

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



**Ekonomické aspekty screeningu tyreopatií u
žen v graviditě a s poruchou fertility**

Jana Bartáková

2016

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: Biomedicínská informatika

Předseda oborové rady: Prof. RNDr. Jana Zvárová,
DrSc.

Školící pracoviště: III. Interní klinika VFN a 1. LF UK

Školitel: doc. MUDr. Jan Jiskra, PhD.

Konzultant: doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.

Disertační práce bude nejméně pět pracovních dnů před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Abstrakt

Důraz na včasnou diagnostiku a léčbu tyreopatií je kladen nejen v průběhu těhotenství, ale i v době před otěhotněním. Cílem práce bylo zhodnotit efektivitu a ekonomické aspekty screeningu tyreopatií těhotných žen a žen s poruchou fertility v podmínkách České republiky. Práci tvoří čtyři publikované studie. V první prospektivní průřezové studii 200 pozitivně screenovaných těhotných žen docházíme k závěru, že těhotné ženy s vysokým a nízkým rizikem tyreopatií mají podobné klinické a laboratorní charakteristiky a screening, zaměřený pouze na rizikové skupiny, je neefektivní. V druhé studii případů a kontrol, do které bylo zahrnuto 5 223 těhotných žen, zjišťujeme, že věk ženy nad 30 let není rizikovým faktorem pro tyreopatie v těhotenství, ačkoliv jeho přidání do strategie cíleného screeningu rizikových skupin zlepšuje záchyt. Ve třetí retrospektivní průřezové studii 188 těhotných žen léčených levothyroxinem, které byly v graviditě pravidelně laboratorně kontrolovány v souladu s doporučením ATA (American Thyroid Association) 2011 a ES (Endocrine Society) 2012, docházíme ke zjištění, že laboratorní kontrola ve třetím trimestru nevede k medicínsky odůvodněné změně terapie a pouze zvyšuje náklady. Ve čtvrté prospektivní kohortové studii 258 žen zjišťujeme, že screening tyreopatií žen po spontánním potratu má pozitivní vliv na následné reprodukční zdraví ženy (zlepšuje fertilitu) a šetří náklady na léčbu následné infertility.

Abstract

Emphasis on early diagnosis and treatment of thyroid diseases is laid not only during pregnancy but also in the time preceding conception. The aim of my dissertation was to assess the effectiveness and economical aspects of screening for thyroid disease in pregnancy and in women with fertility disorders in the conditions of the Czech Republic. The dissertation consists of four published studies. In the first prospective cross-sectional study of 200 positively screened pregnant women we come to conclusion that pregnant women who are at high- and low-risk for thyroid disease have similar clinical and laboratory characteristics and screening, currently focused only on risk groups, is ineffective. In the second case-control study, which included 5 223 pregnant women, we find that the age of women over 30 cannot be regarded as a risk factor for thyroid disease in pregnancy, although addition this age criterion to the case-finding screening strategy improve its efficiency. In the third retrospective cross-sectional study of 188 pregnant women treated with levothyroxine who were followed and laboratory examined according to the recommended algorithm by ATA (American Thyroid Association) 2011 and ES (Endocrine Society) 2012, we come to a conclusion that laboratory examination in the third trimester doesn't leads to medically justified changes of levothyroxine therapy and only produce high costs. In the fourth prospective cohort study of 258 women after spontaneous abortion we discover that screening for thyroid disease after spontaneous abortion has positive effect on subsequent reproductive health (improves fertility) and is cost-saving strategy in terms of lowering subsequent infertility.

Obsah

Úvod.....	1
1 Cíle práce.....	2
2 Výzkumné hypotézy.....	2
3 Materiál a metodika.....	3
4 Výsledky.....	6
5 Diskuze.....	10
5.1 Prevalence rizikových faktorů u gravidních žen s pozitivním tyreoidálním screeningem	10
5.2 Věk jako rizikový faktor AITD a hypotyreózy v graviditě.....	11
5.3 Racionalizace algoritmu úprav léčby levothyroxinem v graviditě.....	12
5.4 Tyreoidální screening žen po potratu.....	14
6 Závěry.....	16
7 Použitá literatura	17

Úvod

Neléčené nebo nedostatečně léčené tyreopatie mají negativní dopad na samotnou schopnost koncepce, průběh těhotenství, způsob ukončení těhotenství, na následné zdraví matky, vývoj plodu a následně i dítěte.

Tyreopatie se často prvně manifestují v graviditě, protože těhotenství sebou přináší zvýšené nároky na produkci hormonů štítné žlázy matky. V současné době v české populaci těhotných žen dosahuje pozitivita tyreoidálních protilátek dle různých zdrojů až 15 % a sníženou tyreoidální funkci trpí až 5 % všech těhotných žen [1, 2]. Zásadním problémem onemocnění štítné žlázy zůstává, že může zůstat po dlouhou dobu nerozpoznáno, protože symptomy tyreopatií jsou snadno zaměnitelné s obecnými těhotenskými symptomy.

V současné době bylo dosaženo převážné shody na tom, že screening tyreopatií v těhotenství a u žen s poruchou fertility je potřebný. Mezi odborníky existuje však stále velké množství neshod a nejasností. Předmětem sporů je především forma screeningu – zda má být univerzální nebo cílený na rizikové skupiny žen, kdy a jaké parametry se mají vyšetřovat, jaké mají být normy a jaký má být další postup u žen s pozitivním screeningovým nálezem. Ačkoliv jsou k dispozici analýzy nákladové efektivity ze zahraničí, nejsou ekonomické dopady univerzálního screeningu (ať již v graviditě nebo u žen s poruchami fertility) v podmínkách České republiky dosud známé.

1 Cíle práce

- 1) Zhodnotit prevalenci rizikových faktorů u žen s pozitivním výsledkem screeningu tyreopatií v těhotenství v České republice.
- 2) Ověřit, zda věk ženy patří mezi rizikové faktory autoimunitních tyreopatií v těhotenství.
- 3) Zjistit, jaké jsou náklady na další péči u žen s pozitivním výsledkem screeningu tyreopatií v těhotenství a zda je možné tyto náklady snížit racionalizací diagnosticko-terapeutického schématu.
- 4) Vytvořit obecný algoritmus univerzálního screeningu tyreopatií žen po potratu s ohledem na klinickou a nákladovou efektivitu.

2 Výzkumné hypotézy

- 1) Screening štítné žlázy u těhotných žen, zaměřený pouze na rizikové skupiny žen, je z hlediska zachytu klinicky významných tyreopatií neefektivní.
- 2) Riziko tyreopatií v těhotenství nestoupá s věkem a věk ženy nad 30 let by tedy neměl být zařazován mezi rizikové faktory.
- 3) Náklady na další péči o ženy s pozitivním výsledkem těhotenského screeningu lze snížit racionalizací následného diagnosticko-terapeutického schématu.
- 4) Univerzální screening tyreopatií u žen po potratu je v podmínkách České republiky klinicky i nákladově efektivní.

3 Materiál a metodika

Studie proběhly na III. interní klinice VFN a 1. LF UK, oddělení endokrinologie a metabolismu. Všechny ženy obdržely detailní informace o probíhajícím výzkumu a podepsaly informovaný souhlas se svou účastí na studii. Studie byly schváleny etickou komisí 1. LF UK v Praze.

Data byla sbírána v letech 2006–2014. Za účelem sběru dat byla vytvořena databáze Tyrex, která je propojena s nemocničním informačním systémem Medea [3]. Data, která nebyla k dispozici v Medea ani v Tyrexu byla získána prostřednictvím telefonu, anonymního tištěného a anonymního internetového dotazníku a dohledána v kartotéce. Průměrná návratnost tištěných dotazníků byla 45,9 %, internetových dotazníků 76,4 % a získání dat při telefonickém kontaktu činilo 98,9 %. Ve výsledku bylo průměrně získáno 84,5 % kompletních dat z původního výběru.

Medián věku žen ve studiích byl 31, 31,1, 32,4 a 32,7 let. Ženy podstoupily tyreoidální screeningové vyšetření v 9.–12. týdnu gravidity a čtvrtý týden po spontánním potratu (medián). Jako kontrolní skupiny byly vybrány ženy se shodnou věkovou strukturou jako ve skupině žen se sledovaným onemocněním.

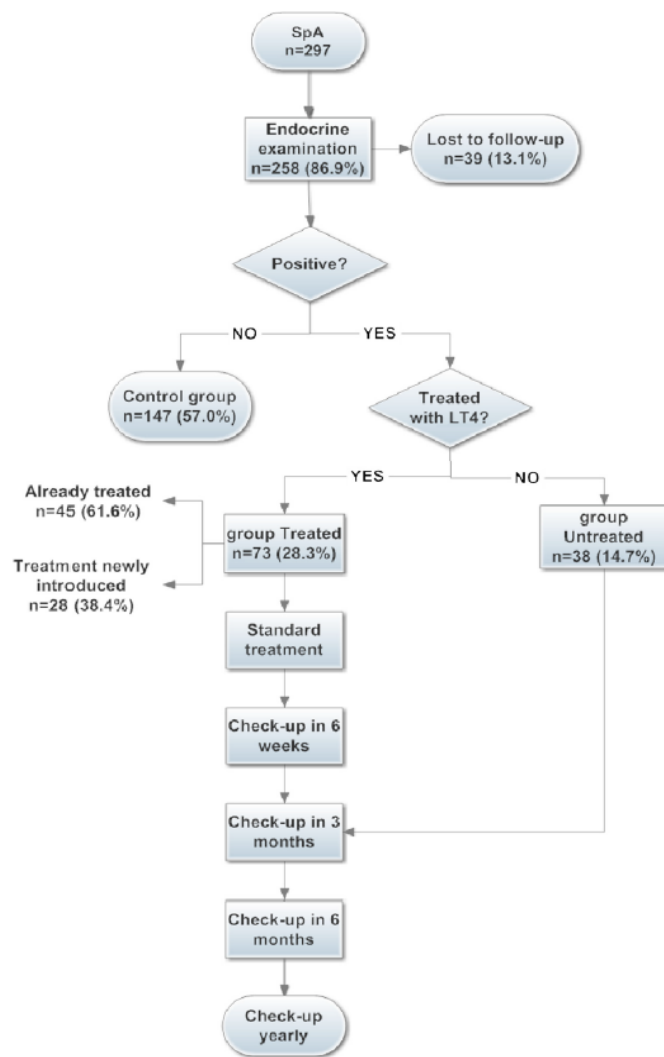
K hodnocení sonografického (USG) vyšetření štítné žlázy byl v první práci použit šestistupňový skórovací bodový systém a klasifikační schéma, vytvořené a prvně použité v naší publikaci z roku 2011 a v mé bakalářské práci [4, 5].

Laboratorní vyšetření byla prováděna v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK. Zahrnovala stanovení koncentrace TSH (tyreoidální stimulační hormon), TPOAb (protilátky proti tyreoidální peroxidáze) a FT4 (volný tyroxin) v krvi. Sérový FT4 byl měřen pouze tehdy, pokud byla koncentrace TSH a/nebo TPOAb mimo referenční interval.

Statistická analýza byla provedena za použití softwaru SigmaStat (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA) a IBM SPSS Statistics (Command Syntax Reference, Chicago, IL, USA). Hladina spolehlivosti α byla stanovena na 0,05. Výsledky testů s P-hodnotou $<0,05$ byly vyhodnoceny jako statisticky významné.

Pro ekonomické zhodnocení efektivity screeningu tyreopatií u žen po spontánních potratech (v pořadí třetí a čtvrtá práce) byla použita analýza nákladové efektivity. Hodnocení nákladů bylo provedeno z perspektivy plátce, tj. zdravotní pojišťovny. Na základě fiskálního výhledu Ministerstva financí ČR [6] byla zvolena diskontní sazba 3 %. Pro výpočet nákladů vynaložených do budoucna se vycházelo ze současné hodnoty vynaložených peněz, diskontní sazby a časového horizontu. Zvažované náklady byly přímé medicínské náklady, které byly v přímém vztahu k vyšetřované ženě. Pro výpočet nákladů na medicínské a laboratorní vyšetření byla použita legislativa vydaná Ministerstvem zdravotnictví ČR (vyhlášky č. 439/2014 Sb., 326/2014 Sb., 411/2011 Sb., 425/2011 Sb., 472/2009 Sb. a 439/2008 Sb.) a vzorec uvedený ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví ČR č. 439/2008 Sb. V případě nemocniční péče byly do nákladů zahrnuty i náklady na dny hospitalizace platné pro VFN v Praze. Pro výpočet nákladů spojených s léčbou levothyroxinem (LT4) byla použita databáze Státního ústavu pro kontrolu léčiv ČR. Všechny náklady byly převedeny z CZK na EUR s ohledem na směnný kurz České národní banky pro rok 2012 respektive 2015.

Ve spolupráci s endokrinology byl vytvořen model standardizovaného průchodu žen po spontánním potratu tyreoidálním screeningem (Obr. 1). V rámci tohoto modelu byly poté testovány náklady a efekty screeningu a léčby a následně byl proveden jejich finální odhad.



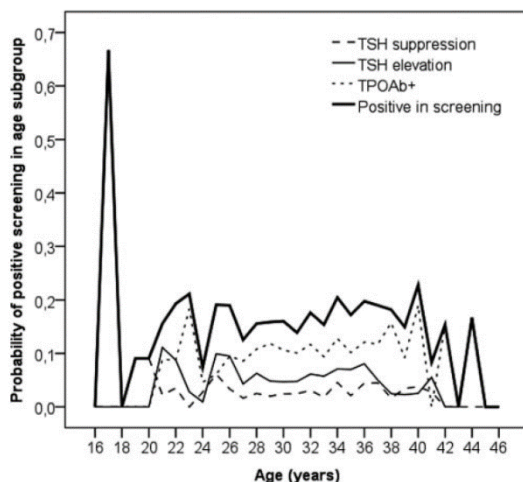
Obr. 1. Vývojový diagram standardizovaného průchodu žen po SpA endokrinologií. Retrospektivní pohled. SpA, spontánní potrat; LT4, levothyroxine; AITD, autoimunitní tyreopatie.

4 Výsledky

V první práci, která je průřezovou studií 200 pozitivně screenovaných těhotných žen, 41 (21 %) žen mělo tranzientní gestační hypertyreózu (TGH) a zbylých 159 (79 %) žen mělo patologický nález na štítné žláze [10 (5 %) manifestní hypotyreózu, 76 (38 %) subklinickou hypotyreózu, 7 (3,5 %) manifestní hypertyreózu a 66 (33 %) bylo eutyreoidních a TPOAb pozitivních]. Po vyloučení žen s TGH, pouze 74/159 (46,5 %) bylo klasifikováno jako rizikových z hlediska tyreopatií. Při porovnání klinického a laboratorního nálezu jsme nenašli významný rozdíl mezi ženami s nízkým a vysokým rizikem tyreopatií, s výjimkou vyšší proporce žen s FT4 pod 75. percentilem ve skupině rizikových žen ($P=0,008$) a větším objemem štítné žlázy ve skupině rizikových žen ($P=0,04$). Ze 126 TPOAb pozitivních těhotných žen mělo nález autoimunitního procesu na USG štítné žlázy 66 (52,4 %) ve srovnání s 41/49 (83,7 %) TPOAb pozitivními netěhotnými ženami srovnatelného věku ($P<0,001$).

Ve druhé studii případů a kontrol, do které bylo zahrnuto 5 223 těhotných žen, které podstoupily screeningové vyšetření, 857 (16,4 %) mělo pozitivní nález na štítné žláze. Z nich 294 (5,63 %) mělo zvýšený TSH, 146 (2,79 %) snížený TSH, 561 (10,74 %) bylo TPOAb pozitivních a 417 (7,98 %) bylo eutyreoidních a TPOAb pozitivních. Průměrný věk žen v souboru byl 31,1 let a 3 400 z 5 223 (65,1 %) bylo věku ≥ 30 let. Prevalence hypotyreózy byla srovnatelná u žen věku ≥ 30 let (5,5 %) respektive < 30 let (5,8 %) ($P=0,896$). Za použití logistické regresní analýzy jsme nenašli žádnou významnou asociaci mezi věkem a poklesem TSH, vzestupem TSH nebo TPOAb pozitivitou ($P=0,553$, $P=0,680$ a $P=0,056$ respektive) nebo mezi věkem a vzestupem TSH a TPOAb pozitivitou ($P=0,967$) (Obr. 2). V podskupinové analýze

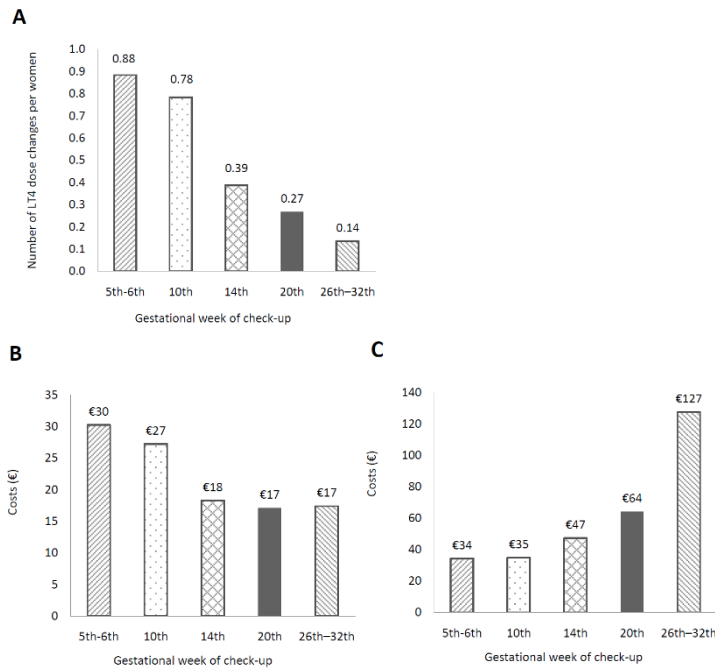
rizikových faktorů pro hypotyreózu u 132 hypotyreoidních žen, přidání věku ≥ 30 let zvýšilo proporci žen zachycených pomocí rizikového screeningu z 55,3 na 85,6 %.



Obr. 2. Pravděpodobnost pozitivního tyreoidálního screeningu v graviditě ve vztahu k věku ženy. Pravděpodobnost je uměle navýšená ve skupině žen věku <18 let v důsledku malého počtu žen (čtyři ženy). AITD, autoimunitní tyreopatie; TSH, tyreoidální stimulační hormon; TPOAb, protilátky proti tyreoidální peroxidáze.

Ve třetí retrospektivní průřezové studii 188 žen léčených LT4, laboratorní vyšetření v 26.–32. týdnu gestace vedlo ke změně dávkování LT4 u 18/132 (13,6 %) žen ve srovnání s 61/69 (88,4 %) v 5.–6. týdnu, 131/167 (78,4 %) v 10. týdnu, 55/142 (38,7 %) ve 14. týdnu a 44/165 (26,7 %) v 20. týdnu gestace ($P < 0,001$). Z celkem 18 změn dávky LT4 v 26.–32. týdnu, pouze šest změn (33,3 %) bylo v souladu s laboratorním nálezem (dvakrát dávka navýšena a čtyřikrát snížena). Celkové průměrné náklady na změnu dávky LT4 na jednu ženu byly nejnižší při kontrolách v prvním trimestru a významně

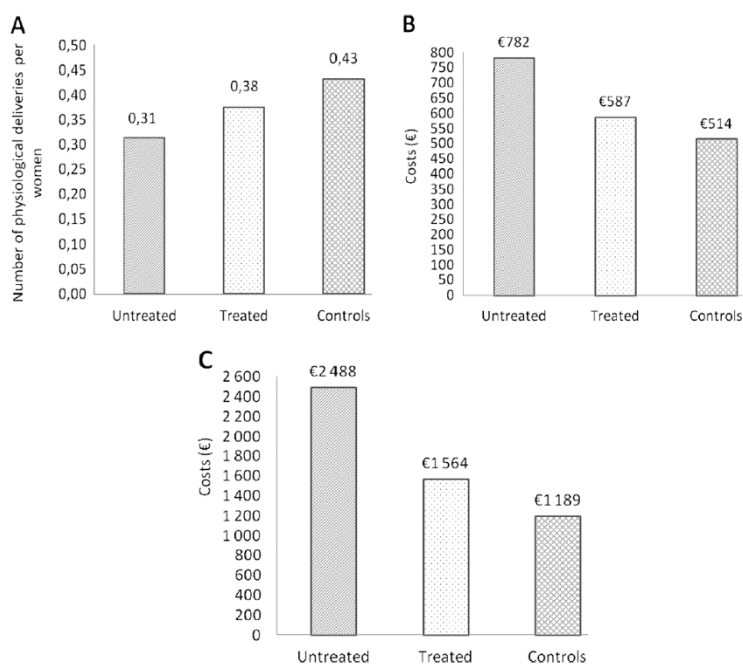
stoupaly ve druhém a třetím trimestru (34,19 EUR v 5.–6. týdnu, 34,72 EUR v 10. týdnu, 47,19 EUR ve 14. týdnu, 63,98 EUR ve 20. týdnu a 127,48 EUR v 26.–32. týdnu gestace) (Obr. 3).



Obr. 3. Analýza nákladové efektivity. A, Počet změn dávek LT4 na ženu; B, průměrné celkové náklady na ženu; C, náklady na jednu změnu dávky LT4. LT4, levothyroxine.

V poslední čtvrté kohortové prospektivní studii 258 žen po spontánním potratu, u kterých byl plošně realizován screening TSH a TPOAb, neléčené ženy se subklinickou hypotyreózou nebo s eutyroidní AITD (autoimunitní tyreopatie) měly častěji následnou infertilitu [8/38 (21,1 %)] ve srovnání

s kontrolní skupinou zdravých žen bez tyreopatií [16/147 (10,9 %)] i ve srovnání s ženami s tyreopatií, které byly léčeny LT4 [3/73 (4,1 %)] ($P=0,021$). Celkové náklady na jedno úspěšně ukončené těhotenství jsme spočítali na 1 189 EUR u kontrolních zdravých žen, 1 564 EUR u žen léčených a 2 488 EUR u žen neléčených (Obr. 2). Léčba LT4 byla spojena s vyšším počtem úspěšně ukončených následných těhotenství (přírůstek 6 novorozenců na 100 žen) a vedla k úspoře 19 539 EUR/100 žen.



Obr. 4. Analýza nákladové efektivity. A, Počet úspěšně ukončených těhotenství na ženu; B celkové náklady na ženu; C, náklady na úspěšně ukončené těhotenství.

5 Diskuze

5.1 Prevalence rizikových faktorů u gravidních žen s pozitivním tyreoidálním screeninem

V roce 2007 Vaidya et al. publikovali, že v případě cíleného tyreoidálního screeningu v graviditě zůstane přibližně jedna třetina žen se subklinickou a zjevnou hypotyreózou nezachycena [7]. Následuje jedna česká, dvě čínské a jedna švédská studie [8-11], které došly k závěru, že v případě cíleného screeningu zůstane až 55–80 % těhotných žen s tyreopatiemi nedagnostikováno. Výsledky naší studie se shodují s výsledky výše zmíněných studií. Zjišťujeme, že 53 % žen s patologickým tyreoidálním laboratorním nálezem by zůstalo nezachyceno v případě těhotenského screeningu cíleného pouze na rizikové ženy. Nízkou prevalenci rizikových faktorů mezi těhotnými ženami s pozitivním screeninem v naší studii lze ale vysvětlit nízkou senzitivitou cíleného screeningu realizovaného ústním dotazováním vyšetřovaných žen na rizikové faktory v osobní a rodinné anamnéze. Efektivnější variantou by mohl být tištěný dotazník. Druhým možným vysvětlením je naopak nízká specificita laboratorních testů a příliš úzké laboratorní referenční rozmezí pro těhotné ženy. To může generovat vysoké množství falešně pozitivních výsledků u osob, které jsou bez klinicky významné tyreopatie, a tudíž i bez rizikových faktorů v anamnéze.

V naší práci jsme dále zjistili, že sérové hodnoty TSH, FT4 a TPOAb se mezi skupinami žen s nízkým a vysokým rizikem tyreopatií v těhotenství významně nelišily, stejně tak jako se nelišila prevalence známek AITD na USG štítné žlázy. Jediným rozdílem byl významně větší objem štítné žlázy a větší počet žen s FT4 pod 75. percentilem ve skupině žen s vysokým rizikem. Tento nálezn je v souladu s názorem některých odborníků, kteří věří, že snížení koncentrace FT4 pod referenční mez v těhotenství může mít negativní dopad na průběh těhotenství a vývoj plodu [12, 13]. FT4 je ale

považován za méně spolehlivý parametr ve srovnání s TSH a dosud nejsou jasně stanovené jeho referenční rozmezí pro jednotlivé trimestry gravidity a pro jednotlivé metody stanovení, stejně jako není jasný skutečný dopad mírně snížené nebo zvýšené (v rámci referenčního rozmezí) koncentrace FT4 v těhotenství [14-16].

5.2 Věk jako rizikový faktor AITD a hypotyreózy v graviditě

V roce 2011 American Thyroid Association (ATA) do svých doporučení přidala věk ženy nad 30 let mezi rizikové faktory rozvoje hypotyreózy v graviditě [17]. V naší studii se ale vyšší riziko hypotyreózy a/nebo TPOAb pozitivitu u žen ≥ 30 let v porovnání se skupinou žen < 30 let věku neprokázalo. Po provedení analýzy rizikových faktorů u 132 hypotyreoidních žen v graviditě jsme nicméně zjistili, že přidání věku do seznamu rizikových faktorů může vést k významnému zlepšení účinnosti screeningu cíleného na rizikové skupiny. Důvodem je výrazné navýšení počtu žen, které by podstoupily screening. Přidáním věku nad 30 let jako rizikového faktoru se hodnota záchyty zvýší z 55,1 % na 85,6 %. V předchozích studiích se předpokládalo, že v běžné populaci roste prevalence AITD s věkem [18, 19]. Závěry studie Pearce et al. [20] hovoří o zvýšení horní hranice TSH o 0,03 mIU/l s každým rokem věku gravidní ženy. Naše studie ale tyto výsledky nepotvrdila a je naopak v souladu s výsledky novější španělské studie z roku 2014, která byla realizována v reakci na naši publikaci. Domníváme se, že výše popsany růst incidence AITD s věkem je přítomen zejména u žen v postmenopauze a naopak vyšší prevalence AITD u mladších žen může být ovlivněna nárůstem jodové suplementace v posledním desetiletí [21].

Jako horní hranici referenčního rozmezí pro TSH v prvním trimestru gravidity jsme použili 3,67 mIU/l, což je horní hranice specifická pro první trimestr v naší laboratoři [1]. Tato hranice je vyšší než doporučuje ATA 2011 (2,5 mIU/l), ale zároveň shodná s hranicí, kterou užívají Lazarus et al. [22]. Při použití této referenční hranice jsme v souboru identifikovali 5,63 % hypotyreoidních žen, což je vyšší procento, než je udáváno v ostatních zemích s dostatečným zásobením jódem [7, 23, 24]. Pokud bychom ale použili hranici 2,5 mIU/l, procento hypotyreoidních žen v graviditě dále stoupne až na 16,7 %. Ačkoliv je tato hodnota v souladu s nedávnou studií Blatt et al. [25], většina předchozích prací udává prevalenci hypotyreózy v graviditě nižší. Tento model ukazuje, že je velmi významné, jaké referenční rozmezí pro hodnotu TSH bude v graviditě zvoleno.

5.3 Racionalizace algoritmu úprav léčby levothyroxinem v graviditě

V letech 2011 a 2012 byla publikována doporučení pro management onemocnění štítné žlázy v těhotenství dvou společností – ATA a Endocrine Society (ES) [17, 26]. Obě obsahují i doporučení týkající se zahájení léčby LT4 a četnosti následných kontrol štítné žlázy. Dosud ale nebyla provedena žádná studie zabývající se efektivností doporučované četnosti a naše studie je tak první v této oblasti.

Ve studii jsme nenalezli téměř žádný rozdíl mezi vyšetřením v 5.–6. týdnu a v 10. týdnu gestace (viz Obr. 3). Vysoké náklady jsou zde způsobeny zejména vstupním endokrinologickým vyšetřením, jehož cena je více než dvojnásobná (13,31 EUR) ve srovnání s následnými endokrinologickými kontrolami (6,06 EUR). Hlavním důvodem je, že vstupní test zahrnuje nejen laboratorní vyšetření koncentrace TSH, ale velmi často i vyšetření

koncentrace TPOAb a FT4. Vysoká četnost změn dávek LT4 v první trimestru vyplývá ze skutečnosti, že pro většinu žen bylo vyšetření v 5.–6. týdnu nebo v 10. týdnu gestace prvním vyšetřením štítné žlázy v těhotenství a léčba LT4 byla tudíž nově započata, anebo se jednalo o ženu již léčenou, kde je třeba dávku LT4 navýšit z důvodu těhotenství.

U 61 % žen ve 14. týdnu a u 73 % žen ve 20. týdnu těhotenství byla dávka LT4 již optimálně nastavena tak, že koncentrace TSH dosáhl optimální hladiny a neměnila se. Zároveň se průměrné celkové náklady na ženu ve 14. a 20. týdnu snížily na 18,27 EUR respektive 17,06 EUR, protože většina laboratorních testů již nezahrnovala vyšetření TPOAb a FT4.

Ve třetím trimestru, mezi 26. a 32. týdnem, byla četnost změn dávek LT4 na ženu nejnižší ze všech, průměrné celkové náklady na ženu byly podobné nákladům ve druhém trimestru a celkové náklady na změnu dávky LT4 byly dvojnásobné ve srovnání s druhým trimestrem a téměř čtyřnásobné ve srovnání s prvním trimestrem (viz Obr. 3). Ačkoliv ve třetím trimestru byla dávka LT4 u 18 ze 132 žen změněna (13,6 %), pouze u šesti ze 132 (4,5 %) žen byla změna spojena s TSH mimo referenční interval (dvakrát dávka zvýšena a čtyřikrát snížena), a lze tedy hovořit o medicínsky odůvodnitelné změně. Vezmeme-li navíc v úvahu, že negativní dopady mírného poklesu koncentrace TSH pod referenční rozmezí na průběh těhotenství a vývoj plodu nejsou prokázány, není nutné snížení dávky LT4 ve třetím trimestru v těchto případech považovat za zcela nezbytné. Ve zbylých dvou případech, kde dávka LT4 byla navýšena, překročila koncentrace TSH horní limit pro třetí trimestr 3 mIU/l (4,55 mIU/l a 3,95 mIU/l), nicméně nebylo překročeno referenční rozmezí pro netěhotné ženy (pod 5 mIU/l). Dosud neexistuje žádný důkaz, že by měly hodnoty TSH mezi 3–5 mIU/l ve třetím trimestru negativní dopad na průběh těhotenství a vývoj plodu/dítěte. Štítná žláza plodu je v tomto období již plně vyvinuta a sama pravděpodobně

produkuje již dostatečné množství tyreoidálních hormonů [27]. Navíc u obou žen byla koncentrace FT4 v referenčním rozmezí a všem ženám ve studované populaci byla podávána adekvátní dávka jódu po celou dobu těhotenství.

5.4 Tyreoidální screening žen po potratu

Dosud publikované studie nákladové efektivity se zabývaly pouze screeningem tyreopatií v těhotenství [28-31]. Naše studie je tak první analýzou nákladové efektivity screeningu tyreopatií žen po spontánním potratu.

V sub-analýze zaměřené na LT4 léčbu AITD a/nebo hypotyreózy u žen po spontánním potratu jsme zjistili, že léčené ženy měly významně nižší četnost následné infertility (4,1 % vs. 21,1 %) a vyšší četnost úspěšně ukončeného těhotenství (přirozený porod v termínu byl vyšší o 6 novorozenců na 100 žen) ve srovnání s neléčenými ženami. Výsledky jsou v souladu s výsledky studie Kima et al. [32], které ukázaly, že ženy léčené LT4 pro subklinickou hypotyreózu mají významně vyšší četnost úspěšné implantace embrya a vyšší počet narozených dětí. Zhung et al. prokázali, že pozitivita TPOAb snižuje fertilitu a schopnost implantace embrya [33]. Zároveň několik autorů zaznamenalo zvýšené riziko potratu po asistované reprodukci u žen TPOAb pozitivních [34, 35]. Ke shodným závěrům dospěla i metaanalýza čtyř prospektivních observačních studií [36]. Byly však publikovány i studie, které asociaci nenašly [37, 38]. Pacientky, které podstoupily asistovanou reprodukci z důvodu infertility, vykazují mnoho příčin neplodnosti, což může vysvětlovat konfliktní data.

Ačkoliv mnohé práce ukázaly, že tyreopatie jsou spojeny se zvýšeným rizikem opakovaných spontánních potratů [39-41] a infertilitou [40, 42, 43] v naší studii byla četnost infertility a opakovaných spontánních potratů u žen s AITD a/nebo

hypotyreózou, ve srovnání s ženami s normálním nálezem, zvýšená jen nevýznamně. To může být pravděpodobně způsobeno tím, že jsme analyzovali dohromady ženy léčené LT4 již před spontánním potratem spolu s ženami s nově diagnostikovanou tyreopatií. Sekundární infertilita byla nižší ve skupině žen léčených oproti kontrolní skupině žen, které tyreopatii vůbec neměly. Předpokládáme proto, že tento nálezný nebyl způsoben pouze léčbou LT4, ale i lepším zásobením jódem ve skupině léčených žen ve srovnání se skupinou neléčených žen a kontrolní skupinou. Léčené ženy byly pod trvalou kontrolou endokrinologa, což mohlo vést k lepšímu dodržování léčebného režimu, nejen co se týče LT4, ale i jodové suplementace. Je totiž prokázáno, že suplementace jódem před a během těhotenství zlepšuje fertilitu a průběh těhotenství [44, 45].

Dále jsme vyčíslili náklady na jedno screeningové vyšetření (TSH, TPOAb a USG). V klinické praxi by ale screening pravděpodobně zahrnoval pouze vyšetření TSH a TPOAb. Náklady by se tak snížily z 27,05 EUR/ženu na 18,36 EUR/ženu. Nejnižší byly průměrné náklady spojené s dlouhodobým užíváním LT4. Ty činily pouze 8,98 EUR na ženu a rok. Náklady na následná vyšetření endokrinologem u žen s pozitivním výsledkem screeningu byly první rok 35,09 EUR/ženu a každý následný rok 13,21 EUR/ženu. Celkové náklady spojené se screeningem a léčbou AITD a/nebo hypotyreózou jsou tedy výrazně nižší ve srovnání s léčbou infertility, kde byly nejvyšší náklady spojené s metodou asistované reprodukce. Například jeden cyklus IVF stojí 1 586 EUR/ženu. Oproti tomu léčba LT4 vedla k úspoře 19 539 EUR/100 žen v časovém horizontu čtyř let.

6 Závěry

V první práci jsme prokázali, že tyreoidální screening, zaměřený pouze na rizikové skupiny těhotných žen není dostatečně efektivní. Méně než polovina žen s pozitivním výsledkem měla pozitivní rizikové faktory tyreopatií a téměř polovina z těchto žen neměla nález autoimunitního procesu na štítné žláze při USG vyšetření. Tedy více než polovina žen s pozitivním výsledkem screeningu by ze screeningu cíleného pouze na rizikové skupiny unikla.

Druhá studie ukázala, že věk ženy nad 30 let není rizikovým faktorem hypotyreózy a/nebo TPOAb pozitivitu v těhotenství, ačkoli je podle ATA 2011 mezi nimi uváděn. Nenalezli jsme žádnou významnou asociaci mezi věkem a TSH a/nebo TPOAb pozitivitou. Přidání věku nad 30 let jako rizikového faktoru zvyšovalo výtěžnost cíleného screeningu z důvodu zvýšení celkového počtu vyšetřovaných těhotných žen.

Ve studii zabývající se péčí o těhotné ženy léčené levothyroxinem (z důvodu pozitivního tyreoidálního screeningu, nebo již léčené v minulosti) jsme došli k závěru, že laboratorní tyreoidální kontrola ve třetím trimestru nevede k medicínsky odůvodněné změně terapie a pouze zvyšuje náklady. Můžeme tak očekávat, že její vynechání povede ke snížení zdravotnických nákladů a k celkové racionalizaci diagnosticko-terapeutického schématu.

V poslední studii jsme došli k závěru, že screening a následná léčba eufunkční autoimunitní tyreoiditidy a/nebo hypotyreózy má u žen po spontánním potratu pozitivní vliv na následné reprodukční zdraví (zlepšuje fertilitu). Zařazení systematického screeningu TSH a TPOAb do standardní péče u žen po spontánním potratu tak může vést nejen k návratu vynaložených finančních prostředků, ale i k finančním úsporám ve smyslu dlouhodobé perspektivy z pohledu zdravotních pojišťoven.

7 Použitá literatura

1. Springer D, Zima T, Limanova Z: **Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009, **160**(5):791-797.
2. Limanova Z: **The thyroid gland-running the show behind the scenes--1st part.** *Cas Lek Cesk* 2009, **148**(2):83-85.
3. Telicka Z, Jiskra J, Kubinyi J: **Utilization of Custom-Made Databases in Both Medical Research and Patients' Treatment.** *EJBI* 2011, **7**(1):65-68.
4. Bartakova J: **Korelace tyreoidálních protilátek a sonografického nálezu štítné žlázy u těhotných a žen po potratu.** Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Ústav biofyziky a informatiky. MUDr. Vedoucí práce MUDr. Eliška Potluková, Ph.D. *Bakalářská práce.* 2010.
5. Jiskra J, Bartakova J, Holinka S, Limanova Z, Springer D, Fait T, Antosova M, Telicka Z, Potlukova E: **Low concordance between positive antibodies to thyroperoxidase and thyroid ultrasound autoimmune pattern in pregnant women.** *Endocr J* 2011, **58**(10):849-859.
6. **Fiskální výhled České republiky** [Dostupné z: http://www.mfcr.cz/cps/rde/xbcr/mfcr/FiskalniVyhled_2011-05_pdf.pdf]
7. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R: **Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding?** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(1):203-207.
8. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilias I, Cepkova J, Mc Grath C, Maly J: **Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding.** *Eur J Endocrinol* 2010, **163**(4):645-650.
9. Wang W, Teng W, Shan Z, Wang S, Li J, Zhu L, Zhou J, Mao J, Yu X, Li J *et al*: **The prevalence of thyroid disorders during early pregnancy in China: the benefits of universal screening in the first trimester of pregnancy.** *Eur J Endocrinol* 2011, **164**(2):263-268.
10. Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN: **Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center.** *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96**(9):E1452-1456.
11. Granfors M, Akerud H, Skogo J, Stridsberg M, Wikstrom AK, Sundstrom-Poromaa I: **Targeted thyroid testing during pregnancy in clinical practice.** *Obstetrics and gynecology* 2014, **124**(1):10-15.
12. Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL, Vulsma T, van Baar AL, de Vijlder JJ: **Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and**

- subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003, **59**(3):282-288.
13. Mitchell ML, Klein RZ: **The sequelae of untreated maternal hypothyroidism.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2004, **151 Suppl 3**:U45-48.
 14. Krassas GE, Poppe K, Glinoeer D: **Thyroid function and human reproductive health.** *Endocrine reviews* 2010, **31**(5):702-755.
 15. Hamm MP, Cherry NM, Martin JW, Bamforth F, Burstyn I: **The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on perinatal morbidity.** *J Obstet Gynaecol Can* 2009, **31**(11):1015-1021.
 16. Lee RH, Spencer CA, Mestman JH, Miller EA, Petrovic I, Braverman LE, Goodwin TM: **Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy.** *Am J Obstet Gynecol* 2009, **200**(3):260 e261-266.
 17. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S *et al*: **Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2011, **21**(10):1081-1125.
 18. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE: **Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III).** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2002, **87**(2):489-499.
 19. O'Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knuiman M, Kaye J, Walsh JP: **Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study.** *Clinical endocrinology* 2006, **64**(1):97-104.
 20. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, Braverman LE: **Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use.** *Endocr Pract* 2008, **14**(1):33-39.
 21. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F: **The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2004, **14**(1):49-56.
 22. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM *et al*: **Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function.** *The New England journal of medicine* 2012, **366**(6):493-501.
 23. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG: **Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes.** *Obstetrics and gynecology* 2006, **107**(2 Pt 1):337-341.

24. Lazarus JH: **Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002, **12**(10):861-865.
25. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW: **National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012, **97**(3):777-784.
26. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B: **2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children.** *European thyroid journal* 2014, **3**(2):76-94.
27. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM: **Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function.** *Endocr Dev* 2007, **10**:86-98.
28. Dosiou C, Barnes J, Schwartz A, Negro R, Crapo L, Stagnaro-Green A: **Cost-effectiveness of universal and risk-based screening for autoimmune thyroid disease in pregnant women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012, **97**(5):1536-1546.
29. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM: **Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis.** *Eur J Endocrinol* 2008, **158**(6):841-851.
30. Thung SF, Funai EF, Grobman WA: **The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism.** *Am J Obstet Gynecol* 2009, **200**(3):267 e261-267.
31. Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Alvarez Hernandez J, Crespo Palomo C, Perez-Alcantara F, Polanco Sanchez C: **Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain.** *Endocrinol Nutr* 2015.
32. Kim CH, Ahn JW, Kang SP, Kim SH, Chae HD, Kang BM: **Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection.** *Fertil Steril* 2011, **95**(5):1650-1654.
33. Zhong YP, Ying Y, Wu HT, Zhou CQ, Xu YW, Wang Q, Li J, Shen XT, Li J: **Relationship between antithyroid antibody and pregnancy outcome following in vitro fertilization and embryo transfer.** *Int J Med Sci* 2012, **9**(2):121-125.
34. Poppe K, Glinoeer D, Tournaye H, Devroey P, van Steirteghem A, Kaufman L, Velkeniers B: **Assisted reproduction and thyroid autoimmunity: an unfortunate combination?** *J Clin Endocrinol Metab* 2003, **88**(9):4149-4152.
35. Bussen SS, Steck T: **Thyroid antibodies and their relation to antithrombin antibodies, anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant in women with recurrent spontaneous abortions**

- (antithyroid, anticardiolipin and antithrombin autoantibodies and lupus anticoagulant in habitual aborters). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997, **74**(2):139-143.
36. Toulis KA, Goulis DG, Venetis CA, Kolibianakis EM, Negro R, Tarlatzis BC, Papadimas I: **Risk of spontaneous miscarriage in euthyroid women with thyroid autoimmunity undergoing IVF: a meta-analysis.** *Eur J Endocrinol* 2010, **162**(4):643-652.
 37. Kilic S, Tasdemir N, Yilmaz N, Yuksel B, Gul A, Batioglu S: **The effect of anti-thyroid antibodies on endometrial volume, embryo grade and IVF outcome.** *Gynecol Endocrinol* 2008, **24**(11):649-655.
 38. Negro R, Formoso G, Coppola L, Presicce G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D: **Euthyroid women with autoimmune disease undergoing assisted reproduction technologies: the role of autoimmunity and thyroid function.** *J Endocrinol Invest* 2007, **30**(1):3-8.
 39. Irvani AT, Saeedi MM, Pakravesht J, Hamidi S, Abbasi M: **Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study.** *Endocr Pract* 2008, **14**(4):458-464.
 40. Kutteh WH, Yetman DL, Carr AC, Beck LA, Scott RT, Jr.: **Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction.** *Fertil Steril* 1999, **71**(5):843-848.
 41. Pratt DE, Kaberlein G, Dudkiewicz A, Karande V, Gleicher N: **The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortions in the next pregnancy.** *Fertil Steril* 1993, **60**(6):1001-1005.
 42. Abbassi-Ghanavati M: **Thyroid autoantibodies and pregnancy outcomes.** *Clin Obstet Gynecol* 2011, **54**(3):499-505.
 43. Poppe K, Velkeniers B, Glinoe D: **The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy.** *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, **4**(7):394-405.
 44. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS: **Iodine-deficiency disorders.** *Lancet* 2008, **372**(9645):1251-1262.
 45. Hetzel B, Pandav C: **S.O.S. for Billion: The Conquest of Iodine Deficiency Disorders.** Delhi: Oxford: Oxford University Press; 1994.

***Seznam hlavních publikací doktoranda – ve vztahu k
tématu disertace:***

a) s impact factorem

1. **Bartakova J.** Direct costs of uncomplicated hypothyroidism during pregnancy and childbed in Czech Republic. Value in Health. 2015 Oct; 18(7):A603. **IF 3.28**
2. **Bartakova J,** Jiskra J. Small Benefits Of Third Trimester Check-Up Among Pregnant Women Positively Screened For Thyroid Disorders. Value in Health. 2015 May; 18(3):A107. **IF 3.28**
3. Kratky J, Vitkova H, **Bartakova J,** Telicka Z, Antosova M, Limanova Z, Jiskra J. Thyroid nodules: pathophysiological insight on oncogenesis and novel diagnostic techniques. Physiol Res. 2014;63 Suppl 2:S263-75. **IF 1.64**
4. **Bartakova J,** Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schondorfova D, Telicka Z, Kratky J, Jiskra J. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. BMC Pregnancy Childbirth. 2013 Nov 22;13:217. **IF 2.524**
5. Potlukova E, Freiburger T, Limanova Z, Springer D, Vitkova H, **Bartakova J,** Telicka Z. Association between Low Levels of Mannan-Binding Lectin and Markers of Autoimmune Thyroid Disease in Pregnancy. Plos One. 2013. **IF 4.24**
6. Jiskra J, Fait T, Bilek R, Kratky J, **Bartakova J,** Lukas J, Limanova Z, Telicka Z, Zamrazil V, Potlukova E. Mild Iodine Deficiency in Women after Spontaneous Abortions Living in an Iodine-Sufficient Area of Czech Republic: Prevalence and Impact on Reproductive Health. Clin Endocrinol (Oxf). 2013 Jul. **IF 3.26**
7. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, **Bartakova J,** Springer D. Is Age a Risk Factor for Hypothyroidism in Pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women. JCEM. 2012 Jun; 97(6):1945-52. **IF 6.50**
8. Jiskra J, **Bartakova J,** Holinka S, Limanova Z, Springer D, Fait T, Antosova M, Telicka Z, Potlukova E. Low Concordance between Positive Antibodies to Thyroperoxidase and Thyroid Ultrasound Autoimmune Pattern in Pregnant Women. Endocr J.

2011;58(10):849-59. **IF 2.10**

9. Jiskra J, **Bartakova J**, Holinka S, Limanova Z, Springer D, Antosova M, Telicka Z, Potlukova E. Low Prevalence of Clinically High-Risk Women and Pathological Thyroid Ultrasound among Pregnant Women Positive in Universal Screening for Thyroid Disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011 Oct;119(9):530-5. **IF 1.53**

b) bez impact factoru

1. **Bartakova J**, Jiskra J. The Follow-up Management of Thyroid Disorders During the Pregnancy. *IJBH*. 2015, 3 (3).
2. **Bartakova J**, Kratky J, Vitkova H, Limanova Z, Khwaja KZ, Jiskra J. Overtesting of Women on Levothyroxine Treatment during Pregnancy. *AIJCSR*. 2015, 2 (3): 80-9.
3. **Bartakova J**, Jiskra J. Metody ekonomického hodnocení screeningových programů. Situace v České republice. *Vnitř Lék*. 2014 Mar;60(3):212-5.
4. Potlukova E, Jiskra J, Telicka Z, **Bartakova J**, Springer D. Pozitivita protilátek proti tyreoidální peroxidáze u eutyreózních těhotných žen jako rizikový faktor pozdějšího rozvoje dystyreózy. *DMEV*. 2011, 14 (1): 27-32.