULACIJE</i> .....	59
5.2	<i>UPORABNOST PRISTOPOV</i> .....	62
5.3	<i>RAČUNALNIŠKI PROGRAMI</i> .....	63
5.4	<i>REZULTATI</i> .....	64
5.5	<i>ZAKLJUČEK</i> .....	66
<b>6</b>	<b>SKLEPI</b> .....	<b>67</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURA</b> .....	<b>68</b>

## KAZALO SLIK

Slika 1: Grafična predstavitev stroškovne učinkovitosti .....	3
Slika 2: Primer različnih QALY vrednosti .....	4
Slika 3: Mikroskopska slika kosti.....	10
Slika 4: Incidenca zlomov zapestja, kolka in vretenc pri ženskah glede na starost .....	11
Slika 5: Posedanje vretenc (A), tipični zlom stegenice (B) in koželjnice (C) pri osteoporozi.....	14
Slika 6: Strukturne formule bifosfonatov .....	16
Slika 7: Strukturna formula kalcitonina lososa.....	18
Slika 8: Strukturna formula raloksifena.....	19
Slika 9: Prikaz markovskih stanj in možnih prehodov med njimi .....	26
Slika 10: Primer simulacije diskretnih dogodkov.....	29
Slika 11: Krožna struktura predstavitve markovskega modela.....	33
Slika 12: Linearna struktura DES .....	33
Slika 13: Potek markovske kohortne simulacije.....	34
Slika 14: Pomembnost korekcije na polovici cikla.....	36
Slika 15: Grafična predstavitev DES.....	37
Slika 16: Primer odločitvenega vozla v TreeAge .....	39
Slika 17: Primer odločitvenega vozla in terminalnega vozla z zapisom izida.....	39
Slika 18: Primer kode v Areni zapisane v programskem jeziku SIMAN .....	44
Slika 19: Okno programa Arena.....	45
Slika 20: Prikaz uporabljenega markovskega modela .....	50
Slika 21: Slika Submodela nesimptomatičnega stanja .....	51
Slika 22: Prikaz uporabljenega modela za simulacijo diskretnih dogodkov .....	52
Slika 23: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti markovske kohortne simulacije.....	54
Slika 24: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne uporabnosti markovske kohortne simulacije.....	54
Slika 25: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti mikrosimulacije.....	55
Slika 26: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne uporabnosti mikrosimulacije.....	55
Slika 27: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti simulacije diskretnih dogodkov .....	56
Slika 28: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne uporabnosti simulacije diskretnih dogodkov .....	56
Slika 29: Primerjava stroškov različnih izvedb analize .....	57
Slika 30: Primerjava učinkovitosti (LYG) različnih izvedb analize .....	57
Slika 31: Primerjava učinkovitosti (QALY) različnih izvedb analize .....	58
Slika 32: Radarski graf primerjave Markovske kohortne simulacije, mikrosimulacije in DES .....	61

## KAZALO PREGLEDNIC

Preglednica I: Vrste farmakoeconomiških analiz.....	2
Preglednica II: Opredelitev osteoporoze po kriterijih SZO.....	11
Preglednica III: Dejavniki tveganja za osteoporozo .....	13
Preglednica IV: Delitev osteoporoze na primarno in sekundarno .....	13
Preglednica V: Pregled stroškov uporabljenih v farmakoeconomiški raziskavi.....	22
Preglednica VI: Pregled verjetnosti uporabljenih v farmakoeconomiški raziskavi.....	22
Preglednica VII: Pregled učinkovitosti zdravil uporabljenih v farmakoeconomiški raziskavi.....	23
Preglednica VIII: QALY vrednosti uporabljene v farmakoeconomiški raziskavi.....	23
Preglednica IX: Potek markovske kohortne simulacije predstavljen v preglednici.....	35
Preglednica X: Rezultati markovske kohortne simulacije.....	54
Preglednica XI: Rezultati mikrosimulacije.....	55
Preglednica XII: Rezultati simulacije diskretnih dogodkov .....	56
Preglednica XIII: Primerjava Markovske kohortne simulacije, mikrosimulacije in DES .....	58

## POVZETEK

Farmakoekonomika identificira, meri in primerja stroške različnih terapij v povezavi s kliničnimi in humanističnimi izidi. Z razvojem in široko uporabo farmakoekonomike so se pojavili tudi novi pristopi modeliranja, kot je simulacija diskretnih dogodkov. Raziskali smo prednosti in slabosti tega modela in izvedbe simulacije ter jih primerjali z bolj konvencionalnim in dobro uveljavljenim pristopom – markovskim modelom.

Analizo smo izvajali na primeru osteoporoze postmenopavzalnih žensk starih med 65 in 74 let v Sloveniji. Za izvedbo analize na osnovi markovkega modela smo uporabili program TreeAge in za simulacijo diskretnih dogodkov program Arena.

Primerjali smo koncepte, strukturo, rezultate in uporabnost programov. Simulacija diskretnih dogodkov bolj realno prikaže klinične poti bolnikov. Največja prednost simulacije diskretnih dogodkov je vključevanje zgodovine bolnika in morebitne interakcije med bolniki. Na ostalih področjih, kot so kompleksnost in fleksibilnost modela ali čas porabljen za izvedbo analize, ni bistvenih razlik. Pomankljivost markovskih modelov je predvsem v velikem številu predpostavk (npr. enako časovno trajanje markovskih stanj, samo eno stanje ob določenem času), kar bi se pri kompleksnejših modelih lahko izkazalo za zelo problematično. Pri našem, relativno enostavnem modelu, ta pomankljivost ni bila omejujoč dejavnik, saj smo zaradi primerljivosti rezultatov uporabili enake podatke in enake predpostavke. Oba uporabljena računalniška programa sta primerljiva s stališča enostavnosti postavljanja modela in izvajanja simulacij.

Celokupna ocena je, da ima simulacija diskretnih dogodkov veliko prednosti pred markovskimi modeli. Analitiki se zaradi boljšega ponazarjanja realnosti vse pogosteje odločajo za uporabo tega pristopa v farmakoekonomskih raziskavah. Zato pričakujemo, da bodo simulacije diskretnih dogodkov v prihodnosti postale vodilni pristop pri izvajanju modelnih farmakoekonomskih analiz.

## **ABSTRACT**

Pharmacoeconomics identifies, measures and compares costs of different therapies in connection with clinical and humanistic outcomes. Wide use and development of pharmacoeconomics forced new modelling methods, such as discrete event simulation, to this area. We explored advances and weaknesses of this approach and compared it with well known approach – the Markov model.

We performed analysis on the case of osteoporosis of Slovenian postmenopausal women between the age of 64 and 75 years. We executed simulations in appropriate programs, we used the TreeAge program for Markov model and program Arena for discrete event simulation.

We compared concepts, structure, results and usability of computer programs. Discrete event simulation is more realistic in representing the clinical paths. The biggest advantage of discrete event simulation is including patient history and possible interactions between patients. There are no distinctive differences between both approaches concerning complexity, flexibility or time consumption. The main disadvantage of Markov model is that we had to make many assumptions (e.g. constant time of markov states, only one state at a certain time), which could be a major problem in case of more complex models. In our, relatively simple model, this weakness was not restrictive, because we used same starting data and assumptions. We established that both programs are comparative in the aspect of building a model and executing the simulation.

Overall we determined that discrete event simulation has more advantages in comparison with the Markov model. Analysts are using it more frequently because of the better representation of reality. In conclusion we expect that discrete event simulation will become the major approach in pharmacoeconomic analysis in the future.



# 1 UVOD

## 1.1 FARMAKOEKONOMIKA

Farmakoeconomika je mlada, hitro razvijajoča se znanost, ki združuje ekonomske, klinične in epidemiološke metodologije. Njena naloga je zagotoviti učinkovito rabo sredstev v zdravstvenem sistemu (1). Gonilna sila razvoja te znanosti so zdravstvene organizacije, ki se pri svojem poslovanju srečujejo z vedno višjimi stroški zdravstvene oskrbe. Izziv teh organizacij je zagotoviti največjo možno zdravstveno korist za bolnika, glede na omejena sredstva. Farmakoeconomika je odlično orodje, ki nam pomaga pri odločitvah, ali je določeno strategijo zdravljenja smiselno uvesti v zdravstveni sistem in jo financirati. V nekaterih državah (npr. Velika Britanija, Švedska, Kanada, Avstralija) je farmakoeconomika analiza uradni kriterij za sprejetje in financiranje ali zavrnitev nove strategije zdravljenja (2). Ostale države hitro sledijo tej razvojni poti in postopoma vključujejo farmakoeconomiko v svoje zdravstvene sisteme, saj povsod velja prepričanje, da se morajo razpoložljiva sredstva uporabiti kar se da smotrno. Farmakoeconomsko analizo lahko definiramo kot primerjalno analizo različnih strategij zdravljenja iste bolezni/poškodbe, ki hkrati upošteva stroške in zdravstvene izide (3).

Klinični izidi so neposredni učinki zdravljenja. Merimo jih kot učinkovitost terapije, v smislu zmanjšanja pogostnosti pojavljanja določene bolezni, njenih posledic (kap, infarkt) ali preprečevanja poškodb. Humanistični izidi nam razkrijejo, kakšne so spremembe bolnikovega zdravja in s tem povezana kakovost njegovega življenja. Ekonomski izidi se nanašajo na stroške, ki so povezani z boleznijo in zdravljenjem.

V farmakoeconomski študiji moramo definirati vidik raziskave. Opredelitev vidika študije je pomembna, saj vpliva na zaključke študije. Farmakoeconomске študije se lahko izvajajo z vidika plačnika, bolnika, industrije, bolnišnice, zdravstvenega delavca ali celotne družbe. Vsi omenjeni vidiki upoštevajo tri ključne skupine terapevtskih izidov: klinične, humanistične in ekonomske. Najširši vidik je družbeni vidik, ki v ekonomskih izidih vključuje vse stroške, tako neposredne, kot tudi posredne in neotipljive. Neposredni stroški so stroški, neposredno povezani z zdravljenjem (stroški zdravil, diagnostike, hospitalizacije, po potrebi tudi stroški skrbnika ipd). Posredni stroški nastanejo kot

posledica izgubljene produktivnosti zaradi bolezni oz. zdravljenja. Med te stroške spadajo izostanek iz dela, prezgodnja upokojitev, invalidnost, prezgodnja smrt. Neotipljivi stroški so povezani z bolnikovim duševnim stanjem. Sem lahko štejemo stroške povezane s trpljenjem zaradi bolezni, čustveno prizadetost, bolečino idr.

### ***1.1.1 VRSTE FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZ***

V farmakoekonomiki se pojavljajo štiri vrste analiz ocenjevanja stroškov in izidov, ki so predstavljeni v preglednici I. Pri vseh štirih vrstah se stroški merijo na podoben način, glavna razlika med njimi je v pristopu merjenja zdravstvenih izidov alternativnih strategij. Izbira ustrezne analize je odvisna od narave problema in namena raziskave (3). V preglednici I je prikazana razdelitev farmakoekonomskih analiz (4).

**Preglednica I:** Vrste farmakoekonomskih analiz

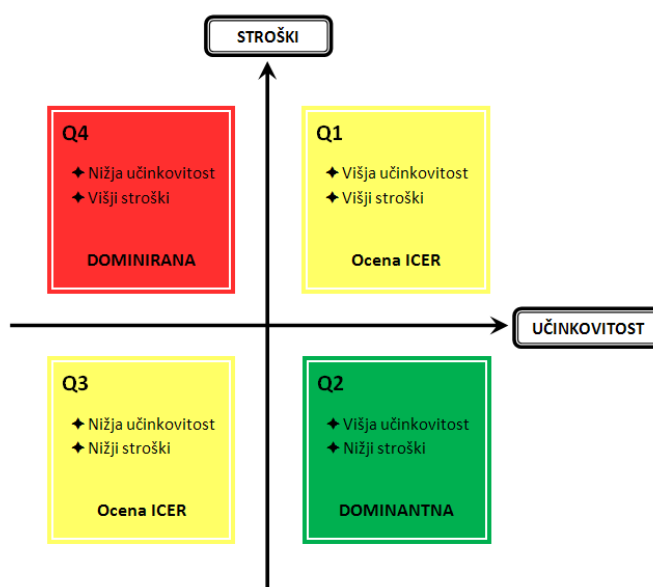
<b>VRSTA ANALIZE</b>	<b>UČINKI</b>	<b>STROŠKI</b>
<b>Analiza zmanjševanja stroškov</b>	Enaki pri obeh primerjanih strategijah.	Različni. Primerjamo samo stroške.
<b>Analiza stroškov in učinkovitosti</b>	Različni. Merjeni kot klinični izidi.	Različni.
<b>Analiza stroškov in uporabnosti</b>	Različni. Klinični izidi vsebujejo ocene kakovosti zdravstvenih stanj (npr. QALY).	Različni.
<b>Analiza stroškov in koristi</b>	Različni. Merijo se v denarnih enotah.	Različni.

#### ***1.1.1.1 Analiza zmanjševanja stroškov (ang. Cost Minimization Analysis – CMA)***

CMA primerja alternativne strategije izključno z vidika stroškov, ki se merijo v denarnih enotah. Ta analiza je primerna samo, kadar imamo enake oz. bistveno podobne zdravstvene izide zdravljenja. Terapija, ki izkaže nižje stroške glede na drugo je boljša izbira, saj z obema terapijama dosežemo enake učinke. V farmakoekonomiki se ta tip analize največ uporablja za primerjavo generičnih zdravil z inovativnimi ali pa za primerjavo različnih načinov dajanja iste zdravilne učinkovine. (3)

### 1.1.1.2 Analiza stroškov in učinkovitosti (ang. Cost Effectiveness Analysis – CEA)

Pri CEA ocenjujemo tako stroške zdravljenja kot tudi zdravstvene izide. Za učinke (zdravstvene izide) lahko uporabljamo nadomestne izide (npr. spremembe v mineralni gostoti kosti) ali pa kvantiteto življenja, ki jo merimo v časovnih enotah (npr. pridobljena leta življenja - ang. life years gained - LYG). Zaradi enodimenzionalnega pristopa pri merjenju izidov ta analiza ni primerna za primerjavo strategij z različnimi merjenji izidov. Npr. terapija A nam podaljša življenje za 1 leto, pri terapiji B pa smo 3 mesece odvisni od zdravstvenega osebja (zmanjšana kvaliteta življenja). Rezultat CEA je prirastek stroškov glede na pridobljeno učinkovitost (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio – ICER). ICER nam pove, koliko znaša dodaten strošek za večjo učinkovitost zdravljenja. Kadar primerjamo stroške in učinkovitost dveh različnih strategij zdravljenja, lahko dobimo štiri skupine rezultatov (slika 1).



**Slika 1:** Grafična predstavitev stroškovne učinkovitosti

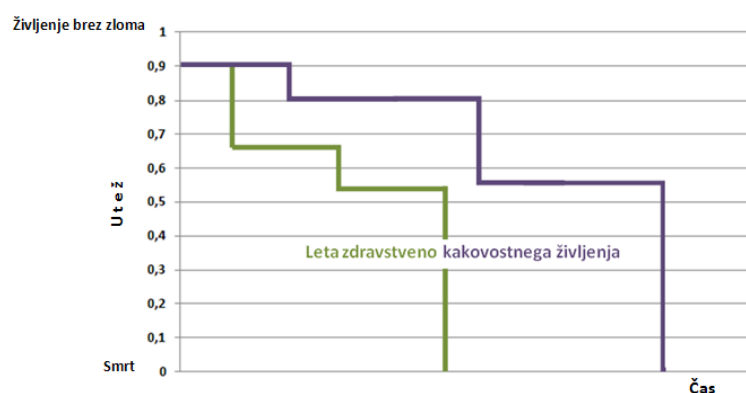
Glede na predstavljen graf (slika 1) lahko trdimo, da so strategije, ki imajo manjšo učinkovitost in večje stroške (Q4) dominirane oz. niso stroškovno učinkovite. Strategije, ki imajo večjo učinkovitost in nižje stroške so absolutno dominantne in stroškovno učinkovite (Q2). Pri alternativah, ki pa imajo večjo učinkovitost in so hkrati dražje (Q1), moramo upravičiti te višje stroške, oz. morajo imeti nižji ICER od določene mejne vrednosti. Mejna vrednost ICER se lahko določi dogovorno, kjer ima običajno največjo težo BDP, preko metodoloških pristopov (npr. raziskave pripravljenosti za plačilo – WTP) ali preko pregleda preteklih odločitev in preračuna ter vrednotenja ICER za že uvedene tehnologije.

Izračun ICER je potreben tudi v primeru, ko je alternativa cenejša in manj učinkovita (Q3). V tem primeru moramo dokazati, da obstoječa terapija upravičuje višje stroške. (3)

### **1.1.1.3 Analiza stroškov in uporabnosti (ang. Cost Utility Analysis – CUA)**

CUA ocenjuje stroške in zajema večdimenzionalne zdravstvene izide. Za zdravstveni izid v teh analizah se običajno uporablja dodatno leto zdravstveno kakovostnega življenja – ang. Quality-adjusted life year, QALY. Ta indeks izračunamo z množenjem časa preživetja v določenem zdravstvenem stanju in utežjo za to zdravstveno stanje, ki nam pove, kakšna je kakovost življenja v tem stanju. Utež ima vrednosti med 0 in 1, kjer 1 predstavlja popolno zdravstveno stanje (slika 2). Ta analiza je uporabna predvsem pri primerjanju terapij, kjer je kakovost bolnikovega življenja zmanjšana (bolezni, ki zahtevajo mirovanje, dodatno pomoč za normalno življenje ipd) (3).

Slika 2 predstavlja dva hipotetična bolnika z različnima QALY vrednostma. QALY je odvisen od časa (abscisa) življenja posameznika v določenem stanju in sorazmerne uteži (ordinata) glede na to stanje, enakovreden pa je površini pod krivuljo.



Slika 2: Primer različnih QALY vrednosti

### **1.1.1.4 Analiza stroškov in koristi (ang. Cost Benefit Analysis – CBA)**

CBA je analiza, ki primerja stroške in izide, ki so izraženi v denarnih enotah. Korist je v tem primeru opredeljena kot strošek, ki nastane za izboljšanje trenutne situacije, ali kot strošek, ki smo se mu z boljšo alternativo izognili. Korist je izmerjena z maksimalno vrednostjo WTP (ang. willingness to pay), ki je subjektivno določena z denarno vrednostjo posameznega zdravstvenega stanja. Primer uporabe take analize je npr. zdravljenje

odvisnosti od alkoholizma, pri kateri primerjamo stroške zdravljenja s koristmi (stroški, ki bi nastali, če alkoholizma ne bi zdravili). (3)

### ***1.1.2 IZVEDBA FARMAKOEKONOMSKIH ANALIZ***

Farmakoekonomske analize se pogosto izvajajo s postavitvijo modela in izvedbo simulacije. Največja moč take izvedbe je, da lahko enostavno, hitro in z majhnimi stroški primerjamo veliko število alternativ in da lahko simuliramo dogodke v prihodnost. Napovedna moč modelov nam je lahko v veliko pomoč pri odločitvah o uvedbi določene terapije v zdravstveni sistem. (5)

## 1.2 MODELIRANJE IN SIMULIRANJE

### 1.2.1 MODEL

Za model obstaja ogromno definicij, naštete so le nekatere izmed njih.

- Model je podoba realnega sistema po določeni človekovi zamisli.
- Model je objekt ali koncept, s čimer je realnost prenesena v uporabno in razumljivo obliko.
- Model je nadomestek konkretnega sistema ali opreme.

Modele delimo na fizične, ki so pomanjšana verzija realnih sistemov; mentalne, ki so zgolj subjektivna slika o obnašanju realnega sistema; in matematične modele, ki slonijo na matematičnih enačbah, za katere verjamemo, da za dani problem veljajo. (6)

Izgradnje modela se moramo lotiti z jasno definiranimi cilji, zakaj potrebujemo model in kaj pričakujemo od modela. Model mora poudarjati tiste učinke gradnikov sistema, ki so pomembni s stališča namena modeliranja. Poleg tega mora biti model kar najbolj enostaven, saj je razvoj univerzalnega modela nemogoč, razvoj prekompleksnega modela pa nepraktičen in neekonomičen. Najprej moramo model izgraditi v konceptualnem smislu. To pomeni, da jasno definiramo, kako obširen bo model, katere spremenljivke bomo vključili v model in odnose med posameznimi spremenljivkami. Pri vključevanju spremenljivk v model moramo biti še posebej pozorni, saj več spremenljivk v modelu ne pomeni vedno boljšega modela. Omejujoč dejavnik je običajno pomanjkanje informacij o samem sistemu in interakcijah znotraj preučevanega sistema. Drugi korak pri izgradnji modela je postaviti specifikacije modela. Na tej stopnji si skiciramo model, predstavimo interakcije v njem, izberemo, katere enačbe bodo vključene v model, na kakšen način in v kateri stopnji bomo vhodni podatki uporabili v eksperimentu in nenazadnje moramo izbrati ustrezen računalniški program za izvedbo eksperimenta. Ustrezen računalniški program izberemo na podlagi zasnove programa, kompatibilnosti, uporabnosti in dostopnosti programa. Specificiran model v zadnji stopnji prenesemo v računalniško okolje, izvedemo verifikacijo in validacijo. Tako pripravljen model je pripravljen za simulacijo. Spreminjamo parametre in opazujemo odzive, merimo statistične kazalce in jih

analiziramo. Zavedati se moramo, da model ni splošno prenosljiv, ampak ga lahko uporabimo le za namene, za katere je bil izdelan. (7)

### ***1.2.2 SIMULACIJA***

Simulacija je sestavni del izvedbe analize in jo razumemo kot izvajanje eksperimenta na postavljenem modelu. Simuliramo matematično zapisane modele, ki smo jih postavili z namenom eksperimentiranja, preverjanja teorije ali študije realnega sistema. V našem primeru gre za računalniško simulacijo, kar pomeni, da virtualno čimbolj nazorno prikazujemo dejanska stanja ali dejanja iz resničnega sveta. Računalniški program lahko npr. simulira pretok bolnikov, ki prihajajo k zdravniku. Uporabnik lahko spreminja spremenljivke, kot je število zdravnikov, in iz simulacije opazuje učineke (npr. spremembe povprečne čakalne dobe). Kompleksnejše simulacije lahko modelirajo potek kemijskih reakcij ali celo jedrske eksplozije. Obnašanje trdnih snovi in tekočin pri visoki temperaturi lahko simuliramo s pomočjo kvantnih simulacij. Računalniki nadzorujejo tudi delovanje strojev – simulator letenja npr. modelira obnašanje pravega letala in omogoča varno urjenje pilotov. Računalniške simulacije so zelo koristne, ko je izvajanje pravega eksperimenta oziroma testa prenevarno, predolgotrajno ali preprosto nemogoče.

Simulacijo delimo po vrsti modelov na zvezno, diskretno in kombinirano. Zvezna simulacija poteka tako, da z integracijo višjih odvodov spremenljivk stanj izračunamo spremenljivke stanj in jih z ustreznimi operacijami povežemo v paralelni simulacijski model (6, 7).

Pri diskretni simulaciji se stanje sistema spreminja diskretno. Spremembe imenujemo diskretni dogodki. Te lahko izvajamo periodično ali nesinhrono glede na spremenljivke stanj. To vrsto simulacije uporabljamo predvsem za stohastične modele, pri katerih je eno temeljnih orodij statistična analiza (6).

Pri sistemih, ki jih na celotnem intervalu opazovana ali na njegovem delu lahko opišemo z diferencialnimi enačbami oz. kjer vsaj ena spremenljivka stanja ali njen odvod nista zvezna količina, uporabimo kombinirano simulacijo. Takšna je praktično vsaka simulacija realnega sistema (6).

Pri študijah sistemov imajo simulacije mnogo prednosti pred izvajanjem eksperimenta na realnem sistemu. Namen izvajanja simulacij je: (7)

- boljše poznavanje in razumevanje sistema,
- možnost skrajšati čas izvedbe eksperimenta in hkrati podaljšati čas opazovanja sistema,
- možnost kontrolirati vire, jih spreminjati in opazovati spremembe v sistemu,
- možnost zaustaviti eksperiment in ga ponovno pregledati ali izvesti na drugačen način,
- možnost optimizirati obnašanje sistema,
- možnost ponovitve eksperimenta,
- izogniti se napakam v merjenju,
- možnost, da kontroliramo vsak detajl v modelu.

### ***1.2.3 VERIFIKACIJA in VALIDACIJA***

Modeli za simulacijo morajo biti verificirani in validirani, preden jih lahko uporabimo kot orodje za pomoč pri odločitvah. Verifikacija se običajno nanaša na preverjanje koncepta postavitve modela. Z verifikacijo potrdimo pravilno postavitev modela v računalniškem smislu. To pomeni, da pri izgradnji nismo naredili napak in računalniški program ne bo imel težav pri izvedbi simulacije. Običajno računalniški programi že sami pred simulacijo izvedejo verifikacijo. (8)

Validacija je pomemben del procesa, saj z njo zagotovimo, da so rezultati simulacije pravilni. Z validacijo ugotovimo morebitne skrite napake, ki se lahko pojavijo pri tako kompleksnih modelih. Možnosti za validacijo simulacij je več, med katerimi sta najpogostejša občutljivostna analiza in dvojna implementacija (9). Dvojna implementacija pomeni postavitev istega modela v dveh različnih programskih okoljih. Smernice in okvirna priporočila sicer svetujejo uporabo programov, ki so jih po možnosti razvili različni programerji, a je ta pristop v realnosti zelo težko izvedljiv, saj moramo v različnih programih narediti drugačne prilagoditve modela.

Iz rezultatov analiz v obeh programih lahko sklepamo na pravilnost postavitve modela. V primeru, da nam programa izračunata približno enake rezultate pomeni, da je model dobro



zastavljen in da za farmakoekonomsko analizo lahko uporabimo katerega koli izmed uporabljenih programov. (9)

#### ***1.2.4 POMEN MODELIRANJA IN IZVAJANJA SIMULACIJ V FARMAKOEKONOMIKI***

V farmakoekonomiki se uporabljajo prospektivne, retrospektivne in modelne študije ter kombinacije med njimi. (10)

- Prospektivne študije so eksperimentalne in bazirajo na kliničnih podatkih o učinkovitosti, varnosti in kakovosti zdravljenja. Dodatno ocenimo stroške zdravljenja. Te študije potekajo sočasno s kliničnimi preskušnji, njihov časovni okvir je enak trajanju kliničnih preskušanj, čeprav so pogosto učinki zdravljenja daljši.
- Retrospektivne farmakoekonomske študije predstavljajo analizo podatkov kliničnih preskušanj in podatkov pridobljenih pri zdravljenju v praksi. Te študije spremljajo potek zdravljenja in učinke zdravljenja iz preteklosti do sedanosti. Primerjajo izide različnih skupin ljudi, ki se zdravijo na različne načine.
- Modelne študije se izvajajo z izgradnjo modela in izvedbo simulacije. Bazirajo na epidemioloških podatkih, podatkih kliničnih preskušanj in objavljene literature. S to študijo ekstrapoliramo izide v prihodnosti, ugotavljamo bolnikovo klinično pot in spoznamo kritične procese, ki bi jih morali izboljšati. Zaradi te napovedovalne moči nam modelne študije služijo kot pomoč pri odločitvah o smiselnosti uvedbe določene strategije zdravljenja.

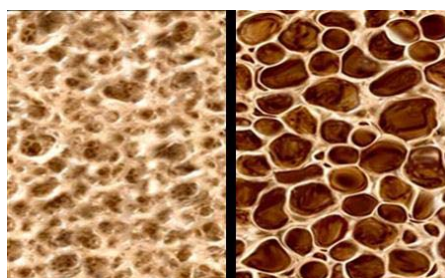
Med modeli, ki se uporabljajo pri modelnih farmakoekonomskih študijah, se največ uporablja markovski model, novejši je model za izvedbo simulacije diskretnih dogodkov, najbolj preprost pa model v obliki odločitvenega drevesa.

### 1.3 OSTEOPOROZA

Osteoporoza je zelo razširjena bolezen, predvsem pri starejši populaciji žensk. Zaradi velikih stroškov zdravljenja njenih posledic že sedaj predstavlja veliko finančno breme za družbo, ki pa se bo zaradi starajoče se populacije še povečalo. S farmakoeekonomskimi analizami lahko primerjamo različne alternative zdravljenja ter predlagamo optimalno zdravljenje, ki bo imelo najmanjše finančne posledice v zdravstvenem sistemu.

#### 1.3.1 DEFINICIJA

Osteoporoza je opredeljena kot sistemska skeletna bolezen, ki jo označujeta zmanjšana količina kostne gostote in porušena mikroarhitektura kostnega tkiva (desni del slike 3), kar vodi v povečano lomljivost kosti in večje tveganje za zlome. Kost je sicer normalno mineralizirana, vendar je manj vredna v kvantiteti, kvaliteti in strukturi integriteti. (11) Na sliki 3 lahko vidimo primerjavo med normalno kostno strukturo (na levi) in osteoporotično (na desni).



Slika 3: Mikroskopska slika kosti

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) definira osteoporozo, na podlagi merjenja mineralne kostne gostote in določanja tako imenovane T-vrednosti. Po tej definiciji je osteoporoza zmanjšanje mineralne kostne gostote za 2,5 ali več standardne deviacije (SD) od največje kostne gostote v odrasli dobi, pri čemer sta upoštevana tudi starost in spol (preglednica II). Če je mineralna kostna gostota zmanjšana za 1 do 2,5 SD, govorimo o osteopeniji. (12)

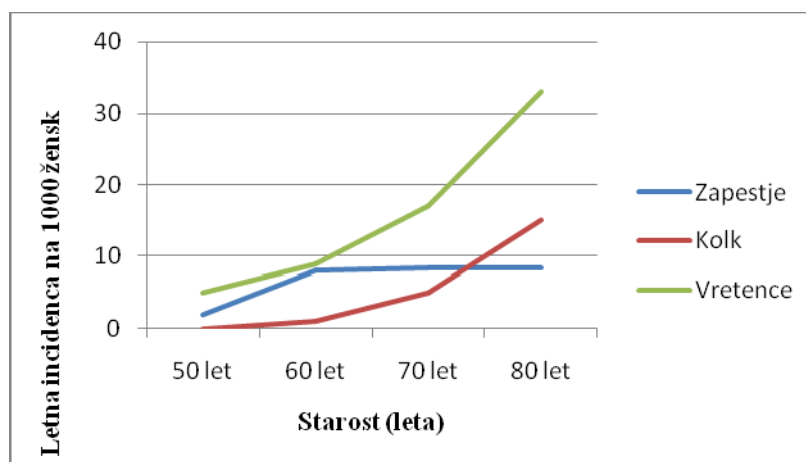
**Preglednica II:** Opredelitev ostoporoze po kriterijih SZO.

Opredelitev	Mineralna kostna gostota
Normalno	T-vrednost znotraj 1 SD glede na referenčno vrednost
Osteopenija	T-vrednost 1 do 2,5 SD manjša od referenčne vrednosti
Osteoporoz	T-vrednost je 2,5 SD manjša od referenčne vrednosti
Huda osteoporoz	T-vrednost je več kot 2,5 SD manjša od referenčne vrednosti

### 1.3.2 RAZŠIRJENOST

Osteoporoz je najpogostejša metabolična bolezen kosti, za katero trpi vsaka tretja ženska in vsak šesti moški po 80. letu starosti (11). Zaradi demografskih sprememb, s katerimi se trenutno soočamo, t.j. staranje prebivalstva, osteoporoz in z njo povezani zapleti vedno bolj bremenijo tudi zdravstveno blagajno (12).

Tipični osteoporotični zapleti so zlomi, predvsem kolka, vretenc in zapestja. Njihova pogostnost močno narašča po 75. letu starosti. Tako se zlomi zapestja običajno pojavijo med 50. in 60. letom, zlomi vretenc med 60. in 70. letom in zlomi kolka po 70. letu (slika 4). Pri 50 let stari ženski je dosmrtno tveganje za zlom zapestja 16%, za zlom vretenc 32% in za zlom kolka 15%. (11)



**Slika 4:** Incidenca zlomov zapestja, kolka in vretenc pri ženskah glede na starost

Do 70. leta je bolezen šestkrat pogostejša pri ženskah kot pri moških, od 70. leta naprej pa dvakrat (13). Tudi pričakovana življenjska doba tistih, ki so utrpeli osteoporotični zlom, je krajša kot pri ostalih v isti starostni skupini. (11)

### ***1.3.3 ETIOPATOGENEZA OSTEOPOROZE***

V dobi rasti se povečuje količina kortikalne kosti do 25. leta in trabekularne kosti do približno 30. leta starosti (13). Do 30. leta je tako dosežena največja kostna masa, kar je v 50 – 80% odvisno predvsem od genetske zasnove posameznika. Negenetski dejavniki, ki na rast in razvoj kosti vplivajo negativno, so pomanjkanje kalcija v prehrani, pomanjkanje telesne dejavnosti, pozna puberteta, daljša obdobja amenoreje in druge kronične bolezni. (11)

Naslednji dve desetletji življenja zaznamujeta enakomerna izgradnja in razgradnja kosti (13). Po 40. letu začne rahlo prevladovati razgradnja kosti pri obeh spolih enako, ki pa se pri pomenopavzalnih ženskah (po 50. letu) naglo pospeši (12). To je povezano s pomanjkanjem estrogenov, ki so močni zaviralci resorpcije kosti, saj zmanjšujejo količino osteoklastov in s tem preprečujejo atrofijo kosti (13). V tem obdobju ženske izgubljajo letno kar 3 – 5% kostne mase, moški pa le 0,5%, predvsem na račun izgube trabekularne kosti. Kortikalna kost prične usihati v kasnejšem starostnem obdobju (11).

Kasneje v starosti se pridružijo še drugi mehanizmi, ki pospešujejo nižanje mineralne kostne gostote. To so zvišana koncentracija parathormona, znižana koncentracija kalcitriola in zmanjšanje absorpcije kalcija iz črevesja. Pri moških osteoporozo povzroči tudi zmanjševanje izločanja androgenov iz testisov in nadledvičnih žlez. Ne smemo pa zanemariti vpliva estrogenov, ki prav tako ohranjajo trdnost kosti pri moških. (11)

### ***1.3.4 DEJAVNIKI TVEGANJA***

Razdelimo jih lahko na endogene in eksogene (preglednica III). Med endogene štejemo ženski spol, belo in rumeno raso, starost nad 50 let in pozitivno družinsko anamnezo. Eksogeni pa so hipogonadizem, zdravljenje z glukokortikoidi, prenizka telesna teža, predhodni zlomi, kajenje, imobilizacija, alkohol, pomanjkanje vitamina D. (12)

**Preglednica III:** Dejavniki tveganja za osteoporozo

Endogeni dejavniki tveganja	Eksogeni dejavniki tveganja
Spol	Telesna neaktivnost
Starost	Kajenje
Rasa	Pitje alkohola
Pozitivna družinska anamneza	Prenizka telesna teža
Hormonski: prezgodnja menopavza, obdobja amenoreje	Zdravila: glukokortikoidi, heparin, antikonvulzivi, ciklosporin
	Kronične bolezni jeter, ledvic, revmatoidni artritis
	Endokrine bolezni: Cushingov sindrom, hipertiroidizem, hipogonadizem
	Malo kalcija v prehrani

### 1.3.5 OBLIKE OSTEOPOROZE

Ločimo dve skupini osteoporoze: primarno in sekundarno (preglednica IV). Pogostejša je primarna osteoporozo, sekundarna večinoma nastane kot posledica različnih bolezni ali terapij. (13)

**Preglednica IV:** Delitev osteoporoze na primarno in sekundarno

Primarna osteoporozo	Sekundarna osteoporozo
Postmenopavzalna (tip I)	Endokrine bolezni (hipogonadizem, hipertiroza, hiperparatiroidizem, hiperkorticizem)
Senilna (tip II)	Bolezni prebavil (subtotalna gastrektomija, malabsorpcijski sindrom, kronični obstruktivni ikterus, primarna biliarna ciroza, alaktazija)
Juvenilna	Bolezni kostnega mozga (multipli mielom, sistemska mastocitoza, diseminiran karcinom)
Nosečnostna	Drugi vzroki (imobilizacija, KOPB, alkoholizem, transplantacije organov, dolgotrajno zdravljenje z glukokortikoidi, heparinom, ciklosporinom; revmatoidni artritis)

Primarno osteoporozo razdelimo v dva tipa:

❖ Tip I: postmenopavzalna osteoporozo

Pojavi se pri ženskah v klimakteriju, med 50. in 70. letom. Vzrok je v pomanjkanju estrogenov, zaradi česar pride do povečane resorpcije in zmanjšane tvorbe kosti.

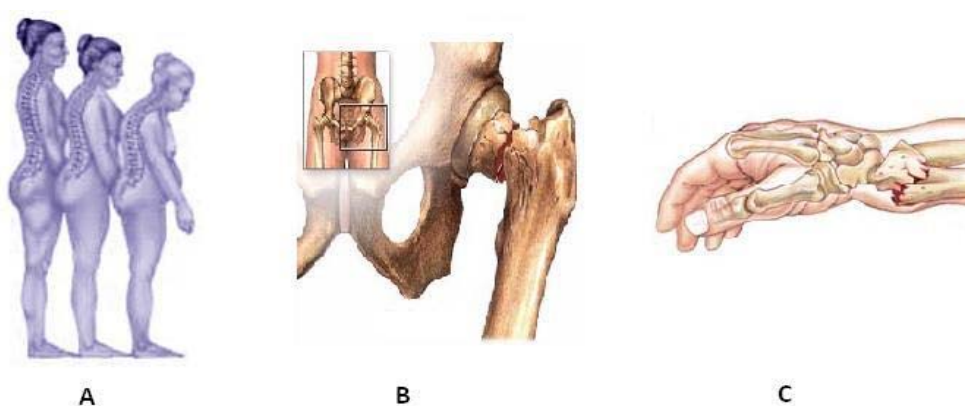
Zmanjševati se začne zlasti kostna masa trabekularnih kosti, kar pripelje do kompresijskih zlomov kosti, reber in medenice ter značilnega zloma zapestja. Pri pacientkah klinično opazimo izgubo telesne višine z razvojem kifoze.

❖ *Tip II: Senilna osteoporoza*

Pojavi se po 70. letu pri obeh spolih, a še vedno pogosteje pri ženskah. Izgublja se tako kortikalna kot trabekularna kostna masa, precej so izraženi procesi razgradnje kosti. Vzrok je v manjši resorpciji kalcija iz črevesja zaradi sprememb na črevesni sluznici, čemur sledi posledično povišanje parathormona. Mineralna kostna gostota se zniža pod kritično mejo za zlome, v tem obdobju pacienti utrpijo poleg kompresijskih zlomov vretenc tudi zlome dolgih kosti, predvsem kolka.

### 1.3.6 KLINIČNA SLIKA

Do pojava zloma je klinična slika osteoporoze precej neizrazita. Pojavijo se lahko bolečine v kosteh, predvsem v hrbtenici, pacienti so veliko bolj nagnjeni k zlomom. Najpogostejši so kompresijski zlomi vretenc in razvoj kifoze ter izguba telesne višine, zlom proksimalnega dela in vratu stegenice ob padcu na bok in pa zlom koželjnice na tipičnem mestu pri padcu na iztegnjeno roko (slika 5). Značilno za te zlome je, da se zgodijo že pri majhnih telesnih obremenitvah. Ob zlomu se pojavi močna bolečina, ki pa v roku dveh mesecev postopno mine, prav tako so redke nevrološke okvare. (11-13)



**Slika 5:** Posedanje vretenc (A), tipični zlom stegenice (B) in koželjnice (C) pri osteoporozi

### ***1.3.7 DIAGNOSTIKA OSTEOPOROZE***

Najprej je potrebno opraviti anamnezo, klinični pregled in celotno krvno sliko (hemogram, SR, proteinogram, AST, ALT, sečnina, kreatinin, kalcij, fosfat, AF, TSH). V zadnjem času pri diagnozi veliko pripomore merjenje mineralne kostne gostote s pomočjo dvoenergetske rentgenske absorpciometrije (DXA), še bolj natančna pa je računalniška tomografija (CT), ki nam ustvari trodimenzionalno sliko kosti. Poleg tega se za presejalno metodo uporablja tudi kvantitativni ultrazvok petnice. Rentgenska slika hrbtenice je v pomoč pri že napredovali bolezni, saj so spremembe vidne šele, ko je mineralna kostna masa zmanjšana že za 30 ali več odstotkov. (14)

### ***1.3.8 PREPREČEVANJE IN ZDRAVLJENJE***

S preventivo osteoporoze je potrebno pričeti že zgodaj, v mladosti, z zdravim načinom življenja. To pomeni primerno prehrano, ki vsebuje dovolj kalcija, veliko telesne aktivnosti, gibanje po soncu, izogibanje kajenju in pitju alkohola. Poleg tega lahko pri ženskah po menopavzi pričnemo z dodajanjem kalcijevih pripravkov in vitamina D, prav tako pri moških po 65. letu starosti.

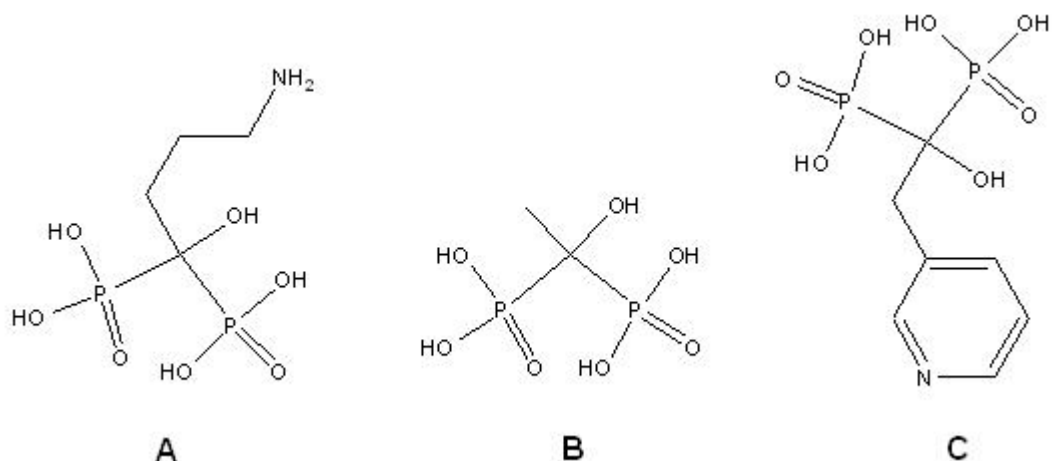
Žal pa samo s temi ukrepi ne moremo popolnoma preprečiti izgube kostne mase. V ta namen uporabljamo zdravila, ki pospešujejo tvorbo nove kosti ali zavirajo njeno resorpcijo. Zaviralci resorpcije kosti so: estrogeni, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev, tibolon, kalcitonin, bifosfonati, kalcij in vitamin D. Pospeševalca tvorbe nove kosti pa sta: parathormon in natrijev fluorid, slednji sicer ni več v uporabi. (11, 12, 15)

**Kalcij** (ATC: A12AA): je zelo pomemben za razvoj in ohranitev zdrave, trdne kosti saj vpliva na resorpcijo kostnine. Najboljši vir vnosa kalcija v telo je hrana, in sicer mleko in mlečni izdelki, pa tudi zelena listnata zelenjava. Priporočljiv vnos kalcija za postmenopavzalne ženske in moške nad 65. letom je 1200 mg dnevno, od tega je s prehrano ponavadi dosežen vnos 500 – 600 mg. Ostanek lahko dosežemo s pripravki v obliki tablet kalcijevega karbonata ali kalcijevega citrata. Sicer ni dokazov, da bi samo zdravljenje s kalcijem pripomoglo k izgubi trabekularnega dela kosti in preprečilo zlome. Poleg tega ga moramo obvezno dodajati antiresorpcijskim zdravilom, da povečamo

njegovo učinkovitost, saj je v starosti resorpcija kalcija iz črevesja lahko zmanjšana tudi do 75%.

**Vitamin D** (ATC: A11CC): v obliki kalcitriola oz. 1-alfa-(OH) vitamina D je ključen za resorpcijo kalcija iz črevesja in remodelacijo kosti. Priporočljiv dnevni vnos je 400 do 800 IE, čeprav so mnogokrat potrebne tudi višje doze – med 1000 in 2000 IE/dan. Ob tem je potrebno spremljati kalciemijo in kalciurijo pacienta, s čimer nadzorujemo funkcijo ledvic.

**Bifosfonati** (alendronat, etidronat, risedronat): so analogi pirofosfatov s podobno kemijsko strukturo (slika 6), ki se nalagajo v kosti in se tam vežejo na kristale hidroksiapatita, kjer delujejo preko dveh mehanizmov. Prvič, zmanjšajo sposobnost osteoklastov, da bi resorbirali kost in drugič, pospešujejo apoptozo osteoklastov (programirano celično smrt). V kosti se zadržijo več let, zato je njihov učinek opazen tudi po ukinitvi terapije. Še ena ugodna lastnost je, da so bifosfonati v terapevtskih odmerkih izredno sistemsko netoksični. Njihova slaba lastnost pa je, da se po peroralni aplikaciji zelo slabo resorbirajo v črevesju. Zato je tableto potrebno vzeti zjutraj na prazen želodec z velikim kozarcem vode in nato počakati vsaj 30 minut pred zaužitjem druge hrane ali pijače. Ob zdravljenju z bifosfonati je potrebno dodati tudi pripravke kalcija (0,5 – 1 mg dnevno), pogosto tudi vitamina D.



**Slika 6:** Strukturne formule bifosfonatov; alendronska kislina (A), etidronska kislina (B), risedronska kislina (C)

- Alendronska kislina (ATC: M05BA04): spada v drugo generacijo aminobifosfonatov in se uporablja tako za preventivo (5 mg dnevno ali 35 mg tedensko) kot tudi za zdravljenje osteoporoze (10 mg dnevno ali 70 mg tedensko). Veže se na površino kosti



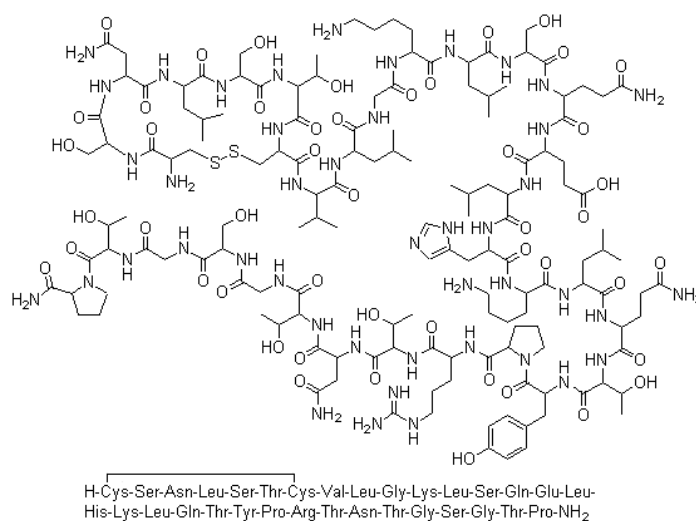
in prepreči osteoklastom njeno resorpcijo. S tem zveča mineralno kostno gostoto in pomembno vpliva predvsem na zmanjšanje zlomov vretenc in kolka.

- Etidronska kislina (ATC: M05BA01): je bil prvi bifosfonat v klinični uporabi, spada v prvo generacijo alkilbifosfonatov. Odmerjanje je ciklično (14 dni 400 mg vsak dan, cikel se ponovi čez 3 mesece). Zveča mineralno kostno gostoto in zmanjša število zlomov vretenc, ne pa tudi kolka. Odmerjanje pa mora biti zelo skrbno, saj v prevelikih odmerkih povzroča pomanjkljivo mineralizacijo kosti.
- Risedronska kislina (ATC: M05BA07): je piridin bifosfonat, ki je izjemno močan (1000 – 10.000 krat bolj kot etidronat), zato se smatra kot bifosfonat tretje generacije. Odboren je za preventivo in zdravljenje osteoporoze pri postmenopavzalnih ženskah, kot tudi za zdravljenje osteoporoze, povzročene z glukokortikoidi. Priporočljiv odmerek je 5 mg dnevno ali 35 mg enkrat tedensko. Je močan zaviralec resorpcije kosti in pomembno zmanjša število zlomov vretenc in kolka, predvsem v t.i. visoko tvegani skupini pacientov (to so pacienti, ki so v preteklosti utrpeli že najmanj en zlom kot posledico osteoporoze).

**Hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ) (ATC: G03C; G03F)**: se nanaša na zdravljenje z estrogeni (ATC: G03C) ali kombinacijo estrogenov z gestageni (ATC: G03F) (tako se izognemo karcinogenemu učinku na maternico). HNZ je ponavadi predpisana ženskam takoj po naravni menopavzi. V primeru historektomije so lahko ženske zdravljene tudi samo z estrogensko nadomestno terapijo. Estrogeni imajo direkten učinek na kostno maso preko estrogenskih receptorjev na osteoblastih, osteoklastih in kostnih makrofagih, preko katerih zvečajo kostno maso na vseh delih skeleta, tudi vretencih in vratu stegenice. Zdravljenje z estrogeni bi moralo trajati vsaj 10 let, v kolikor je menopavza nastopila pri 50. letu oz. toliko let več, koliko prej je nastopila menopavza. Učinkovit dnevni odmerek je 0,625 mg konjugiranega estrogena ali 1,5 do 2,0 mg estradiola, ki je lahko apliciran peroralno, transdermalno ali preko implantantov. Nižji odmerki so neučinkoviti, višjim pa se je zaradi stranskih učinkov potrebno izogibati. Možno je ciklično zdravljenje z estrogensko – progestagenskimi preparati, vendar je mnogim ženskam neprijetno, saj to povzroča mesečne krvavitve. Zato se pogosto odločajo za neprekinjeno zdravljenje s posledično atrofijo endometrija. Znani so tudi pozitivni učinki estrogenov na lipide;

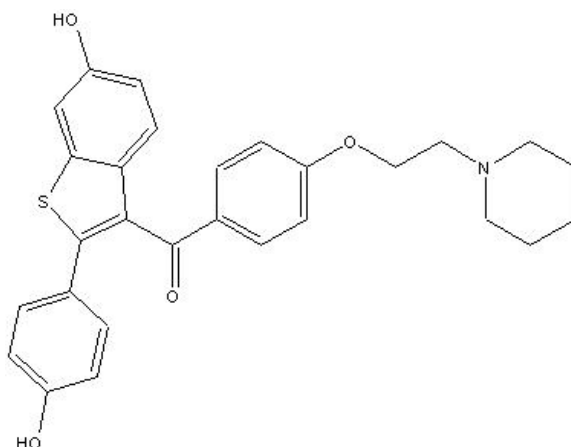
zmanjšujejo namreč LDL in zvišujejo plazemsko koncentracijo HDL holesterola. Ker pa dolgotrajno zdravljenje z estrogeni prinaša tudi mnogo tveganj (povečanje števila obolelih za pljučno embolijo, cerebrovaskularnimi inzulati, povečanje obolevnosti za rakom na dojkah itd.), današnje smernice narekujejo, da se z estrogensko – progestagenskimi pripravki zdravi samo pacientke, ki imajo izrazite klimakterične težave.

**Kalcitonin** (ATC: H05BA01-03): je polipeptidni hormon, ki ga izločajo parafolikularne celice ščitnice in v fizioloških pogojih predstavlja endogeno inhibicijo kostne resorpcije. Učinkuje tako, da zavira produkcijo in življenjsko dobo osteoklastov. Zdravljenje s fiziološkimi odmerki kalcitonina pa ne vpliva na proces remodelacije kosti, zato ga ne nadomeščamo, ampak zdravimo paciente s farmakološkimi odmerki. Najbolj uporabljana in raziskana sta človeški in lososov kalcitonin, slednji je tudi bolj močan in ima daljši čas delovanja od prvega (slika 7). Zdravilo je na voljo v obliki subkutanih ali intramuskularnih injekcij (100 IE/dan) ali v obliki nosnega pršila (200 IE/dan oz. 1 vpih/dan), kar pacienti lažje uporabljajo pri dolgotrajnem zdravljenju. Kalcitoninu pripisujejo tudi nespecifičen analgetični učinek, kar se izkaže dobrodošlo predvsem pri svežih zlomih kolka in vretenc. Zdravljenje s kalcitoninom zmanjšuje tveganje za zlome vretenc (ne pa tudi kolka), nadaljnjo izgubo kostne mase po zlomu, zmanjšuje pa tudi bolečino po zlomu, kar pripomore k zgodnji mobilizaciji in hitrejšemu okrevanju pacienta. Zdravljenje z nazalnim razpršilom kalcitonina je tako priporočljivo predvsem za postmenopavzalne ženske, ki že imajo klinično pomembno osteoporozo in pri katerih so kontraindicirana druga zdravila, ki preprečujejo resorpcijo kostnine.



**Slika 7:** Strukturna formula kalcitonina lososa

**Raloksifen** (ATC: G03XC01): je predstavnik selektivnih hormonskih modulatorjev (slika 8), ki je zasnovan tako, da ima podobne ugodne učinke na kost in lipide kot estrogen, nima pa neželenih učinkov na dojke in endometrij. Veže se na tri tipe estrogenskih receptorjev in glede na tarčno tkivo izraža agonistične ali antagonistične učinke, v primeru kosti posredno in neposredno zvišuje kostno maso. Raloksifen je odobren za zdravljenje osteoporoze pri postmenopavzalnih ženskah, kot tudi za preprečevanje izgube kostne mase pri ženskah takoj po menopavzi. Učinkovit dnevni odmerek je 60 mg peroralno (1 tableta dnevno), sočasna aplikacija pripravkov kalcija in vitamina D pa ima še dodatno pozitivne učinke. Raloksifen zmanjša tveganje za nastanek ponovnih zlomov vretenc za kar 30 – 50%, nima pa pomembnega učinka na preprečevanje zlomov kolka. Od neželenih stranskih učinkov je pomembno predvsem povečano tveganje za tromboembolične zaplete.



**Slika 8:** Strukturna formula raloksifena

**Parathormon** (ATC: H05AA03): stimulira tvorbo nove kosti, predvsem trabekularne, če je aplikacija parenteralno v odmerku 20  $\mu\text{g}$  dnevno. V primerjavi z antiresorpcijskimi zdravili je opazno 2 – 3 kratno večje povečanje mineralne kostne gostote, tveganje za zlome vretenc in kolka pa je zmanjšano za 55 – 65% v roku 18 mesecev. Trenutno je to najučinkovitejše sredstvo za večanje mineralne kostne mase, vendar tudi najdražje in z najmanj opravljenimi raziskavami, zato ga uporabljamo kratkotrajno in le pri najtežjih oblikah osteoporoze.

## 2 NAMEN NALOGE

Namen diplomske naloge je primerjati različne pristope izvajanja modelnih farmakoekonomskih raziskav. Z različnih perspektiv smo primerjali izvedbo analize na osnovi markovskega modela z izvedbo simulacije diskretnih dogodkov. Primerjavo smo izvedli na primeru osteoporoze postmenopavzalnih žensk v Sloveniji. V ta namen smo uporabili program TreeAge za izvedbo simulacije markovskega modela in program Arena za izvedbo simulacije diskretnih dogodkov.

### 3 METODE

#### 3.1 IZHODIŠČA FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE

Izvedli smo analizo stroškov in uporabnosti ter analizo stroškov in učinkovitosti alternativnih strategij zdravljenja osteoporoze pri postmenopavzalnih ženskah v Sloveniji. Za alternativne strategije zdravljenja smo upoštevali zdravljenje osteoporoze z zdravili. V raziskavo smo vključili zdravila, ki jih priporočajo mednarodne smernice: alendronat, etidronat, risedronat, kalcitonin, raloksifen in hormonsko nadomestno zdravljenje (HNZ). Raziskava je zajela ženske stare od 65 do 74 let. Simulacija je trajala 10 let. Raziskavo smo izvedli z vidika plačnika zdravstvenih storitev, kjer smo upoštevali le neposredne stroške zdravljenja. Kot izide analize smo spremljali stroške in učinkovitost zdravljenja. Oboje smo tudi diskontirali z v praksi najbolj uporabljeno diskontno stopnjo – 5 %. Kot učinkovitost smo upoštevali pridobljena leta življenja (LYG) in dodatna leta zdravstveno kakovostnega življenja (QALY). Na podlagi kumulativnih stroškov ter učinkovitosti smo določili prirastek stroškov glede na prirastek učinkovitosti (razmerje CE).

#### 3.2 DOLOČITEV PARAMETROV

##### 3.2.1 STROŠKI

V farmakoekonomski raziskavi smo upoštevali le neposredne stroške povezane z zdravljenjem osteoporoze in njenih posledic. Stroške smo povzeli po podobni študiji Džajkavske (16, 17). Stroške iz te študije smo pretvorili v evre (€) po tečaju 1 € = 239,64 SIT. V omenjeni študiji so bili stroški opredeljeni kot:

- stroški povezani z zdravljenjem z zdravili (letni stroški zdravil vključno s stroški izdaje zdravil in obiskov pri specialistu endokrinologu, pri alendronatu pa tudi neželeni gastrointestinalni učinki) – pridobljeni na osnovi števila predpisanih receptov za posamezno zdravilo (IVZ, 2001), cene zdravila in stroškov obravnave bolnika ter izdaje zdravila (ZZZS, 2001).
- stroški zloma kolka, hrbtenice in zapestja (stroški ambulantne obravnave in/ali hospitalizacije, vključno z operativnim posegom in stroški rehabilitacije) – pridobljeni iz študije v mariborski bolnici in podatkov ZZZS, 2001.

Podroben pregled stroškov, ki smo jih uporabili v naši farmakoekonomske analizi je predstavljen v preglednici V.

**Preglednica V:** Pregled stroškov uporabljenih v farmakoekonomske raziskavi

		VRSTA STROŠKA	VREDNOST V €
		STROŠKI ZDRAVLJENJA	LETNI
Etidronat	123,92		
HNZ	125,29		
Kalcitonin	896,32		
Raloksifen	439,57		
Riserdonat	675,22		
ENKRA-TNI	Zlom zapestja		472,98
	Zlom kolka		4462,51
	Zlom vretenc		2615,32

### 3.2.2 VERJETNOST DOGODKOV

Pojavnost dogodkov (zlom kolka, zapestja in vretenc) se običajno oceni iz podatkov kliničnih raziskav, epidemioloških študij in nacionalnih statističnih podatkov. Mi smo povzeli podatke po že omenjeni študiji Džajkovske (16, 17). Objavljeni podatki so bili pridobljeni iz več virov. Glavni vir je predstavljala podatkovna baza IVZ (leto 2000), iz katere je pridobljeno št. bolnišničnih obravnav zlomov kolka, zapestja in vretenc za našo skupino ljudi, glede na starost in spol. Podatki o ambulantno obravnavanih zlomih vretenc in zapestja so bili pridobljeni iz študij EPOS (18) ter Rotterdam (19) in prilagojeni lastnostim slovenske populacije. Zavedati se moramo, da niso vsi zlomi posledica osteoporoze. Delež zlomov, ki bi lahko bili posledica osteoporoze, in so specifični glede na spol, starost in mesto zloma, je bil opredeljen z dogovorom strokovnjakov, ki ga je objavil Melton et al. (20).

Podroben pregled uporabljenih verjetnosti za zlome osteoporoze lahko vidimo v preglednici VI.

**Preglednica VI:** Pregled verjetnosti uporabljenih v farmakoekonomske raziskavi

	Zlom zapestja	Zlom kolka	Zlom vretenc	Ostali dogodki
Verjetnost za posamezen dogodek	0,005111	0,003084	0,006946	X
Verjetnost za SMRT, če je prišlo do dogodka	0,001	0,04	0,005	0,015

### 3.2.3 UČINKOVITOST ZDRAVIL

Učinkovitost zdravil za zdravljenje osteoporoze smo ovrednotili kot zmanjšanje verjetnosti za nastanek zloma. V modelu smo za izračun zmanjšane verjetnosti zloma uporabili naslednjo formulo:  $P_{\text{zlom}} \times (1 - U_{\text{zdravila}})$ . Podatki o  $U$  (učinkovitosti) zdravila so bili pridobljeni iz meta analiz in kliničnih študij v objavljeni literaturi (21). Učinkovitost posameznih zdravil je prikazana v preglednici VII.

**Preglednica VII:** Pregled učinkovitosti zdravil uporabljenih v farmakoekonomski raziskavi

UČINKOVITOST ZDRAVIL	Alendronat	Etidronat	HNZ	Kalcitonin	Raloksifen	Risedronat
<b>Kolk</b>	0,36	0,01	0,12	0,45	-0,1	0,4
<b>Zapestje</b>	0,46	0,37	0,39	0,36	0,5	0,7
<b>Hrbtenica</b>	0,19	0,01	0,12	0,2	0,1	0,2

Učinkovitost zdravljenja smo izrazili kot pridobljena leta življenja (LYG) oziroma pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (QALY).

#### 3.2.3.1 Vrednost QALY

Izvedba analize stroškov in uporabnosti zahteva kot vhodni podatek tudi uporabnost. Mi smo za uporabnost uporabili indeks QALY, ki ima vrednost od 0 do 1, kjer 0 predstavlja smrt, 1 pa popolno zdravstveno stanje. Vrednosti QALY za posamezna zdravstvena stanja določamo z direktnimi načini določanja ali z vprašalniki, ki jih izpolnjujejo bolniki. Največ se uporabljajo vprašalniki EQ-5D, SF-6D in HUI-I/II/III. Mi smo podatke QALY pridobili iz zdravstvene literature (22-25). Uporabljene vrednosti zdravstvene uteži so predstavljene v preglednici VIII.

**Preglednica VIII:** QALY vrednosti uporabljene v farmakoekonomski raziskavi

	Brez zloma	Pri zlomu kolka	Pri zlomu zapestja	Pri zlomu hrbtenice
<b>QALY</b>	0,82	0,62	0,78	0,57

V literaturi smo zasledili zelo različne vrednosti QALY za ženske v tej dobi. Vzrok temu so različne metode (študije z različnimi vprašalniki, ocene strokovnjakov), upoštevanje časovnega intervala, upoštevanje prejšnjih zlomov itd. Še posebna odstopanja opazimo pri zlomu vretenc, kjer se v literaturi pojavljajo t.i. klinični zlomi in ostali, med katerimi je kar

za 0,15 enot razlike (25). V literaturi se pojavljajo tudi vrednosti za krajše oz. daljše časovno obdobje, iz katerih je mogoče opaziti spreminjanje QALY vrednosti z okrevanjem bolnika. Iz podatkov pa opazimo tudi, da imajo zlomi vpliv na QALY še vsaj dve polni leti po zlomu. (26, 27)

### 3.3 PREDPOSTAVKE SIMULACIJE

Pri simulacijah realnih sistemov je pomembno, da v model vnesemo čimveč podrobnosti, ki nam izboljšujejo model. Pri praktičnem delu pa moramo preučiti, katere informacije so bistvene in v kolikšni meri vplivajo na izvedbo in na rezultate. V model vključimo le tiste, ki so nujno potrebne in tiste, ki nam omogočajo, da je model ustrezen. Ker vseh informacij torej ni mogoče vključiti v model, smo v našem modelu upoštevali določene predpostavke:

- v obeh modelih smo predpostavili enako časovno obdobje za rehabilitacijo po različnih zlomih,
- predpostavili smo, da bolnica ne more imeti dveh zlomov hkrati,
- pri alternativnih strategijah zdravljenja z zdravili smo predpostavili, da osebe jemljejo določeno vrsto zdravil že pred vstopom v simulacijo in ne od diagnosticirane osteoporoze, kot bi bilo smiselno,
- ni drugih diagnosticiranj osteoporoze na podlagi katerih bi začeli terapijo,
- predpostavili smo tudi, da imajo vse bolnice enake verjetnosti za zlome, čeprav imajo bolnice z že vsaj enim osteoporotičnim zlomom verjetno večjo verjetnost, saj je pri njih osteoporoza potrjena,
- na enak način smo predpostavili, da imajo vse bolnice, navkljub različni starosti, enako verjetnost za smrt,
- nihče ne opusti ali spremeni terapije med simulacijo (10 let),
- interakcij med bolniki nismo upoštevali.



## 4 REZULTATI

### 4.1 PRIMERJAVA PRISTOPOV

#### 4.1.1 SIMULACIJA NA OSNOVI MARKOVSKEGA MODELA

##### 4.1.1.1 Zgodovina modela

Markovski proces je poimenovan po ruskem matematiku Andreju Markovu. To je matematični model za naključni razvoj dogodkov, ki se razvijajo glede na trenutno stanje in ne temeljijo na predhodnih stanjih. (28)

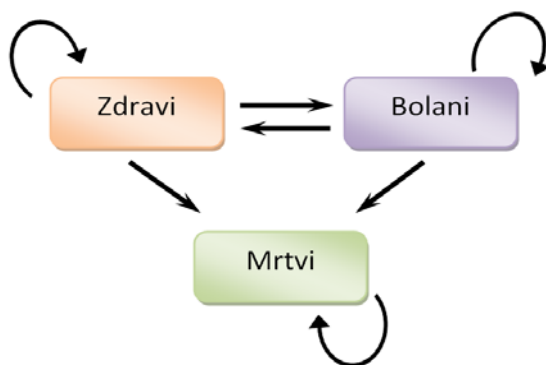
Prvi markovski model v medicinskih vedah je bil opisan v zgodnjih 80. letih prejšnjega stoletja, natančneje leta 1983, ko sta Beck in Pauker objavila uporabo markovskega procesa za določevanje prognoze v medicini. Po tem se je uporaba markovskega procesa v objavljenih farmakoekonomskih analizah zelo povečala, razcvet pa doživela z razvojem računalnikov. (29)

##### 4.1.1.2 Markovski proces

Simulacije na osnovi markovskega modela so trenutno najbolj pogosto uporabljene simulacije v farmakoekonomskih analizah. Markovski modeli so v splošnem uporabni za predstavljanje stohastičnih procesov - to so naključni procesi, ki se razvijajo skozi čas. Na medicinskem področju je markovski proces predvsem uporaben za časovno napredujoče kronične bolezni. (30)

Model je zastavljen tako, da je oseba ves čas trajanja analize v določenem stanju oz. v enem izmed definiranih stanj, ki se imenujejo markovska stanja. Ta stanja morajo biti med seboj izključujoča (30, 31). Poleg markovskih stanj je definirano še eno stanje, absorptivno stanje, v katerega je mogoče priti iz markovskih stanj, a ga ni mogoče zapustiti (slika 9) (29). V medicinskih modelih je to običajno smrt. Markovska stanja definiramo med postavljanjem modela in predstavljajo klinično in ekonomsko pomembne dogodke v razvoju bolezni (30).

Na sliki 9 je predstavljen enostaven primer, kjer vsak okvirček predstavlja posamezno stanje. Puščice predstavljajo možne prehode med stanji. Stanji Zdravi in Bolani sta markovski stanji, stanje Mrtvi pa absorptivno, saj ga ni mogoče zapustiti.



**Slika 9:** Prikaz markovskih stanj in možnih prehodov med njimi

Definirati moramo začetne verjetnosti, ki nam povedo, v katerih stanjih osebe začnejo markovski proces. Pri razvoju procesa se osebe porazdeljujejo med stanji skladno z definiranimi verjetnostmi prehodov. Verjetnosti prehodov med stanji lahko podajamo kot  $Y \times Y$  matrico, pri čemer je  $Y$  št. stanj v markovskem procesu. V praksi se pokaže, da je veliko verjetnosti enakih 0. Kumulativna verjetnost, da zapustiš markovsko stanje mora biti 1 (saj se osebe v markovskem modelu morajo nahajati v samo enem stanju ob kateremkoli času), pri čemer je vključena tudi verjetnost, da ostaneš v istem stanju (slika 9 – povratna puščica, ki kaže v isto stanje iz katerega izhaja). Velika slabost markovskega modela je, da so verjetnosti prehodov za vse osebe enake in so neodvisne od posameznikovih izkušenj, torej v katerih stanjih se je prej že nahajal. To pomanjkljivost imenujemo tudi markovska predpostavka (ang. Markovian assumption). (30)

Glede na verjetnosti prehodov poznamo dva tipa markovskih procesov. Markovski proces, pri katerem so vse verjetnosti prehodov konstantne, se imenuje markovska veriga (29). Ta tip markovskega procesa je enostavno matematično rešljiv in nam kot rezultat poda eksaktno rešitev. V realnosti pa se pogosto verjetnosti prehodov med stanji s časom spreminjajo, kar imenujemo časovno odvisen markovski proces (30). Ravno zaradi tega, je ta tip bolj fleksibilen in bolj primeren za uporabo pri kroničnih obolenjih.

Vsakemu stanju so pripisani stroški in izidi, kar nam omogoči ocenitev celokupnih stroškov ali izidov markovskega procesa. V medicinskih modelih se za izid pogosto uporabljata preživetje oz. pridobljena leta življenja (LYG) in pridobljena leta zdravstveno kakovostnega življenja (QALY). Ti izidi so pripisani posamezniku, ker je preživel en cikel v določenem stanju in se seštevajo z vsakim novim ciklom. Čas je definiran kot enako časovno obdobje, imenovano tudi markovski cikel. V enem ciklu je možen samo en prehod iz enega v drugo stanje. Obdobje oz. trajanje cikla definiramo sami na podlagi podatkov, ki jih imamo – če imamo letne verjetnosti prehodov uporabimo, da cikel traja 1 leto (29). Pri tem moramo upoštevati tudi, da dolžina cikla ustreza realnemu času prehoda med stanji.

V izpeljavah markovskega modela se lahko pojavijo t.i. prehodna stanja. Ta stanja predstavljajo dogodke, ki imajo zelo kratek časovni učinek. Za razliko od markovskih stanj so to stanja, v katerih lahko oseba »preživi« le 1 cikel, torej ima verjetnosti prehodov le v druga stanja. Uporabnost prehodnih stanj je predvsem v tem, da lahko prilagajamo izide oz. stroške, ki so specifični za prehodno stanje. Druga prednost, ki jo pridobimo z uporabo prehodnih stanj, pa je, da v sistem vključimo začasne verjetnosti, ki so drugačne od že definiranih (29). Npr. verjetnost za smrt se poveča, če se zgodi, da oseba pride v prehodno stanje.

Specifična vrsta prehodnih stanj so tunelska stanja. Tunelska stanja so sestavljena iz prehodnih stanj in so v določenem zaporedju, kar pomeni, da si sledijo in možen je prehod le v naslednje prehodno stanje. Uporabnost teh stanj je v tem, da lahko trajajo več ciklov (toliko ciklov, kolikor je prehodnih stanj v tunelskem stanju). Tunelska stanja nam lahko predstavljajo možnost, da delno rešimo problem markovske predpostavke o nespominu.

(30)

## **4.1.2 SIMULACIJA DISKRETNIH DOGODKOV**

### **4.1.2.1 Zgodovina simulacije diskretnih dogodkov**

Simulacija diskretnih dogodkov izvira iz industrijskega inženiringa. Na tem področju so poskušali realno simulirati industrijske procese. Pristop je primeren za situacije, kjer se pojavljajo vrste zaradi večjega povpraševanja po storitvi, kot je trenutna ponudba. Želja po čimboljšem modelu, ki bi se najbolj približal realni situaciji, je bila gonilna sila tudi za razvoj računalniških programov, ki so sčasoma postali široko dostopni in uporabni tudi na drugih področjih (32). Prvi poskusi uvedbe DES modelov v zdravstvene analize segajo vse do poznih osemdesetih let 20. stoletja (33).

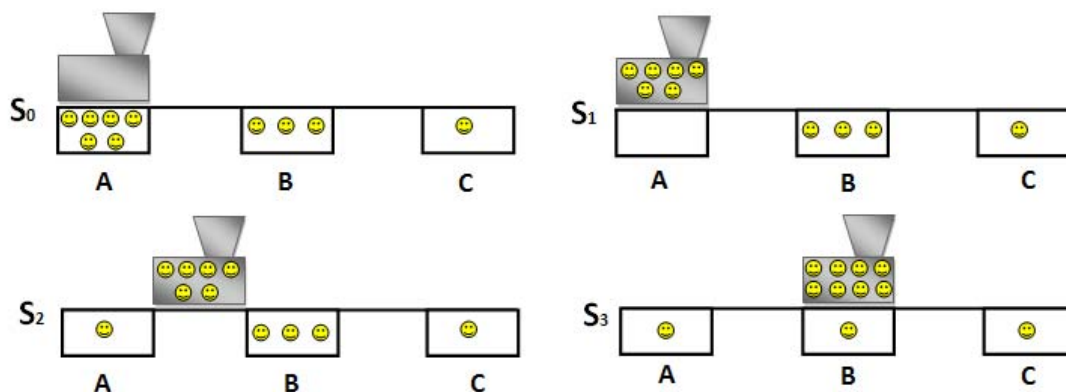
Simulacija diskretnih dogodkov je računalniška tehnika, ki nam pomaga razumeti interakcije med entitetami (npr. ljudje, stroji) (34). Za čimboljše razumevanje teh povezav in medsebojnih vplivov moramo, kar se da podrobno preučiti model, skrbno izvesti simulacijo in pravilno analizirati in interpretirati pridobljene rezultate.

### **4.1.2.2 Razlaga simulacije diskretnih dogodkov**

Simulacijo diskretnih dogodkov bi najlažje opisali kot kronološko sosledje dogodkov, ki se pojavljajo v točno določenem času. Ti dogodki spreminjajo stanje posamezne entitete in stanje sistema kot celote (35). To lahko zapišemo kot matematični model:  $[S_0, (E_0, T_0); S_1, (E_1, T_1), S_2, \dots]$  kjer  $S_i$  predstavljajo stanje sistema,  $E_i$  dogodke in  $T_i$  čas pojavljanja dogodkov. Zgoraj zapisano zaporedje pomeni, da je sistem v začetku v stanju  $S_0$ , nato se ob času  $T_0$  zgodi dogodek  $E_0$  in privede sistem v stanje  $S_1$ , nato se ob času  $T_1$  zgodi  $E_1$  in sistem se znajde v položaju  $S_2 \dots$  (34). Sistem se torej spreminja le v določenih trenutkih.

Za lažje razumevanje lahko razložimo to situacijo na primeru vlaka, ki vozi na progi s tremi postajališči (slika 10). Ta sistem diskretnih dogodkov lahko delno opišemo s številom oseb na vlaku, številom oseb, ki čakajo na postajah in lokacijo vlaka na liniji. Število potnikov na vlaku se lahko spremeni le na postajališčih, število ljudi na postajah pa ob prihodu vlaka na to postajo ali pa ob prihodu novih ljudi na postajo (v opazovan sistem). Na začetku je vlak prazen ( $S_0$ ). V naslednjem trenutku ( $t_0$ ) potniki vstopijo na prvi postaji ( $e_0$ ) in s tem spremenijo naš opazovani sistem ( $S_1$ ). Medtem, ko vlak vozi do

naslednje postaje pride na postajo A človek (e1) in privede naš sistem v novo stanje (S2). Ob naslednjem dogodku (e2) se vlak ustavi na postaji B in št. oseb na vlaku in na postaji B se spremeni, opazimo spremenjeno stanje sistema (S3)...



Slika 10: Primer simulacije diskretnih dogodkov

Kot je mogoče razbrati iz omenjenega primera se število oseb na vlaku in število oseb na določenih postajah lahko spreminjajo le ob nekem dogodku ob točno definiranem času, torej sta ta dva deskriptorja diskretna. To pomeni, da dogodki prekinjajo zveznost časa, čeprav ta neprekinjeno teče dalje. Torej, kot je bilo omenjeno, si dogodki kronološko sledijo in tako razvijajo sistem. Ne smemo prezreti možnosti, da se dva ali več dogodkov zgodi hkrati. V takšnem primeru naletimo na težavo simulacije diskretnih dogodkov, saj se poraja vprašanje, kateri dogodek bo prej obravnavan oz. vključen v sistem. V sistem so običajno vključene tudi naključne spremenljivke, ki morajo biti v opisu sistema karakterizirane. Z opazovanjem razvoja dogodkov poskušamo določiti lastnosti sistema (ali pride do uravnoveženega stanja, ali se stanja ciklizirajo...) in vrednosti, ki opisujejo sistem (vrednosti ravnoveženega stanja, ciklična perioda...) (34).

#### 4.1.2.3 Ključni elementi simulacije diskretnih dogodkov

Preden se lotimo modeliranja sistema moramo definirati nekatere ključne pojme simulacije diskretnih dogodkov:

- ❖ Entitete (ang. entity) so centralni objekti v sistemu, ki se lahko odzivajo na dogodke. Ti objekti lahko predstavljajo tako ljudi, stvari, prostore, kot tudi

informacije npr. telefonski klic, e-pošta, kemični signal... V zdravstvenih modelih so to običajno bolniki. Objekti v sistemu lahko interagirajo med seboj, se premikajo po sistemu ali pa so statični. V splošnem obstajata dve vrsti entitet. Prvi tip entitet, ki so pod direktnim nadzorom (ustvarjanje, premikanje po sistemu itd.) analitika so eksterne entitete. Entitete, ki jih ustvari in z njimi manipulira računalniški program pa so interne entitete. (36, 37, 38)

- ❖ Atributi (ang. attributes) so spremenljivke, ki jih pripišemo entitetam. Na ta način so vsaki entiteti pripisane informacije, ki opisujejo vse pomembne lastnosti entitete (v primeru osebe je to lahko starost, spol, rasa, bolezni in njihov čas trajanja...). Te informacije so definirane na začetku simulacije in se lahko tekom simulacije posodabljujejo. Spremembe vrednosti atributov se lahko dogajajo konstantno (npr. povečanje teže vsak dan...) ali pa v določenih točkah v času (npr. starost se poveča enkrat letno). To, na kakšen način in kdaj se spremeni kateri od atributov, določi raziskovalec na podlagi zahtev atributa oz. problema (npr. ko se pojavi nek neželeni učinek se spremeni za to določen atribut – kakovost življenja). Atributi nam lahko služijo tudi kot sredstvo za določitev odzivov entitete na okoliščine v sistemu. (36, 39)
  - V farmakoekonomski raziskavi je še posebej pomembna kvaliteta bolnikovega življenja. To vključimo v DES z definiranjem ustreznih atributov, ki so lahko enostavno vrednosti ali pa bolj kompleksen nabor vrednosti, ki zajema različne aspekte kakovosti življenja. Običajno za kakovost življenja tudi v DES farmakoekonomskih raziskavi uporabljamo utež QALY. (39)
- ❖ Ostale »količine« (ang. quantities), ki so pomembne za celovit opis simulacijskega okolja in tehničnih podrobnosti, ki določajo analizo, so definirane kot variable (spremenljivke). Tudi te vrednosti se lahko v času simulacije spreminjajo. Te variable vključujejo časovni okvir simulacije, diskontno stopnjo, stroške, valute ipd. (39) Razlika med variablami in atributi je v tem, da atributi opisujejo specifično entiteto, variable pa veljajo za celoten model.

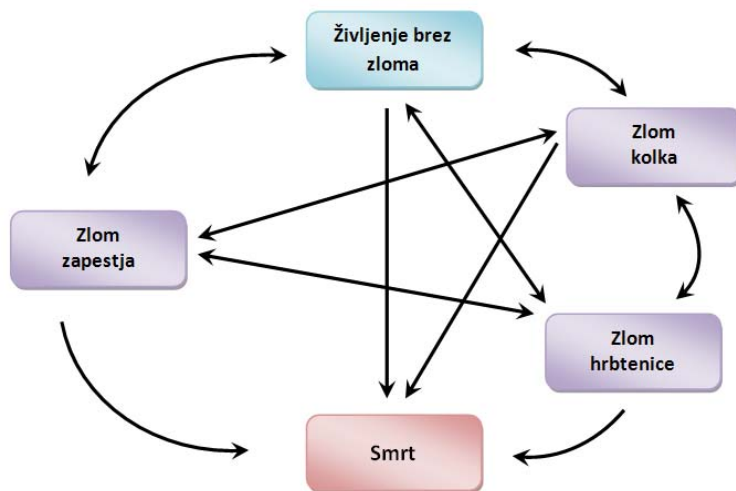
- ❖ Dogodki (ang. events) so v DES definirani zelo široko. Definirani so kot karkoli, kar se lahko zgodi med simulacijo. V farmakoekonomskih raziskavah so običajno vključeni dogodki povezani z zdravjem (obisk zdravnika, začetek zdravljenja, pojav neželenih učinkov, sprememba terapije ali odmerka, ipd.) in tudi dogodki povezani z osebo samo (pojav simptomov, utrujenost, izostanek iz dela, izguba službe, ipd). Dogodki spreminjajo različna stanja v sistemu in s tem tudi sistem kot celoto. Dogodki se lahko zvrstijo v kakršnemkoli logičnem zaporedju ali celo sočasno. Izključena ni niti ponovna pojavnost istih dogodkov. Velika prednost DES je v tem, da dogodki vplivajo na attribute entitet in s tem vplivajo na njihovo pot skozi sistem (npr. pridobitev mase, obisk diete, zdravila...). Pojavnost vsakega dogodka je definirana v obliki funkcije. Funkcija je lahko konstanta ves čas teka simulacije in je podprta z podatki iz realnosti ali pa s predpostavkami. To pomeni, da so dogodki postavljeni v določenem zaporedju časa in niso specifični za posameznika. V tem primeru ima vsak posameznik možnost obiskati dogodka v enakem vrstnem redu kot njegov predhodnik. Funkcija pa lahko temelji tudi na atributih ali variablah in ker se te vrednosti lahko spreminjajo skozi čas, se sekvenca pojavljanja posameznih dogodkov spreminja in je specifična za vsakega posameznika, ki potuje po sistemu. (39)
- ❖ Čas je osnovna in ena izmed najpomembnejših komponent DES. V DES sistemu uporabljamo za merjenje časa t.i. simulacijsko uro. Le ta nam omogoča eksplicitno določitev začetka in konca simulacije, enostavno sledenje dogodkom, sledenje internim periodam (npr. čas s simptomi, čas bivanja v bolnišnici, čas preživetja). Simulacijska ura ne teče konstantno, ampak »napreduje« v diskretnih »skokih«, torej se premakne le ob dogodkih. Čas med dogodki pa ni del simulacije, zaradi tega je ta pristop tako učinkovit. Navkljub vmesnim luknjam v primerjavi z običajnim pojmom časa pa enota ostaja ista, torej sekunda, minuta,... (39)
- ❖ Viri (ang. resources) so elementi v sistemu, ki zagotavljajo storitve. Uporabniki teh storitev so dinamične entitete. Sredstva so običajno omejena, kar pomeni, da lahko zagotovijo storitev le določenemu številu entitet istočasno. Zaradi te kapacitetne omejenosti in premajhnega pretoka glede na število entitet, ki potrebujejo določeno storitev, se običajno pojavijo čakalne vrste. (38)

- Čakalne vrste (ang. Queues) se pojavijo, ko je vir zaseden in nova entiteta išče prav to storitev. Te čakajoče entitete računalniški program doda na t.i. listo čakajočih. Ob katerem času pride na vrsto za storitev katera izmed entitet, je definirano posebej. Običajno uporabimo logični sistem - kdor prvi pride, prvi melje (FIFO-First in/first out). V nekaterih primerih pa ta sistem ni najbolj primeren, takrat uporabimo kateri drug logični sistem npr. HVF (ang. highest value first) – najprej entita z visoko vrednostjo določenega atributa, ali pa LIFO (ang. last in/first out) – prvi v čakalnici zadnji pri storitvi. Čakalnim vrstam se izognemo tako, da ne omejimo kapacitivnosti vira. (40)
  
- ❖ DES vsebuje še veliko ostalih elementov, ki običajno vgrajeni v sam računalniški program. Analitik jih izkorišča za lažje postavljanje modela. Mednje spadajo razni preklopi, števcji, delilci, odločitve... Nenazadnje je takšen element tudi skrita koda za samo izvedbo simulacije v smislu logičnih prehodov, izračunov in pretočnosti sistema.

## 4.2 PRIMERJAVA STRUKTUR

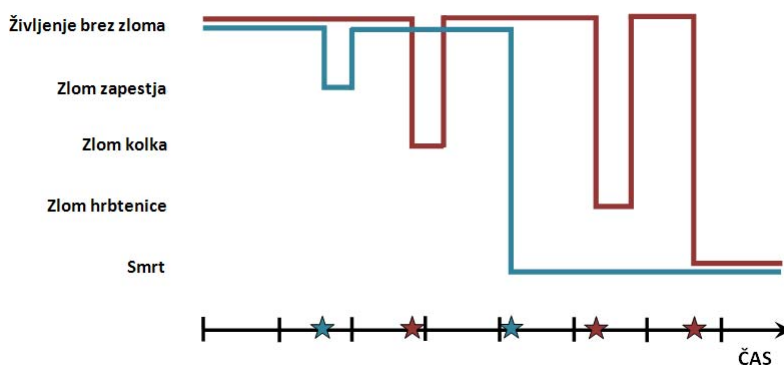
Osnova strukture markovskega modela so torej točno definirana stanja okoli katerih gradimo ostale sestavne dele modela. Ker mora struktura zajemati vse mogoče povezave med stanji jo najlažje ponazorimo v obliki krogov. V prid krožni strukturi modela govori tudi dejstvo, da se posameznik iz kohorte vedno lahko vrača v prejšnja stanja. Takšna vizualna podoba markovskega modela je velika prednost markovske simulacije. Na sliki 11 je predstavljen naš model v konceptualnem smislu. Predstavljena so štiri markovska stanja, med katerimi so možni prehodi in absorptivno stanje.





Slika 11: Krožna struktura predstavitve markovskega modela

Strukturo DES pa gradimo okrog dogodkov, ki se lahko zgodijo posamezniku. Ti dogodki si sledijo diskretno v času, zato se posameznik običajno ne vrača v prejšnje stanje. Vizualna podoba tega modela je predvsem linearna. Pojavi se lahko tudi več enakih stanj med simulacijo. Ta stanja pa so le navidezno enaka, saj so stanja v DES definirana tudi z atributi posameznika in zato je ob drugačni vrednosti vsaj enega atributa je navidezno enako stanje dejansko drugačno. Na sliki 12 sta predstavljena dva hipotetična posameznika, ki imata različne poti po modelu. Iz slike je mogoče razbrati čas, ki ga posameznik preživi v nesimptomatičnem stanju, ob katerem času pride do preklopa med stanji (dogodka) in koliko časa je potrebnega za okrevanje bolnika.



Slika 12: Linearna struktura DES

### 4.3 PRIMERJAVA VHODNIH PODATKOV

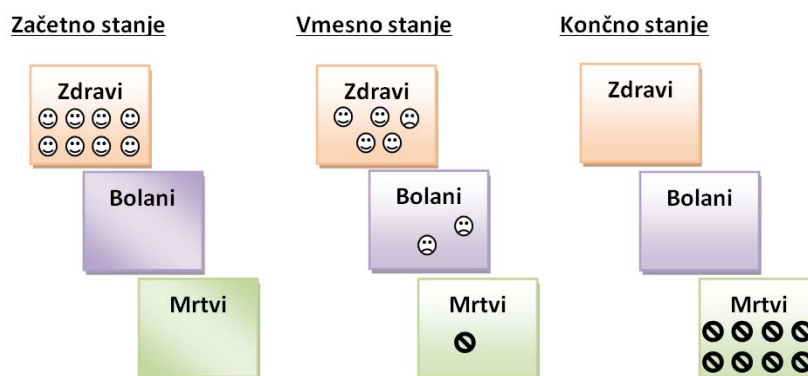
Kakovostni vhodni podatki so ključni za pravilne rezultate analize. Pri našem eksperimentalnem delu smo uporabili en set vhodnih podatkov, kar pomeni, da smo obe analizi izvedli z istimi podatki. Ker so vhodni podatki bili v osnovi pridobljeni za markovsko kohortno simulacijo smo jih morali v DES sistem vnesti z nekoliko iznajdljivosti. Pri tem smo spoznali, da bi lahko v DES model vnesli še dodatne informacije, kot je npr. časovno različno trajanje ciklov, kar bi našo simulacijo še bolj približalo realnosti. Obstajajo razne modifikacije markovskih modelov, pri katerih se z vnosom dodatnih podatkov struktura modela zakomplicira in postane nepregledna. V razne modifikacije markovskega modela ne moremo vključiti toliko podatkov, kot jih lahko vnesemo v DES model na enostaven način.

### 4.4 PRIMERJAVA IZVEDBE SIMULACIJE

#### 4.4.1 MARKOVSKA KOHORTNA SIMULACIJA

Markovski proces najlaže ponazorimo z markovsko kohortno simulacijo. Pri tej simulaciji imamo poljubno veliko skupino ljudi, ki vstopajo v proces v določenem, točno definiranem stanju. V vsakem ciklu se skupina oseb (kohorta) različno porazdeli po stanjih, glede na verjetnosti prehodov med stanji. Rezultat tega je nova porazdelitev glede na prejšnji cikel (slika 13). Če je število ciklov dovolj veliko, preidejo vse osebe v absorptivno stanje – smrt (29). Markovska kohortna simulacija nam da za vsak cikel natančno eno rešitev.

Slika 13 predstavlja porazdelitev v treh trenutkih med časovno neomejeno markovsko kohortno simulacijo.



Slika 13: Potek markovske kohortne simulacije

V vsakem ciklu se deležu oseb v določenem stanju pripišejo uteži (stroški, leta življenja, QALY). Celoten potek markovske kohortne simulacije je predstavljen v preglednici IX. Prva vrstica pomeni začetno porazdelitev. Vsaka naslednja vrstica predstavlja porazdelitev po koncu naslednjega cikla. Stolpci nam predstavljajo stanja v markovskem kohortnem modelu. Stroške in izide dobimo, če te verjetnosti pomnožimo s stroški/izidi vsakega stanja in jih seštejemo.

**Preglednica IX:** Potek markovske kohortne simulacije predstavljen v preglednici

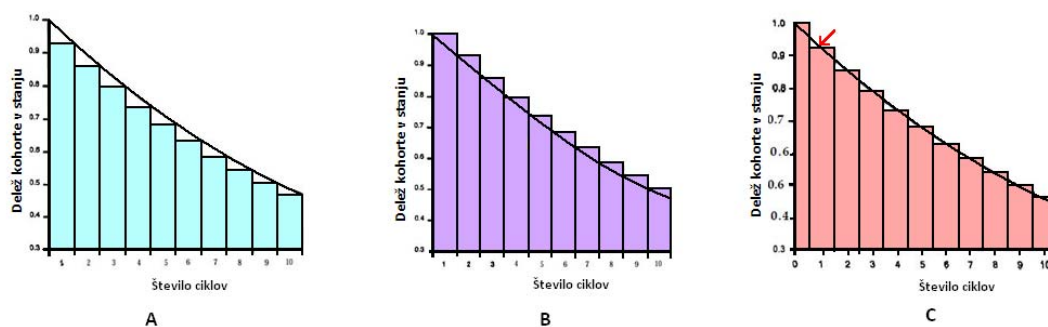
Stage	P(Ni zloma)	P(Zlom hrbtenice)	P(Zlom kolka)	P(Zlom zapestja)	P(Smrt)
0	1	0	0	0	0
1	0,9699	0,0069	0,0031	0,0051	0,0150
2	0,9551	0,0068	0,0030	0,0050	0,0299
3	0,9407	0,0067	0,0030	0,0050	0,0446
4	0,9264	0,0066	0,0029	0,0049	0,0591
5	0,9123	0,0065	0,0029	0,0048	0,0734
6	0,8985	0,0064	0,0029	0,0047	0,0875
7	0,8849	0,0063	0,0028	0,0047	0,1013
8	0,8715	0,0062	0,0028	0,0046	0,1149
9	0,8582	0,0061	0,0027	0,0045	0,1284
10	0,8452	0,0061	0,0027	0,0045	0,1416

P(x) = Probability of being in state x

#### 4.4.1.1.1 Korekcija na polovici cikla (ang. Half-cycle correction)

Kot že omenjeno, se v markovskem modelu predpostavlja, da je v vsakem ciklu bolnik le v enem stanju, in da so prehodi med stanji mogoči le med cikli (na koncu oz. začetku cikla). Realno gledano pa se prehodi dogajajo neprenehoma, tudi med trajanjem cikla. Zaradi štetja oseb na koncu ali začetku cikla običajno dobimo netočne rezultate (slika 14). Rešitev za odpravo te napake je korekcija na polovici cikla. Pri tem predpostavimo, da se prehod med stanji zgodi točno na polovici vsakega cikla (slika 14 – C). To korekcija temelji na časovnem trajanju cikla. Če cikel traja relativno malo časa, glede na povprečen čas preživetja, potem so razlike majhne (29). Za simulacije, ki se končajo preden je celotna kohorta v absorptivnem stanju, je potrebna še dodatna korekcija, ker se drugače prišteje še utež za polovico cikla na koncu. Slika 14 prikazuje pomen zapisovanja rezultatov ob različnih časih. Realno situacijo predstavlja krivulja, površina pod njo pa kumulativne vrednosti. Iz slike vidimo, da se realni situaciji najbolj približamo na grafu C, ki upošteva korekcijo na polovici cikla. Rdeča puščica prikazuje čas ob koncu cikla 1. Graf A

predstavlja zapisovanje vrednosti ob koncu vsakega cikla, graf B pa na začetku vsakega cikla.



**Slika 14:** Pomembnost korekcije na polovici cikla; A - pripis vrednost ob koncu vsakega cikla, B – pripis vrednosti ob začetku vsakega cikla, C – pripis vrednosti na polovici cikla

#### 4.4.2 MONTE CARLO SIMULACIJA (MIKROSIMULACIJA)

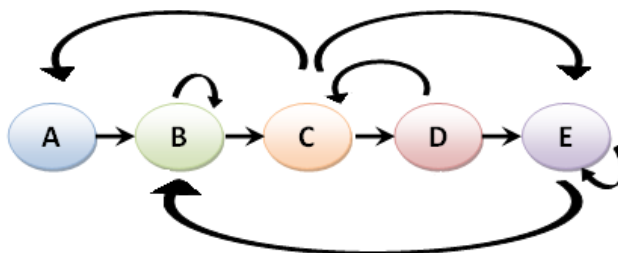
Monte Carlo je matematična tehnika za numerično reševanje diferencialnih enačb. Uporablja se predvsem pri kombinatornih verjetnostih, kjer mora biti rešenih veliko število različnih alternativnih scenarijev. Monte Carlo uporablja naključna števila, da generira delne sekvence neodvisnih in identično razporejenih naključnih vektorjev. (41)

Monte Carlo simulacija ali individualna simulacija (tudi mikrosimulacija) se uporablja za ovrednotenje markovskega modela in je alternativna markovski kohortni simulaciji. Temelji na velikem številu individualnih prehodov skozi model. Posamezni bolniki začnejo simulacijo v začetnem stanju. Naključni generator, ki izbira pot posameznika po modelu in pri tem upošteva verjetnosti prehodov med stanji, določa, v katerem stanju bo bolnik po vsakem ciklu. To pomeni, da bodo posamezniki zaradi vključitve naključja in kljub enakim verjetnostim za prehode v razna stanja imeli med simulacijo drugačne poti po modelu. Enako kot pri kohortni simulaciji se tudi tukaj pripišejo osebi določeni stroški in uteži za obiskana stanja in čas preživetja v le teh. Ker vsaka oseba preživi različno dolgo časa v različnih stanjih, se razlikujejo tudi izidi in stroški. Pri velikem številu ponovitev dobimo distribucijo učinkovitosti in stroškov. Povprečne vrednosti so podobne kot pri kohortni simulaciji, kjer dobimo točno določene vrednosti. Pri tej vrsti simulacije, ko dobimo distribuirane vrednosti, pa lahko še določimo statistične kazalce, kot sta standardni odklon in varianca. Verodostojne rezultate dobimo, če naredimo večje število (npr. 10.000) simulacij.

#### 4.4.3 SIMULACIJA DISKRETNIH DOGODKOV

DES je po svoji definiciji individualen stohastični proces. Izvedba simulacije torej temelji na posamezniku, ki potuje po sistemu po logični poti. Njegova pot je odvisna od algoritmov, ki naključno izbirajo vrednosti z dane distribucije (le ta pa je odvisna od posameznikovih atributov) in tako določajo, če se bo temu posamezniku določen dogodek zgodil ali ne. Glede na dogodke se posamezniku spreminjajo določeni atributi, ki jih beležimo in nato analiziramo. Ker pa je to stohastičen proces, torej so v proces vključene naključne odločitve, ima vsak posameznik svojo pot. Za določitev najbolj verjetne poti moramo torej izvesti veliko ponovitev simulacije oz. mora skozi sistem potovati veliko število posameznikov. Običajno je to število velikostnega reda  $10^4$ . Včasih moramo za doseganje primernih rezultatov simulacije med eksperimentom narediti določene korekcije modela. Po uspešno zaključenem eksperimentu sledi analiza podatkov. (42, 43)

Slika 15 nam grafično prikazuje simulacijo diskretnih dogodkov. S črkami so označena stanja, v katerih se znajde posameznik, običajno posameznik napreduje po definiranem vrstnem redu, vendar so mogoči tudi naključni preskoki med stanji.



Slika 15: Grafična predstavitev DES

## 4.5 PRIMERJAVA RAČUNALNIŠKIH PROGRAMOV

### 4.5.1 *TREE AGE*<sup>®</sup> *PRO 2005*

TreeAge je računalniški program, zasnovan za izvedbo odločitvenih analiz. S tem uporabniškim vmesnikom postane odločitvena analiza enostavna za izvedbo, saj program vsebuje veliko vizualnih elementov. Ti vizualni elementi nam pomagajo pri postavljanju, razporejanju in urejanju odločitvenih procesov, omogočajo nam priročno analiziranje in enostavno povezavo med strukturo in temelji analiziranega problema. (31)

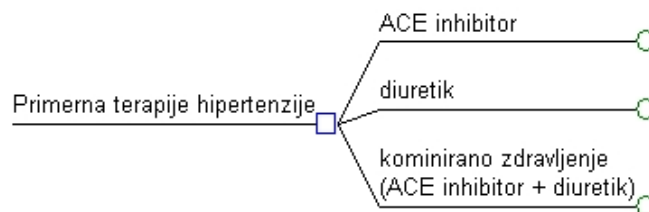
TreeAge nudi sistematično metodologijo in okvir za razumevanje problema, prepoznavanje različnih možnosti, ocenjevanje izbire v smislu povezanih negotovosti. Poleg tega pa razvija strategije, ki povečujejo verjetnost uspešne analize, medtem ko zmanjšujejo nesprejemljive ravni tveganja. (44)

Ta, uporabniku prijazen računalniški program, omogoča:

- postavitve modelov, predstavljenih kot odločitveno drevo ali markovskih modelov,
- analizo modelov iz prejšnje točke in druge analize (primerjalno učinkovitost, stroškovno učinkovitost, občutljivostno analizo, Monte Carlo simulacijo),
- interaktivno poročanje rezultatov, pri čemer so upoštewane priporočene strategije in podporne domneve.

#### 4.5.1.1 Postavitev strukture modela v programu TreeAge

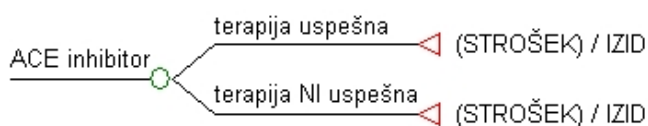
Model v programu TreeAge postavljamo v obliki odločitvenega drevesa, v smeri od leve proti desni. Skupno vsem modelom je t.i. odločitveni vozle (ang. decision node) (■ na sliki 16). Iz odločitvenega vozla izhajajo različne poti reševanja problema, ki jih analitik vrednoti in primerja med seboj. Te odločitvene alternative ne rabijo biti izključujoče (npr. prva možnost je zdravljenje previsokega krvnega tlaka z ACE inhibitorjem, druga možnost je zdravljenje z diuretikom, tretja pa kombinirano zdravljenje)



Slika 16: Primer odločitvenega vozla v TreeAge

Vsaka odločitvena alternativa ima nato svojo strukturo. V tej strukturi je lahko poljubno število verjetnostnih vozlov (ang. Chance node) (● na sliki 16). Ti vozli predstavljajo dogodke, ki imajo več možnih izhodov in niso pod kontrolo analitika. Različne poti temeljijo na verjetnosti za določeno pot. Vrednosti verjetnosti so zapisane pod vsakim stanjem. Izhodi iz verjetnostnih vozlov morajo biti medsebojno izključujoči in morajo pokrivati vse možnosti, kar pomeni, da je kumulativna verjetnost vseh izhodov iz določenega vozla 1 (100%).

Vsaka pot se mora končati s terminalnim vozlom (ang. Terminal node) (◄ na sliki 17). Končni vozle pripiše tej poti vrednosti (dobiček, stroški, QALY,...), na podlagi katerih nato vrednotimo vsako pot posebej.



Slika 17: Primer odločitvenega vozla in terminalnega vozla z zapisom izida

#### 4.5.1.2 Postavitev markovskega modela v programu TreeAge

TreeAge omogoča uporabniku postavitve markovskega modela v obliki drevesa. Prednosti take predstavitve so, da bolj kompleksne situacije razdelimo v manjše, ki jih lažje definiramo in nato obvladujemo. To nam omogoča bolj razumljive in logične rezultate. Uporaba poddreves omogoča ustrezno simetrijo med različnimi stanji in tako poveča zanesljivost modela. Naslednja prednost takšne strukture je, da je model zelo fleksibilen, kar pomeni, da lahko na enostaven način spremenimo verjetnost enega prehoda in pri tem ne rabimo na novo preračunavati vseh ostalih prehodov. Omogoča nam tudi občutljivostno analizo na katerikoli parameter oz. verjetnost.(29)

V programu TreeAge najprej postavimo odločitveni vozeli, ki nam služi za primerjavo različnih strategij zdravljenja. Vsako strategijo zdravljenja pa definiramo kot markovski proces. V odločitveno drevo lahko vključimo poljubno število markovskih procesov. Da začnemo z konstrukcijo markovskega poddrevesa moramo v programu izbrati »Markov node«. Program nam pod t.i. markovskem vozlu samodejno doda okvirček z markovskimi informacijami. V naslednjem koraku definiramo markovska stanja, ki se v programu izpišejo desno od markovskega vozla. Na tem mestu moramo definirati tudi začetne verjetnosti, s katerimi določimo iz katerega stanja bodo posamezniki začeli simulacijo. Vsakemu stanju nato pripišemo izide. Te izide lahko zapišemo številčno ali v obliki matematične formule v »Markov State Information«. Pri tem upoštevamo diskontno stopnjo in korekcijo na polovici cikla. V naslednjem koraku definiramo prehode in verjetnosti prehodov med markovskimi stanji. Možne prehode med stanji zapišemo desno od zadevnega stanja, verjetnosti za prehode v druga stanja pa definiramo z »chance node«-om. Za dokončno postavljen markovski model moramo definirati še pogoj za dokončanje simulacije. V TreeAge to definiramo v oknu »Markov termination«. Program nam omogoča, da ta pogoj zapišemo kot št. ciklov, ki se izvedejo v simulaciji, ali pa na kakšen drug način npr. minimalni delež oseb v določenem stanju. Ko bo program zaznal, da je dosežen ta pogoj, bo končal simulacijo in nam ponudil različne možnosti predstavitev rezultatov. Po postavitvi markovskega modela lahko v TreeAge izvedemo markovsko kohortno analizo ali monte carlo simulacijo. (31)

#### **4.5.1.3 Izvedba analize in predstavitev rezultatov v programu TreeAge**

TreeAge nam omogoča izračune različnih analiz in statistično obdelavo rezultatov. Pri mikrosimulaciji moramo dodatno vpisati še število naključnih prehodov skozi model. Program nam na enostaven način omogoča spremembo kateregakoli parametra in ponovno hitro izvedbo analize. Zelo uporabna je tudi možnost občutljivostne analize, pri kateri lahko variramo katerikoli parameter in spremljamo kakšen vpliv ima določena vrednost na rezultat. TreeAge nam rezultate podaja tako grafično kot tudi v preglednicah, možno pa jih je tudi izvoziti v druge programe (npr. Microsoft Excel), kar je zelo uporabno pri nadaljnji analizi rezultatov.



## 4.5.2 ARENA®

Arena je računalniški program, zasnovan za simulacije diskretnih dogodkov. Razvit je bil z namenom uporabe v inženirstvu, danes pa se uporablja na vseh področjih, ki zahtevajo te vrste simulacij in analiz. Program ima zelo veliko grafičnih simbolov, kar nam omogoča enostavno in hitro izdelavo modela. Model v Areni izgrajujemo pretežno s postavljanjem in povezovanjem različnih likov. Vsak simbol ima samo eno točko vhoda (na levi strani lika) in eno točko izhoda (razen pri simbolu decision). Program nato narisane diagrame pretvori v programski jezik SIMAN. Za zapisovanje podatkov uporablja standardno bazo podatkov. To je izredno pozitivna lastnost, saj na ta način omogoča avtomatsko polnjenje baze med simulacijo, kar je izredno perspektivno za povezovanje in integracijo s preostalim informacijskim sistemom (45).

Na sliki 18 je prikazana koda v programskem jeziku SIMAN za primer osteoporoze, ki je opisan v poglavju 4.5.5 Model osteoporoze v programu Arena; in grafično prikazan na sliki 22.

```

; Model statements for module: BasicProcess.Create 1 (Prihod osebe)
38$ CREATE, 1,HoursToBaseTime(0.0),Osebe:HoursToBaseTime(0),1:NEXT(39$);
39$ ASSIGN: Prihod osebe.NumberOut=Prihod osebe.NumberOut + 1:NEXT(0$);
;
; Model statements for module: BasicProcess.Process 1 (Terapija)
;
0$ ASSIGN: Terapija.NumberIn=Terapija.NumberIn + 1:
Terapija.WIP=Terapija.WIP+1:NEXT(2$);
2$ ASSIGN: Strosek=0:
CenaTer=0:
QUALY=0:
LYG=0:NEXT(1$);
1$ ASSIGN: Zdravljenje z zdravilom.NumberIn=Zdravljenje z zdravilom.NumberIn + 1:
Zdravljenje z zdravilom.WIP=Zdravljenje z zdravilom.WIP+1;
96$ QUEUE, Zdravljenje z zdravilom.Queue;
95$ SEIZE, 2,VA:
Stroski zdravila,1:NEXT(94$);
94$ DELAY: 0,,VA;
93$ RELEASE: Stroski zdravila,1;
141$ ASSIGN: Zdravljenje z zdravilom.NumberOut=Zdravljenje z zdravilom.NumberOut + 1:
Zdravljenje z zdravilom.WIP=Zdravljenje z zdravilom.WIP-1:NEXT(90$);
90$ ASSIGN: Terapija.NumberOut=Terapija.NumberOut + 1:
Terapija.WIP=Terapija.WIP-1:NEXT(33$);
;
; Model statements for module: BasicProcess.Process 17 (Merjenje)
;
33$ ASSIGN: Merjenje.NumberIn=Merjenje.NumberIn + 1:
Merjenje.WIP=Merjenje.WIP+1:NEXT(34$);
34$ TALLY: LYG_all,LYG,1:NEXT(35$);
35$ TALLY: QUALY_all,QUALY,1:NEXT(36$);
36$ TALLY: Stroski_all,Strosek,1:NEXT(37$);
37$ TALLY: CenaTerapije_all,CenaTer,1:NEXT(192$);
192$ ASSIGN: Merjenje.NumberOut=Merjenje.NumberOut + 1:

```

```

Merjenje.WIP=Merjenje.WIP-1:NEXT(3$);

;
; Model statements for module: BasicProcess.Decide 1 (ZLOM da_ne)
;
3$      BRANCH,          1:
          With,(0.3084)/100,4$,Yes:
          With,(0.6946)/100,9$,Yes:
          With,(0.5111)/100,14$,Yes:
          With,(1.5)/100,19$,Yes:
          Else,24$,Yes;

;
; Model statements for module: BasicProcess.Process 10 (NI ZLOMA)
;
24$     ASSIGN:          NI ZLOMA.NumberIn=NI ZLOMA.NumberIn + 1:
          NI ZLOMA.WIP=NI ZLOMA.WIP+1:NEXT(26$);

26$     ASSIGN:          Normalno zivljenje.NumberIn=Normalno zivljenje.NumberIn + 1:
          Normalno zivljenje.WIP=Normalno zivljenje.WIP+1;
249$    DELAY:           1,,VA;
296$    ASSIGN:          Normalno zivljenje.NumberOut=Normalno zivljenje.NumberOut + 1:
          Normalno zivljenje.WIP=Normalno zivljenje.WIP-1:NEXT(27$);

27$     ASSIGN:          CenaTer=0*EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
          Strosek=0:
          LYG=EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
          QUALY=EP(LN(0.82)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):NEXT(25$);

25$     TALLY:           LYG_zdravi,LYG,1:NEXT(28$);

28$     COUNT:           Stevilo Zdravih,1:NEXT(245$);

245$    ASSIGN:          NI ZLOMA.NumberOut=NI ZLOMA.NumberOut + 1:
          NI ZLOMA.WIP=NI ZLOMA.WIP-1:NEXT(33$);

;
; Model statements for module: BasicProcess.Process 3 (Zlom kolka)
;
4$      ASSIGN:          Zlom kolka.NumberIn=Zlom kolka.NumberIn + 1:
          Zlom kolka.WIP=Zlom kolka.WIP+1:NEXT(6$);

6$      ASSIGN:          Zdravljenje zloma Kolka.NumberIn=Zdravljenje zloma Kolka.NumberIn + 1:
          Zdravljenje zloma Kolka.WIP=Zdravljenje zloma Kolka.WIP+1;
353$    QUEUE,           Zdravljenje zloma Kolka.Queue;
352$    SEIZE,           2,VA:
          Zdravljenje kolka,1:NEXT(351$);

351$    DELAY:           1,,VA;
350$    RELEASE:         Zdravljenje kolka,1;
398$    ASSIGN:          Zdravljenje zloma Kolka.NumberOut=Zdravljenje zloma Kolka.NumberOut + 1:
          Zdravljenje zloma Kolka.WIP=Zdravljenje zloma Kolka.WIP-1:NEXT(7$);

7$      ASSIGN:          CenaTer=0*EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
          Strosek=4462.51*(EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05))):
          LYG=EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
          QUALY=0.62*(EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05))):NEXT(5$);

5$      TALLY:           LYG_zlom kolka,LYG,1:NEXT(8$);

8$      COUNT:           Stevilo zlomov Kolka,1:NEXT(347$);

347$    ASSIGN:          Zlom kolka.NumberOut=Zlom kolka.NumberOut + 1:
          Zlom kolka.WIP=Zlom kolka.WIP-1:NEXT(29$);

;
; Model statements for module: BasicProcess.Decide 2 (odlocitev KOLK)
;
29$     BRANCH,          1:
          With,(4)/100,401$,Yes:
          Else,402$,Yes;
401$    ASSIGN:          odlocitev KOLK.NumberOut True=odlocitev KOLK.NumberOut True + 1:NEXT(19$);
402$    ASSIGN:          odlocitev KOLK.NumberOut False=odlocitev KOLK.NumberOut False +
1:NEXT(33$);

;
; Model statements for module: BasicProcess.Process 9 (SMRT)
;
19$     ASSIGN:          SMRT.NumberIn=SMRT.NumberIn + 1:
          SMRT.WIP=SMRT.WIP+1:NEXT(20$);

20$     ASSIGN:          UMRLI.NumberIn=UMRLI.NumberIn + 1:
          UMRLI.WIP=UMRLI.WIP+1;
455$    DELAY:           0,,VA;
502$    ASSIGN:          UMRLI.NumberOut=UMRLI.NumberOut + 1:
          UMRLI.WIP=UMRLI.WIP-1:NEXT(21$);

```

```

21$      ASSIGN:      LYG=0:
                    QUALY=0:NEXT(22$);

22$      TALLY:      LYG_smrt,LYG,1:NEXT(23$);

23$      COUNT:      Stevilo Smrti,1:NEXT(451$);

451$     ASSIGN:      SMRT.NumberOut=SMRT.NumberOut + 1:
                    SMRT.WIP=SMRT.WIP-1:NEXT(32$);

;
;      Model statements for module:  BasicProcess.Dispose 1 (Odhod osebe)
;
;
32$      ASSIGN:      Odhod osebe.NumberOut=Odhod osebe.NumberOut + 1;
505$     DISPOSE:     Yes;

;
;      Model statements for module:  BasicProcess.Process 5 (Zlom hrbtenice)
;
;
9$       ASSIGN:      Zlom hrbtenice.NumberIn=Zlom hrbtenice.NumberIn + 1:
                    Zlom hrbtenice.WIP=Zlom hrbtenice.WIP+1:NEXT(11$);

11$     ASSIGN:      Zdravljenje zloma hrbtenice.NumberIn=Zdravljenje zloma hrbtenice.NumberIn +
1:
                    Zdravljenje zloma hrbtenice.WIP=Zdravljenje zloma hrbtenice.WIP+1;
560$    QUEUE,      Zdravljenje zloma hrbtenice.Queue;
559$    SEIZE,      2,VA:
                    Zdravljenje hrbtenice,1:NEXT(558$);

558$    DELAY:      1,,VA;
557$    RELEASE:    Zdravljenje hrbtenice,1;
605$    ASSIGN:      Zdravljenje zloma hrbtenice.NumberOut=Zdravljenje zloma hrbtenice.NumberOut
+ 1:
                    Zdravljenje zloma hrbtenice.WIP=Zdravljenje zloma hrbtenice.WIP-
1:NEXT(12$);

12$     ASSIGN:      CenaTer=0*EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
                    Strosek=2615.32*(EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05))):
                    LYG=EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
                    QUALY=0.57*(EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05))):NEXT(10$);

10$     TALLY:      LYG_zlom hrbtenice,LYG,1:NEXT(13$);

13$     COUNT:      Stevilo zlomov Hrbtenice,1:NEXT(554$);

554$    ASSIGN:      Zlom hrbtenice.NumberOut=Zlom hrbtenice.NumberOut + 1:
                    Zlom hrbtenice.WIP=Zlom hrbtenice.WIP-1:NEXT(30$);

;
;      Model statements for module:  BasicProcess.Decide 3 (odlocitev HRBTENICA)
;
;
30$     BRANCH,      1:
                    With,(0.5)/100,608$,Yes:
                    Else,609$,Yes;
608$    ASSIGN:      odlocitev HRBTENICA.NumberOut True=odlocitev HRBTENICA.NumberOut True +
1:NEXT(19$);

609$    ASSIGN:      odlocitev HRBTENICA.NumberOut False=odlocitev HRBTENICA.NumberOut False +
1:NEXT(33$);

;
;      Model statements for module:  BasicProcess.Process 7 (Zlom zapestja)
;
;
14$     ASSIGN:      Zlom zapestja.NumberIn=Zlom zapestja.NumberIn + 1:
                    Zlom zapestja.WIP=Zlom zapestja.WIP+1:NEXT(16$);

16$     ASSIGN:      Zdravljenje zloma zapestja.NumberIn=Zdravljenje zloma zapestja.NumberIn +
1:
                    Zdravljenje zloma zapestja.WIP=Zdravljenje zloma zapestja.WIP+1;
664$    QUEUE,      Zdravljenje zloma zapestja.Queue;
663$    SEIZE,      2,VA:
                    Zdravljenje zapestja,1:NEXT(662$);

662$    DELAY:      1,,VA;
661$    RELEASE:    Zdravljenje zapestja,1;
709$    ASSIGN:      Zdravljenje zloma zapestja.NumberOut=Zdravljenje zloma zapestja.NumberOut +
1:
                    Zdravljenje zloma zapestja.WIP=Zdravljenje zloma zapestja.WIP-1:NEXT(17$);

17$     ASSIGN:      CenaTer=0*EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
                    Strosek=472.98*(EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05))):
                    LYG=EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05)):
                    QUALY=0.78*(EP(LN(1)-(TNOW-1)*LN(1+0.05))):NEXT(15$);

```

```

15$      TALLY:      LYG_zlom zapestja,LYG,1:NEXT(18$);
18$      COUNT:      Stevilo zlomov Zapestja,1:NEXT(658$);
658$     ASSIGN:      Zlom zapestja.NumberOut=Zlom zapestja.NumberOut + 1:
                    Zlom zapestja.WIP=Zlom zapestja.WIP-1:NEXT(31$);

;
;      Model statements for module:  BasicProcess.Decide 4 (odlocitev ZAPESTJE)
;
31$      BRANCH,      1:
                    With,(0.1)/100,712$,Yes:
                    Else,713$,Yes;
712$     ASSIGN:      odlocitev ZAPESTJE.NumberOut True=odlocitev ZAPESTJE.NumberOut True +
1:NEXT(19$);
713$     ASSIGN:      odlocitev ZAPESTJE.NumberOut False=odlocitev ZAPESTJE.NumberOut False +
1:NEXT(33$);

```

**Slika 18:** Primer kode v Areni zapisane v programskem jeziku SIMAN

Program pa ima še eno pozitivno lastnost, saj ima vključen dodatni grafični paket, ki nam omogoči prikaz simulacije kot realne animacije. Na ta način nam vizualno predstavi organizacijo enot in povezave, kar nam pomaga pri razumevanju samega procesa. (46-49)

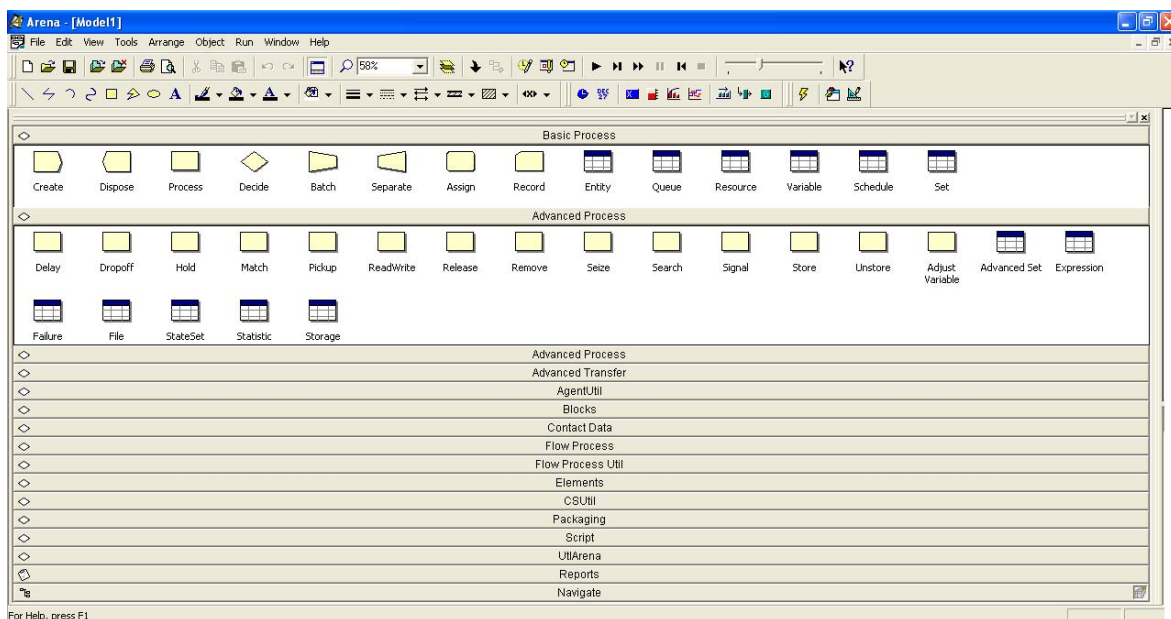
S tem programom lahko simuliramo dogodke v prihodnost. Le-to nam da moč, da spremenimo svojo vizijo in izboljšamo realen sistem.

Arena omogoča (48):

- ❖ **Modeliranje** procesa, ki ga preučujemo
- ❖ **Simulacijo**, ki nam pove lastnosti procesa v prihodnosti, omogoči razumeti kompleksne povezave in pomaga identificirati priložnosti za izboljšavo.
- ❖ **Vizualizacijo** procesov z paketom dinamične animacije
- ❖ **Analizo**, kako se sam sistem odziva na določene nastavitve

#### **4.5.2.1 Postavitev modela v programu Arena**

Postavljanje modela v programu Arena poteka kot računalniško risanje animacije. Program ima nabor modulov, ki so razdeljeni v skupine. Na sliki 19 so predstavljene vse skupine procesov, podrobneje pa sta predstavljeni skupini »Basic Process« in »Advanced Process« v katerih vidimo največkrat uporabljene module.



Slika 19: Okno programa Arena

Model začnemo ustvarjati z modulom »Create«, ki ga enostavno povlečemo v glavno okno programa. Na enak način nato povlečemo v glavno okno še druge module. Program običajno sam ustvari povezave med moduli, ki jih lahko tudi ročno spreminjamo. Model zaključimo z »Dispose« modulom. Vsak modul moramo še posebej definirati. V nadaljevanju so predstavljeni najbolj uporabljeni moduli v programu Arena:

- »**Create module**« nam generira entitete. Entitete so lahko ustvarjene po določenem urniku ali pa matematično definiramo čas med prihodi entitet v sistem. Entiteta pride v sistem šele, ko zapusti modul »Create«.
- »**Assign module**« uporabljamo za pripisovanje določenih vrednosti entitetam. Pripisujemo jim attribute, tip entitete ali sistemske variable. Z enim »Assign« modulom lahko entitetam pripišemo poljubno število lastnosti.
- »**Decide module**« omogoča odločitve v procesu oziroma je tisti modul, kjer se začnejo poti posameznih entitet razlikovati. Na kateri »izhod« iz tega modula bo šla entiteta lahko definiramo na več načinov. Odločitev je tako lahko vezana na verjetnosti za posamezno pot ali pa na enega ali več pogojev. Pogoji za določeno pot temeljijo na vrednosti atributov, vrednosti variabel, tipu entitete ali pa na vpisani matematični funkciji.

- »**Process module**« je zasnovan kot osnovni proces v simulaciji. Predstavlja aktivnost, ki jo izvaja en ali več virov. Ustreza stanjem v markovskem smislu modela. Process modul ima možnost, da zadržuje entiteto določen čas v tem modulu in jo šele nato spusti naprej po sistemu. Ima kapacitetno omejitev, kar pomeni, da se lahko tukaj nabirajo vrste. Čas zadrževanja je dodeljen entiteti. To pomeni, da je čas, ki ga entiteta preživi v celotnem sistemu seštevek časov, ki jih je entiteta preživela v posameznem process modulu. Prav tako so lahko tukaj pripisani ustrezni kategoriji pripisani stroški procesa.
- »**Record module**« uporabljamo za zbiranje statistike v simuliranem modelu. Izbiramo lahko med velikim številom opazovanih statističnih parametrov.
- »**Dispose module**« nam odstrani entiteto iz sistema.

Pod »Basic process« najdemo še ostale module, kot so: »Separate«, »Batch«, »Data«, »Queue«. Vsi ti se uporabljajo za podrobnejši opis modela v kolikor se razlikujejo od privzetih lastnosti programa. Npr. z Queue modulom definiramo po kakšnem pravilu bodo obravnavale čakalne vrste (FIFO, LIFO, LAV, HAV...) ali pa npr. v »Resource« modulu definiramo vse vire, ki jih uporabljamo v celotnem sistemu in na katere se sklicuje »Process« modul.

Program Arena ima tudi druge okna, v katerih najdemo module, ki jih uporabljamo pri kompleksnejših procesih ali pa pri zelo specifičnih situacijah. (46, 47, 49)

#### **4.5.2.2 Izvedba simulacije v programu Arena**

Preden zaženemo simulacijo moramo še specificirati osnovne informacije o sami simulaciji. V programu Arena to storimo pod zavihkom RUN > SETUP. Tukaj nastavimo trajanje simulacije, število ponovitev, katere informacije želimo, da nam program na koncu simulacije poroča. Ko definiramo vse pogoje simulacije lahko pričnemo s simulacijo. Med potekom simulacije se na našem modelu pojavijo sličice entitet, ki jim tekom simulacije sledimo. Med simulacijo lahko spremljamo tudi nekatere druge parametre, npr. koliko entitet je uporabilo določen modul, kako so se razporedile po modelu, kje je »ozko grlo« modela in druge.

V primeru, da se simulacija ustavi zaradi napačno ali pomanjkljivo definiranih modulov, nam program javi, kje je našel napako in tako jo lahko na hiter način popravimo. Po končani simulaciji nam ponudi rezultate v »Report« oknu. Žal ti rezultati niso popolni (npr. atributi entitet so podani kot povprečna vrednost ter max in min vrednost). A to veliko pomanjkljivost lahko rešimo s tem, da nam Arena omogoča vpogled v bazo, v kateri je zapisan vsak korak simulacije.

### **4.5.3 UPORABNOST PROGRAMOV**

Zaradi različnega pristopa in strukture modelov se razlikuje tudi postavljanje modela v računalniških programih. Oba uporabljena računalniška programa sta uporabniku prijazna, kar pomeni, da se z povprečnim znanjem računalništva zlahka in hitro naučimo uporabljati omenjena programa. V obeh programih se večina strukture »nariše« z miško. Podatki se lahko vpišejo številčno ali z matematično formulo. Oseba, ki se prvič sreča s programom potrebuje približno enako časa, da se spozna in nauči uporabljati program za osnovne potrebe. Pri kompleksnejših modelih pa je Arena nekoliko zahtevnejša za razumevanje. Ko se naučimo uporabljati program za postavljanje kompleksnejših struktur, v Areni postavimo tak model hitreje. V literaturi se pojavlja podatek, da je za izgradnjo modela v obeh programih potreben približno enak čas (50), seveda pa je to odvisno od posameznikovih izkušenj s posameznim programom in njegovih sposobnosti.

Pri markovski kohortni simulaciji dobimo kot rezultat eksaktno rešitev, zato je čas izvedbe matematičnih operacij v programu TreeAge zelo kratek, praktično nič. Izvedba mikrosimulacije, kot alternative kohortni simulaciji zahteva nekoliko več časa. TreeAge je v našem primeru za 10.000 posameznikov potreboval nekaj minut. Posebej privlačna je simulacija v programu Arena, kjer lahko tudi vizualno spremljamo potek simulacije. Z vizualno predstavitvijo si lažje predstavljamo realne situacije, odzive na razne dogodke, opazimo lahko določene pomanjkljivosti in jih odpravimo. Hitrost simulacije lahko, ravno zaradi vizualne predstavitve, prilagajamo in tako vplivamo na celokupen čas izvedbe simulacije. Mi smo za simulacijo 10.000 oseb, pri največji nastavljeni hitrosti, potrebovali približno pol ure. V literaturi se pojavlja podatek, da je čas izvedbe simulacije v programih Arena in TreeAge primerljiv (50).

Po končani simulaciji nam program pokaže rezultate simulacije. Arena nam pokaže rezultate v novem oknu. Te rezultate je mogoče izvoziti v ostale programe. Običajno je struktura podajanja rezultatov povprečna vrednost, min in max vrednost. Taka predstavitev pa ni zadovoljila naših potreb. Mi smo npr. za določitev povprečnega indeksa QALY potrebovali povprečje kumulativnih vrednosti posameznika, algoritem v programu pa računa povprečje povprečja, kar pomeni drugačen rezultat. Pravilne rezultate smo nato računali posebej v drugih orodjih. Rezultati v TreeAge so predstavljeni na mnogo bolj



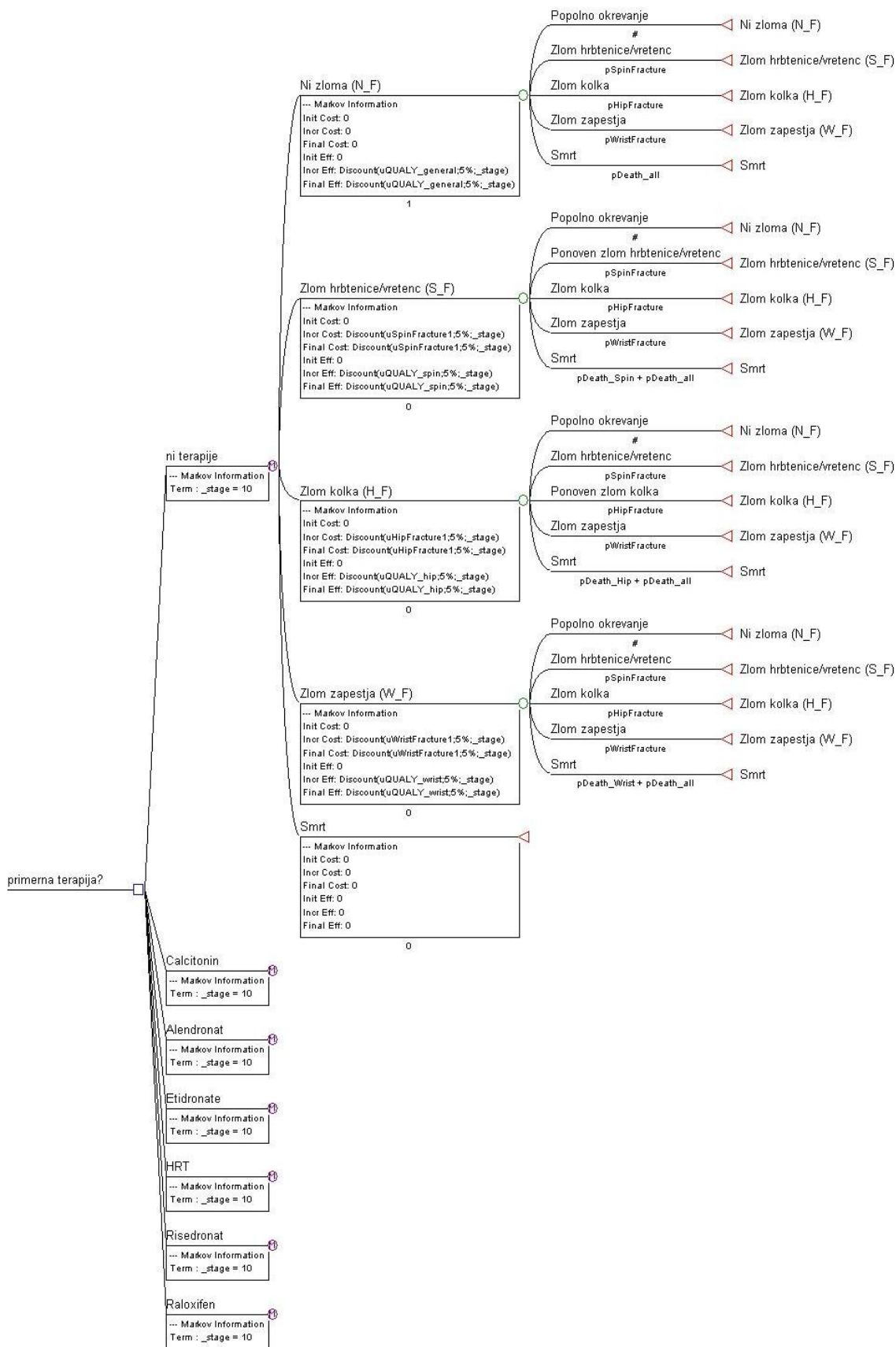
uporaben način in so podobno kot v Areni združljivi z ostalimi programi za statistično obdelavo. Običajno dodatna analiza rezultatov TreeAge programa ni potrebna.

V programu TreeAge lahko na enostaven način izvedemo občutljivostno analizo na katerokoli spremenljivko. V programu Arena je zaradi spreminjajočih se spremenljivk in medsebojnih vplivov občutljivostno analizo nekoliko težje izvesti.

#### **4.5.4 MODEL OSTEOPOROZE V PROGRAMU *TreeAge***

Struktura modela je postavljena na osnovi najpogostejših kliničnih stanj pri osteoporozi. Definirali smo 5 različnih markovskih stanj: ni zloma (N\_F), zlom kolka (H\_F), zlom vretenc (S\_F), zlom zapestja (W\_F) in smrt. Za časovno trajanje enega cikla smo določili eno leto. Vse bolnice so začele simulacijo v nesimptomatičnem stanju bolezni torej v N\_F. V prvem ciklu so imele bolnice možnost ostati v tem stanju (N\_F) ali pa preiti v katerokoli drugo stanje, tudi v absorptivno stanje – smrt. Po končanem prvem ciklu so se bolnice porazdelile po ciklih glede na verjetnosti prehodov, ki so predstavljene v preglednici VI. Bolnice, ki so prešle v stanje zloma (S\_F, W\_F, H\_F) so tam preživele cel cikel, torej celo leto in so ga lahko zapustile šele po končanem ciklu, če so ga zapustile pa je odvisno od verjetnosti prehodov (preglednica VI). Verjetnosti prehodov v stanja zlomov so vesčas simulacije ostala nespremenjena, verjetnost za smrt pa se je spreminjala glede na to v katerem ciklu se je bolnica nahajala. V vsakem stanju smo bolnicam, ki so preživele cikel v določenem stanju pripisali QALY, LGY in stroške. Upoštevali smo 5% diskontno stopnjo in korekcijo na polovici cikla. Časovno obdobje simulacije smo omejili na 10 ciklov, kar pomeni, da smo bolnice spremljali 10 let.

Na naslednji sliki (slika 20) je predstavljen markovski model v programu TreeAge, ki smo ga uporabili mi. Struktura zdravljenja je predstavljena samo enkrat (pri Ni zloma), čeprav je enaka struktura bila uporabljena pri vseh alternativnih terapijah zdravljenja.

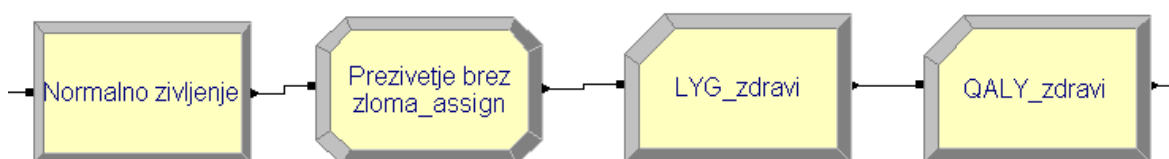


Slika 20: Prikaz uporabljenega markovskega modela

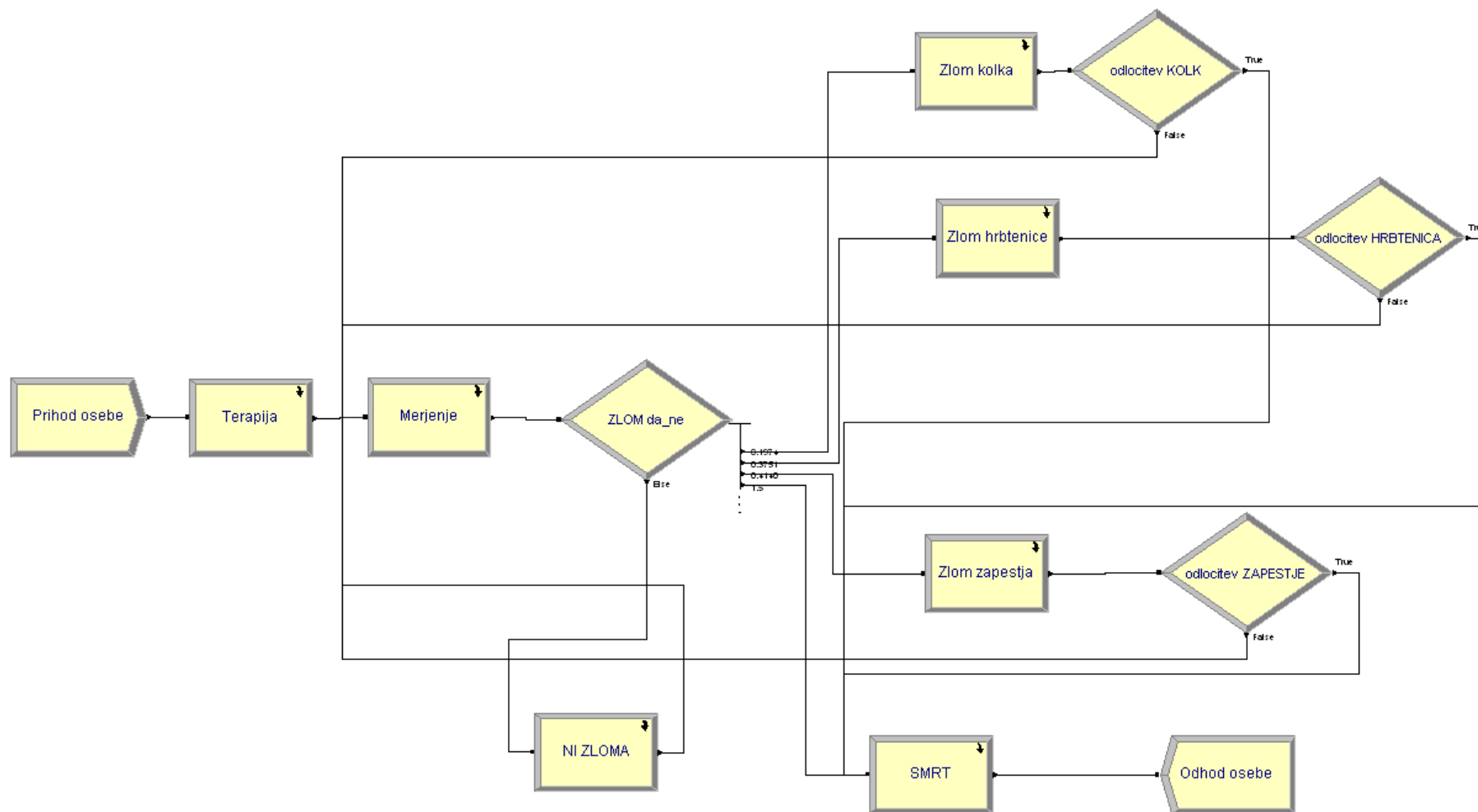
#### 4.5.5 MODEL OSTEOPOROZE V PROGRAMU Arena

V programu Arena smo postavili model zdravljenja osteoporoze postmenopavzalnih žensk v letih 65-74 let. S tem modelom smo se skušali najbolj približati modelu postavljenemu v TreeAge, z namenom izvedbe čimbolj podobne analize. S tem smo dosegli primerljivost rezultatov in struktur.

Osnova modela so bili pomembni dogodki – zlomi v življenju bolnice z osteoporozo in s tem povezano zdravljenje. S »Create« modulom smo ustvarili generator prihodov v model. Nastavili smo, da lahko naslednja oseba vstopi v model le, ko ga predhodna zapusti, torej v modelu ni več oseb hkrati. S tem smo se izognili morebitnim čakalnim vrstam v modelu. Za izhod iz sistema smo definirali le eno pot in to je bila smrt. Vsaki osebi smo ob prihodu v sistem pripisali določene attribute (QALY, LYG...). Z »Decide« modulom smo definirali alternativne poti posameznice po modelu, ki so temeljile na letnih verjetnostih za posamezen zlom. Ta odločitev je torej popolnoma neodvisna od posameznikovih atributov. Verjetnosti se niso spreminjale s časom. Iz sheme (slika 22) modela je razvidno, da smo podobno kot pri markovskem modelu tudi tukaj definirali 3 vrste zlomov in stanje brez zloma. Glede na to, da je odločitev temeljila na letnih verjetnostih za zlom in z namenom ustvariti čimbolj primerljiva modela smo definirali, da se oseba zadrži v vsakem stanju enako časa (1 leto). Vsa stanja so definirana kot submodel (slika 21), v katerem so moduli s katerimi smo pri prehodu skozi »Process« modul osebi spremenili attribute, QALY in LYG. Te attribute smo z »Record« modulom beležili in jih kasneje statistično obdelali. Iz vsakega stanja je pot vodila na začetni »Decision« modul ali pa v smrt. Simulacijo smo izvedli za obdobje 10 let. Zaradi omejitev študentske verzije programa Arena, smo morali za vsako strategijo zdravljenja ločeno uporabiti opisan model z prilagojenimi verjetnostmi glede na terapijo ter šele nato primerjati stroške in učinke. V razširjeni verziji bi lahko uporabili modul »Separate«, ki nam omogoča kloniranje posameznikov. Tako jim poenotimo začetne lastnosti in neposredno opazujemo vplive zdravil. Upoštevali smo 5 % diskontno stopnjo za stroške in izide.



Slika 21: Slika Submodela nesimptomatičnega stanja



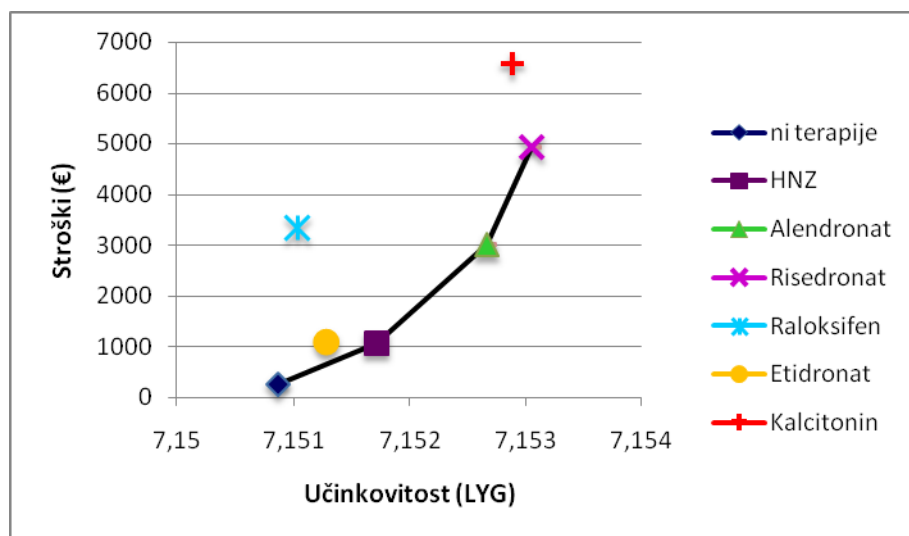
Slika 22: Prikaz uporabljenega modela za simulacijo diskretnih dogodkov

## 4.6 REZULTATI FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE

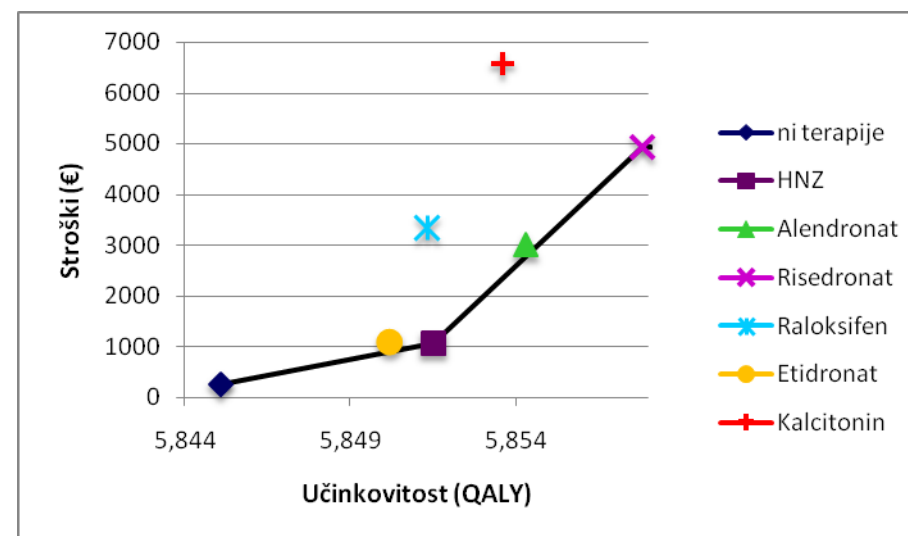
V naslednjih preglednicah so prikazani rezultati farmakoekonomske analize. Najprej so prikazani rezultati markovske kohortne simulacije (TreeAge) – preglednica X, nato mikrosimulacije (TreeAge) – preglednica XI in na koncu simulacije diskretnih dogodkov (Arena) – preglednica XII. V preglednicah so svetlo obarvane dominantne strategije, temno pa strategije, ki so dominirane. Katere so, je lepo razvidno iz priloženih grafov (slike 23-28). Izjema je alendronat, ki se včasih pojavlja pri dominiranih strategijah včasih pa ne. Ostalim strategijam smo izračunali ICER vrednost. ICER vrednost je računana glede na prejšnjo nedominirano najbolj učinkovito terapijo (npr. preglednica XII – ICER za strategijo zdravljenja z risedronatom je izračunana napram hormonski nadomestni terapiji). ICER vrednost za terapijo z alendronatom je vedno izračunana napram HNT.

Preglednica X: Rezultati markovske kohortne simulacije

Strategy	Cost (€)	Incr Cost (€)	Eff (LYG)	Incr Eff (LYG)	C/E (€/LYG)	ICER (€/LYG)	Eff (QALY)	Incr Eff (QALY)	C/E (€/QALY)	ICER (€/QALY)
ni terapije	249,4		7,15086		35		5,8451		43	
HNZ	1079,9	830,5	7,15171	0,00085	151	978354	5,8515	0,0063	185	131251
Alendronat	3013,6	1933,7	7,15266	0,00095	421	2036265	5,8543	0,0028	515	690607
Risedronat	4943,5	1929,8	7,15305	0,00039	691	4941700	5,8578	0,0064	844	605611
Etidronat	1085,6		7,15128		152		5,8502		186	
Raloksifen	3335		7,15103		466		5,8513		570	
Kalcitonin	6564,7		7,15289		918		5,8536		1121	



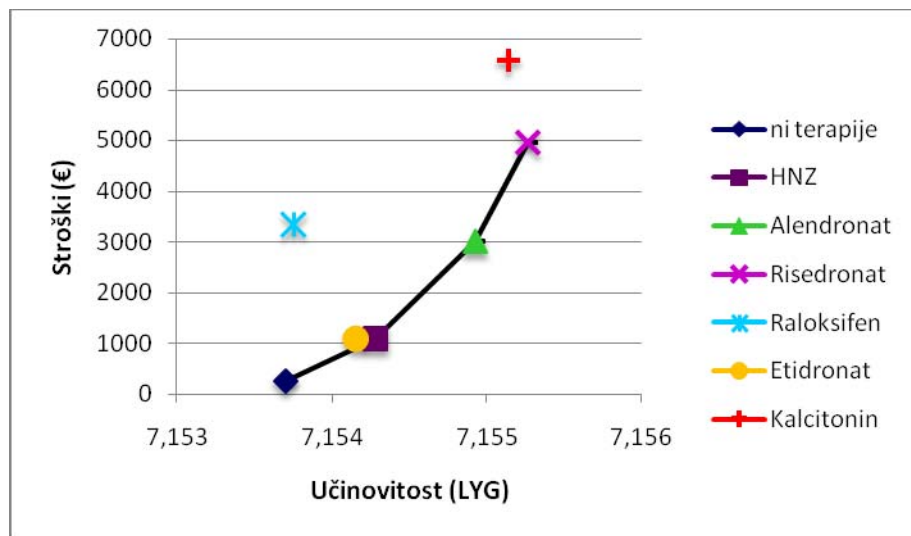
Slika 23: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti markovske kohortne simulacije



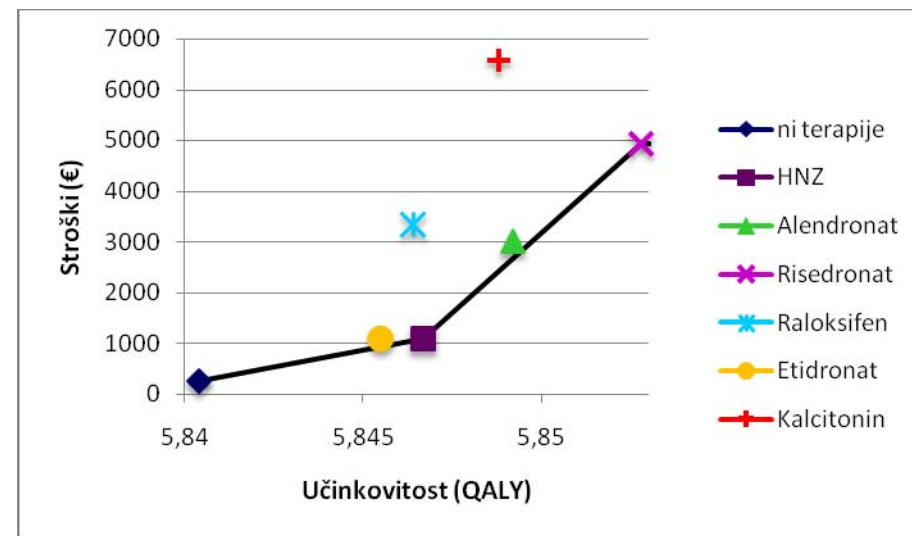
Slika 24: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne uporabnosti markovske kohortne simulacije

Preglednica XI: Rezultati mikrosimulacije

Strategy	Cost (€)	Incr Cost (€)	Eff (LYG)	Incr Eff (LYG)	C/E (€/LYG)	ICER (€/LYG)	Eff (QALY)	Incr Eff (QALY)	C/E (€/QALY)	ICER (€/QALY)
ni terapije	248,7		7,1537		35		5,8404		43	
HNZ	1081,9	833,2	7,15428	0,00058	151	1432275	5,8467	0,0063	185	131367
Alendronat	3016,7	1934,8	7,15492	0,00064	422	3040961	5,8492	0,0025	515	772920
Risedronat	4947,2	1930,5	7,15526	0,00034	691	5595785	5,8528	0,0061	844	630974
Etidronat	1086,3		7,15415		152		5,8455		186	
Raloksifen	3338,4		7,15375		467		5,8464		570	
Kalcitonin	6568,6		7,15514		918		5,8488		1122	



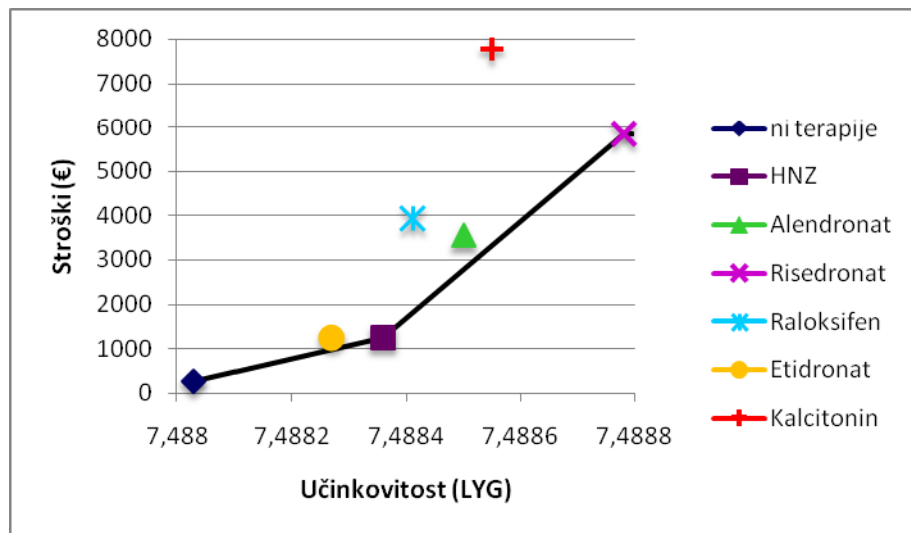
Slika 25: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti mikrosimulacije



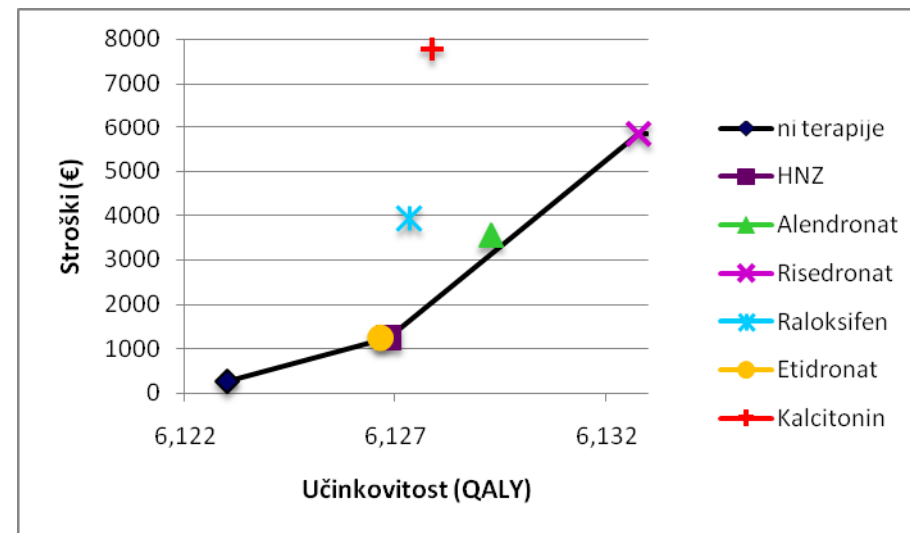
Slika 26: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne uporabnosti mikrosimulacije

Preglednica XII: Rezultati simulacije diskretnih dogodkov

Strategy	Cost (€)	Incr Cost (€)	Eff (LYG)	Incr Eff (LYG)	C/E (€/LYG)	ICER (€/LYG)	Eff (QALY)	Incr Eff (QALY)	C/E (€/QALY)	ICER (€/QALY)
ni terapije	255,4		7,48803		34		6,12299		42	
HNZ	1257,55	1002,15	7,48836	0,00033	168	3036818	6,12684	0,00385	205	260299
Alendronat	3557,34	2299,79	7,4885	0,00014	475	16427071	6,12926	0,00242	580	950326
Risedronat	5851,75	4594,2	7,48878	0,00042	781	10938571	6,13277	0,00593	954	774739
Etidronat	1258,47		7,48827		168		6,12666		205	
Raloksifen	3931,42		7,48841		525		6,12731		642	
Kalcitonin	7772,64		7,48855		1038		6,12787		1268	



Slika 27: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne učinkovitosti simulacije diskretnih dogodkov

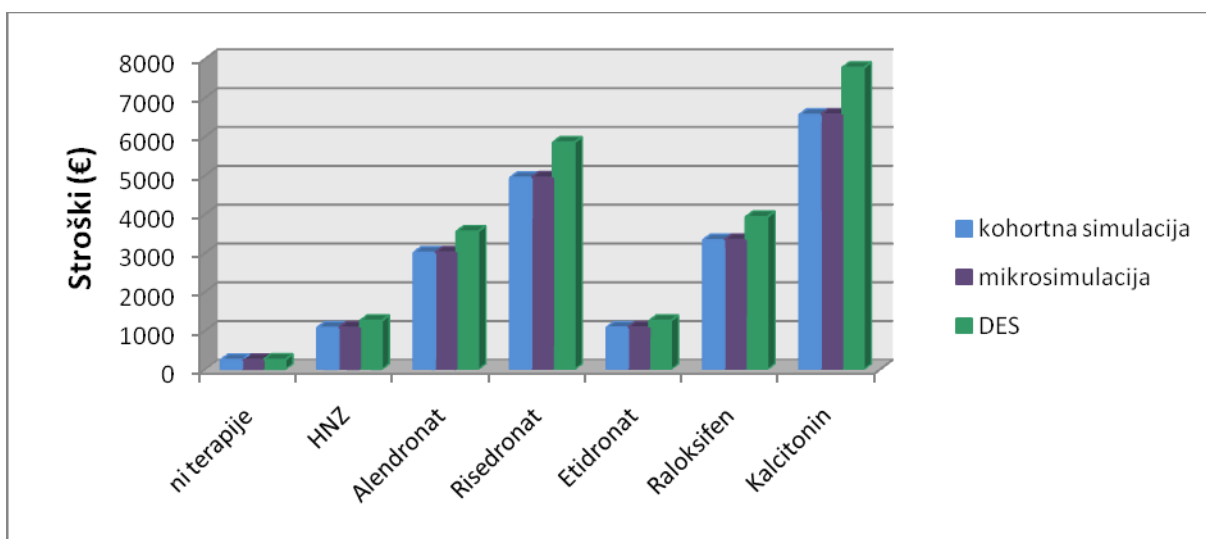


Slika 28: Grafična predstavitev rezultatov stroškovne uporabnosti simulacije diskretnih dogodkov

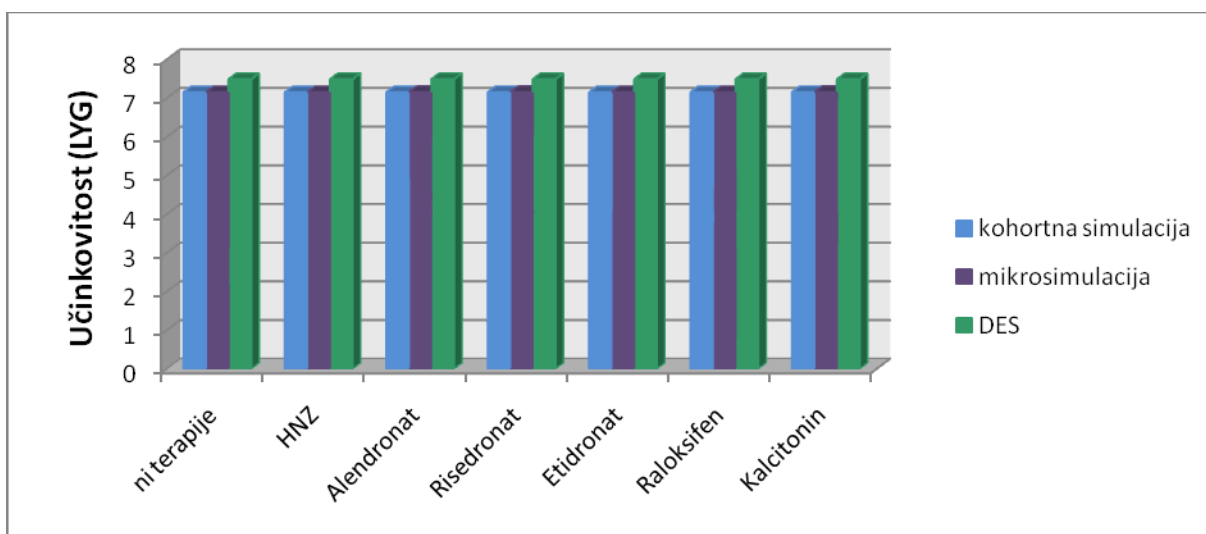


## 4.7 PRIMERJAVA REZULTATOV FARMAKOEKONOMSKE ANALIZE

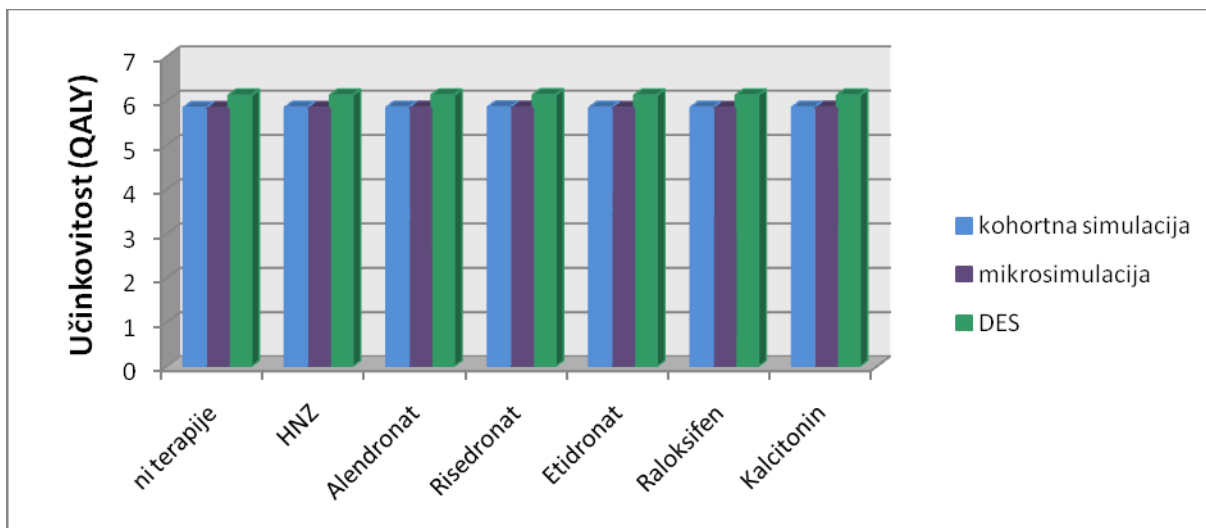
Na sledečih grafih je predstavljena razlika v rezultatih med različnimi izvedbami simulacije. Iz grafov je razvidno, da so rezultati vseh treh opazovanih parametrov pri DES višji kot pri ostalih dveh izvedbah. Pri stroških (slika 29) za povprečno 15 %, pri izidih (LYG: slika 30, QALY: slika 31) pa za približno 5 %. Rezultati med markovsko kohortno simulacijo in mikrosimulacijo so zelo podobni, saj razlika ne presega na nobenem opazovanem parametru 1 %.



Slika 29: Primerjava stroškov različnih izvedb analize



Slika 30: Primerjava učinkovitosti (LYG) različnih izvedb analize



Slika 31: Primerjava učinkovitosti (QALY) različnih izvedb analize

## 4.8 OMEJITVE IN PREDNOSTI POSAMEZNIH PRISTOPOV

Preglednica XIII prikazuje glavne razlike med posameznimi izvedbami simulacije modelov.

Preglednica XIII: Primerjava Markovske kohortne simulacije, mikrosimulacije in DES

	MARKOVSKA KOHORTNA SIMULACIJA	MIKROSIMULACIJA	SIMULACIJA DISKRETNIH DOGODKOV
VKLJUČEVANJE SPOMINA	Markovska predpostavka – naslednji dogodek je odvisen samo od trenutnega stanja	Omejena markovska predpostavka	Posamezniku pripisani atributi, ki lahko vključujejo njegovo zgodovino
PREHODI MED STANJI	Prehodi med stanji so mogoči le med cikli	Prehodi med stanji so mogoči le med cikli	Prehodi med stanji mogoči v kateremkoli trenutku
ČASOVNO TRAJANJE	Bolnik preživi cel cikel v določenem stanju	Bolnik preživi cel cikel v določenem stanju	Bolnik preživi v določenem stanju definiran čas
VERJETNOSTI PREHODOV	Verjetnost prehodov vezana na dolžino markovskega cikla	Verjetnost prehodov vezana na dolžino markovskega cikla	Verjetnost prehodov vezana na attribute ali variable
POPULACIJA	Homogena populacija	Delno heterogena populacija	Heterogena populacija
INTERAKCIJE	Ni interakcij med bolniki	Ni interakcij med bolniki	Interakcije med bolniki
NEGOTOVOST	Prvi red negotovosti	Drugi red negotovosti	Drugi red negotovosti
OPREDELITEV SISTEMA	Statičen sistem (razvoj časa nepomemben)	Statičen sistem (razvoj časa nepomemben)	Dinamičen sistem (razvoj časa pomemben)
STRUKTURA	Relativno enostavna struktura v kateri je mogoče opaziti napake – lažje preverljiv model	Relativno enostavna struktura v kateri je mogoče opaziti napake – lažje preverljiv model	Bolj kompleksna struktura – težko identificirati napake – potrebna je dobra utemeljenost vseh korakov

## 5 RAZPRAVA

### 5.1 PRISTOPI MODELIRANJA IN IZVEDBE SIMULACIJE

V farmakoekonomiki se srečujemo z različnimi pristopi modeliranja realnih sistemov v zdravstvu. Kateri pristop bomo izbrali je seveda odločitev vsakega posameznika in ciljev, ki jih s farmakoekonomsko analizo skuša doseči. Menimo, da je ključen kriterij za ustrezno izbiro fleksibilnost in kompleksnost modela. S fleksibilnostjo mislimo na zmožnost vključitve različnih vhodnih podatkov, kako se model odziva na raznovrstne podatke in kakšne so možnosti povezav različnih parametrov. Vse naštetu pa vpliva na kompleksnost modela, ki vključuje tudi enostavnost izvedbe morebitnih sprememb v modelu. Idealen model bi torej bil zelo fleksibilen in čimbolj preprost. Mi smo postavili dva modela. Pri postavljanju modela pa se lahko opazijo razlike predvsem v variabilnosti, heterogenosti, interakcijah pacientov, spominu in vključitvijo časovne komponente simulacije. Različne stopnje fleksibilnosti oz. kompleksnosti med posameznimi izvedbami analize lahko primerjamo na sliki 32.

Največja prednost, ki smo jo pridobili pri uporabi DES je pravzaprav ta, da lahko v model vključimo tudi bolnikove izkušnje, predvsem ozdravljene bolezni. To lahko v markovkem modelu zaradi markovske predpostavke upoštevamo le do določene mere. Pravzaprav je edina rešitev za vključitev t.i. spomina v markovski model ta, da definiramo veliko novih različnih markovskih stanj. Razlika med temi stanji bi bila le v karakteristikah skupine, ki bi se nahajala v takem stanju (npr. v našem modelu bi morali definirati nova stanja »brez zloma«, ki bi vključevala, če je bolnik že imel kakšen zlom zaradi osteoporoze in za vsak nadaljnji zlom bi morali definirati novo stanje). Uvedba novih stanj pa vodi v ogromen model, kar ob morebitnih dodatnih razširitvah markovskega modela, ki so opisane v nadaljevanju, privede do nepregledne strukture, v kateri se tudi postavljalca modela lahko hitro izgubi in naredi kritične napake. Na sliki 32 (spomin) je prikazana stopnja, ki jo posamezen pristop omogoča za vključitev te komponente.

Naslednja velika prednost DES je svojevrstna vključitev časovne komponente. Z vključitvijo realnega časa se izognemo omejitvi markovskega pristopa, pri katerem je

možen le en prehod med stanji v enem ciklu. Morebiti še večjo težo pri praktičnem delu pa ima dejstvo, da pri DES zaradi vključene simulacijske ure lahko na enostaven način definiramo časovno trajanje določenega stanja. V markovskem modelu bi za podobno rešitev morali definirati več enakih stanj, po katerih bi bolnik napredoval z vsakim ciklom. Čas zadrževanja posameznika v določenem stanju pa bi bil le večkratnik časovne dolžine cikla. To komponento lahko na sliki 32 vidimo pod nazivom zaporedje dogodkov.

Pomanjkljivost markovkega kohortnega modela je tudi izvedba analize, saj je osnovni subjekt kohorta. Problem kohortne obravnave je, da ni heterogenosti posameznika, njegove variabilnosti in interakcij med bolniki. S tega stališča ima individualna simulacija ključno prednost pred kohortno. Markovski pristop sicer omogoča izvedbo mikrosimulacije, kot alternativo kohortni simulaciji, a ima mikrosimulacija markovskega modela v primerjavi z DES tudi na tem področju nekaj pomanjkljivosti. Največja je vsekakor nezmožnost interakcij med bolniki v markovskem modelu. Interakcije med bolniki lahko razumemo kot odvisnost določenega bolnika od tega, kar se je ali bo zgodilo drugemu ali drugim.

Primer: Za diagnozo osteoporoze se med drugim uporablja računalniška tomografija (CT). Aparat je pogosto zaseden in se je za preiskavo potrebno naročiti za nekaj tednov vnaprej. To ustvarja interakcije med ljudmi, saj morajo nekateri čakati, da bodo drugi preiskani in bodo šele nato prišli na vrsto za preiskavo, posledično pa tudi kasneje na terapijo.

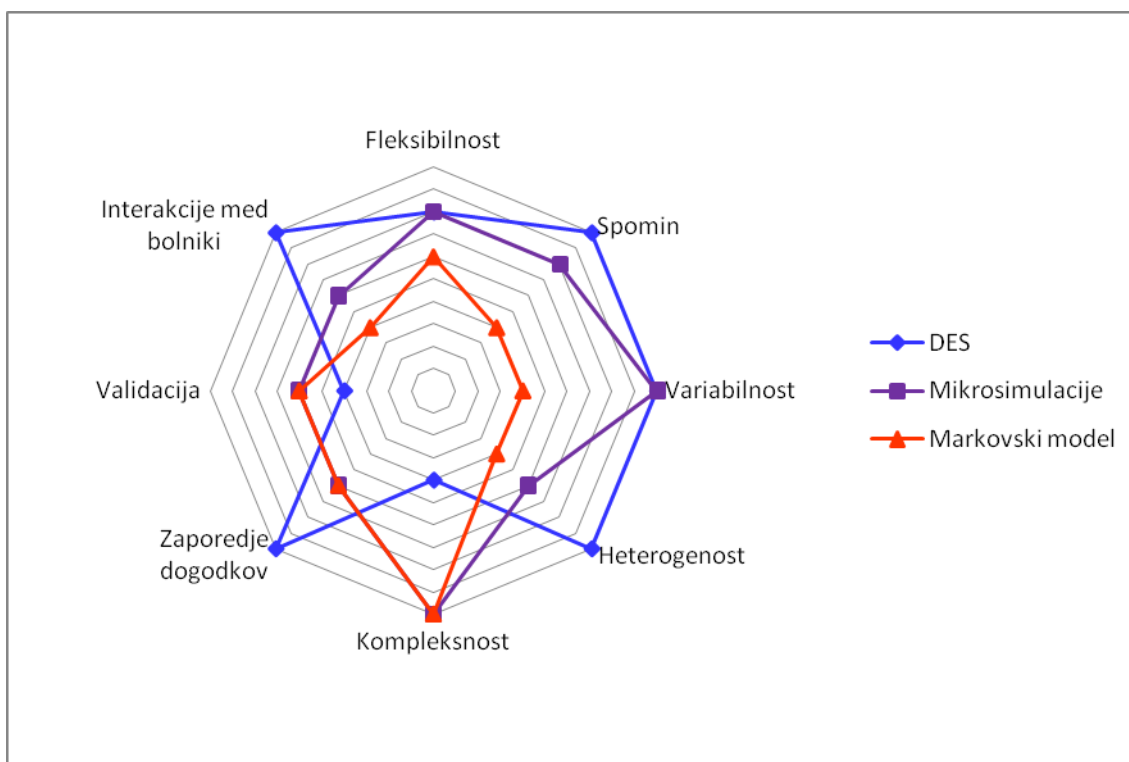
DES je praktično ustvarjen za takšne primere, saj so že v osnovi vključeni viri z omejenimi kapacitetami pri katerih se ustvarja vrsta. Alternativnega pristopa za interakcije med bolniki v markovskem modelu praktično ni, kar tudi lahko vidimo na sliki 32.

Naslednja je heterogenost posameznika, ki vstopa v model. V DES opisujemo posameznika z pripisovanjem določenih atributov in tako ustvarjamo edinstvene posameznike. Heterogenost je tako v največji možni meri vnesena v model. Pri markovskem modelu bi morali za heterogenost že pred začetkom simulacije definirati podskupine ljudi, ki bi se med seboj razlikovale po določeni lastnosti. Vsekakor pa tako obsežne heterogenosti, kot jo dobimo pri DES ne moremo doseči, kar je tudi razvidno iz razlike med DES in markovskim modelom na sliki 32.

Variabilnost lahko v modele vključimo le do določene mere. V markovsko kohortno simulacijo lahko vključimo le negotovost parametrov. Pri mikrosimulaciji in DES pa se variabilnost poveča še za eno stopnjo, saj poleg negotovosti parametrov vključimo še naključnost prehodov posameznika v določena stanja. Variabilnost je predvsem pomembna s stališča določanje območja gibanja parametra, določitvijo standardne napake in za kritično napovedovanje najbolj verjetne poti posameznika.

Konceptualno smo se lotili še nekaterih drugih izzivov, kot je npr. obravnavanje neželenih učinkov ali izstop posameznika iz simulacije (odločitev posameznika o prekinitvi terapije). Teh informacij dejansko nismo poizkušali vnesti v naše modele, ampak smo samo miselno poiskali rešitve, ki se ponujajo. Zdi se, da bi te dodatne informacije enostavneje vključili v model DES, kot pa v markovski model.

Primerjava ključnih lastnosti posameznega pristopa izvajanja farmakoeekonomske analize je predstavljena na sliki 30. Posamezne vrednosti so individualno ocenjene ob pomoči literature (51).



**Slika 32:** Radarski graf primerjave Markovske kohortne simulacije, mikrosimulacije in DES

## 5.2 UPORABNOST PRISTOPOV

Danes v farmakoekonomskih raziskavah prevladuje markovski pristop k modeliranju in izvedbi analize. Postavitev markovkega modela je relativno enostavna, prav tako lahko hitro preverimo pravilnost postavitve in kakovost uporabljenih podatkov. To se je izkazalo za veliko prednost, ki je mnogo pripomogla k tako razširjeni uporabi tega pristopa. Dodatno veljavnost ji daje tudi dejstvo, da je ta pristop že preizkušen, da se pri analizah uporabljajo priznani računalniški programi, ki so bili razviti prav v te namene, da je ta pristop splošno sprejet v farmakoekonomiki in je rezultate tako izvedene analize lažje predstaviti in zagovarjati. Farmakoekonomski raziskovalci pa so v določenih primerih imeli težave ustrezno postaviti markovski model. Spoznali so omejitve tega pristopa, te pa so reševali na svojevrsten iznajdljiv način. Z množično uporabo se je izkazalo, da ima ta pristop kar nekaj pomanjkljivosti, ki bi lahko bistveno vplivale na rezultate analize. Težnja po izboljšanjem modelu je privedla do pojava DES v farmakoekonomiki pred približno desetimi leti. Zadnjih nekaj let je DES vse pogostejše orodje za izvedbo analize. Konzervativni analitiki izpostavljajo predvsem slabe lastnosti tega pristopa. Največja med njimi je zagotovo t.i. black box. S tem skušajo povedati, da povprečni uporabnik ne razume algoritmov, ki jih vsebuje določen program oz. ne ve, na kakšen način računalnik izvaja analizo. Zaradi tega nepoznavanja, pa se ne zaveda napak, ki se morebiti pojavljajo, prav tako ne ve za predpostavke, ki jih program dela, in s tega stališča ne obvladuje sistema. Zato ni primerno, da razlaga rezultate tako izvedene analize in sodi o točnosti rezultatov. Težave nastanejo tudi, ker iz same struktura modela ni mogoče razločno razbrati zdravstvenih stanj, povezav med njimi in uporabljenih podatkov. Tak model je izredno težko primerno predstaviti in prepričati poslušalca v pravilnost izdelave modela. Pravzaprav je nezaupanje v ta pristop največja hiba DES. Ko bo DES pridobil na veljavi, bo najverjetneje izpodrinil markovske modele iz farmakoekonomskih analiz, saj ima veliko prednosti, ki so bile že opisane. Markovski modeli pa se bodo verjetno pojavljali le še izjemoma, pri tistih situacijah, za katere je markovski model praktično idealna izbira. Možno je, da se bodo pri množični uporabi DES v zdravstvenih analizah pokazale določene omejitve in se bo v prihodnosti pojavil drugačen pristop, ki bo boljši in bo situacije iz resničnosti prikazoval bolj realno.

### 5.3 RAČUNALNIŠKI PROGRAMI

Bistveni razlik pri eksperimentalnem delu v računalniških programih nismo opazili. Še največ težav smo imeli pri vključevanju diskontne stopnje. TreeAge, ki je zasnovan za farmakoekonomske analize, že ima vključen enostaven ukaz za upoštevanje diskontne stopnje, v Areni pa smo morali diskontno stopnjo vnesti v obliki matematične formule ob upoštevanju dejanskega časa simulacijske ure. Problematična zna biti tudi validacija modela za DES, saj je zaradi načina izvajanja analize to lahko dolgotrajen proces.

## 5.4 REZULTATI

Rezultati naših CEA in CUA analiz z različnimi pristopi so relativno zelo različni, kar nismo pričakovali, saj smo se potrudili, da smo izvedli karseda podobne analize. Iz slik 29-31 lahko opazimo, da so vsi merjeni parametri (stroški, LYG, QALY) pridobljeni po metodi simulacije diskretnih dogodkov v povprečju za 15% pri stroških in 5% pri učinkovitosti (LYG, QALY) višji kot pri ostalih dveh simulacijah. Razlika v rezultatih mikrosimulacije in kohortne simulacije je zanemarljivo majhna, in sicer manj kot 1%. Opazimo tudi, da so rezultati LYG pri markovski kohortni simulaciji napram mikrosimulaciji višji, rezultati QALY pa nižji. Razloge za takšne rezultate lahko iščemo v sami izvedbi simulacije. Mikrosimulacija je individualna simulacija in pri analiziranju modela uporablja generator naključnih prehodov znotraj območja definiranih verjetnosti prehodov. Razliko v rezultatih analize izvedene v Areni in rezultatov analize v TreeAge-u (kohortna simulacija in mikrosimulacija) gre pripisati različnemu računalniškemu okolju. Predvsem se razlikujeta v času zapisovanja parametrov, ki so ključni za končen izračun izidov. Višje vrednosti vseh opazovanih parametrov po metodi DES opazimo tudi v objavljeni literaturi (52).

Kljub relativno veliki varianci rezultatov, pa so generalno gledano rezultati primerljivi, kar je razvidno tudi iz CE grafov (slike 23-28). Pri vseh simulacijah je bila strategija brez zdravljenja najmanj učinkovita in najbolj poceni. Rezultati so tudi pokazali, da sta strategiji zdravljenja z raloksifenom in z kalcitoninom stroškovno neučinkoviti, ne glede na uporabljeno metodo izvedbe analize. Za stroškovno neučinkovite strategije zdravljenja sta se izkazali tudi strategiji z etidronatom in alendronatom. Omenjeni strategiji sta v t.i. razširjeni dominanci. To pomeni, da sicer izkazujeta višje stroške in večjo učinkovitost napram prejšnji strategiji zdravljenja, a je njun ICER večji kot ICER naslednje učinkovitejše terapije. S tega stališča sta terapiji relativno stroškovno manj učinkoviti. Pomembni pa morebiti postaneta ob absolutno omejenem proračunu plačnika. Za stroškovno učinkoviti strategiji sta se izkazali HNZ in zdravljenje z risedronatom. HNZ se je izkazalo za optimalno, saj izkazuje najnižje stroške na pridobljeno učinkovitost. ICER v povprečju za HNZ znaša 174.306 €/QALY kar pa je še vedno mnogo več, kot je postavljena meja Ministrstva za zdravje (30.000-45.000 €/QALY). A to ne pomeni, da



terapije niso primerne za uporabo v slovenskem prostoru, saj v farmakoeconomski analizi ni upoštevan etični vidik in preference družbe, prav tako pa nismo upoštevali vseh neželenih učinkov povezanih z zdravili. Upoštevati moramo tudi dejstvo, da je naša analiza temeljila na rezultatih kliničnih preskušanj z le enim zdravilom, v praksi pa se za zdravljenje osteoporoze uporablja tudi podporna terapija z vitaminom D in kalcijem. Podporna terapija je običajno le priporočljiva in je njena »usoda« v rokah posameznika. Z raziskovalnega stališča bi bilo zanimivo preučiti vpliv podporne terapije na učinkovitost posameznih zdravil in te podatke vključiti v farmakoeconomsko analizo. V tako izvedeni analizi bi morali biti še posebej pozorni na plačnika posameznih stroškov, zato bi bil izredno pomemben vidik izvajanja študije.

## 5.5 ZAKLJUČEK

Finančna situacija v večini zdravstvenih sistemov v razvitem svetu nakazuje na nujnost uvedbe farmakoekonomike. Farmakoekonomika pa skrbi tudi za izboljšanje trenutnih metod in razvoj novih, ki bi optimizirali porabo družbenih finančnih sredstev. Na drugi strani pa se pomembnosti farmakoekonomike zaveda tudi farmacevtska industrija in v njej vidi svojo priložnost za povečanje dobička z že obstoječimi terapijami in prihodom novih. Iz naštetih razlogov se v zadnjem času vse več uporablja inovativen pristop - simulacija diskretnih dogodkov. Preučevanje različnih pristopov v farmakoekonomiki pa se v poplavi raznih analiz zdi nepomembno, zato je bilo izvedenih le malo raziskav, ki bi že primerjale pristope, izpostavljale njihove prednosti in slabosti, kritično ocenjevale uporabnost in na tak način vplivale na razširjenost in izboljšanje posameznega pristopa. Rezultati naše raziskave kažejo, da ima simulacija diskretnih dogodkov veliko možnih prednosti v primerjavi z markovskim modelom in da bi jo bilo smiselno uporabiti v marsikateri farmakoekonomski analizi. Seveda pa za primerno farmakoekonomsko analizo, ki bi bila uporabna in na podlagi katere bi lahko sprejemali odločitve, ni pomemben samo pravilen izbor pristopa, ampak še posebej pravilnost postavitve modela, vključujoč vse predpostavke, in kvalitetni podatki, ki jih uporabimo v analizi. Kot je bilo že omenjeno, pa široko uporabo simulacije diskretnih dogodkov omejuje njena struktura. To pomanjkljivost bi utegnili izkoristiti industrija, ki bi lahko v manj pregleden model kot je markovski, skrila nepravilnosti oz. prilagoditve, ki bi preferirale njihovo terapijo. Menimo, da so farmakoekonomske analize neizbežen del prihodnosti. Odgovornost za pravilnost izvedbe pa bi v izobilju novih tehnologij morali prevzeti izvajalci analiz, tako kot je to v primeru zdravil storila farmacevtska industrija, ki zagotavlja učinkovita, varna in kakovostna zdravila. Vsi pa se moramo zavedati svoje družbene odgovornosti in ne smemo dovoliti, da se odločamo samo na podlagi finančnega vidika.

## 6 SKLEPI

- Simulacija diskretnih dogodkov ima perspektivo v farmakoekonomskih raziskavah, saj ima določene prednosti pred markovskim modelom, predvsem na področju vključevanja bolnikih izkušenj in interakcij med bolniki.
- Simulacija diskretnih dogodkov je vizualno bolj privlačna, mogoče tudi na informativni osnovi lažje razumljiva, saj je bližje kliničnim potem bolnikov, vendar je iz njene strukture težje razbrati morebitne nepravilnosti.
- Pri relativno enostavnih primerih, kjer dinamika procesov ne igra pomembne vloge, je primerno uporabiti katerikoli pristop.
- Uporabljeni računalniški programi sta si glede načina dela zelo podobna.
- Rezultati naših analiz so se med posameznimi pristopi sicer razlikovali, vendar je vedno imela najnižji ICER hormonska nadomestna terapija.

## 7 LITERATURA

1. Malek MO: Current Principles and Application of Pharmacoeconomics; Pharmacoeconomics 1996; 9 (S1);1-8
2. Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B: Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge?; Value Health 2004 Sep-Oct;7(5): 518-28
3. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart gl: Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes, 3rd Ed.; Oxford: Oxford University press; 2005
4. Pravilnik o razvrščanju zdravil in živil za posebne zdravstvene namene na listo, 2008, Uradni list RS, št. 126/2008
5. Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, Vray M: Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life; Health Econ; 1997 May-Jun;6(3):217-27
6. Grabnar I, Belič A, Mrhar A, Karba R: Vloga modeliranja in simulacije pri načrtovanju zdravil; Farmaceutvski vestnik 1996; 47: 329-344
7. Park S, Leemis L: Discrete-Event Simulation: A First Course; Pridobljeno 8.10.2009: [www.cs.wm.edu/~esmirni/Teaching/cs526/](http://www.cs.wm.edu/~esmirni/Teaching/cs526/)
8. Eddy DM: Accuracy versus transparency in pharmacoeconomic modelling: finding the right balance; Pharmacoeconomics 2006; 24 (9): 837-844
9. Hammerschmidt T, Goertz A, Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P, Banz K: Validation of health economic models: the example of EVITA; Value Health 2003; Sep-Oct;6(5):551-9
10. Zethraeus N, et al.: Models for assessing the cost-effectiveness of the treatment and prevention of osteoporosis. Osteoporos Int. 2002 Nov;13(11):841-57
11. Kocijančič A. et al.: Interna medicina, Littera picta, Ljubljana 2005 p. 916 – 925
12. Kumar PJ, Clark ML: Clinical Medicine, 6th edition, Elsevier Saunders, Edinburgh 2005 p. 593 – 598
13. Herma S et al.: Ortopedija, 2. izdaja, Ljubljana, samozaložba, 2006
14. Kazakia JG, Majumdar S: New imaging technologies in the diagnosis of osteoporosis, Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders, Springer Netherlands, Vol. 7, Numbers 1-2, June 2006, p. 67-74

15. Watts BN: Current Treatment of Postmenopausal Osteoporosis, V: Klippel H.J. Primer on the rheumatic diseases, 13th edition, Springer New York, 2008, p. 592-598
16. Djakovska B, Wertheimer AI, Mrhar A: The burden-of-illness on osteoporosis in the Slovenian female population; Pharm World Sci 2007; 29: 404-411
17. Djakovska B, Drinovec J, Mrhar A: Vloga in pomen farmakoekonomike pri optimizaciji učinkovitosti zdravljenja osteoporoze; Farmacevtski vestnik 2004; 55:23-34
18. Ismail A, Pye S, Cockerill W. Et al. Incidence of Limb Fracture across Europe: Results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). Osteoporosis International 2002; 13: 565-571
19. Van der Klift M, De Laet C, McCloskey E. Et al The Incidence of Vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study. Journal of Bone and Mineral Research 2002; 17 (6): 1051-1056
20. Melton L, Thamer M, Ray N. Et al. Fractures attributable to osteoporosis: Report from the National Osteoporosis Foundation. Journal of Bone and Mineral Research 1997; 12 (1): 16-23
21. Marcus R, Wong M, Et al. Antiresorptive Treatment of Postmenopausal Osteoporosis: Comparison of Study Designs and Outcomes in Large Clinical Trials with Fracture as an Endpoint. Endocrine Reviews 2002; 23: 16-37
22. Brazier J, Green C, Kanis J. A Systematic Review of Health State Utility Values for Osteoporosis Related Conditions. Osteoporosis International 2002; 13: 768-776
23. Peterson M, Allegrante J, Cornell C. Et al. Measuring Recovery after a Hip Fracture Using the SF-36 and Cummings Scales, Osteoporosis International 2002; 13: 296-302
24. Peasgood T, Herrmann K et al. An updated systematic review of Health State Utility Values for osteoporosis related conditions; Osteoporosis International 2009; 20: 853-868
25. Hiligsmann M, Ethgen O, Richey F, Reginster YJ: Utility Values Associated with Osteoporotic Fracture: A Systematic Review of the Literature; Calcif Tissue int (2008)82: 288-292
26. Ekstom W, Nemeth G, Samnegard E, Dalen N, Tidermark J: Quality of life after a subtrochanteric fracture a prospective cohort study on 87 elderly patients; Injury, int J Care Injured 2009;40:371-376
27. Lips P, van Schoor NM: Quality of life in patients with osteoporosis; Osteoporosis International 2005; 16: 447-455

28. Markov process; Pridobljeno 5.8.2009: [http://en.wikipedia.org/wiki/Markov\\_process](http://en.wikipedia.org/wiki/Markov_process)
29. Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in medical decision making: a practical guide; *Med Decis Making* 1993;13(4):322-38
30. Briggs A, Sculpher M: An introduction to Markov modelling for economic evaluation; *Pharmacoeconomics* 1998;13(4):397-409
31. TreeAge Pro 2005 User's Manual (2005)
32. Law A, Kelton D. *Simulation modeling and analysis*. 2nd ed. Singapore: McGraw-Hill, 1999
33. Habbema J., Lubbe J, van Oortmarsen GJ, et al. A simulation approach to cost-effectiveness and cost-benefit calculations of screening for the early detection of disease. *Eur J Operat Res* 1987; 29; 159-66
34. Shankar AU: *Discrete-Event Simulation*; januar 1991; pridobljeno 30.7.2009: [www.cs.umd.edu/~shankar/711-S98/DE-simulation.ps](http://www.cs.umd.edu/~shankar/711-S98/DE-simulation.ps)
35. Robinson S: *Simulation - The practice of model development and use*. Wiley; 2004
36. Stahl JE: Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide; *Pharmacoeconomics*; 2008;26(2):131-48
37. Banks J: *Handbook of simulation: principles, methodology, advances, applications, and practice*; John Wiley and Sons; New York; 1998
38. Schriber T J, Brunner D T: *Inside Discrete-Event Simulation Software: How it Works and Why It Matters. Proceedings of the 2002 Winter Simulation Conference 2002*; pp. 97-107
39. Caro JJ: Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics* 2005;23(4):323-32
40. Jonasson O: Waiting in line: should selected patients ever be moved up?; *Transplant Proc*; 1989 Jun; 21(3):3390-4; discussion 3413-8.
41. Ross S: *Introduction to probability models*; 8th Ed. Academic press 2003: 211-217
42. Fishman G S: *Discrete-Event Simulation: Modeling, Programming, and Analysis*, Springer New York, 2001:
43. Pooch U, Wall J: *Discrete Event Simulation: a practical approach*; CRC Press Boca Raton, 1993
44. [www.treeage.com](http://www.treeage.com) (5.10.2009)

45. Robertson, N., Perera, T. (2002). Automated data collection for simulation?. *Simulation Practice and Theory*, vol. 9, št. 9, str. 349 - 364
46. Arena User's Guide (2006)
47. Arena Basic User's Guide (2006)
48. *www.arenasimulation.com* (8.10.2009)
49. Kelton, Sadowski, Sturrock: *Simulation with arena 4th Ed.*; McGraw-Hill; Boston, 2007
50. Menn P, Holle R: Comparing three software tools for implementing markov models for health economic evaluations; *Pharmacoeconomics* 2009;27(9):745-53
51. Heeg B, Damen J, et al: Modellig approaches The case of Schizophrenia; *Pharmacoeconomics* 2008; 26(8): 633-648
52. Karnon J.: Alternative decision modelling techniques for the evaluation of health care technologies: Markov processes versus discrete event simulation; *Health Econ.* 2003 Oct;12(10):837-48