

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicína

Studijní obor: Biomedicínská informatika



Ing. Jana Bartáková

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

**Economic aspects of screening for thyroid disease in pregnancy
and in women with fertility disorders**

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Jan Jiskra, PhD.

Konzultant: doc. Vladimír Rogalewicz, CSc.

Praha, 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 01. 03. 2016

JANA BARTÁKOVÁ

Podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala doc. MUDr. Janu Jiskrovi, Ph.D. za odborné vedení po celou dobu mého doktorandského studia a spolu s doc. Vladimírem Rogalewiczem, CSc. za jejich cenné rady a připomínky při sepisování mé disertační práce. Zvláštní poděkování patří Ing. Drahomíře Springer Ph.D., která zajišťovala sběr, zpracování a analýzu laboratorních vzorků. Dále děkuji všem členům výzkumného týmu III. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze, se kterými již dlouhodobě spolupracuji na projektech se zaměřením na onemocnění štítné žlázy. Jmenovitě děkuji MUDr. Elišce Potlukové Ph.D., doc. MUDr. Zdeňce Límanové CSc., přednostovi 3. Interní kliniky prof. MUDr. Štěpánu Svačinovi DrSc. MBA, MUDr. Janu Krátkému, MUDr. Hance Vítkové, Mgr. Zdeňkovi Teličkovi, Ing. Štěpánu Holinkovi a MUDr. Marii Antošové. V neposlední řadě děkuji všem zbylým spoluautorům publikací, které jsou součástí mé disertační práce: MUDr. Tomáši Faitovi, MUDr. Ditě Schöndorfové, Ing. Otovi Potlukovi Ph.D. a Kallem Zia Khwaja.

Abstrakt

Výskyt tyreopatií v graviditě v České republice dosahuje 10–15 %. Důraz na včasnou diagnostiku a léčbu je kladen nejen v průběhu těhotenství, ale i v době před otěhotněním z důvodu vlivu tyreopatií na fertilitu, průběh těhotenství, porod a vývoj plodu.

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. První je prospektivní průřezová studie 200 pozitivně screenovaných těhotných žen. Ve studii docházíme k závěru, že těhotné ženy s vysokým a nízkým rizikem tyreopatií mají podobné klinické a laboratorní charakteristiky a screening, v současnosti zaměřený pouze na rizikové skupiny, je neefektivní. Druhá studie 5 223 těhotných žen je studií případů a kontrol. 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 a ATA (American Thyroid Association) jej přidala do svého doporučení 2011. Třetí publikace je retrospektivní průřezová studie 188 těhotných žen léčených levothyroxinem, které byly v graviditě pravidelně laboratorně kontrolovány v souladu s doporučením ATA 2011 a ES (Endocrine Society) 2012. Docházíme zde ke zjištění, že laboratorní kontrola ve třetím trimestru nevede k medicínsky odůvodněné změně terapie a pouze zvyšuje náklady. Poslední čtvrtá publikace je prospektivní kohortová studie 258 žen. Studie ukázala, že screening tyreopatií žen po spontánním potratu má pozitivní vliv na následné reprodukční zdraví ženy (zlepšuje fertilitu) a šetří náklady na léčbu následné infertility.

Klíčová slova: screening, hypotyreóza, těhotenství, tyreoidální stimulační hormon, protilátky proti tyreoidální peroxidáze, fertilita, náklady, analýza nákladové efektivity

Abstract

The incidence of thyroid diseases in pregnancy in the Czech Republic reaches 10-15%. Emphasis on early diagnosis and treatment is laid not only during pregnancy but also in the time preceding conception due to the impact of thyroid diseases on fertility, the course of pregnancy, birth and fetal development. The aim of the 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. The first study is a prospective cross-sectional study of 200 positively screened pregnant women. In the study 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. The second study of 5 223 pregnant women is a case-control study. 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 and ATA (American Thyroid Association) include it in their guideline 2011. The third publication is a retrospective cross-sectional study of 188 pregnant women treated with levothyroxine who were followed and laboratory examined according to the recommended algorithm by ATA 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. The fourth and last publication is a prospective cohort study of 258 women after spontaneous abortion. The study showed that screening for thyroid diseases after spontaneous abortion has positive effect on subsequent reproductive health (improves fertility) and is cost-saving strategy in terms of lowering subsequent infertility.

Key words: screening, hypothyroidism, pregnancy, thyroid stimulatory hormone, antibodies against thyreoperoxidase, fertility, costs, cost-effectiveness analysis

Obsah

1	Úvod	1
2	Cíle práce	5
3	Výzkumné hypotézy	6
4	Medicínské aspekty screeningu tyreopatií v graviditě a u žen s poruchami fertility	7
4.1	Prevalence tyreopatií v graviditě v ČR.....	8
4.2	Vyšetřované parametry a cílové hodnoty	9
4.3	Hypotyreóza v graviditě.....	12
4.4	Hypertyreóza v graviditě	13
4.5	Poporodní tyreopatie (tyreoiditida)	14
4.6	Eufunkční autoimunitní tyreoiditida v graviditě.....	14
4.6.1	Autoimunitní tyreopatie a infertilita	15
4.6.2	Autoimunitní tyreopatie a potraty	15
4.7	Léčba hypotyreózy a autoimunitních tyreopatií v graviditě a u infertilních žen.....	16
4.7.1	Úprava dávkování	17
4.8	Screening tyreopatií těhotných žen	18
4.8.1	Screening univerzální vs. u rizikových osob	18
4.8.2	Doporučení endokrinologických společností	20
5	Ekonomické aspekty screeningových programů	22
5.1	Současná situace v ČR	22
5.2	Význam ekonomických analýz ve screeningových programech - příklady z praxe	23
5.3	Typy ekonomických analýz	24
5.3.1	Analýza nákladů a přínosů, CBA	25
5.3.2	Analýza nákladové efektivity, CEA.....	25
5.3.3	Analýza užitečnosti nákladů, CUA	26
5.3.4	Analýza minimalizace nákladů, CMA.....	27
5.4	Komplexnost hodnocení systému zdravotní péče.....	27
5.5	Nákladová efektivita screeningu tyreopatií.....	28
5.6	Doporučovaný postup screeningu tyreopatií v ČR.....	32
5.7	Probíhající studie	34
	Metodika	35
5.8	Sběr dat a účastníci studie.....	35
5.9	Laboratorní vyšetření	37
5.10	Ultrazvukové vyšetření.....	38

5.11	Statistická analýza	38
5.12	Ekonomická analýza a modelování.....	39
6	Výsledky.....	40
7	Diskuze.....	43
7.1	Prevalence rizikových faktorů u gravidních žen s pozitivním tyreoidálním screeningem.....	43
7.2	Věk jako rizikový faktor AITD a hypotyreózy v graviditě	45
7.3	Racionalizace algoritmu úprav léčby levothyroxinem v graviditě	46
7.4	Tyreoidální screening žen po potratu.....	49
8	Závěr	52
9	Literatura	54
10	Seznam zkratk.....	64
11	Přílohy.....	66
11.1	První publikace	66
11.2	Druhá publikace.....	72
11.3	Třetí publikace	80
11.4	Čtvrtá publikace.....	90

1 Úvod

Problematikou onemocnění štítné žlázy v graviditě a u žen s poruchou fertility se zabývám od roku 2008, kdy jsem již během svého bakalářského studia započala svou aktivní spolupráci s III. interní klinikou, klinikou endokrinologie a metabolismu Všeobecné fakultní nemocnice a 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (dále jen VFN a 1. LF UK). Výzkumný tým, v němž působím, se této problematice dlouhodobě věnuje a je uznávaným partnerem v diskuzi i na mezinárodním poli.

Za poslední desítky let došlo k výraznému posunu v porozumění fyziologie a imunologie štítné žlázy spolu s pokrokem jejího funkčního testování. Tyto poznatky vedly k rozpoznání důležitosti včasné detekce a zahájení přiměřené léčby tyreoidálních poruch těhotných žen. Tyreopatie se často prvně manifestují v graviditě, protože těhotenství s sebou přináší zvýšené nároky na produkci hormonů štítné žlázy matky. Neléčené nebo nedostatečně léčené tyreopatie mají negativní dopad na samotnou schopnost koncepce, na průběh těhotenství, způsob ukončení těhotenství, na následné zdraví matky, vývoj plodu a následně i dítěte. V současné době jsou poruchy štítné žlázy, včetně autoimunitních tyreopatií, nejčastějším endokrinním onemocněním žen reprodukčního věku (věk 13–55 let) s prevalencí 2–6 % [1]. V české populaci těhotných žen dosahuje pozitivita tyreoidálních protilátek dle různých zdrojů až 15 % a sníženou tyreoidální funkci trpí až 5 % všech těhotných žen [2, 3]. Problematiku podrobněji rozvádím v podkapitole 4.1 s názvem Prevalence tyreopatií v graviditě v ČR (str. 8–9).

Zásadním problémem onemocnění štítné žlázy zůstává, že může zůstat po dlouhou dobu nerozpoznáno, protože symptomy tyreopatií jsou snadno zaměnitelné s obecnými těhotenskými symptomy. V letech 2006 až 2011 realizovala doc. Límanová z III. interní kliniky VFN a 1. LF UK spolu s Ing. Springer z Ústavu klinické biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK dva zkušební screeningové projekty, které celkem zahrnuly přes 8 000 těhotných žen z celé České republiky. Tento pilotní projekt, podporovaný Všeobecnou zdravotní pojišťovnou – odborem prevence – prokázal, že minimálně 7–10 % těhotných žen v České republice o svém onemocnění štítné žlázy neví [4]. I proto se Česká endokrinologická společnost přiklání k zavedení celoplošného (univerzálního) screeningu všech těhotných žen, a to v co nejčasnějším stádiu těhotenství. Přesto tento názor není jednotný napříč všemi odbornými společnostmi a je i řada zastánců střídmejší varianty screeningu, tedy cíleného

vyhledávání rizikových žen. Ačkoliv doporučení endokrinologických společností dosáhla konsenzu v tom, že screening tyreopatií v těhotenství je potřebný, stále dosud neexistuje jednotný názor na jeho konkrétní podobu (forma a načasování screeningu) a na to, jak se mají ženy s pozitivním výsledkem screeningu léčit. Podrobněji se touto problematikou zabývám v podkapitole 4.8 Screening tyreopatií těhotných žen (str. 18–21) a také v první přiložené publikaci, která se zaměřuje na vztah mezi osobní anamnézou, laboratorním nálezem a sonografií štítné žlázy u žen pozitivních v rámci univerzálního screeningu tyreopatií v těhotenství (podkapitola 11.1 První publikace, str. 66–71). Ve druhé přiložené publikaci se věnuji rizikovým faktorům tyreopatií (konkrétně věk ženy nad 30 let), které jsou uváděny v doporučení American Thyroid Association 2011 (podkapitola 11.2 Druhá publikace, str. 72–79). Samotnou problematiku diagnostiky tyreopatií rozpracovávám v podkapitole 4.2 Vyšetřované parametry a cílové hodnoty (str. 9–12).

Spolu s výzkumným týmem III. interní kliniky se dále zabývám vztahem mezi tyreopatií, fertilitou ženy a způsobem ukončení těhotenství v případě úspěšného otěhotnění. Hormony štítné žlázy ovlivňují plodnost a přítomnost autoimunitní tyreopatie negativně ovlivňuje schopnost početí, průběh těhotenství a způsob jeho ukončení (podkapitoly 4.3–4.6, str. 12–15). Ve své poslední přiložené publikaci se navíc podrobněji zabývám možnostmi screeningu autoimunitních tyreopatií u žen po spontánním potratu jak z pohledu klinického, tak i ekonomického. V současné době totiž v České republice narůstá zájem o preventivní strategie (zahrnující mimo jiné screeningové programy) ze strany pacientů, zdravotních pojišťoven, a také ze strany vlády. Jedním z důvodů je přetrvávající snaha o udržení či dokonce zlepšení zdravotního stavu obyvatelstva současně s úsilím o snižování zdravotnických nákladů. Z krátkodobé perspektivy jsou screeniny svým rozsahem značně nákladnou záležitostí a zatěžují i zdravé osoby. Z dlouhodobé perspektivy ale mohou vést ke značné úspoře nákladů. V takové situaci se nákladové analýzy screeningových programů (kapitola 5 Ekonomické aspekty screeningových programů, str. 22–34) stávají nepostradatelným pomocníkem pro objektivní posouzení situace při rozhodovacích procesech v rámci alokace omezených zdrojů ve zdravotnictví.

Potřeba komplexního hodnocení screeningových programů je nezbytná nejen při hodnocení účelnosti investic do výše zmíněného screeningu žen po spontánním potratu, ale i do v současnosti diskutovaného screeningu tyreopatií těhotných žen. V této oblasti byly dosud publikovány čtyři studie nákladové efektivity. Výsledky ukázaly, že univerzální screening je

nákladově efektivní jak ve srovnání se screeningem rizikových skupin žen, tak i ve srovnání se stavem bez screeningu (podkapitola 5.5 Nákladová efektivita screeningu tyreopatií, str. 28–32). Přesto univerzální screening není aktuálně platnými mezinárodními doporučeními tyreoidálních společností podporován [5-7]. Jako hlavní argument proti zavedení univerzálního screeningu je uváděn nedostatek randomizovaných kontrolních studií, zaměřených na efektivitu léčby subklinické hypotyreózy, která tvoří velkou část tyreopatií v graviditě. Dosavadní poznatky o schopnosti léčby snížit rizika subklinické hypotyreózy a o efektu léčby eutyroidních žen s pozitivními protilátky proti tyreoidální peroxidáze jsou nedostačující a zároveň kontroverzní (podkapitola 4.7 Léčba hypotyreózy a autoimunitních tyreopatií v graviditě a u infertilních žen, str. 16–18). V současné době je ale velmi obtížné, aby etická komise schválila záměrné vynechání léčby u onemocnění, u kterého již byl prokázán jasný negativní dopad a zároveň se dotýká citlivého tématu těhotenství. Nicméně dvě randomizované studie v USA a Číně, zabývající se vlivem léčby subklinické hypotyreózy na IQ dítěte, byly již schváleny (studie NICHD a SHEP; podkapitola 5.7 Probíhající studie, str. 34). Výsledky by mohly přinést část chybějících validních důkazů, nepostradatelných pro rozhodování o zavedení univerzálního screeningu tyreopatií u těhotných žen.

Důraz na dosažení a udržení eutyroidního stavu je v současnosti kladen nejen na období těhotenství, ale i na dobu ještě před samotným otěhotněním. Jedním z důvodů je i vliv tyreopatií na fertilitu žen. Dle našich výsledků, publikovaných v BMC Pregnancy and Childbirth (podkapitola 11.4 Čtvrtá publikace, str. 90–100), by všechny ženy po časném spontánním potratu měly být vyšetřeny na onemocnění štítné žlázy z důvodu následného reprodukčního zdraví. Ve spolupráci s endokrinology a gynekology jsme vytvořili algoritmus managementu screeningu tyreopatií a následné péče u žen po spontánním potratu, se snahou opět otěhotnět. Studie zahrnuje nejen klinickou analýzu dat, ale i analýzu nákladové efektivity, která v současnosti patří mezi nejpoužívanější typ ekonomických analýz. Jako hodnocený efekt jsme zvolili způsob ukončení následného těhotenství s ohledem na léčbu.

Samotným screeningem ale celá problematika nekončí. Všechny těhotné ženy (nejen po spontánním potratu), které byly v rámci všeobecného screeningu tyreopatií vyhodnoceny jako pozitivní, je třeba pravidelně sledovat a prostřednictvím adekvátní léčby zajistit, aby koncentrace tyreoidálního stimulačního hormonu zůstala v požadovaném rozmezí (podkapitola 4.7.1 Úprava dávkování, str. 17–18). Ačkoliv se zde diagnosticko-terapeutické schéma doporučované odbornými společnostmi nejeví v principu komplikovaně, nemusí se jednat

o řešení optimální. V mé třetí přiložené publikaci konfrontujeme doporučený management následných vyšetření při onemocnění štítné žlázy v těhotenství se současnou klinickou praxí i se současným stavem poznání, na základě výsledků studie provádíme kalkulaci nákladů a formulujeme návrh na optimalizaci. Jedním z praktických přínosů mé disertační práce by tak měla být optimalizace diagnosticko-terapeutického schématu tyreopatií gravidních žen s ohledem na specifické podmínky v České republice (podkapitola 11.3 Třetí publikace, str. 80–89).

2 Cíle práce

Cíle disertační práce jsou:

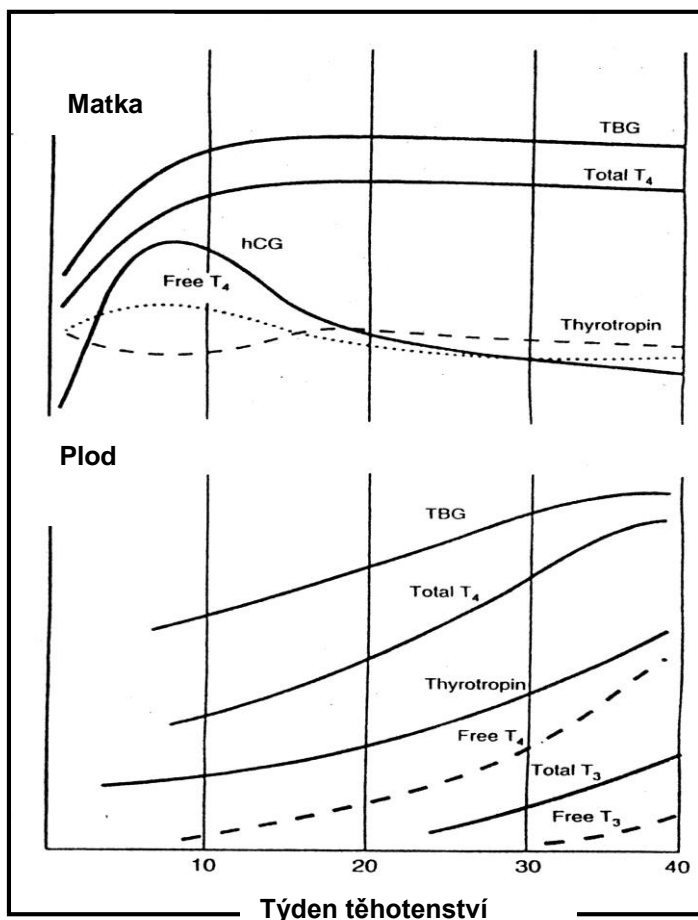
- 1) Zhodnotit prevalenci rizikových faktorů u žen s pozitivním výsledkem screeningu tyreopatií v těhotenství v České republice a ohodnotit vztah mezi klinickými daty, laboratorním nálezem a sonografickým nálezem.
- 2) Ověřit, zda věk ženy ovlivňuje riziko autoimunitních tyreopatií v těhotenství a tudíž patří mezi rizikové faktory.
- 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. Zjistit, zda má screening a následná léčba autoimunitní tyreoiditidy a/nebo hypotyreózy u žen po potratu pozitivní vliv na reprodukční zdraví, a pokud ano, jaké jsou náklady.

3 Výzkumné hypotézy

- 1) Screening štítné žlázy u těhotných žen, zaměřený pouze na rizikové skupiny žen, je z hlediska záchytu 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.

4 Medicínské aspekty screeningu tyreopatií v graviditě a u žen s poruchami fertility

Štítná žláza je endokrinní orgán povrchově uložený na přední straně krku mezi štítnou chrupavkou a jugulem. Jeho hlavní funkcí je tvorba hormonů štítné žlázy tyroxinu (T₄) a trijodtyroninu (T₃), které hrají klíčovou roli v regulaci metabolismu organismu, diferenciaci a vývoji tkání v době ontogeneze. Hormony štítné žlázy zpětnou vazbou tlumí produkci tyreoidálního stimulačního hormonu (TSH) adenohipofýzou, který stimuluje tyreocyty k jejich produkci. V řízení a funkci štítné žlázy se uplatňuje tříkpartmentový model osy hypotalamo-hipofýzo-tyreoidální u matky, plodu a také placenty.



Obr. 1. Průběh koncentrací tyreoidálních hormonů, TSH a hCG v séru v graviditě u matky (nahore) a plodu (dole) (Převzato z Burrow, 1994 [8])

TSH: tyreoidální stimulační hormon; T₄: tyroxin; T₃: trijodtyronin; hCG: lidský choriogonádotropin; TBG: tyroxin vázající globulin

Mezi faktory, které v graviditě významně ovlivňují funkci štítné žlázy, řadíme zvýšenou renální clearance jódu, růst sérové koncentrace thyroxin vázacího globulinu (TBG) a tyreotropní aktivitu lidského choriového gonadotropinu (hCG) [9-11].

Fyziologii tyreoidálních regulací v první polovině těhotenství ovlivňuje hCG. Uplatňuje se zde stimulační efekt na receptorech pro TSH. Výrazné zvýšení koncentrace hCG spolu s vlivem estrogenů vede k fyziologickému potlačení koncentrace TSH v prvním trimestru gravidity [12]. V druhém a třetím trimestru gravidity koncentrace TSH začíná naopak stoupat a FT4 (volný thyroxin) klesat [13]. Při vzestupu cirkulujícího objemu a při zvýšení koncentrace plazmatických vazebných bílkovin pod vlivem estrogenů (Obr. 1, str. 7) [8] stoupají nároky na produkci tyreoidálních hormonů štítnou žlázou matky. Ženy se sníženou funkcí štítné žlázy nejsou schopné na tyto požadavky reagovat.

Častou příčinou nedostatečného vzestupu tvorby T4 v prvním trimestru je také nedostatek jódu. V přítomnosti jodového deficitu je hypothyroxinémie kompenzována zvýšenou deiodací T4 na T3 (volný trijodtyronin) a preferenční sekrecí T3. Sérové koncentrace T3 tak zůstávají normální nebo mohou i stoupat, což brání vzestupu TSH [14].

Štítná žláza plodu začíná tvořit tyreoidální hormony od 12. gestačního týdne, nicméně až do 18.–20. týdne je sekrece nedostatečná a plod je závislý na mateřském T4. Mateřský T4 je zřejmě v určitém množství nutný i v dalších fázích gravidity. Kritické období vývoje CNS spojené s radiální migrací neuronů do mozkové kůry začíná již v 11. gestačním týdnu, možná i dříve. Plod je tedy do 12. týdne zcela a později minimálně částečně závislý na sekreci T4 matkou [15].

4.1 Prevalence tyreopatií v graviditě v ČR

Výsledky dosud provedených studií na české populaci těhotných žen jsou alarmující (Tab. 1, str. 9). Podle různých studií je hypothyreózou postiženo 4,48–5,10 % všech těhotných žen a 11,20–15,10 % těhotných žen má pozitivní protilátky proti tyreoidální peroxidáze (TPOAb) [2, 3]. Vzhledem k roční porodnosti kolem 100 000 dětí v České republice jde tedy nejméně o 4 480 těhotných žen s hypothyreózou a nejméně 11 200 těhotných žen s pozitivitou TPOAb ročně. Kromě toho podle zahraničních údajů 9–34 % těhotných žen má tyreoidální uzly [16], z nichž 12–15 % může být maligních [17-19]. Údaje o stavu uzlů pro Českou republiku nejsou dosud k dispozici.

Tab. 1. Prevalence abnormálních tyreoidálních laboratorních parametrů u žen v 1. trimestru gravidity v ČR. (Zdroj [2, 20-22])

Laboratoř	Minimum (%)	Maximum (%)
<i>Zvýšené TSH</i>	4,48	5,10
<i>Snížené TSH</i>	2,93	3,60
<i>Snížené FT4</i>	4,30	14,16
<i>Zvýšené FT4</i>	2,28	2,50
<i>TPOAb pozitivní</i>	11,20	15,10
<i>Zvýšené TSH a TPOAb pozitivní</i>	26,14	44,10
<i>Zvýšené TSH a TPOAb negativní</i>	9,10	10,10

TSH: tyreoidální stimulační hormon; FT4: volný tyroxin; TPOAb: protilátky proti tyreoidální peroxidáze

4.2 Vyšetřované parametry a cílové hodnoty

V rutinní praxi spadá mezi základní vyšetření tyreopatií klinické vyšetření endokrinologem včetně odběru anamnézy a laboratorní tyreoidologické testy. Součástí laboratorního vyšetření by měl být vždy TSH. Je-li nalezena jeho zvýšená hodnota, měla by být vyšetřena koncentrace TPOAb z důvodu diagnostiky autoimunitní tyreopatie (AITD). Ve studii 992 žen sledovaných pro infertilitu, činila prevalence AITD 16 %. Z těchto žen mělo 8 % pozitivní TPOAb i protilátky proti tyreoglobulinu (TgAb), pouze TgAb pozitivních bylo 5 % a pouze TPOAb pozitivních 4 %. Ženy s izolovanou TgAb pozitivitou měly významně vyšší koncentraci TSH ve srovnání s ženami bez AITD [23]. V případě negativity TPOAb je proto doporučováno provést vyšetření i koncentrace TgAb. Zároveň nesmíme zapomínat, že v druhé polovině těhotenství dochází k poklesu sérových koncentrací tyreoidálních protilátek v průměru o 60 % v důsledku imunosuprese [24]. V důsledku tohoto poklesu mohou být u některých žen s AITD tyreoidální protilátky v průběhu těhotenství negativní, ale do šesti měsíců po porodu opět pozitivní [25].

Často je třeba doplnit i vyšetření FT4 v séru (je-li patologické TSH) a někdy i protilátky proti TSH receptoru (TRAK) v séru, které se vyskytují u 60–80 % pacientů s Graves-Basedowovou nemocí [26]. Jen výjimečně v nejasných případech se vyšetřuje i volný trijodtyronin (FT3),

v běžné praxi je ale toto vyšetření nadbytečné. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) a Endocrine Society (ES) doporučují v případě screeningu tyreopatií u žen plánujících těhotenství a u žen v prvním trimestru těhotenství rutinně vyšetřovat pouze koncentraci TSH [5, 7].

Tab. 2. Orientační normální hodnoty tyreoidálních laboratorních parametrů (upraveno podle [7])

		TSH (mIU/l)	FT4 (pmol/l)	FT3 (pmol/l)	TPOAb¹; TRAK (kIU/l; IU/l)
Běžná populace	<i>Dolní hranice</i>	0,4–0,5	9,0–11,0	3,2–3,6	Běžně se nevyšetřuje Zcela závisí na použité metodě
	<i>Horní hranice</i>	4,0–5,0	21,0–24,0	6,1–6,5	
Ženy prekoncepčně	<i>Dolní hranice</i>	0,4–0,5	9,0–11,0		
	<i>Horní hranice</i>	2,5	21,0–24,0		
1. trimestr gravidity	<i>Dolní hranice</i>	0,1	10,7		
	<i>Horní hranice</i>	2,5	16,3		
2. trimestr gravidity	<i>Dolní hranice</i>	0,2	9,16		
	<i>Horní hranice</i>	3,0	13,5		
3. trimestr gravidity	<i>Dolní hranice</i>	0,2	9,30		
	<i>Horní hranice</i>	3,0	13,7		

¹ V mých příložených publikacích byla použita pro pozitivitu TPOAb u žen těhotných hranice 143 kIU/l, která je specifická pro naši využívanou laboratoř [2].

Normy se mohou mírně lišit v jednotlivých laboratořích. Je optimální, když existují pro jednotlivé trimestry gravidity v konkrétních laboratořích vlastní normy. Ty je třeba použít, pokud jsou k dispozici.

FT4 je méně spolehlivý parametr než TSH a výsledky velmi často nejsou srovnatelné mezi jednotlivými laboratořemi.

TSH: tyreoidální stimulační hormon; FT4: volný tyroxin; FT3: volný trijodtyronin; TPOAb: protilátky proti tyreoidální peroxidáze; TRAK: protilátky proti TSH receptoru

Pokud je u hypotyreózy nebo eutyroidní autoimunitní tyreoiditidy hmatná struma nebo uzul/uzly, je nutné doplnit ultrasonografií (USG) štítné žlázy, stejně jako ve všech případech hypertyreózy. V některých případech ale pozitivita TPOAb nekoreluje s USG nálezem. V naší studii z roku 2011 měla téměř polovina těhotných žen s pozitivními TPOAb normální USG

nález. Normální USG nález u TPOAb pozitivních těhotných žen byl v této studii spojen s nižším rizikem předčasného porodu [27].

Mezi vyšetření tyreopatií u těhotných žen nebo žen v reprodukčním věku můžeme navíc zařadit koncentraci jódu v moči (jodurie), která má ale význam pouze jako nástroj k zhodnocení jodového zásobení populace v epidemiologických studiích a v běžné praxi se z důvodu velké variability nevyšetřuje. Nízký příjem jódu může vést k latentní hypotyreóze [28, 29], a jak poukázaly mnohé studie, v riziku jsou nejen ženy žijící v oblastech s jodovým deficitem, ale i ženy ze zemí s dobrou saturací jódu [30-32]. Mezi ně spadá dle Světové zdravotnické organizace i Česká republika. Proto se u všech těhotných a kojících žen a žen plánujících těhotenství doporučuje zvýšit příjem elementárního jodu na 150–500 μg denně [7].

Gravidní ženy mají odlišné referenční rozmezí a cílové hodnoty tyreoidálních parametrů oproti negravidním ženám (Tab. 2, str. 10) [2, 33, 34] z důvodu výše popsaných fyziologických změn štítné žlázy v graviditě (kapitola 4, str. 7–8). Odhad referenčních mezí pro gravidní ženy uváděný v Tab. 2 vychází původně z publikovaných referenčních intervalů šesti kohort gravidních žen [35]. Ačkoliv i současná doporučení American Thyroid Association (ATA) 2011 [5] a Endocrine Society (ES) 2012 [7] upřednostňují referenční hranice specifické podle trimestru, nelze je považovat za celosvětově platné. Příkladem mohou být dvě studie z Číny [36, 37] a jedna z Indie [38], které zaznamenaly pro každý trimestr významně vyšší referenční hranice TSH při srovnání s mezinárodním doporučením. Konkrétně Li et al. [37] ve své studii zjistili, že čínská populace vykazuje v prvním trimestru těhotenství referenční rozmezí TSH 0,12–5,08 mIU/l. Při použití doporučovaných hranic 0,1–2,5 mIU/l by tedy prevalence hypotyreózy činila 28 % oproti 4 % při použití etnicky specifických referenčních rozmezí [39-41]. Jiná studie zpracovává data 3 944 evropských žen, účastnících se studie Generace R. V této studii dochází při porovnání prevalence onemocnění štítné žlázy za použití populačně specifického referenčního rozmezí oproti etnicky specifickému rozmezí k nárůstu pozitivního nálezu tyreopatií o 18 % [42]. Springer et al. [2] docházejí ke zjištění, že horní hranice referenčního intervalu pro TPOAb pozitivitu gravidních žen v České republice je více než dvojnásobná ve srovnání s výrobcem doporučovanou referenční hranicí. Používání fixních místo lokálních populačních referenčních mezí tak může snadno vést ke zbytečné léčbě či naopak k nezachycení všech žen a to zejména žen s patologickou koncentrací TSH během těhotenství. Následná rizika, spojená být jen s nevýraznou subklinickou poruchou štítné žlázy v období

těhotenství, jako je potrat nebo předčasný porod byla dostatečně popsána v předchozích kapitolách.

Doporučení European Thyroid Association (ETA) 2014 [6] již bere v úvahu výše zmíněné studie a upřednostňuje stanovení lokálních referenčních mezí pro TSH a T4 (TT4 nebo FT4) specifických pro daný trimestr před využíváním fixních referenčních rozmezí. ATA i ES přitom na základě doporučení International Federation of Clinical Chemistry [43] dávají závěrem přednost stanovení referenčních mezí jako 2,5–97,5 percentilů příslušné populace s ohledem na dostatečný příjem jódu [5, 7].

4.3 Hypotyreóza v graviditě

Subklinická hypotyreóza je definována zvýšenou koncentrací TSH nad horní referenční hranici a normální koncentrací T4 [celkového tyroxinu (TT4) nebo FT4]. Prevalence v těhotenství je odhadována na 2–2,5 % [2, 44, 45]. Naopak manifestní hypotyreóza je definována poklesem koncentrace FT4 pod normu se současným zvýšením koncentrace TSH. Prevalence manifestní hypotyreózy v těhotenství se pohybuje okolo 0,2–0,5 % [46].

V rozvojových zemích je nejčastější příčinou hypotyreózy závažný jodový deficit, ve vyspělých zemích se jedná o chronickou autoimunitní tyreoiditidu. Doprovodné symptomy, jako jsou únava, přibývání na váze, snížení fyzické výkonnosti či zácpa jsou často zaměňovány s obecnými těhotenskými symptomy. Ztráta vlasů, suchá pokožka a bradykardie bývají přítomny pouze u některých osob. Neléčená hypotyreóza může vést k abrupci placenty, gestační hypertenzi, preeklampsii, potratu, předčasnému porodu a nízké porodní hmotnosti [5, 7]. Porodní komplikace jsou častější, je-li hypotyreóza diagnostikována příliš pozdě a/nebo když substituce levothyroxinem (LT4) během těhotenství není adekvátní [47].

V některých studiích se autoři v diskuzi zabývají vlivem hypotyreózy matky na IQ potomka [48-52], přičemž tento vliv je častěji spojován s vyšší koncentrací TSH v krvi [48, 52]. Významným nedostatkem těchto studií ale je, že se jedná o retrospektivní studie, kde může dojít k vlivu celé řady společných současně působících proměnných (confounding variables) na výsledky. V roce 1999 publikoval Haddow prospektivní studii vlivu tyreopatie matky na neuropsychologický vývoj plodu [48]. I on je však za svou studii kritizován, neboť nebral v úvahu IQ rodičů. V roce 2014 byla publikována nizozemská populační prospektivní studie, která vyšetřila a následně sledovala 3 727 dětí a jejich matek. Výzkumný tým našel v průměru

o 4,3 bodů nižší IQ u dětí, jejichž matky byly v časných fázích těhotenství hypotyreózní. Morfologické změny mozku dítěte nebyly nalezeny. Tato studie vykazuje ale velké nedostatky. Mateřské tyreoidální parametry byly vyšetřeny během těhotenství pouze jedenkrát, nebyla vyšetřena činnost štítné žlázy dítěte a případná farmakologická léčba štítné žlázy matky nebyla při hodnocení výsledků brána v úvahu.

Další studie provedená v roce 2001 našla pokles IQ o 5 bodů i v případě neléčené mírné hypotyreózy matky [53]. Následně v roce 2012 publikovali Lazarus et al. [54] první randomizovanou kontrolovanou studii, která se zabývá efektem screeningu a následné léčby hypotyreoidních žen na IQ jejich dítěte. Došli k závěru, že screening hypotyreózy u těhotných žen nevede ke zlepšení kognitivních funkcí dítěte. Studie má ale opět řadu omezení. Mezi hlavní patří pozdní screeningový odběr krve (až na konci prvního nebo dokonce na začátku druhého trimestru) a skutečnost, že ve studii nebyly vyšetřovány tyreoidální protilátky. Je tedy pravděpodobné, že léčbě uniklo nezanedbatelné procento žen, které měly protilátky pozitivní a u kterých se hypotyreóza vyvinula v pozdějších fázích těhotenství.

Z výše zmíněného vyplývá, že výsledky dosud publikovaných prací, zaměřujících se zejména na asociaci mezi subklinickou hypotyreózou v těhotenství a poruchou neuropsychologického vývoje dítěte, jsou značně nekonsistentní, mají velké množství nedostatků a neexistuje jasný důkaz, že léčba LT4 v průběhu těhotenství pozitivně ovlivňuje neuropsychologický vývoj dítěte. Je proto třeba, aby v této oblasti byl proveden podrobnější výzkum.

4.4 Hypertyreóza v graviditě

Subklinická hypertyreóza je definována jako asymptomatické snížení koncentrace TSH při normální koncentraci T4, zatímco u manifestní hypertyreózy dochází nejen k poklesu TSH, ale i ke zvýšení FT4. Prevalence hypertyreóz se pohybuje v těhotenství okolo 0,2 % [46]. Devadesát pět procent všech hypertyreóz tvoří Graves-Basedowova nemoc, která spadá mezi autoimunitní onemocnění. V důsledku vlivu hCG na štítnou žlázu se u těhotných žen může objevit tranzientní gestační hypertyreóza (TGH) ve spojení s hyperemesis gravidarum a gestační přechodovou tyreotoxikózou [46].

Mezi klinické symptomy řadíme tachykardii, nervozitu, třes, zvýšené pocení, špatné snášení tepla, snížení fyzické výkonnosti, zvýšenou činnost střev a hypertenzi. Neléčená manifestní hypertyreóza může vést k abrupci placenty, preeklampsii, předčasnému porodu, porodu

mrtvého plodu, omezenému nitroděložnímu růstu a poruše štítné žlázy dítěte. V případě subklinické hypertyreózy a TGH nejsou známy negativní dopady na matku ani plod [5, 7].

Jelikož se tato práce zaměřuje na hypotyreózu a autoimunitní tyreoiditidu s normální funkcí štítné žlázy, nebude v dalším textu hypertyreóza již více rozebírána.

4.5 Poporodní tyreopatie (tyreoiditida)

Poporodní tyreopatie (tyreoiditida) je definována jako TSH mimo referenční mez v období prvních 12 měsíců po porodu [55] a ve většině případů jsou přítomny TPOAb. Klinický průběh onemocnění je různorodý: přibližně u 25 % žen dochází k rozvoji hypertyreózy s následným přechodem do hypotyreózního stavu, u 43 % žen se rozvine pouze hypotyreóza a u zbylých 32 % naopak hypertyreóza [5].

Klinické symptomy mohou být snadno zaměňovány s poporodní únavou, poporodní depresí nebo Graves-Basedowovou nemocí. Ženy s diabetem mellitem 1. typu a ženy s pozitivními TPOAb a/nebo TgAb mají zvýšené riziko rozvoje poporodní tyreoiditidy [56, 57].

4.6 Eufunkční autoimunitní tyreoiditida v graviditě

Autoimunitní tyreopatie (AITD) jsou definovány přítomností autoimunitního procesu ve štítné žláze s typickým nálezem na USG a/nebo přítomností tyreoidálních protilátek. Samotná porucha štítné žlázy ve smyslu hypotyreózy nebo hypertyreózy může, ale také nemusí, být přítomna. AITD představuje nejčastější autoimunitní onemocnění (postihuje 5–10 % žen produktivního věku), které může zůstat nediodagnostikováno po mnoho let [58], protože velká část žen nemá žádné klinické příznaky.

V širším slova smyslu patří mezi AITD jak autoimunitní tyreoiditida (AIT), která je nejčastější příčinou subklinické či manifestní hypotyreózy nebo může probíhat bez poruchy tyreoidální funkce (eutyreoidní AIT), tak i mnohem vzácnější a již zmíněná Graves-Basedowova nemoc. Protože v této práci bude dále pojednáno výhradně o AIT, bude v dalším textu pojem AITD používán ve stejném významu jako AIT.

Mezi negativní důsledky AITD v graviditě řadíme riziko infertility, potratu včetně opakovaného, předčasného porodu a rozvoje poporodní tyreopatie. Tyto negativní důsledky

u žen s eufunkční tyreoiditidou jsou vysvětlovány zvýšeným rizikem rozvoje subklinické nebo manifestní hypotyreózy na podkladě již existující mírné dysfunkce štítné žlázy, která se může v průběhu těhotenství zhoršovat. Jiným vysvětlením je porucha celkové autoimunitní rovnováhy organismu, kde pozitivní tyreoidální protilátky představují markery této nerovnováhy [24, 59-62].

4.6.1 Autoimunitní tyreopatie a infertilita

Dosavadní studie poukázaly na významnou asociaci mezi přítomností pozitivních TPOAb a infertilitou [63], potratem a předčasným porodem [60, 64, 65] a také poruchou psychomotorického vývoje dítěte u žen s pozitivními protilátkami v graviditě [64, 66]. Ženy s pozitivními TPOAb v prvním trimestru těhotenství jsou také ohroženy rozvojem subklinické či manifestní hypotyreózy během těhotenství [24] a je odhadováno dvakrát až třikrát vyšší riziko potratu [67]. Důvodem je snížená funkční rezerva štítné žlázy, která není schopná kompenzovat vzrůstající hormonální požadavky těhotné ženy.

4.6.2 Autoimunitní tyreopatie a potraty

Jako potrat je označováno spontánní ukončení těhotenství před 20. gestačním týdnem [68]. Asociace mezi potratem a TPOAb byla prvně zveřejněna ve studii Stagnara-Greena et al. z roku 1990 [69]. Krátce poté začali vědci věnovat pozornost i ženám s opakovanými potraty. Opakované potraty, definované jako ztráta tří nebo více po sobě následujících těhotenství, se vyskytují přibližně u 1 % žen [70]. Mnoho expertů považuje dva po sobě jdoucí potraty za dostačující pro diagnózu opakovaných potratů [71, 72].

V roce 2011 Stagnaro-Green [73] provedl metaanalýzu 17 dosud zveřejněných studií, při níž zjišťoval míru TPOAb pozitivitu u žen s opakovaným potratem ve srovnání s kontrolní skupinou. Studie byly provedeny v pěti odlišných zemích a je zajímavé, že tři negativní studie ze čtyř byly provedeny v USA. Zbýlých třináct studií demonstruje významné zvýšení míry TPOAb pozitivitu u žen s opakovaným potratem. Souhrnně byla u žen s opakovanými spontánními potraty (SpA) pozitivita protilátek TPOAb od 9 % [74] do 39 % [75] oproti 0 % [74] až 37 % [76] v kontrolní skupině. Významným nedostatkem většiny zmíněných studií je absence kontrol pro další potencionální příčiny potratu.

4.7 Léčba hypotyreózy a autoimunitních tyreopatií v graviditě a u infertilních žen

Levothyroxin (LT4), jakož lék první volby v případě léčby hypotyreózy matky [33], je bezpečnou, účinnou a levnou léčbou se snadnou monitorací [7, 77]. Hypotyreózní ženy v období gravidity vyžadují obecně vyšší dávku LT4, než je tomu u negravidních žen.

Nejasnosti v léčbě LT4 však stále přetrvávají především u žen těhotných s eutyreoidní AITD, u žen se subklinickou hypotyreózou a negativními TPOAb a u žen s izolovanou hypotyroxinémií. Management léčby těchto stavů zůstává kontroverzní jak v případě těhotenství, tak i infertility a ve stavech po SpA. Hlavním důvodem je nedostatek dat z randomizovaných kontrolovaných studií. Dosud byly provedeny pouze dvě prospektivní randomizované kontrolované studie léčby TPOAb pozitivitu u eutyreoidních žen [60, 78]. Výsledky těchto studií demonstrují snížení počtu potratů u žen léčených LT4. Léčba se zdá být efektivní ve snižování počtu potratů, pokud jsou léky podány během časných stádií těhotenství, jelikož k potratu u TPOAb pozitivních žen dochází nejčastěji v prvním trimestru.

V roce 2013 byla publikována metaanalýza tří randomizovaných kontrolovaných studií, které se zabývají LT4 léčbou subklinické hypotyreózy a/nebo AITD u žen podstupující asistovanou reprodukci. Práce dochází ke shodnému závěru jako dvě výše uvedené studie, tj. že léčba LT4 u těchto žen vedla ke statisticky významnému snížení počtu potratů a zvýšenému počtu porodů [79].

Tři malé nerandomizované studie byly publikovány na téma užití intravenózní imunoglobulinové terapie (IVIG) jako prevence opakovaného potratu u žen s pozitivními tyreoidálními protilátkami (TPOAb a/nebo TgAb) [78, 80, 81]. Všechny docházejí k závěru, že IVIG terapie vedla ke snížení potratovosti. Studie mají ale významné nedostatky: malý vzorek žen, heterogenní populaci pacientek, nedostatečnou nebo omezenou randomizaci a rozdíly v zahájení léčby.

Souhrnně lze říci, že intervenční studie s IVIG nebo LT4 u TPOAb pozitivních žen s opakovaným potratem prokazují snížení četnosti potratů, ale jsou nedostatečné z metodologického hlediska. Z toho důvodu ATA [5] i ES [7] nedoporučují u eutyreoidních žen s pozitivními protilátkami po potratu nebo u žen, které podstupují IVF (in vitro fertilizace) ani

léčbu LT4, ani IVIG. Přesto v klinické praxi u žen s infertilitou, před plánovaným cyklem IVF a u žen s potraty v anamnéze je přístupováno k léčbě hraničních stavů častěji než u jinak zdravých těhotných žen. Hlavním důvodem je skutečnost, že štítná žláza postižená autoimunitním zánětem nemusí být schopná přiměřeně reagovat na „hormonální bouři“, kterou IVF vyvolává [15].

Rozhodnutí o léčbě hraničních stavů (eutyroidní AITD, ženy se subklinickou hypotyreózou a negativními TPOAb a ženy s izolovanou hypotyroxinémií) leží na ošetřujícím endokrinologovi. Při rozhodování je vždy vhodné zvážit přítomnost dalších rizikových faktorů (Tab. 3, str. 19) a preference samotné vyšetřované ženy. V České republice u žen s vysokým titrem protilátek a/nebo patologickým nálezem na USG je tato léčba zpravidla ordinována. Ženy s izolovaně vyšší hodnotou TSH nad horní hranici normy, která je naměřena opakovaně a s normálním USG nálezem, je dle doporučení České endokrinologické společnosti České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně (ČES ČLS JEP) vhodné léčit [22]. Izolovanou hypotyroxinémií v graviditě je dle doporučení ČES ČLS JEP [15] vhodné léčit pouze v případě, vyskytuje-li se při dostatečném příjmu jódu a současně se nejedná o fyziologickou změnu vázanou na těhotenství (pokles T4 ve druhém a třetím trimestru) (kapitola 4, str. 7–8). V léčbě žen s vyšším TSH než horní hranice pro netěhotné (4–5 mIU/l) panuje celosvětová shoda [82]. Všem těmto ženám usilujícím o graviditu by měl být podáván jód v dávce 100 µg denně, přičemž ES 2012 [7] doporučuje dokonce dávkování o něco vyšší (150–200 µg/den).

4.7.1 Úprava dávkování

Dávkování LT4 má být takové, aby TSH zůstalo v referenčním rozmezí pro těhotné ženy, které je specifické pro jednotlivé trimestry. V případě positivity TSH >5 mIU/l je obvykle vyžadována vyšší vstupní dávka (75–100 µg/den). Přesto se velikost vstupní dávky v klinické praxi značně liší a pouze 41 % dotázaných endokrinologů začíná s plnou doporučovanou dávkou LT4 [83].

Ženy s již diagnostikovanou AITD by měly splňovat „těhotenskou normu“ TSH ještě před samotným otěhotněním. Jsou-li tyto ženy již léčeny, pak při vynechání menstruačního cyklu nebo při pozitivním těhotenském testu má žena automaticky zvýšit dávku LT4 cca o 25–50 % [33, 84], aby se naplnila zvýšená potřeba tyreoidálních hormonů v těhotenství. Někteří autoři dokonce doporučují zvýšení dávky až o 50 % [85]. Přesto by v Latinské Americe pouze 6,7 %

(v Evropě 5,6 %) dotázaných endokrinologů doporučilo okamžité navýšení dávky LT4. Většina (53 %) stále preferuje provést nejprve tyreoidální testy a až poté provést úpravu dávkování [83].

Po porodu je doporučováno snížit dávku LT4 na původní stav před otěhotněním. U tyreopatií diagnostikovaných v průběhu těhotenství je možné léčbu LT4 po porodu ukončit, pokud TSH klesne <5 mIU/l a nejsou přítomny známky AITD [5, 6].

V případě nově diagnostikované subklinické hypotyreózy v těhotenství dosud neexistuje dostatek informací potřebných pro optimální nastavení dávky LT4 a doporučení jednotlivých studií se liší [54, 86, 87].

4.8 Screening tyreopatií těhotných žen

V současné době již není pochyb o nutnosti screeningu tyreopatií prováděném v časně fázi těhotenství. Avšak názory na způsob, jak screening tyreopatií u těhotných žen zavést, se liší a na odborném poli vedou světově uznávaní odborníci neustále vášnivou debatu. Předmětem sporů je především forma screeningu (univerzální vs. u rizikových osob), otázka kdy mají ženy screeningové vyšetření podstoupit, co v rámci screeningu vyšetřovat a jaké jsou předpokládané přínosy a náklady v případě různých obměn screeningu. Dosud ale nebyla provedena žádná populační randomizovaná kontrolovaná studie, která by prokázala zlepšení výsledků těhotenství jak v případě cíleného, tak univerzálního screeningu (dosud existuje jediná randomizovaná studie [54], která zlepšení výsledků neprokázala; studii je ale vyčítána řada nedostatků – viz podkapitulu 4.3 Hypotyreóza v graviditě, str. 12–13). Přesto ATA a ES přiznávají, že nedostatek důkazů o přínosu screeningu tyreopatií ještě neznamená jeho nepřítomnost. Navíc design takové randomizované kontrolované studie bude narážet na etický problém ponechání určité části těhotných žen s prokazatelnou klinicky významnou tyreopatií bez účinné terapie.

4.8.1 Screening univerzální vs. u rizikových osob

Přestože v poslední době přibývá studií, které podporují univerzální screening [22, 88-93], nepromítlo se to zatím do doporučení světových odborných společností.

Některé praktické otázky samotné proveditelnosti screeningu jsou stále předmětem diskuzí a neexistuje na ně jednoznačná odpověď. Například v jaké fázi těhotenství budou ženy

podstupovat screening, kdo bude za screening zodpovědný (gynekolog, endokrinolog, praktický lékař), kde bude screening prováděn a kdo přebere péči v případě positivity testu? V současné chvíli existuje shoda pouze v nezbytnosti screeningu, který by měl být prováděn v 5.–6. týdnu gravidity či prekonceptčně. Zároveň ale neexistuje jasná hranice pro subklinickou hypotyreózu a eutyroidní AIT, odkdy léčba začíná být přínosná. Možnost provedení randomizované studie, která by mohla stanovit jasnou hranici, však naráží na výše zmíněný etický problém.

Důvody pro zavedení univerzálního screeningu, oproti screeningu zaměřeném pouze na rizikové skupiny žen (Tab. 3, str. 19), ale stále převažují. Onemocnění štítné žlázy v těhotenství patří mezi druhé nejčastější endokrinopatie, jsou snadno detekovatelné pomocí krevního testu a existuje efektivní, bezpečná a levná léčba. Univerzální screening AITD těhotných žen v prvním trimestru je nákladově efektivní ve srovnání s cíleným screeninem i ve srovnání se stavem bez screeningu [88].

Tab. 3. Ženy se zvýšeným rizikem poruchy štítné žlázy v těhotenství (upraveno podle [7])

-
- Ženy nad 30 let
 - Ženy, které měly poruchu štítné žlázy v minulosti nebo ji mají v rodině
 - Ženy se strumou nebo uzly ve štítné žláze
 - Ženy s pozitivními tyreoidálními protilátkami, především proti tyreoidální peroxidáze
 - Ženy s klinickými příznaky a laboratorním nálezem svědčícím pro možnou poruchu štítné žlázy
 - Ženy s cukrovkou 1. typu a jinými autoimunitními chorobami (celiakie, perniciózní anemie a jiné)
 - Ženy s infertilitou, po potratu či předčasném porodu
 - Ženy, které byly v minulosti léčeny ozařováním
 - Ženy, které užívají tyroxin
 - Ženy, které žijí v oblasti s jodovým deficitem
-

Pokud bude screening cílen pouze na rizikové skupiny, zůstane velký počet žen s klinicky významnými tyreopatiemi nediodagnostikováno. V roce 2007 publikovali Vaidya et al. [94] studii zaměřenou na účinnost cíleného screeningu tyreopatií u 1 560 žen v časných stádiích těhotenství. Do rizikové skupiny byly zařazeny ženy s tyreopatií nebo autoimunitním onemocněním v osobní nebo rodinné anamnéze a ženy, které byly pro tyreopatii léčeny. Celkem 8 % (123 žen) mělo pozitivní koncentraci TPOAb a u 2,6 % (40 žen) byla zaznamenána zvýšená sérová koncentrace TSH (>4,2 mIU/l), která měla významně vyšší prevalenci ve skupině žen v riziku. Nicméně 30 % (12 žen) se zvýšenou koncentrací TSH tvořily ženy s nízkým rizikem tyreopatie. To znamená, že v případě cíleného screeningu zůstane přibližně jedna třetina žen

se subklinickou a zjevnou hypotyreózou neidentifikována. Zároveň bylo ve studii zjištěno, že 73 % TPOAb pozitivních žen bylo eutyreózních.

K výsledkům podporujícím zavedení univerzálního screeningu patří i dvě české, dvě čínské a jedna švédská studie [22, 92, 93, 95, 96], které došly k závěru, že v případě cíleného screeningu těhotných žen zůstane 53–82 % tyreopatií nediodagnostikováno. Univerzální screening tak významně snižuje riziko negativního vlivu tyreopatií na těhotenství u žen, které jsou zařazeny do takzvané „low-risk“ skupiny a v případě cíleného screeningu zůstávají bez vyšetření.

4.8.2 Doporučení endokrinologických společností

Již v roce 2002 American Health Care Association [97] publikovala doporučení vyšetřovat těhotné ženy a ženy, které plánují graviditu, jako preventivní opatření, jež má zabránit škodlivému vlivu nepoznané subklinické hypotyreózy. Současně byly prvně definovány rizikové skupiny žen, kterým je třeba věnovat zvýšenou pozornost. V roce 2004 byla tato doporučení dále rozpracována na základě konsenzu tyreoidálních společností [82] (Tab. 4, str. 20).

Tab. 4. Doporučení klíčových světových společností v otázce screeningu tyreopatií v graviditě

<i>Autorita</i>	<i>Referenční rozmezí TSH - 1. trimestr</i>	<i>Screening rizikových skupin žen</i>	<i>Univerzální screening</i>	<i>TPOAb screening</i>	<i>Zdroj</i>
ACOG 2007	Není zmíněno	Doporučuje	Nedoporučuje	Není zmíněno	[98]
ATA 2011	Vlastní. Není-li dostupné, použít 0,1–2,5 mIU/l	Doporučuje	Nedostatek důkazů pro doporučení	Nedostatek důkazů pro doporučení	[5]
ES 2012	0,1–2,5 mIU/l	Doporučuje	Není shoda	Nedoporučuje	[7]
AACE 2012	Vlastní. Není-li dostupné, použít horní limit 2,5 mIU/l	Není zmíněno	Nedoporučuje	Pouze v případě SH	[99]
ETA 2014	Vlastní. Není-li dostupné, použít horní limit 2,5 mIU/l	Není zmíněno	Nedoporučuje	Pouze v případě SH	[6]

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists; ATA: American Thyroid Association; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ETA: European Thyroid Association; TPOAb: protilátky proti tyreoidální peroxidáze; SH: subklinická hypotyreóza

Současně přetrvávající sporná situace se týká zejména otázky rozsahu screeningu a vyšetřovaných parametrů. Tento nejednotný stav se odráží v doporučení klíčových světových organizací (Tab. 4) a vede k pocitu frustrace a nejistoty mezi klinickými lékaři [100]. Dle výzkumu členů ETA [84] provádělo v roce 2010 screening tyreopatií všech těhotných žen 42 % respondentů, 43 % provádělo cílený screening rizikových skupin žen a 17 % neprovádělo žádné rutinní vyšetření těhotných žen na tyreopatie. V případě referenčního rozmezí pro TSH v prvním trimestru těhotenství se v Latinské Americe 16 % dotázaných endokrinologů řídí vlastním trimestr specifickým rozmezím a 70 % používá horní hladinu koncentrace TSH 2,5 mIU/l (v Evropě 56,6 %) [83].

I když ETA ve svém doporučení z roku 2014 [6] nedoporučuje univerzální screening z důvodu nedostatku důkazů, přikládá prvně pod doporučení poznámku, že většina odborníků univerzální screening doporučuje. Je to poprvé, kdy je univerzální screening podpořen, i když ne jako oficiální doporučení. Co se týče léčby, je ETA jediná organizace, která podporuje léčbu LT4 u všech žen se subklinickou hypotyreózou před i během těhotenství.

5 Ekonomické aspekty screeningových programů

Ekonomické hodnocení screeningových aktivit je významnou součástí širší oblasti ekonomického hodnocení prevence a zabývá se alokací omezených zdrojů na screeningové programy. Jeho hodnota tkví v odpovědi na základní otázku: „Nakolik je screeningový program výhodný, pokud zohledníme jak zdraví, tak finance?“ Intervence může mít statisticky významný dopad na cílené zdravotní výsledky, ale bez ekonomického ohodnocení nemůžeme posoudit, je-li intervence vhodná pro společnost z hlediska limitovaných zdrojů v daných socioekonomických podmínkách. Předpokladem často bývá, že zdravotně efektivní preventivní programy jsou zároveň nákladově efektivní. Tento předpoklad se ale může stát chybným, pokud do analýzy zahrneme veškeré náklady programu [101] včetně indukované péče. Navíc mnoho programů představuje výdaje v současnosti, zatímco benefity přichází s časem a v důsledku časového posunu (diskontování) mají menší současnou hodnotu.

5.1 Současná situace v ČR

Samotné principy ekonomických analýz jsou v České republice v současné době až na některé výjimky využívány pouze v lékové politice. Odtud plyne i synonymní označení farmakoekonomika. Farmakoekonomika je interdisciplinární obor, který spojuje metody farmakologické, klinické, ekonomické a epidemiologické a má za cíl připravit podmínky pro co nejracionalnější využití omezených zdrojů ve zdravotnictví a v lékové politice [102]. První náznak využití principů farmakoekonomiky se v české legislativě objevil v roce 2008 v novele zákona 48/1997 Sb. o veřejném zdravotním pojištění. Dle Aktuální informace č. 49/2012 Ústavu zdravotnických informací a statistiky ČR (www.uzis.cz) tvořily náklady na léky v České republice pro rok 2011 15,5 % z celkových výdajů ve zdravotnictví a v posledních pěti letech vykazují plynule klesající tendenci. Je tedy vhodné začít uvažovat o širším využíváním ekonomických analýz za účelem komplexní racionalizace nákladů ve zdravotnictví (lůžková péče, zdravotnické pomůcky, diagnostika, prevence, přístroje, apod.).

Úhrada zdravotní péče neprobíhá v České republice v plné výši přímo od pacientů k lékaři. Zákazník (zde pacient), nezná skutečnou hodnotu péče, která je mu poskytována. Platby se uskutečňují prostřednictvím zprostředkovatele – zdravotních pojišťoven a z veřejných rozpočtů státu. Nepřímý systém financování vede k nadměrnému čerpání a plýtvání omezenými

zdroji bez výrazné potřeby racionalizace a alokace. Tento přístup lze označit za selektivní používání principů HTA (Hodnocení zdravotnických technologií), kam spadá i metodika ekonomických analýz, respektive farmakoekonomiky. Za zdravotnickou technologii je zde považován lék, materiál, přístroj, ale i nový léčebný postup, screeningová metoda, očkování a inovativní přístupy v organizaci, distribuci a dostupnosti zdravotní péče (www.htai.org).

Význam komplexního hodnocení systému zdravotní péče, které není orientované pouze na léky, ale i na oblast prevence, je obsažen v základních principech v již uveřejněné technické zprávě sítě EUnetHTA (www.eunetha.eu). Je zde zdůrazněno, že ekonomické analýzy jsou součástí širší oblasti HTA. Jedná se o multidisciplinární proces, který systematicky hodnotí účinek určité zdravotnické technologie na zdraví, nároky na rozpočet a rozdělení zdrojů a ostatní aspekty výkonnosti zdravotnického systému, jako je všeobecná dostupnost a solidarita (www.eunetha.eu).

V České republice lze již vysledovat silící snahy o změnu situace. V listopadu 2012 předložilo Ministerstvo zdravotnictví ČR vládě návrh opatření, která zahrnují doporučení na zavedení hodnocení zdravotnických technologií HTA. Příkazem ministra byla následně zřízena Rada HTA a Komise pro zdravotnické technologie. Rada připravila výběrové řízení na vypracování metodiky HTA, které vyhrála Academy of Health Care Management. Ta zahájila v prosinci 2012 pilotní ověření postupů ve čtyřech oblastech (léčivý prostředek, zdravotnický prostředek, výkon, prevence). Následně v dubnu 2013 dodala finální výstupy v podobě metodik a manuálů a v srpnu téhož roku byl ministerský projekt HTA prezentován (www.mzcr.cz). Nelze jej ovšem hodnotit pozitivně, protože za sebou nezanechal žádnou reálnou "stopu" v legislativě či v metodice. Míra používání HTA se tedy prakticky nezměnila a je mimo lékovou oblast mizivá.

5.2 Význam ekonomických analýz ve screeningových programech - příklady z praxe

Ekonomické hodnocení může být definováno jako komparativní analýza alternativních směrů dvou a více intervencí, např. zda provádět či neprovádět screening, vyjádřené v nákladech a přínosech [103]. Při rozhodování o screeningových programech je třeba rozvážnosti a znalosti nejen medicínské, ale i ekonomické problematiky. Nedostatečné posouzení obou složek může vést k obrovskému plýtvání zdroji.

Příkladem zanedbání ekonomického aspektu může být známá případová studie – šestý stolicový Guaiac protokol. Na základě klinické studie asymptomatických nádorů tlustého střeva Greigor [104] doporučila v roce 1969 American Cancer Society provádět šest sekvenčních testů stolice na okultní krvácení. Odhadované náklady na první test se pohybovaly okolo 4 USD a na další následující test 1 USD. American Cancer Society protokol schválila a uvedla do praxe. Následně Neuhauser a Lewicki [105] provedli v roce 1975 ekonomickou analýzu, která byla založena na screeningu 278 lidí a extrapolována na hypotetickou skupinu 10 000 lidí. Výsledky odhalily exponenciální růst marginálních nákladů, přičemž cena šestého screeningového testu na zachycení právě jednoho případu kolorektálního karcinomu byla až 20 000 krát vyšší než průměrná cena. Důvodem byl nízký záchyt v šestém testu, který činil 0,0003 nově zachycených případů. Výsledky tak ukázaly, že dokonce i zdánlivě levný test se může stát velmi nákladným. Studie následně vedla ke změně celé oblasti klinického rozhodování a politiky.

Riziko neadekvátního posouzení medicínské složky ve screeningových programech se může zdát v současné době zanedbatelné. Některé studie však přinášejí překvapivá zjištění. Například analýza 40 075 žen s nádorem prsu v Norsku ukázala, že přínosy plynoucí ze samotného screeningového procesu jsou minimální [106]. Ke stejným závěrům dochází i analýza dat o incidenci nádoru prsu žen z let 1976–2008 [107]. Prokazatelné snižování mortality žen s nádorem prsu se jeví jako důsledek kvalitnější léčby, ne však samotného screeningu. Vystává tedy závažná otázka o skutečné hodnotě celoplošného mamografického screeningu nejen z pohledu ekonomického, ale i medicínskému, pro níž je poměr žen čerpajících přínosy screeningu ku ženám poškozeným v důsledku přílišné diagnostické péče a falešné positivity testu klíčový.

5.3 Typy ekonomických analýz

Základní zásady ekonomického hodnocení zdravotní péče byly poprvé formulovány Williamsem [108] v roce 1974 a dodnes jsou součástí ekonomicko-zdravotnických doporučení [109].

Ve zdravotnictví rozlišujeme čtyři základní typy ekonomických analýz. Jsou to analýza nákladů a přínosů (CBA), analýza nákladové efektivity (CEA), analýza užitečnosti nákladů (CUA) a analýza minimalizace nákladů (CMA) [109, 110]. Proces identifikování nákladů a jejich následné měření v monetárních jednotkách je podobný napříč celým ekonomickým

hodnocením. Nicméně povaha přínosů vyplývajících z hodnocených alternativních programů se může významně lišit [103] podle toho, jakým způsobem a v jakých jednotkách měříme přínosy.

5.3.1 Analýza nákladů a přínosů, CBA

Základní charakteristikou analýzy nákladů a přínosů (CBA) je peněžní vyjádření přínosů. Důvod pro finanční vyjádření vstupů i výstupů je komplexní charakter výsledků zdravotní intervence, které znesnadňují popis dopadů jednoduchým medicínským kritériem (např. prospěšnost vakcinace). Přístup CBA můžeme přirovnat k obchodování s konečným výsledkem zdravotnické intervence, kdy zjišťujeme, kolik peněz ušetříme včasným záchytem a případným uzdravením [110]. Jestliže prospěšnost programu (benefity) převyší celkové náklady (včetně indukované péče), investice do intervence je žádoucí.

Hlavní výhodou CBA je komplexnost, která nám umožňuje zahrnout širokou škálu výsledků zdravotní intervence napříč různými screeningovými programy. Dále bere v úvahu celospolečenské hledisko, jako jsou např. náklady na nemocenskou nebo vliv na pracovní dobu, a tím i na výši hrubého domácího produktu. Využití CBA ve zdravotnictví je ale často kontroverzní právě v důsledku nutnosti vyjadřovat hodnotu veškerých benefitů ve finančních jednotkách jak z důvodu praktické proveditelnosti, tak i sociální nevole a pocitu neetického postupu při převádění hodnoty života a utrpení do formy peněz [103, 111-113]. Navíc CBA je typ analýzy, který v medicínské oblasti dosud nemá ustálenou metodiku a je u ní problematická proveditelnost analýzy citlivosti.

5.3.2 Analýza nákladové efektivity, CEA

Nejpoužívanějším přístupem ve zdravotnictví je analýza nákladové efektivity (CEA), která se snaží pracovat na straně přínosů s efekty. Vstupy jsou vyjádřeny v monetárních jednotkách a výstupy v přirozených klinických jednotkách, jako je například změna krevního tlaku, snížení koncentrace cholesterolu, získané roky života, nebo snížení výskytu komplikací po léčbě. Sledovaný výsledek zdravotní intervence musí být stejný napříč zvažovanými alternativami. To znamená, že rozdíl dopadů dvou a více zdravotnických technologií je pouze v rozdílné

úrovni efektů. Analýza srovnává programy v přidaných (neboli inkrementálních) nákladech na přidanou jednotku sledovaného výsledku zdravotní intervence [114].

V systému hodnocení zdravotnické péče CEA získává prvenství a stává se tak podkladem pro závažná rozhodnutí o dostupnosti a využitelnosti léčebných i diagnostických postupů. Měření benefitů v přirozených jednotkách zjednodušuje proveditelnost analýzy a přináší výsledky, které jsou pro cílové příjemce snadněji srozumitelné a intuitivní. Mezi nevýhody lze zařadit omezenou možnost srovnání efektivity napříč odlišnými intervencemi/programy, které produkují rozdílné zdravotní výsledky (např. očkování proti žloutence versus mamografický screening) a potřebu zaměřit se na jediný výstup intervence i přesto, že intervence přináší mnoho rozlišných benefitů.

5.3.3 Analýza užitečnosti nákladů, CUA

Třetí metodou ekonomického hodnocení je analýza užitečnosti nákladů (CUA), která je ve své podstatě speciální formou CEA. CUA vyčísluje náklady dvou nebo více zdravotnických technologií vyjádřených v monetárních jednotkách a vztahuje je nejčastěji k hodnotě QALY (rok života při plném zdraví) [103]. Hodnota QALY v sobě nese informaci o přírůstku či ztrátě z hlediska kvantity života (mortalita) i kvality života (morbidita). Podmínka CEA na stejný zdravotnický efekt napříč alternativami je zde naplněna výstupem ve formě QALY. Veškeré zvažované dopady zdravotnické intervence jsou tak převedeny na společnou jednotku. Přístup CUA simuluje neexistující trh. Jedná se o proces obchodování s hodnotami ve smyslu, kolik peněz jsme ochotni zaplatit za získání zboží. Na druhou stranu, jedinci nejsou zvyklí nakupovat QALY a nejsou tedy obeznámeni s procesem snahy získat QALY za co nejnižší cenu. Získání smysluplného odhadu ceny jednoho QALY se tak stává důležitou vstupní podmínkou pro CUA [110]. Dále vzniká potřeba definovat, co je přijatelná šance a kolik prostředků je společnost ochotna vynaložit, aby této šance dosáhla. Mluvíme o stanovení horní hranice ochoty platit (WTP), kterou je společnost ochotna platit za přidané jednotky účinnosti [115]. (Jedná se o společenskou ochotu platit, nikoli o ochotu platit ze strany jednotlivých pacientů.) Koncepce horní hranice byla navržena již v roce 1973 a většina zemí, v nichž byla hranice WPT stanovena, má tzv. šedou zónu mezi spodní a horní hranicí, přičemž spodní hranice znamená doporučení přijmout a horní hranice doporučení zamítnout [116]. V České republice v současnosti uplatňuje Státní ústav pro kontrolu léčiv ve správních řízeních o stanovení úhrady

léčiv hranici ochoty platit ve výši trojnásobku hrubého domácího produktu na obyvatele za jeden získaný QALY (vychází z doporučení Světového zdravotnického reportu 2002 [117]), tedy 1 214 715 CZK/QALY (platné pro rok 2014 dle údajů Českého statistického úřadu; www.czso.cz). Požadavky zdravotních pojišťoven, které jsou ze zákona účastníky řízení o stanovení úhrady, postupně směřují k používání QALY jako komplexního indikátoru délky a kvality života. Česká farmakoekonomická společnost ve svém návrhu doporučení 2011 označuje CUA s přínosem vyjádřeným ve formě QALY jako metodu první volby a ta je také v současnosti nejpoužívanější metodou v rámci zdravotně-ekonomických analýz lékové politiky. Oprávněnost a objektivita hodnocení QALY je ale dosud diskutována v celosvětovém měřítku [118-120]. Na základě rozsáhlého výzkumu EchOutcome (European Consortium in Healthcare Outcomes and cost-benefit research; www.echoutcome.eu) bylo v roce 2013 vydáno doporučení, ve kterém byl parametr QALY označen jako nevědecký a bylo navrženo opustit tento indikátor jako výstup v rámci HTA a jako parametr, na základě kterého by se měla provádět případná posuzování o nákladové efektivitě zdravotnických intervencí v členských státech Evropské unie [121].

5.3.4 Analýza minimalizace nákladů, CMA

Nejjednodušším typem ekonomické analýzy je analýza minimalizace nákladů (CMA), která řeší otázku, jak co nejlevněji dosáhnout konkrétního požadovaného cíle. Jedná se tak o prosté finanční srovnání alternativ. Nespornou výhodou CMA je její jednoduchost, přímočarost a srozumitelnost výsledků. Nezbytnou podmínkou pro využití CMA jsou ale ekvivalentní výsledky hodnocených intervencí. To znamená, že pro všechny hodnocené intervence musí být stejné nejen množství efektu, ale musí být shodná také kvalita efektu. Pokud cílené zdravotní výsledky nejsou identické napříč zvažovanými intervencemi, CMA nám neposkytne validní výsledky. Pro hodnocení screeningových programů se proto využívá pouze výjimečně.

5.4 Komplexnost hodnocení systému zdravotní péče

Racionalizace zdravotnictví je nezbytná, nevyhnutelná a musí být ze všech hledisek komplexní. Veřejné mínění a jím vyvolané psychologické náklady však mohou převážit racionální úspory ve zdravotnictví. Výstupy ekonomických analýz se tak stávají jedním z podkladů v systému

rozhodování. Samotné vyjádření pro/proti zavedení screeningového programu je výsledkem komplexního zvážení zahrnujícího klinické, ekonomické, organizační, etické, sociální i právní aspekty zdravotnictví. Racionalizace vyžaduje opatrná rozhodnutí doprovázená rozumným aplikováním principů a přiměřených procedur. Žijeme ve světě, kde potřeby jsou na rozdíl od zdrojů bezendné, a medicína není k následkům této reality imunní. Proto by výsledky ekonomických analýz měly být jedním ze zvažovaných faktorů při tvorbě screeningových postupů. To s sebou přináší požadavek na jednotnou metodologii za účelem možného porovnání výsledků analýz a stanovení konceptu horní hranice WTP, tedy hranice společensky přijatelných nákladů, která v České republice dosud neexistuje. Screeningové programy jsou přitom oblastí, kde lze za vynaložené náklady získat velké množství benefitů, které přesahují rámec beneficenta (pacienta) a mají pozitivní dopad na celou společnost. Prostřednictvím fungujícího screeningu mohou být vynaložené prostředky ušetřeny na budoucí nákladnější léčbu, neboť léčba pacientů diagnostikovaných v časných stádiích je povětšinou velmi účinná a přitom relativně levná. Využití ekonomických analýz je zde zárukou relevantních výstupů, ve kterých nepřevažuje čistě lékařské ani čistě ekonomické hledisko.

5.5 Nákladová efektivita screeningu tyreopatií

V této kapitole se po popisu obecných metod HTA věnuji jejich využití v oblasti screeningu, a to především screeningu tyreopatií.

Screening je strategie používaná v populaci za účelem detekce onemocnění u osob v asymptomatické fázi onemocnění. Cílem screeningu je snížení morbidit a mortality [122]. Každý screeningový program by měl splňovat nejen kritéria klinická, ale i kritéria ekonomická nejlépe vyjádřená ve formě nákladové efektivit (obecné podmínky pro zavedení univerzálního screeningu – Tab. 5, str. 29). Při ekonomickém hodnocení je porovnávána populace, která se screeningu podrobila (intervenční skupina) s populací, která se screening nepodrobila (kontrolní skupina).

Tab. 5. Obecné podmínky pro zavedení univerzálního screeningu (upraveno podle [123])

-
- Onemocnění představuje důležitý problém veřejného zdraví
 - Příčiny a epidemiologická data onemocnění jsou přiměřeně prozkoumány
 - Existuje efektivní prevence
 - Existuje jednoduchý, bezpečný a přesný screeningový test
 - Existuje jasná hranice positivity screeningového testu a je stanoven další postup u osob, které jsou v testu pozitivní
 - Existuje účinná léčba
 - Existuje na důkazech založená shoda o tom, které osoby mají a které nemají být léčeny
 - Existuje důkaz získaný randomizovanou kontrolovanou studií o tom, že screening zlepšuje celkový zdravotní stav populace
 - Přínosy screeningu převažují nad riziky plynoucími ze screeningového testu nebo dalšího vyšetřování či léčby
 - Screening je nákladově efektivní
-

V oblasti nákladové efektivity univerzálního screeningu tyreopatií u těhotných žen byly dosud publikovány čtyři studie [88-90, 124].

První studii zveřejnili Dosiou et al. v roce 2008 [89]. Porovnávány byly tři strategie univerzálního screeningu AITD u těhotných žen: pomocí TSH, pomocí TPOAb a stav bez screeningu. Ekonomický model bere v úvahu jedno screeningové vyšetření na ženu v prvním trimestru těhotenství a v případě patologického nálezu její pravidelné testování a následnou léčbu. Použita byla modifikovaná perspektiva společnosti, dlouhodobý časový horizont (až do konce života ženy) a diskontní sazba 3 %. V modelu jsou zahrnuty veškeré přímé zdravotnické náklady, spojené se screeningem a léčbou AITD a se zdravotními riziky plynoucími z onemocnění, a nepřímé náklady v podobě snížení budoucí výtěžné činnosti potomka v případě jeho nižšího IQ. Mezi potencionální rizika neléčených těhotných žen s AITD bylo v modelu počítáno s rizikem poporodní tyreopatie, gestační hypertenze a snížením IQ potomka. Výsledky prokázaly, že univerzální screening pomocí TSH ve srovnání se stavem bez screeningu šetří náklady. Dále byla prokázána nákladová efektivita screeningového programu pomocí TPOAb ve srovnání se screeningem pomocí TSH, přičemž inkrementální podíl nákladů a přínosů činil 15 182 USD/QALY. Přesná velikost úspor při zavedení univerzálního screeningu pomocí TSH ve srovnání se stavem bez screeningu není ve studii uvedena.

V roce 2009 publikovali Thung et al. studii zaměřenou na nákladovou efektivitu univerzálního screeningu subklinické hypotyreózy [90]. Jeho model zahrnuje screeningové testování pomocí

TSH v prvním trimestru těhotenství a program univerzálního screeningu porovnává se screeningem cíleným na rizikové skupiny žen dle doporučení American College of Obstetricians and Gynecologists [125]. Byla zohledněna perspektiva celé společnosti, dlouhodobý časový horizont (až do konce života ženy) a diskontní sazba 3 %. V modelu jsou zahrnuty přímé zdravotnické náklady spojené se screeningem a léčbou subklinické hypotyreózy a zdravotní rizika plynoucí z onemocnění. Mezi zdravotní rizika subklinické hypotyreózy matky byla zahrnuta porucha psychomotorického vývoje vedoucí k poklesu IQ potomka. Z hlediska nákladové efektivity sledává tento model univerzální screening dominantní (náklady šetřící) strategií. Jeho zavedení podle zvoleného modelu povede ve srovnání se stavem bez screeningu k úspoře 8 356 383 USD/100 000 žen a k získání 589,3 QALY/100 000 žen.

V roce 2012 zveřejnili Dosiou et al. [88] svou druhou studii nákladové efektivity screeningu AITD u těhotných žen. Tentokrát ve svém modelu stanovili jednotné laboratorní testování (sérové koncentrace TSH a TPOAb a v případě zvýšeného TSH stanovení i FT4) a porovnávali následující tři strategie: univerzální screening, screening rizikových skupin žen definovaných dle doporučení ES [82] a stav bez screeningu tyreopatií. Do modelových potencionálních rizik tyreopatie u těhotných žen přidali riziko potratu a předčasného porodu. Do základní analýzy výpočtu průměrného případu (base-case analysis) již nezahrnuli riziko snížení IQ potomka, čímž z modelu mizí modifikovaná společenská perspektiva a jsou uvažované pouze přímé zdravotnické modelové náklady. Na druhou stranu je studie významně rozšířena v oblasti analýzy citlivosti – vstupní data jsou zde značně robustní a na výsledek analýzy nemá nepřiměřený vliv ani možná variabilita všech zahrnutých parametrů (chyby ve stanovení hodnot parametrů), ani různé hypotetické klinické scénáře. I tato studie dochází k závěru, že screening rizikových žen i univerzální screening jsou nákladově efektivní ve srovnání se stavem bez screeningu, přičemž inkrementální podíl nákladů a přínosů činí 6 753 USD/QALY (screening rizikových skupin žen) a 7 138 USD/QALY (univerzální screening). Univerzální screening byl zároveň shledán nákladově efektivním ve srovnání se screeningem rizikových žen s inkrementálním podílem nákladů a přínosů 7 258 USD/QALY.

Ačkoliv všechny tři výše zmíněné publikace vychází převážně z výsledků kontrolovaných randomizovaných studií, jedná se o studie z různých zemí, kde pouhé převzetí dat bez předchozí standardizace může vést ke značnému zkreslení a neobjektivním výpočtům. Dále jsou ve výpočtech využívány expertní odhady (včetně odhadu kvality života potřebného pro

následný výpočet QALY) a velké množství vstupních předpokladů. Mezi ně patří i předpoklad poklesu IQ dítěte v případě neléčené tyreopatie matky. Dosiou et al. z tohoto předpokladu odvozují budoucí nižší výdělečnou činnost potomka, zatímco Thung et al. odvozují snížení kvality života. Předpoklad se opírá o publikace Haddowa et al. [48] a Popa et al. [49]. Obě tyto studie ale byly nejméně kritizovány a dosud nebylo jednoznačně prokázáno, zda neléčení AITD matky opravdu vede k následnému snížení IQ potomka, resp. zda léčba AITD v průběhu těhotenství IQ potomků zlepšuje. Tento nedostatek Dosiou et al. napravili ve své studii z roku 2012 [88]. Zmiňují neexistenci plně validních důkazů a v analýze průměrného případu (base-case analysis) již nepočítají se zlepšením IQ potomka v případě léčby matky.

I přes výše zmíněné nedostatky přinášejí tyto studie výsledky, které jsou významné v otázce univerzálního screeningu tyreopatií těhotných žen. Pochybnosti o správnosti vstupních dat jsou zmírněny analýzou citlivosti a v modelech je zohledněna i pravděpodobnost dodržování léčebného režimu ženou.

V roce 2010 byla publikována základní analýza nákladů univerzálního screeningu onemocnění štítné žlázy u těhotných žen v podmínkách České republiky [126]. Studie zpracovává část dat (5 520 náhodně vybraných těhotných žen) získaných z pilotního multicentrického projektu univerzálního screeningu, který proběhl v letech 2006–2011 a byl podpořen Všeobecnou zdravotní pojišťovnou. Náklady na jeden pozitivní výsledek screeningu (pozitivní TSH a/nebo TPOAb) byly vyčísleny na 2 243 CZK, na záchyt jedné TPOAb pozitivní ženy na 4 555 CZK a záchyt jedné hypotyreózy na 1 380 CZK [126]. Jedná se ale o prosté vyčíslení nákladů laboratorních testů bez ekvivalentní komparace či zahrnutí dalších nákladových aspektů onemocnění. Z těchto důvodů nelze tuto studii označit za ekonomickou analýzu ve smyslu ekonomického hodnocení zdravotní péče dle ekonomicko-zdravotnických doporučení [109].

Doposud poslední zveřejněná analýza nákladové efektivity screeningu tyreopatií těhotných žen byla publikovaná v roce 2015 a je ze Španělska [91]. Přináší potvrzení předchozích studií o výhodnosti univerzálního screeningu jak ve srovnání s variantou bez screeningu, tak i ve srovnání se screeningem rizikových skupin žen. Model zahrnuje screeningové testování pomocí TSH a TPOAb a v případě zvýšeného TSH i stanovení FT4 v prvním trimestru těhotenství. Byl použit dlouhodobý časový horizont (až do konce života ženy) a diskontní sazba 3 %. V modelu jsou zahrnuty pouze přímé zdravotnické náklady. Tento model sledává univerzální screening z pohledu nákladové efektivity dominantní strategií s tím, že jeho zavedení povede ve srovnání se stavem bez screeningu k úspoře 600 000 EUR/100 000 žen

a k získání 140 QALY/100 000 žen. Ve srovnání se screeningem rizikových skupin byl univerzální screening shledán nákladově efektivní s inkrementálním podílem nákladů a přínosů 374 EUR/QALY.

5.6 Doporučovaný postup screeningu tyreopatií v ČR

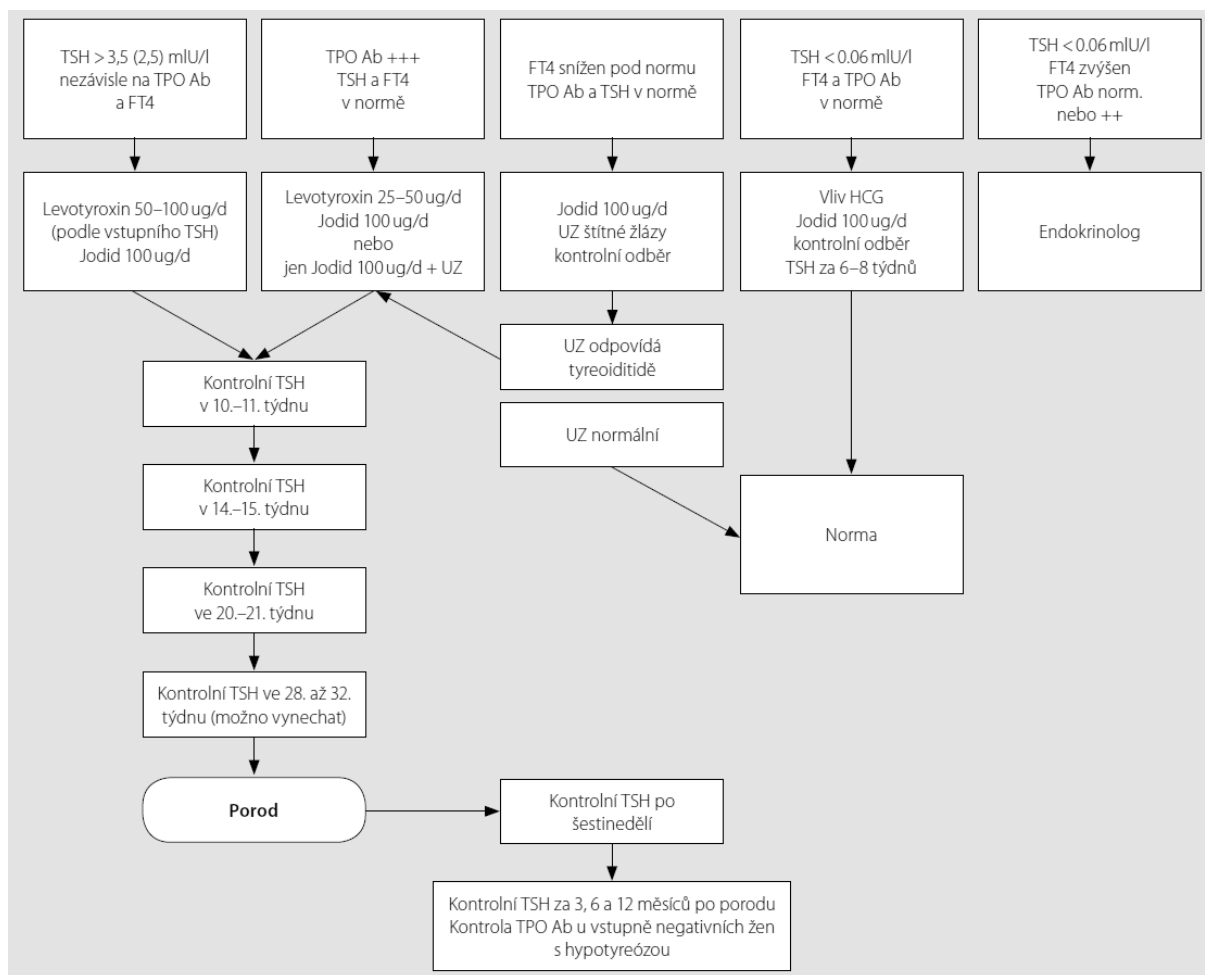
Přehled univerzálních screeningových programů v České republice je uveden v Tab. 6 na str. 32. Tyto screeningové programy jsou organizovány a garantovány Ministerstvem zdravotnictví ČR, plátcí zdravotní péče a odbornými lékařskými společnostmi a jsou hrazeny prostřednictvím zdravotního pojištění.

Tab. 6. Univerzální screeningové programy v ČR

<i>Prenatální screening</i>	těhotenstvím indukovaná onemocnění, infekce, vrozené vývojové vady, vývojové abnormality a malformace plodu, placenty, plodové vody apod.
<i>Těhotné ženy</i>	screening diabetes mellitus v 1. a 2. trimestru
<i>Novorozenecký screening</i>	screening hyperfenylalaninémie a fenylketonurie screening kongenitální hypotyreózy screening kongenitální adrenální hyperplazie screening cystické fibrózy screening dalších vzácných dědičných metabolických poruch
<i>Screening u dospělé populace</i>	screening nádoru prsu screening nádoru tlustého střeva a konečníku screening nádoru děložního čípku

V České republice screening tyreopatií u těhotných žen v současné době systematicky a jednotně realizován není, ačkoliv jej většina odborných společností považuje za potřebný. Dosud nebylo dosaženo shody, jakým způsobem bude screening realizován. ČES ČLS JEP doporučuje univerzální screening, který se ale dosud nepovedlo prosadit. V současné době je tak v rámci České republiky screening prováděn v různých regionech rozdílně (vůbec neprováděn, prováděn pouze u rizikových skupin žen - viz Tab. 3 str. 19, prováděn univerzálně). První vyšetření by mělo být uskutečněno při vstupní gynekologické prohlídce, ideálně v 5.–6. týdnu těhotenství, nejpozději však v rámci screeningu vrozených vývojových vad a australského antigenu HBsAg v prvním trimestru (9.–11. týden gravidity). Pokud

screening v prvním trimestru není proveden, pak je vhodné ho realizovat alespoň při vyšetření v 16. týdnu gravidity při odběru na klasický „triple test“. Tento odběr však nezachytí důležité období pro vývoj plodu v prvním trimestru. V každém případě by měly být ženy o možnosti vyšetření informovány od svého gynekologa i praktického lékaře. Pokud žena spadá do rizikové skupiny, je jí zdravotní pojišťovnou plně hrazeno laboratorní vyšetření koncentrace TSH a TPOAb. Jak však již bylo zmíněno výše, při screeningu rizikových skupin žen unikne diagnóze minimálně 20–50 % žen s pozitivitou v tyreoidálních laboratorních testech. Proto ČES ČLS JEP nadále usiluje o zavedení univerzálního screeningu a v roce 2013 vydala seznam doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a u žen s poruchou fertility [15].



Obr. 2. Algoritmus managementu tyreopatií v graviditě. (Převzato z Potluková, 2013 [127])

Vycházíme z patologických laboratorních výsledků ze screeningového vyšetření cca v 5.—6. týdnu gravidity.

TSH: tyreoidální stimulační hormon; FT4: volný tyroxin; FT3: volný trijodtyronin; TPOAb: protilátky proti tyreoidální peroxidáze; UZ: ultrazvuk štítné žlázy

V případě positivity screeningového vyšetření musí definitivní diagnózu a rozhodnutí o eventuální léčbě učinit endokrinolog. Farmakologická léčba by měla být zahájena u všech žen s manifestní hyper- nebo hypotyreózou a se subklinickou hypotyreózou s pozitivními TPOAb. Následný doporučený algoritmus managementu tyreopatií v graviditě při patologickém laboratorní výsledku screeningového vyšetření je znázorněn na Obr. 2 (str. 33).

5.7 Probíhající studie

V současné době běží tři randomizované prospektivní studie, které by měly přinést výsledky významné pro doporučení zaměřené na onemocnění štítné žlázy v těhotenství. Studie NICHD (National Institute of Child Health and Human Development) se zabývá screeningem subklinické hypotyreózy a hypotyrozinémie v USA. Studie má být zaslepená a kontrolovaná placebem. Po porodu bude dítě až do věku 5 let podstupovat každoročně IQ testy za účelem zjištění, zda léčba matky v průběhu těhotenství měla vliv na kognitivní vývoj dítěte (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00388297>).

V rámci studie TABLET (the Thyroid AntiBodies and LEvoThyroxine) probíhá ve Velké Británii studie vlivu léčby LT4 na způsob ukončení těhotenství. V této dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii probíhá nábor eutyreoidních TPOAb pozitivních žen s historií infertility či potratu před a během těhotenství. Ženy náhodně obdrží léčbu (placebo nebo 50 mcg tyroxinu). Sledovanými výstupy jsou předčasný porod a potrat (www.controlled-trials.com/ISRCTN15948785).

Poslední v současnosti probíhající studií je výzkum v Číně – SHEP (Subclinical Hypothyroid and Iodine Deficiency in Early Pregnancy and Women Planning for Pregnancy: Screening and Intervention). Zahrnuje 4 800 žen, u kterých bude sledován vliv léčby subklinické hypotyreózy LT4 na vývoj mozku plodu [128].

Metodika

Všechny studie, které jsou předmětem této dizertační práce, proběhly na III. interní klinice VFN a 1. LF UK, oddělení endokrinologie a metabolismu, a laboratorní vyšetření byla prováděna v Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky VFN a 1. LF UK. Vyšetření štítné žlázy zahrnovalo klinická vyšetření endokrinologem, laboratorní vyšetření a USG vyšetření.

Následující text představuje souhrnnou metodiku čtyř příložených publikací. Pro detailní informace o designu a průběhu jednotlivých studií jsou publikace přiloženy na konci mé dizertační práce – kapitola 11 Přílohy (str. 66–100).

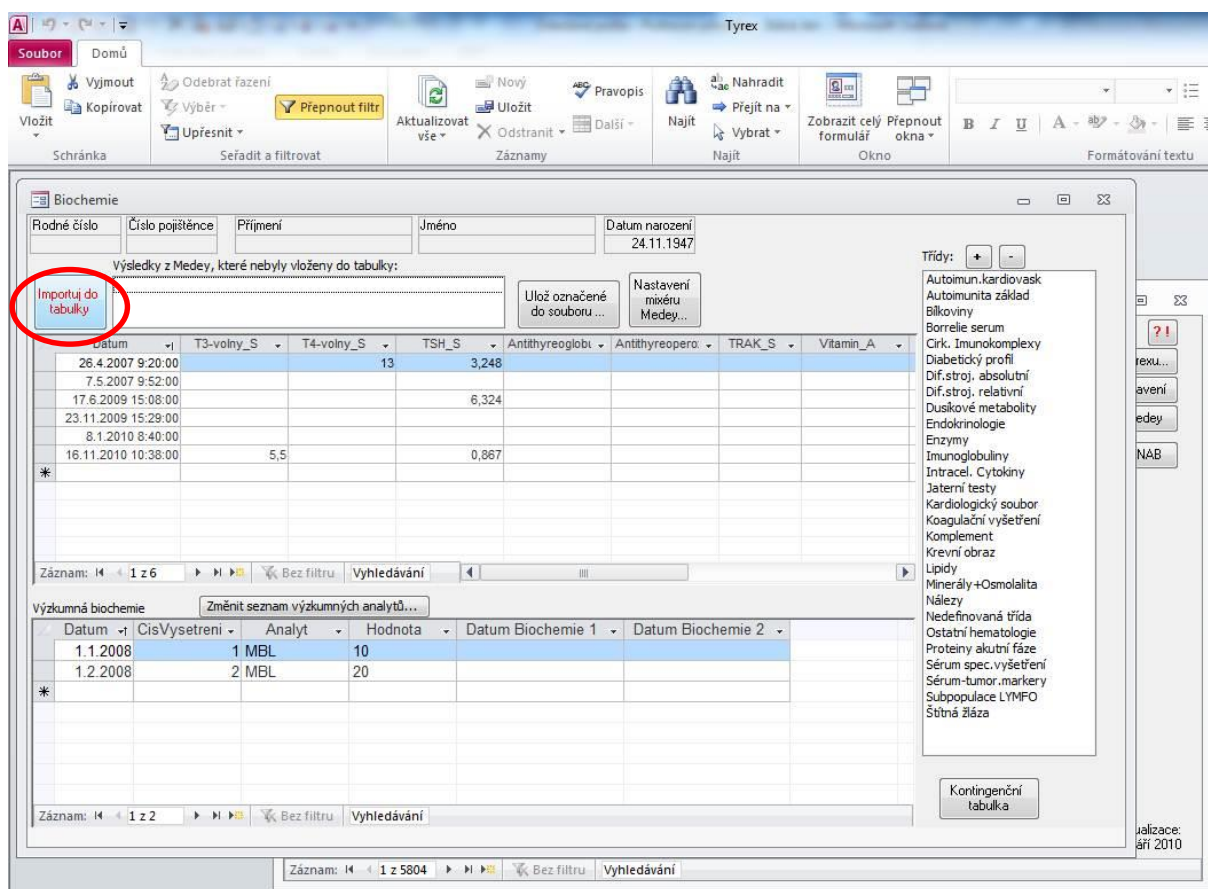
5.8 Sběr dat a účastníci studie

Data byla sbírána v letech 2006–2014. Práce zahrnovala zejména retrospektivní i prospektivní vyhledávání a získávání dat, jejich zpracování a následnou analýzu. Za účelem sběru dat byla vytvořena databáze (DB) Tyrex, která je propojena s nemocničním informačním systémem (NIS) Medea [129]. Byl tak umožněn import výsledků z NIS Medea do DB Tyrex (Obr. 3, str. 36). DB Tyrex byla provozována jako součást NIS Medea pro potřeby VFN v Praze a běžela se souhlasem oddělení informatiky a vedením VFN v Praze. Data, která nebyla k dispozici v NIS Medea ani v DB Tyrex byla získána prostřednictvím telefonu, anonymního tištěného a anonymního elektronického internetového dotazníku a dohledána v kartotéce. Průměrná návratnost tištěných dotazníků zaslaných poštou byla 45,9 %, elektronických 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 čtyřech příložených studiích byl 31, 31,1, 32,4 a 32,7 let. Těhotné ženy podstoupily tyreoidální screeningové vyšetření v 9.–12. týdnu gravidity a ženy po SpA ve 4. týdnu po SpA (medián). Ženy asymptomatické, netěhotné a bez historie SpA v gynekologické anamnéze (minimálně dva roky po posledním porodu), které podstoupily screening tyreopatií u svého praktického lékaře a pro abnormální nález byly odeslány k endokrinologovi, tvořily v případě první studie kontrolní skupinu (kapitola 11.1 První publikace, str. 67). V případě čtvrté studie tvořily kontrolní skupinu ženy po SpA s negativním výsledkem laboratorního screeningu a negativním nálezem na USG štítné žlázy (kapitola 11.4

Čtvrtá publikace, str. 91). Pro obě výše zmíněné studie byly jako kontrolní skupiny vybrány ženy se shodnou věkovou strukturou jako ve skupině žen se sledovaným onemocněním.

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. Přesto, že Česká republika spadá mezi země s dostatečným jodovým zásobením [130], byla všem ženám rutinně doporučována suplementace jódem prekoncepčně, během těhotenství i během kojení v dávce 100–150 µg/den.



Obr. 3. Databáze Tyrex

Import výsledků z nemocničního informačního systému Medea do databáze Tyrex byl umožněn přes stisk tlačítka „Importuj do tabulky“.

3.6. Užívala jste během těhotenství léky na štítnou žlázu?

- ano
- ne
- nevím

Pokud ano, jaké:

3.7. Užívala jste jód před/během těhotenství?

- ano
- ne
- nevím

3.8. Napište datum porodu:

3.9. V jakém týdnu těhotenství jste porodila?

- před 38. týdnem (předčasný porod)
- 38. až 42. týden (porod v termínu)
- po 42. týdnu (pozdní porod)
- nevím

Pokud víte k předchozí otázce týden těhotenství přesně, napište jej:

3.10. Jaký byl způsob Vašeho porodu (ukončení těhotenství)?

- přirozený porod
- porod císařským řezem
- spontánní potrat
- umělé přerušení

Obr. 4. Anonymní elektronický internetový dotazník – ukázková strana

5.9 Laboratorní vyšetření

Sérové koncentrace TSH, TPOAb a FT4 byly vyšetřovány chemiluminiscenční metodou na analyzátoru ADVIA Centaur (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). Horní hranice pro detekci TPOAb byla 10 000 kIU/l. Sérový FT4 byl měřen pouze tehdy, pokud byla koncentrace TSH a/nebo TPOAb mimo referenční interval. Ve studiích, kde byly vyšetřovány i sérové koncentrace TRAK, byla použita metoda radioimunoanalýzy DYNO test na analyzátoru STRATEC SR 300 (Brahms, Berlín, Německo). Referenční intervaly pro TSH, FT4 a TPOAb jsou uvedeny v Tab. 2 (str. 10).

5.10 Ultrazvukové vyšetření

Ultrazvukové vyšetření štítné žlázy bylo provedeno pomocí přístroje s 8–12 MHz lineární hlavicí (EnVisor, Phillips, model PLF-805ST) dovolující maximální hloubku vyšetření 40 mm při kmitočtu 19 Hz. Byl zhodnocen objem, textura, vaskularizace a přítomnost tyreoidálních uzlů. Objem jednotlivých laloků štítné žlázy byl vypočítán jako délka (milimetry) x šířka (milimetry) x hloubka (milimetry) x 0,479. Na základě těchto hodnot byla stanovena USG diagnóza a byl použit skórovací bodový systém a klasifikační schéma, k hodnocení změn typických pro AIT, vytvořený a prvně použitý v mé bakalářské práci a v naší publikaci z roku 2011 [27, 131]: I. Normální štítná žláza; II. Tyreoidální uzly; III. Téměř normální štítná žláza; IV. Lehká AIT; V. Středně těžká AIT; VI. Těžká AIT.

V rámci jednotlivých studií bylo USG vyšetření prováděno vždy jedním zkušeným endokrinologem z důvodu zamezení variability interpretace nálezu mezi vyšetřujícími.

5.11 Statistická analýza

Statistická analýza byla provedena za použití softwaru SigmaStat (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA) a IBM SPSS Statistics (Command Syntax Reference, Chicago, IL, USA). Data jsou ve studiích vyjadřována jako průměr \pm směrodatná odchylka nebo jako medián (dolní kvartil – horní kvartil). Normalita dat byla testována pomocí kombinovaného testu normality založeného na shodě šikmosti a špičatosti s normálním rozložením testu a pomocí Kolmogorov-Smirnova testu dobré shody, který je použitelný i pro malé statistické výběry. K mezi skupinovému porovnání rozdílů četností diskrétního typu byl použit χ^2 -test (podmínka: 80 % četností je >5), případně Fischerův exaktní test. Absolutní hodnoty jednotlivých sledovaných parametrů byly porovnány parametrickým dvouvýběrovým t-testem, případně neparametrickým Mannovým-Whitneyho testem. Pro testování významnosti rozdílů absolutních hodnot více skupin byl použit parametrický test ANOVA, případně jeho neparametrická verze – Kruskalův-Wallisův test. Při rozhodování o použití parametrické nebo neparametrické verze testu bylo vycházeno z výsledků testu normality. V případě testování vztahu mezi nominální závisle proměnnou a spojitou nezávisle proměnnou byla použita logistická regresní analýza. Hladina spolehlivosti α byla stanovena na 0,05. Výsledky testů s P-hodnotou $<0,05$ byly vyhodnoceny jako statisticky významné.

5.12 Ekonomická analýza a modelování

Třetí a čtvrtá publikace (str. 80–100) zahrnovaly ekonomickou analýzu dat a jejich modelování. Pro ekonomické zhodnocení byla použita analýza nákladové efektivity (CEA). Hodnocení nákladů bylo provedeno z perspektivy plátce, tj. zdravotní pojišťovny. Délka časového horizontu byla stanovena v případě třetí publikace jako maximální doba, po kterou byly ženy sledovány po SpA a v případě čtvrté publikace jako medián doby do dalšího vyšetření štítné žlázy. Na základě fiskálního výhledu Ministerstva financí ČR [132] 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. Do nákladů byla zahrnuta návštěva lékaře (oddělení endokrinologie a gynekologicko-porodnické oddělení), laboratorní testy a další vyšetření (např. USG, kardiografie), předepsané léky a dny hospitalizace. 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 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. Všechny jednotkové náklady jsou uvedeny v příložených publikacích (kapitola 1.4 Čtvrtá publikace – Příložený soubor 1, str. 99–100; kapitola 1.3 Třetí publikace – Tab. 1, str. 85)

V rámci čtvrté publikace (kapitola 11.4 Čtvrtá publikace, str. 90–100) byl vytvořen ve spolupráci s endokrinology model standardizovaného průchodu žen po potratu tyreoidálním screeningem (Obr. 1, str. 92). V rámci tohoto modelu byly poté testovány náklady a efekty screeningu a léčby a následně byl proveden jejich finální odhad. Náklady spojené s ukončením těhotenství (Příložený soubor 1, str. 99–100) jsou založeny na modelu standardního procesu VFN v Praze s ohledem na konkrétní způsob ukončení těhotenství (SpA, předčasný porod, porod císařským řezem, přirozený porod v termínu) (Tab. 1, str. 93). Model výpočtu nákladů spojených s léčbou infertility a hospitalizací ženy je podrobně popsán ve čtvrté publikaci na straně 101.

6 Výsledky

Následující výsledky jsou souhrnem hlavních výsledků mé disertační práce, jejichž plné znění je v příložených pracích (kapitola 11 Přílohy, str. 66–100), na které se v průběhu textu odkazují.

V první práci (kapitola 11. 1 První publikace, str. 66–71), která je průřezovou studií 200 pozitivně screenovaných těhotných žen, 41 (21 %) žen mělo tranzientní gestační hypertyreózu (TGH) a zbylých 159 (79 %) 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]. Detail diagnóz včetně porovnání s kontrolní skupinou je znázorněn v Tab. 1 (str. 68).

Po vyloučení žen s TGH, pouze 74/159 (46,5 %) bylo klasifikováno jako rizikových z hlediska tyreopatií. Zastoupení jednotlivých rizikových faktorů mezi ženami s pozitivním screeningovým testem je popsáno na str. 68.

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 <75. percentilem ve skupině rizikových žen ($P=0,008$) a větším objemem štítné žlázy ve skupině rizikových žen ($P=0,04$) (Tab. 2 a Obr. 2, str. 69). Ze 126 TPOAb pozitivních těhotných žen mělo nález autoimunitního procesu na USG štítné žlázy 66 (52,4 %) žen ve srovnání s 41/49 (83,7 %) TPOAb pozitivními netěhotnými kontrolami srovnatelného věku ($P<0,001$) (Obr. 4, str. 70).

Ve druhé příložené studii případů a kontrol (kapitola 11.2 Druhá publikace, str. 72–79), 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. Výsledky screeningu se zaměřením na hypotyreózu a průměrný věk ženy jsou uvedeny v Tab. 1 (str. 73).

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 %) ($P=0,896$). Frekvence a kumulativní proporce pozitivních laboratorních screeningových výsledků ve vztahu k věku v jednoletých intervalech jsou znázorněny v Tab. 2 a 3 a Obr. 1 (str. 74–76). 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 ($P=0,967$).

Vztah mezi pravděpodobností pozitivního screeningového výsledku a věkem je zobrazen na Obr. 2 (str. 76). Vysoká pravděpodobnost ve skupině s nízkým věkem byla způsobena nízkým počtem žen (pouze čtyři těhotné ženy ve věku <18 let). Proto jsme vyobrazili vztah mezi věkem a pozitivním nálezem na screeningu za pomoci grafů s pětiletým posuvným průměrem (Obr. 3, str. 77). Kumulativní proporce vzestupu TSH vzhledem k věku jsou zobrazeny na Obr. 4 (str. 77).

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

Ve třetí retrospektivní průřezové studii (kapitola 11.3 Třetí publikace, str. 80–89) z celkového počtu 188 žen léčených LT4, 142 (75,5 %) bylo hypotyreoidních a 46 (24,5 %) bylo eutyreoidních a TPOAb pozitivních. Sto čtyři ženy (55,3 %) podstoupilo tři laboratorní kontroly, 57 (30,3 %) čtyři kontroly a 27 (14,4 %) pět kontrol během těhotenství. Medián vstupní dávky LT4 byl 50 $\mu\text{g}/\text{den}$ (0–171 $\mu\text{g}/\text{den}$). Celkově bylo dávkování LT4 v průběhu těhotenství změněno 306 krát včetně vstupního zahájení léčby [239 krát (77,3 %) dávka zvýšena a 70 krát (22,7 %) dávka snížena] a medián změny dávky LT4 byl 25 $\mu\text{g}/\text{den}$ (4–150 $\mu\text{g}/\text{den}$). Další charakteristiky souboru jsou uvedeny na str. 82.

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 ($P<0,001$) (Obr. 1, str. 87). 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). Počet vyšetření, biochemické charakteristiky žen a změny dávek LT4 s ohledem na týden gestace jsou uvedeny v Tab. 2 (str. 86).

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. 1, str. 88).

V poslední čtvrté kohortové prospektivní studii (kapitola 11.4 Čtvrtá publikace, str. 90–100) 258 žen po SpA, u kterých byl plošně realizován screening TSH a TPOAb, mělo 111 (43 %) žen výsledek screeningu pozitivní a 147 (57 %) negativní. Medián doby do dalšího otěhotnění byl 7 měsíců (1–43 měsíců) a medián délky trvání sekundární infertility byl 26 měsíců (12–47 měsíců). Podrobnější charakteristika souboru žen po SpA je uvedena na str. 94 a doplněna Tab. 2 (str. 94).

Neléčené ženy se subklinickou hypotyreózou nebo s eutyroidní AIT 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). Nenašli jsme významný vliv léčby LT4 na četnost následných SpA, císařských řezů a předčasných porodů. Počet žen v každé skupině s ohledem na způsob ukončení následného těhotenství je zobrazen v Tab. 1 (str. 93).

Jednotkové náklady na screeningové vyšetření tyreopatií u žen po SpA (laboratorní a USG vyšetření) jsme spočítali na 27,05 EUR na ženu. Diskontované jednotkové náklady z perspektivy čtyř let jsme vyčíslili ve skupině žen léčených na 150,94 EUR, u žen neléčených na 107,88 EUR a v kontrolní skupině na 44,09 EUR. Náklady zahrnovaly náklady na screeningové vyšetření tyreopatií, pravidelné kontroly endokrinologem včetně laboratorního a USG vyšetření a léčbu LT4 (str. 95). Způsoby ukončení těhotenství a použitý příslušný diskontní faktor jsou uvedeny v Tab. 1 (str. 93).

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, str. 95). 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.

7 Diskuze

Díky aktivitě odborné veřejnosti v čele s ČES ČLS JEP se informovanost českých žen o problematice tyreopatií v těhotenství a při poruchách reprodukce za poslední léta výrazně zvýšila. Jasným důkazem je i rostoucí počet žen, které samy o screeningové vyšetření aktivně žádají své lékaře (prekoncepčně, v graviditě, po potratu nebo při infertilitě). Mezi odborníky však stále existuje velké množství neshod a nejasností. Cílem práce bylo zhodnotit prevalenci rizikových faktorů tyreopatií, ověřit zda věk matky skutečně patří mezi rizikové faktory, vyčíslit náklady na následnou péči těhotných žen pozitivně screenovaných a vytvořit obecný algoritmus univerzálního screeningu tyreopatií u žen po SpA.

7.1 Prevalence rizikových faktorů u gravidních žen s pozitivním tyreoidálním screeninem

Ačkoliv je záchyt tyreopatií v graviditě častý a existuje všeobecná shoda na tom, že neléčené tyreopatie mají významný negativní vliv na průběh těhotenství a vývoj plodu, zůstává screening tyreopatií v těhotenství prozatím nedořešenou otázkou. Jedná se o dlouhodobě a celosvětově diskutované téma, kde není dosud zcela jasné, kdy a kým má být screening realizován, kdy má být prováděn, kdo ho má hradit a především zda má být plošný, nebo cílený jen na rizikové skupiny žen. Doporučení jednotlivých autorit se liší. Negro et al. ve studii z roku 2010 nenalezli rozdíl mezi univerzálním screeninem a screeninem rizikových skupin žen z pohledu snížení negativního dopadu tyreopatií na těhotenství. V téže studii ale zjistili, že léčba hypoa hypertyreózy vedla ke snížení negativních dopadů na těhotenství, a to i ve skupině žen s nízkým rizikem [133]. V roce 2007 Vaidya et al. publikovali, že v případě cíleného screeningu zůstane přibližně jedna třetina těhotných žen se subklinickou a zjevnou hypothyreózou nezachycena [94]. Následuje jedna česká, dvě čínské a jedna švédská studie z roku 2010 [22], 2011 [92, 93] a 2014 [96], které došly k závěru, že v případě cíleného screeningu zůstane až 55–80 % těhotných žen s tyreopatiemi nediodagnostikováno. Výsledky naší studie (kapitola 11.1 První publikace, str. 66–71) se shodují s výsledky výše zmíněných studií (Vaidya [94], Horáček [22], Wang [92], Chang [93], Granfors [96]). Ve studii jsme našli nízkou prevalenci rizikových faktorů v osobní/rodinné anamnéze mezi ženami s pozitivním screeningovým výsledkem, kde by bylo možné klasifikovat pouze 47 % žen jako rizikových. Ostatní ženy

s patologickými laboratorními testy (53 %) by tudíž cíleným těhotenským screeningem nebyly zachyceny. Na základě dat z naší studie a předchozích studií můžeme anticipovat, že nadpoloviční většina žen s hypotyreózou a/nebo TPOAb pozitivních zůstane nezachycena v případě těhotenského screeningu cíleného pouze na rizikové ženy. Nízkou prevalenci rizikových faktorů mezi těhotnými ženami s pozitivním screeningem 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 specifita laboratorních testů a příliš úzké referenční rozmezí pro těhotné ženy. To může generovat vysoké množství falešně pozitivních výsledků u osob, které jsou bez klinicky významné tyreopatie, a tedy i bez rizikových faktorů v anamnéze. Lze předpokládat, že při použití příliš nízké horní hranice referenčního rozmezí pro TSH (např. méně než 3,67 mIU/l, jak tomu bylo v naší studii) by se screening cílený pouze na rizikové skupiny žen stal značně neefektivním a minimálně polovina žen se zvýšenou koncentrací TSH a/nebo pozitivním TPOAb by zůstala nezachycena (doporučení obvykle navrhuje používat jako horní hranici TSH v prvním trimestru hodnotu 2,5 mIU/l). Definitivní odpověď na tyto otázky mohou dát pouze prospektivní randomizované studie s přesným hodnocením konkrétních negativních dopadů hraničních laboratorních hodnot na průběh těhotenství a vývoj plodu. Jejich realizace však často naráží na etický problém, kterým je nutnost ponechat část těhotných žen bez účinné léčby.

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 (Tab. 2, str. 69). Jediným rozdílem byl významně větší objem štítné žlázy a větší počet žen s FT4 pod 75. percentilem ve skupině žen s vysokým rizikem (Obr. 2 a 3, str. 69–70). 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 [49, 134]. 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 [135-137]. Některé nedávné práce ukazují, že nejen pokles, ale i neadekvátní vzestup FT4 způsobený neodůvodněně vysokými dávkami LT4, by mohl mít negativní dopad [138].

7.2 Věk jako rizikový faktor AITD a hypotyreózy v graviditě

V druhé příložené publikaci (kapitola 11.2 Druhá publikace, str. 72–79) jsme demonstrovali na skupině 5 223 těhotných žen, které podstoupily tyreoidální screening, že neexistuje vztah mezi věkem a pravděpodobností pozitivního výsledku screeningu u žen ve věku 16–44 let. To je však v rozporu s doporučením ATA 2011, kde byl věk ženy nad 30 let přidán mezi rizikové faktory rozvoje hypotyreózy v graviditě [5]. V naší studii se ale vyšší riziko hypotyreózy a/nebo TPOAb positivity u žen ≥ 30 let v porovnání se skupinou žen < 30 let věku neprokázalo. Po provedení analýzy rizikových faktorů u 132 hypotyroidních 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 celkového počtu žen, které by podstoupily screening. Při dodržování doporučení z roku 2007 [82], kde věk nad 30 let není uváděn jako rizikový faktor, by v našem souboru došlo k záchytu 55,1 % hypotyroidních a/nebo TPOAb pozitivních těhotných žen. Přidáním věku nad 30 let jako rizikového faktoru se hodnota záchytu zvýší na 85,6 %. To je v úzké souvislosti s průměrným věkem těhotných žen v době screeningového vyšetření. V předchozích studiích se předpokládalo, že v běžné populaci roste prevalence AITD s věkem [139, 140]. Závěry studie Pearce et al. [141] hovoří o zvýšení horní hranice TSH o 0,03 mIU/l s každým rokem věku gravidních žen (studie zahrnovala 688 žen). Naše studie ale tyto výsledky nepotvrdila a je naopak v souladu s výsledky s novější španělskou studií 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 [130].

Síla naší studie je ve vysokém počtu zařazených žen, u kterých byla všechna měření provedena stejnou metodou a v jednom laboratorním centru. 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 [2]. Tato hranice je vyšší, než doporučuje ATA 2011 (2,5 mIU/l), ale zároveň shodná s hranicí, kterou užívají Lazarus et al. [54] ve své kontrolované studii zaměřené na těhotenský screening žen. Při použití této referenční hranice pro TSH jsme v souboru identifikovali 5,63 % hypotyroidních žen, což je vyšší procento, než je udáváno v ostatních zemích s dostatečným zásobením jódem [94, 142, 143]. Pokud bychom ale použili hranici 2,5 mIU/l, procento hypotyroidních žen v graviditě dále stoupne až na 16,7 %. Ačkoliv

je tato hodnota v souladu s nedávnou studií Blatt et al. [144], 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. Pokud bude horní hranice zvolena příliš nízko, stává se screening méně efektivním se zachytem velkého množství odchylek, které nemusí mít žádný klinický význam. Trvá tedy potřeba individuálních referenčních rozmezí pro jednotlivé laboratoře a trimestry, stanovené jako 2,5–97,5 percentil příslušné referenční populace (ženy s negativními TPOAb, bez tyreopatií v osobní a rodinné anamnéze a s dostatečným jodovým zásobením) (kapitola 4.2 Vyšetřované parametry a cílové hodnoty, str. 9–12).

7.3 Racionalizace algoritmu úprav léčby levothyroxinem v graviditě

Je-li výsledek screeningu onemocnění štítné žlázy v těhotenství pozitivní, nebo jsou-li již ženy LT4 léčené, následuje systém pravidelných kontrol, laboratorních vyšetření a případné zahájení nebo úprava léčby. Současné odborné debaty se stáčí k tématu správného nastavení dávky LT4 za účelem dosažení eutyroidního stavu nejen v průběhu těhotenství, ale i v období před samotným otěhotněním [87, 145, 146]. To nabývá dále na významu v souvislosti se zjištěním, že i nadměrná dávka LT4 by mohla mít na průběh gravidity a zejména na vývoj plodu negativní vliv [138]. Naše další studie (kapitola 11.3 Třetí publikace, str. 80–89) představuje první analýzu nákladové efektivity doporučované četnosti následných laboratorních kontrol v těhotenství u žen léčených LT4.

V letech 2011 a 2012 byla publikována doporučení pro management onemocnění štítné žlázy v těhotenství dvou společností – ATA a ES [5, 6]. Obě obsahují i doporučení týkající se zahájení léčby LT4 a četnosti následných kontrol štítné žlázy v případě, je-li léčba započata nebo byly-li ženy již léčené v minulosti. Mezi doporučeními existuje vysoký stupeň shody: štítná žláza by měla být testována pomocí TSH každý 4.–6. týden v průběhu prvního trimestru těhotenství. V druhém a třetím trimestru ES navrhuje pokračovat v testování každý 4.–6. týden, zatímco ATA doporučuje provést kontrolu TSH během tohoto období pouze dvakrát (jednou ve druhém trimestru a jednou ve třetím trimestru). S ohledem na fyziologii štítné žlázy v těhotenství, kdy závislost plodu na tyreoidálních hormonech matky v průběhu těhotenství klesá, se zdají být specifické četnosti kontrol podle trimestrů, jak navrhuje ATA, vhodnějším

postupem. Vyšší četnost kontrol v prvním trimestru, během kterých by měla být dávka LT4 nastavena tak, aby bylo dosaženo optimální koncentrace TSH, podporuje i nedávná studie Taylora et al. z roku 2014 [147]. Dosud ale nebyla provedena žádná studie zabývající se efektivností doporučené četnosti kontrol ve druhém a třetím trimestru u žen s nekomplikovaným průběhem onemocnění.

V naší studii bylo vyšetřeno 188 těhotných žen léčených LT4, které byly následně sledovány a opakovaně vyšetřovány v souladu s doporučením ATA 2011. V prvním trimestru těhotenství jsme nenalezli téměř žádný rozdíl mezi vyšetřeními v 5.–6. týdnu a v 10. týdnu gestace: průměrné celkové náklady na ženu byly nejvyšší ze všech (30,22 EUR a 27,23 EUR), stejně jako četnost změn dávek LT4 na ženu byla nejvyšší (0,88 a 0,78) (Obr. 1, str. 87). 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) (Tab. 1, str. 85). 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 nově započata, anebo se jednalo o ženu již léčenou, kde je třeba dávku LT4 navýšit z důvodu těhotenství.

Ve druhém trimestru se četnost změn dávek LT4 významně snížila na 0,39 na ženu ve 14. týdnu a na 0,27 na ženu ve 20. týdnu gestace. Jinak řečeno, u 61 % žen ve 14. týdnu a u 73 % žen ve 20. týdnu těhotenství byla dávka LT4 již optimálně nastavena tak, že koncentrace TSH dosáhla optimální hodnoty a neměnila se. Zároveň se průměrné celkové náklady na ženu ve 14. a 20. týdnu snížily na 18,27 EUR a 17,06 EUR respektive, protože většina laboratorních testů již nezahrnovala vyšetření TPOAb a FT4 (Obr. 1, str. 87).

Ve třetím trimestru, mezi 26. a 32. týdnem, byla četnost změn dávek LT4 na ženu nejnižší ze všech (0,14). Průměrné celkové náklady na ženu byly podobné nákladům ve druhém trimestru (17,38 EUR ve třetím trimestru vs. 17,06 EUR ve druhém trimestru). Naopak celkové náklady na změnu dávky LT4 ve třetím trimestru byly dvojnásobné ve srovnání s druhým trimestrem (127,48 EUR vs. 63,98 EUR) a téměř čtyřnásobné ve srovnání s prvním trimestrem (34,19 EUR v 5. týdnu a 34,72 EUR v 10. týdnu) (Obr. 1, str. 88). Ačkoliv ve třetím trimestru byla dávka LT4 u 18 ze 132 žen změněna (13,6 %) (Tab. 2, str. 86), pouze u šesti ze 132 žen (4,5 %) 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 není prokázán, není nutné snížení dávky LT4 ve třetím trimestru v těchto případech považovat za zcela nezbytné. V 98,5 % můžeme tedy testování v 26.–32. týdnu gravidity označit z pohledu změny dávkování LT4 za nadbytečné. Ve zbylých dvou případech, kde dávka LT4 byla ve třetím trimestru 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 (na rozdíl od první poloviny těhotenství) 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 [148]. 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. Medicínská rizika, plynoucí z vynechání laboratorní kontroly ve třetím trimestru, můžeme tedy vyhodnotit jako zanedbatelná a z pohledu změn dávky LT4 lze hovořit o nadbytečném testování žen. Výsledek je v souladu s prospektivní studií Alexandera et al. [33]. V naší studii jsme tedy prokázali, že je-li během prvních 16 až 20 týdnů gestace dávka LT4 dobře titrována, dochází následně k její stabilizaci a není potřeba dalších změn dávkování.

Síla této studie je tom, že v ekonomickém modelu vycházíme z reálných dat pacientů místo z výsledků jiných studií a expertních odhadů. Díky tomu jsme zohlednili nejen individuální charakteristiky pacientů, jakými jsou laboratorní nález, individuální reakce na léčbu LT4, dodržování léčebného plánu a doba zahájení léčby, ale i specifické charakteristiky, které se mohou lišit v rámci různých geografických oblastí. Dále jsme v modelu vzali v úvahu skutečně vyšetřované biochemické parametry. V mnoha případech nebyl vyšetřen pouze TSH, jak zmiňuje ve svém doporučení ATA, ale i FT4 a/nebo TPOAb. Stejně tak v samotné kalkulaci nákladů jsme vycházeli ze skutečně vykazovaných nemocničních nákladů, které vycházely ze současně platné vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR. Naše studie má ale i několik omezení, které je nutné zmínit. Jedná se zejména o malý počet žen v souboru (n=188). Soubor ale zahrnuje všechny těhotné ženy v období let 2004–2014, které byly léčeny pro zvýšenou koncentraci TSH a/nebo pozitivitu TPOAb, byly sledovány a vyšetřovány na III. interní klinice VFN v souladu s doporučeným postupem ATA [5], podstoupili minimálně tři návštěvy lékaře spolu s laboratorní kontrolou a měly nekomplikovaný průběh onemocnění. Dalším omezením naší studie je, že jsme ženy, které podstoupily tři, čtyři nebo pět laboratorních

vyšetření, analyzovali dohromady. Bez tohoto kroku bychom ale nezískali dostatečně velký soubor pro statistické zpracování. Jelikož jednotlivé podskupiny (tři, čtyři anebo pět laboratorních vyšetření) měly stejné základní statistické charakteristiky, jejich společná analýza neovlivnila další výsledky.

7.4 Tyreoidální screening žen po potratu

V poslední přiložené publikaci (kapitola 11. 4 Čtvrtá publikace, str. 90–100) jsme se zabývali nákladovou efektivitou screeningu tyreopatií žen po SpA, kde odborná doporučení uvádějí potřebu tyreoidálního screeningu pouze v případě opakovaných potratů a navíc doporučují vyšetření pouze sérového TSH [5]. Přitom SpA patří mezi negativní důsledky jak neléčené hypotyreózy, tak i AITD s normální tyreoidální funkcí. Jelikož se studie nákladové efektivity dosud zabývaly pouze screeninem tyreopatií v těhotenství [88-90, 124], představuje naše studie první analýzu nákladové efektivity screeningu tyreopatií žen po SpA.

I když ženy po SpA s patologickým výsledkem screeningu neměly významně vyšší četnost následné infertility ve srovnání s ženami s negativním screeninem, v sub-analýze zaměřené na léčbu LT4 žen s AITD a/nebo hypotyreózou 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. Léčba LT4 navíc vedla k úspoře 19 539 EUR/100 žen v časovém horizontu čtyř let.

Naše výsledky jsou v souladu s výsledky studie Kima et al. [149], které ukázaly, že ženy léčené LT4 pro subklinickou hypotyreózu mají významně vyšší četnost úspěšné implantace embrya a vyšší počet narozených dětí. Zhung et al. zhodnotili celkem 766 infertilních žen, 90 TPOAb pozitivních a 676 TPOAb negativních, které podstoupily IVF. Prokázali, že pozitivita TPOAb snižuje fertilitu a schopnost implantace embrya [150]. Zároveň několik autorů zaznamenalo zvýšené riziko potratu po asistované reprodukci u žen TPOAb pozitivních [58, 75]. Ke shodným závěrům dospěla i metaanalýza čtyř prospektivních observačních studií z roku 2010 [151]. Byly však publikovány i studie, které asociaci nenašly [152, 153]. Pacientky, které podstoupily asistovanou reprodukci z důvodu infertility, vykazují mnoho příčin neplodnosti, což může vysvětlovat konfliktní data.

Na rozdíl od Negra et al. [60] jsme nenalezli žádný významný vliv léčby LT4 na snížení incidence předčasných porodů a opakovaných SpA. Naše studie ale nebyla na studium těchto efektů koncipovaná a nebyla randomizovaná.

Ačkoliv mnohé práce ukázaly, že tyreopatie jsou spojeny se zvýšeným rizikem opakovaných SpA [154-156] a infertilitou [155, 157, 158] v naší studii byla četnost infertility a opakovaných SpA u žen s pozitivními TPOAb a nebo hypotyreózou, ve srovnání s ženami s normálními nálezy, zvýšená jen nevýznamně. To může být pravděpodobně způsobeno tím, že jsme analyzovali dohromady ženy léčené LT4 již před SpA 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 [28, 159].

Hlavním tématem této studie byla nákladová efektivita screeningu tyreopatií žen po SpA. Pro časový horizont čtyř let jsme provedli kalkulaci nákladů screeningu, následných vyšetření, léčby a nákladů spojených se specifickým způsobem ukončení těhotenství (SpA, předčasný porod, porod císařským řezem, přirozený porod v termínu). Náklady na jedno screeningové vyšetření (TSH, TPOAb a USG) jsme vypočítali na 27,05 EUR/ženu. V klinické praxi by ale screening pravděpodobně zahrnoval pouze vyšetření TSH a TPOAb. Náklady na jedno screeningové vyšetření by se tak snížily na 18,36 EUR/ženu (Příložený soubor 1, str. 99–100). 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 nejen ke zvýšení četnosti úspěšně ukončených těhotenství (6 dětí/100 žen; ve srovnání s ženami neléčenými), ale i k úspoře 19 539 EUR/100 žen v časovém horizontu čtyř let (Obr. 2, str. 95).

Hlavní pozitiva této studie spočívají v použití reálných dat pacientů, zatímco ostatní dosud publikované analýzy nákladové efektivity screeningu tyreopatií vycházejí z výsledků jiných studií a z expertních odhadů [88-90, 124]. Při použití reálných dat jsme vzali v úvahu nejen individuální charakteristiky pacientů, jakými jsou laboratorní nálezy, USG, a počty žen, které podstoupily asistovanou reprodukci, ale také specifické charakteristiky, které jsou dané zeměpisnou polohou. Dále jsme se v kalkulaci nákladů opírali o skutečné náklady z pohledu zdravotní pojišťovny a vycházeli z momentálně platné vyhlášky Ministerstva zdravotnictví ČR. Nákladovou efektivitu screeningu a léčby tyreopatií jsme pravděpodobně v této studii lehce podhodnotili, jelikož jsme do modelu nezahrnuli některé potencionální přínosy tzv. „nevyčíslitelné“ (např. zlepšení kvality života léčených žen [160]). Kromě toho jsou námi vypočtené náklady na předčasný porod velmi nízké a téměř srovnatelné s náklady na fyziologický porod v termínu. To je v rozporu s publikacemi, které popisují, že předčasný porod je spojen s enormními náklady [161]. Příčinou tohoto rozporu pravděpodobně je, že jsme v práci hodnotili pouze náklady, které mají přímou spojitost s ženou. Nezahrnuli jsme tak nejen péči neonatologa o předčasně narozené dítě, ale ani náklady spojené se zvýšenou úmrtností předčasně narozených dětí a s jejich pozdějšími problémy s učením a chováním [162].

Studie má ale i určité nedostatky. Designe naší studie byl nerandomizovaný a počet žen ve studii relativně malý (n=258). Studovaná skupina žen ale představovala všechny ženy, které prodělaly SpA před 12. týdnem gestace v době projektu (2008–2011) a byly následně vyšetřeny v našem centru. Dalším omezením je, že skupinu žen, které byly léčeny LT4 ještě před SpA, jsme analyzovali dohromady se skupinou žen, kde léčba LT4 byla započata až po SpA. Hlavním důvodem pro to bylo dosažení dostatečně velké skupiny žen pro adekvátní statistické analýzy. Jelikož naším záměrem bylo vytvořit jasný a čitelný model, provedli jsme ve studii také zjednodušení léčby LT4 a nebrali v úvahu případné budoucí úpravy dávkování. Jak ale zmiňuji v diskuzi výše, náklady vynakládané na léčbu LT4 jsou minoritní, a tak můžeme předpokládat, že by vynechání případné budoucí úpravy dávky LT4 v našem modelu nemělo významný vliv na výsledky.

8 Závěr

Vysoká prevalence tyreopatií v těhotenství a potřeba systematického screeningu a jeho ekonomického ohodnocení jak v graviditě, tak u žen s poruchou fertility mě vedla k napsání této práce. Práce se vedle tradičních medicínských aspektů zabývá také ekonomickými důsledky ve specifických podmínkách České republiky. V první přiložené publikaci jsme prokázali, že tyreoidální screening, zaměřený pouze na rizikové těhotné ženy není dostatečně efektivní. Méně než polovina žen s pozitivním výsledkem screeningu měla pozitivní rizikové faktory tyreopatií a téměř polovina z těchto žen neměla nález autoimunitního procesu na štítné žláze při ultrasonografickém vyšetření. Tedy více než polovina žen s pozitivním výsledkem screeningu by ze screeningu cíleného pouze na rizikové skupiny žen unikla. Takto vysoké číslo by mohlo být vysvětleno i vlivem příliš úzkého referenčního rozmezí tyreoidálních laboratorních parametrů v graviditě. Definitivní odpověď nám mohou přinést pouze kontrolované randomizované studie s vyhodnocením vlivu tyreopatií a jejich případné léčby nejen na průběh těhotenství, ale i na neurokognitivní funkce potomka.

Druhá studie ukázala, že věk ženy nad 30 let není rizikovým faktorem hypotyreózy a/nebo TPOAb pozitivitu v těhotenství, ačkoli je podle doporučení American Thyroid Association 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, však vedlo k nárůstu záhytu tyreopatií z 55,3 % na 85,6 %. Zvýšení výtěžnosti nebylo v tomto případě ovlivněno ani tak samotným zařazením dalšího rizikového faktoru, jako zvýšením 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 je nadbytečná. Pouze u 4,5 % žen vedlo vyšetření ve třetím trimestru ke změně dávkování levothyroxinu a pouze u 1,5 % žen se jednalo o navýšení dávky. Domníváme se, že kontroly v pozdních fázích těhotenství vedou k neadekvátně vysokým zdravotnickým nákladům z pohledu změn dávkování levothyroxinu. Můžeme tak očekávat, že vynechání laboratorní kontroly štítné žlázy ve třetím trimestru u žen léčených levothyroxinem povede ke snížení zdravotnických nákladů a k celkové racionalizaci diagnosticko-terapeutického schématu.

V poslední přiložené studii jsme došli k závěru, že screening a následná léčba autoimunitních tyreopatií a/nebo hypotyreózy má u žen po spontánním potratu pozitivní vliv na následné reprodukční zdraví. Léčba levothyroxinem může vést ke snížení potřeby využívání metod asistované reprodukce při snaze opět otěhotnět. Zařazení systematického screeningu tyreoidálního stimulačního hormonu a protilátek proti tyreoidální peroxidáze 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.

Samotné vyjádření pro nebo proti zavedení univerzálního screeningového programu by mělo být vždy výsledkem komplexní analýzy zahrnující klinické, ekonomické, organizační, etické, sociální i právní aspekty. Zároveň nesmíme zapomenout, že vzhledem ke specifčnosti tyreoidálních onemocnění, je nutná znalost a respektování zdravotně-socioekonomických podmínek dané země. Direktivní zavedení jakéhokoliv všeobecného screeningu [163] bez předchozích medicínských a ekonomických analýz nemusí být vždy tou nejlepší cestou. Takový postup je sice nejrychlejší, nicméně může přinášet řadu nevýhod (neodůvodněné plýtvání financemi či nadbytečné testování a léčení jinak zdravých žen). Věříme tedy, že s rostoucím počtem studií, zaměřených na efektivitu screeningu a management tyreopatií v graviditě a u žen s poruchou fertility, bude docházet k postupnému a rozváznému sjednocování odborných doporučení a klinické praxe v České republice a že dostatečné ekonomické zhodnocení zdravotnických regulací či procesů se jednou stane samozřejmým krokem na cestě k jejich přijetí v obecnou platnost.

9 Literatura

1. Pop VJ: **Pregnancy, postpartum and the thyroid: isn't it time to offer women optimal care?** *Facts Views Vis Obgyn* 2014, **6**(3):166-170.
2. 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.
3. Limanova Z: **The thyroid gland-running the show behind the scenes--1st part.** *Cas Lek Cesk* 2009, **148**(2):83-85.
4. Límanová Z, Springer D: **Současné zkušenosti s vyšetřováním tyreopatií v graviditě - výsledky pilotního projektu.** *Čas Léč Čes* 2011, **150**:389-393.
5. 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.
6. 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.
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, Eastman CJ, Lazarus JH, Luton D, Mandel SJ *et al*: **Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2012, **97**(8):2543-2565.
8. Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: **Maternal and fetal thyroid function.** *The New England journal of medicine* 1994, **331**(16):1072-1078.
9. Zigman JM, Cohen SE, Garber JR: **Impact of thyroxine-binding globulin on thyroid hormone economy during pregnancy.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2003, **13**(12):1169-1175.
10. Roti E, Fang SL, Green K, Emerson CH, Braverman LE: **Human placenta is an active site of thyroxine and 3,3',5'-triiodothyronine tyrosyl ring deiodination.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1981, **53**(3):498-501.
11. Dafnis E, Sabatini S: **The effect of pregnancy on renal function: physiology and pathophysiology.** *Am J Med Sci* 1992, **303**(3):184-205.
12. Okosieme OE, Marx H, Lazarus JH: **Medical management of thyroid dysfunction in pregnancy and the postpartum.** *Expert Opin Pharmacother* 2008, **9**(13):2281-2293.
13. Soldin OP, Soldin D, Sastoque M: **Gestation-specific thyroxine and thyroid stimulating hormone levels in the United States and worldwide.** *Ther Drug Monit* 2007, **29**(5):553-559.
14. de Escobar GM, Obregon MJ, del Rey FE: **Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004, **18**(2):225-248.
15. Horáček J, Jiskra J, Límanová Z, Springer D, Zamrazil V: **Doporučení pro diagnostiku a léčbu onemocnění štítné žlázy v těhotenství a pro ženy s poruchou fertility.** *Vnitřní lékařství* 2013, **10**:909-931.
16. 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.
17. Kung AW, Chau MT, Lao TT, Tam SC, Low LC: **The effect of pregnancy on thyroid nodule formation.** *J Clin Endocrinol Metab* 2002, **87**(3):1010-1014.
18. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS: **Management of thyroid nodules in pregnancy.** *Archives of internal medicine* 1996, **156**(20):2317-2320.

19. Marley EF, Oertel YC: **Fine-needle aspiration of thyroid lesions in 57 pregnant and postpartum women.** *Diagnostic cytopathology* 1997, **16**(2):122-125.
20. Springer D, Horacek J, Hauerova D, Limanova Z: **Thyroid malfunction in pregnancy.** *Ceska Gynekol* 2007, **72**(6):375-381.
21. Springer D, Potlukova E, Limanova Z, Zima T: **Recommendations on prenatal screening and the connections to other diseases such as thyroid dysfunction.** *Clin Chem Lab Med* 2012, **50**(7):1211-1220.
22. 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.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2010, **163**(4):645-650.
23. Unuane D, Velkeniers B, Anckaert E, Schiettecatte J, Tournaye H, Haentjens P, Poppe K: **Thyroglobulin autoantibodies: is there any added value in the detection of thyroid autoimmunity in women consulting for fertility treatment?** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2013, **23**(8):1022-1028.
24. Glinioer D, Riahi M, Grun JP, Kinthaert J: **Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic autoimmune thyroid disorders.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1994, **79**(1):197-204.
25. Stagnaro-Green A: **Postpartum thyroiditis.** *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004, **18**(2):303-316.
26. Lukeš J, Koranda P: **Laboratorní diagnostika onemocnění štítné žlázy.** *Interní medicína pro praxi* 2001, **3**:120-123.
27. 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.
28. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS: **Iodine-deficiency disorders.** *Lancet* 2008, **372**(9645):1251-1262.
29. Zimmermann MB: **The role of iodine in human growth and development.** *Seminars in cell & developmental biology* 2011, **22**(6):645-652.
30. Brantsaeter AL, Abel MH, Haugen M, Meltzer HM: **Risk of suboptimal iodine intake in pregnant Norwegian women.** *Nutrients* 2013, **5**(2):424-440.
31. Sekitani Y, Hayashida N, Takahashi J, Kozlovsky AA, Rudnitskiy S, Petrova A, Gutevych OK, Chorniy SA, Yamashita S, Takamura N: **Urinary iodine concentrations of pregnant women in Ukraine.** *Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC* 2013, **51**(4):811-816.
32. Vandevijvere S, Amsalkhir S, Mourri AB, Van Oyen H, Moreno-Reyes R: **Iodine deficiency among Belgian pregnant women not fully corrected by iodine-containing multivitamins: a national cross-sectional survey.** *The British journal of nutrition* 2013, **109**(12):2276-2284.
33. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR: **Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism.** *The New England journal of medicine* 2004, **351**(3):241-249.
34. Loh JA, Wartofsky L, Jonklaas J, Burman KD: **The magnitude of increased levothyroxine requirements in hypothyroid pregnant women depends upon the etiology of the hypothyroidism.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2009, **19**(3):269-275.
35. Medici M, Korevaar TI, Visser WE, Visser TJ, Peeters RP: **Thyroid function in pregnancy: what is normal?** *Clinical chemistry* 2015, **61**(5):704-713.
36. Yan YQ, Dong ZL, Dong L, Wang FR, Yang XM, Jin XY, Lin LX, Sun YN, Chen ZP: **Trimester- and method-specific reference intervals for thyroid tests in pregnant Chinese women: methodology, euthyroid definition and iodine status can influence the setting of reference intervals.** *Clinical endocrinology* 2011, **74**(2):262-269.

37. Li C, Shan Z, Mao J, Wang W, Xie X, Zhou W, Li C, Xu B, Bi L, Meng T *et al*: **Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women?** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(1):73-79.
38. Marwaha RK, Chopra S, Gopalakrishnan S, Sharma B, Kanwar RS, Sastry A, Singh S: **Establishment of reference range for thyroid hormones in normal pregnant Indian women.** *BJOG* 2008, **115**(5):602-606.
39. Benhadi N, Wiersinga WM, Reitsma JB, Vrijkotte TG, van der Wal MF, Bonsel GJ: **Ethnic differences in TSH but not in free T4 concentrations or TPO antibodies during pregnancy.** *Clinical endocrinology* 2007, **66**(6):765-770.
40. La'ulu SL, Roberts WL: **Ethnic differences in first-trimester thyroid reference intervals.** *Clinical chemistry* 2011, **57**(6):913-915.
41. La'ulu SL, Roberts WL: **Second-trimester reference intervals for thyroid tests: the role of ethnicity.** *Clinical chemistry* 2007, **53**(9):1658-1664.
42. Korevaar TI, Medici M, de Rijke YB, Visser W, de Muinck Keizer-Schrama SM, Jaddoe VW, Hofman A, Ross HA, Visser WE, Hooijkaas H *et al*: **Ethnic differences in maternal thyroid parameters during pregnancy: the Generation R study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, **98**(9):3678-3686.
43. Solberg HE: **The IFCC recommendation on estimation of reference intervals. The RefVal program.** *Clin Chem Lab Med* 2004, **42**(7):710-714.
44. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ: **Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening.** *Journal of medical screening* 2000, **7**(3):127-130.
45. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG: **Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes.** *Obstet Gynecol* 2005, **105**(2):239-245.
46. Neale DM, Cootauco AC, Burrow G: **Thyroid disease in pregnancy.** *Clin Perinatol* 2007, **34**(4):543-557, v-vi.
47. Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O: **Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy.** *Thyroid* 2002, **12**(1):63-68.
48. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE *et al*: **Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child.** *The New England journal of medicine* 1999, **341**(8):549-555.
49. 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.** *Clinical endocrinology* 2003, **59**(3):282-288.
50. Man EB, Brown JF, Serunian SA: **Maternal hypothyroxinemia: psychoneurological deficits of progeny.** *Ann Clin Lab Sci* 1991, **21**(4):227-239.
51. Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsma T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL: **Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy.** *Clinical endocrinology* 1999, **50**(2):149-155.
52. Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Rey F: **Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000, **85**(11):3975-3987.
53. Klein RZ, Sargent JD, Larsen PR, Waisbren SE, Haddow JE, Mitchell ML: **Relation of severity of maternal hypothyroidism to cognitive development of offspring.** *Journal of medical screening* 2001, **8**(1):18-20.

54. 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.
55. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A: **Postpartum thyroiditis and autoimmune thyroiditis in women of childbearing age: recent insights and consequences for antenatal and postnatal care.** *Endocrine reviews* 2001, **22**(5):605-630.
56. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Jarvelin MR, Suvanto E: **Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(3):1084-1094.
57. Mamede da Costa S, Sieiro Netto L, Coeli CM, Buescu A, Vaisman M: **Value of combined clinical information and thyroid peroxidase antibodies in pregnancy for the prediction of postpartum thyroid dysfunction.** *Am J Reprod Immunol* 2007, **58**(4):344-349.
58. Poppe K, Glinoe 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.
59. Wilson R, Ling H, MacLean MA, Mooney J, Kinnane D, McKillop JH, Walker JJ: **Thyroid antibody titer and avidity in patients with recurrent miscarriage.** *Fertil Steril* 1999, **71**(3):558-561.
60. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: **Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(7):2587-2591.
61. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Simbar M, Azizi F: **Thyroid autoantibodies and the effect on pregnancy outcomes.** *J Obstet Gynaecol* 2015:1-7.
62. Argatska A, Nonchev B, Orbetzova M, Pehlivanov B: **Postpartum thyroid dysfunction in women with autoimmune thyroiditis.** *Gynecol Endocrinol* 2015:1-4.
63. Poppe K, Glinoe D, Van Steirteghem A, Tournaye H, Devroey P, Schiettecatte J, Velkeniers B: **Thyroid dysfunction and autoimmunity in infertile women.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002, **12**(11):997-1001.
64. Glinoe D, Soto MF, Bourdoux P, Lejeune B, Delange F, Lemone M, Kinthaert J, Robijn C, Grun JP, de Nayer P: **Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: maternal and neonatal repercussions.** *J Clin Endocrinol Metab* 1991, **73**(2):421-427.
65. Thangaratinam S, Tan A, Knox E, Kilby MD, Franklyn J, Coomarasamy A: **Association between thyroid autoantibodies and miscarriage and preterm birth: meta-analysis of evidence.** *BMJ (Clinical research ed)* 2011, **342**:d2616.
66. Glinoe D, Delange F: **The potential repercussions of maternal, fetal, and neonatal hypothyroxinemia on the progeny.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2000, **10**(10):871-887.
67. Glinoe D: **The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology.** *Endocrine reviews* 1997, **18**(3):404-433.
68. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG, Nisula BC: **Incidence of early loss of pregnancy.** *The New England journal of medicine* 1988, **319**(4):189-194.
69. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF: **Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies.** *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1990, **264**(11):1422-1425.
70. Rai R, Regan L: **Recurrent miscarriage.** *Lancet* 2006, **368**(9535):601-611.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists. **ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss.** Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *International*

- journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2002, **78**(2):179-190.
72. Birmingham A: **Patient's fact sheet: recurrent pregnancy loss.** . *American Society for Reproductive Medicine* 2008.
 73. Stagnaro-Green A: **Thyroid antibodies and miscarriage: where are we at a generation later?** *Journal of thyroid research* 2011, **2011**:841949.
 74. Rousev RG, Kaider BD, Price DE, Coulam CB: **Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure.** *American journal of reproductive immunology* 1996, **35**(4):415-420.
 75. 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).** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1997, **74**(2):139-143.
 76. Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A: **Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1998, **179**(6 Pt 1):1583-1586.
 77. Okosieme OE: **Thyroid hormone replacement: current status and challenges.** *Expert Opin Pharmacother* 2011, **12**(15):2315-2328.
 78. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C: **Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutical approach.** *American journal of reproductive immunology* 2000, **43**(4):204-208.
 79. Velkeniers B, Van Meerhaeghe A, Poppe K, Unuane D, Tournaye H, Haentjens P: **Levothyroxine treatment and pregnancy outcome in women with subclinical hypothyroidism undergoing assisted reproduction technologies: systematic review and meta-analysis of RCTs.** *Hum Reprod Update* 2013, **19**(3):251-258.
 80. Kiproff DD, Nachtigall RD, Weaver RC, Jacobson A, Main EK, Garovoy MR: **The use of intravenous immunoglobulin in recurrent pregnancy loss associated with combined alloimmune and autoimmune abnormalities.** *American journal of reproductive immunology* 1996, **36**(4):228-234.
 81. Stricker RB, Steinleitner A, Bookoff CN, Weckstein LN, Winger EE: **Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin.** *Fertility and sterility* 2000, **73**(3):536-540.
 82. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinioer D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A: **Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**(8 Suppl):S1-47.
 83. Medeiros MF, Cerqueira TL, Silva Junior JC, Amaral MT, Vaidya B, Poppe KG, Carvalho GA, Gutierrez S, Alcaraz G, Abalovich M *et al*: **An international survey of screening and management of hypothyroidism during pregnancy in Latin America.** *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014, **58**(9):906-911.
 84. Vaidya B, Hubalewska-Dydejczyk A, Laurberg P, Negro R, Vermiglio F, Poppe K: **Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2012, **166**(1):49-54.
 85. Zamrazil V: **Štítná žláza v těhotenství.** *Interní medicína pro praxi* 2010, **4**:191-195.
 86. Yu X, Chen Y, Shan Z, Teng W, Li C, Zhou W, Gao B, Shang T, Zhou J, Ding B *et al*: **The pattern of thyroid function of subclinical hypothyroid women with levothyroxine treatment during pregnancy.** *Endocrine* 2013, **44**(3):710-715.
 87. Abalovich M, Vazquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, Astarita G, Frydman M, Gutierrez S: **Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly**

- discovered during pregnancy.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2013, **23**(11):1479-1483.
88. 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.
 89. Dosiou C, Sanders GD, Araki SS, Crapo LM: **Screening pregnant women for autoimmune thyroid disease: a cost-effectiveness analysis.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2008, **158**(6):841-851.
 90. Thung SF, Funai EF, Grobman WA: **The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism.** *American journal of obstetrics and gynecology* 2009, **200**(3):267 e261-267.
 91. Donnay S, Balsa JA, Alvarez J, Crespo C, Pérez-Alcántara F, Villacampa A, Polanco C: **Cost-Effectiveness of Universal Screening for Thyroid Disease in Pregnant Women in Spain.** *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2013, **16**(7):A438.
 92. 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.** *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2011, **164**(2):263-268.
 93. 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.
 94. 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.
 95. 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.** *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association* 2011, **119**(9):530-535.
 96. 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.
 97. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, Franklyn JA, Hershman JM, Burman KD, Denke MA *et al*: **Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management.** *JAMA* 2004, **291**(2):228-238.
 98. **ACOG Committee Opinion No. 381: Subclinical hypothyroidism in pregnancy.** *Obstetrics and gynecology* 2007, **110**(4):959-960.
 99. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JI, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA: **Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association.** *Endocr Pract* 2012, **18**(6):988-1028.
 100. Amouzegar A, Mehran L, Sarvghadi F, Delshad H, Azizi F, Lazarus JH: **Comparison of the American Thyroid Association with the Endocrine Society practice guidelines for the screening and treatment of hypothyroidism during pregnancy.** *Hormones (Athens)* 2014, **13**(3):307-313.
 101. Russell LB: **Is Prevention Better Than Cure?:** Brookings Inst Press; 1986.
 102. Doležal T: **Význam farmakoekonomického hodnocení.** In: *Základy farmakoekonomiky pro lékaře, lékárníky a další pracovníky ve zdravotnictví.* edn. Praha: ČFES; 2007: 9.
 103. Drummond F, GW T: **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes:** Oxford University Press; 2005.

104. Greegor D: **Detection of silent colon cancer in routine examination.** *CA: a cancer journal for clinicians* 1969, **19**(6):330-337.
105. Neuhauser D, Lewicki AM: **What do we gain from the sixth stool guaiac?** *The New England journal of medicine* 1975, **293**(5):226-228.
106. Kalager M, Zelen M, Langmark F, Adami HO: **Effect of screening mammography on breast-cancer mortality in Norway.** *The New England journal of medicine* 2010, **363**(13):1203-1210.
107. Bleyer A, Welch HG: **Effect of three decades of screening mammography on breast-cancer incidence.** *The New England journal of medicine* 2012, **367**(21):1998-2005.
108. Williams A: **The cost-benefit approach.** *Br Med Bull* 1974, **30**(3):252-256.
109. Drummond MF, Jefferson TO: **Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party.** *BMJ* 1996, **313**(7052):275-283.
110. Brent R: **Cost-benefit analysis and health care evaluations.** Cheltenham, UK; Northampton, MA: Edward Elgar; 2003.
111. Brown J, Buxton M: **The economic perspective.** *British medical bulletin* 1998, **54**(4):993-1009.
112. Hansjurgens B: **Economic valuation through cost-benefit analysis--possibilities and limitations.** *Toxicology* 2004, **205**(3):241-252.
113. Tessier P, Sultan-Taieb H, Barnay T: **Worker replacement and cost-benefit analysis of life-saving health care programs, a precautionary note.** *Health Econ Policy Law* 2014, **9**(2):215-229.
114. Zerbe R, Dively D: **Benefit-cost analysis in theory and practice:** Harper Collins College Publishers; 1994.
115. Doležal T, Říhová B, Delmlová L, Dušek L: **Principy farmakoekonomického hodnocení - světové trendy a česká realita.** *Postgraduální medicína* 2011, **13**.
116. Hájek P: **Hranice ochoty platit (willingness to pay) - kam směřujeme v ČR?** *Farmakoekonomika* 2012, **6**(1):7-8.
117. Guilbert JJ: **The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life.** *Educ Health (Abingdon)* 2003, **16**(2):230.
118. Scheunemann LP, White DB: **The ethics and reality of rationing in medicine.** *Chest* 2011, **140**(6):1625-1632.
119. Mortimer D, Segal L: **Comparing the incomparable? A systematic review of competing techniques for converting descriptive measures of health status into QALY-weights.** *Med Decis Making* 2008, **28**(1):66-89.
120. Rosina J, Rogalewicz V, Ivlev I, Juříčková I, Donin G, Jantosová N, Vacek J, Otawová R, Kneppo P: **Health Technology Assessment for Medical Devices** *ProLékařec* 2014, **3**(44):23-36.
121. European Consortium in Healthcare Outcomes and Cost-Benefit Research: **European Guidelines for Cost-Effectiveness Assessments of Health Technologies.** In: *EchOutcome special conference - health outcomes in europe: the qaly controversy.* Brussels; 2013. [Dostupné z: http://www.echoutcome.eu/images/Echoutcome__Leaflet_Guidelines__final.pdf].
122. Hennekens CH, Buring JE, Mayrent SL: **Epidemiology in Medicine:** Little, Brown and Co.; 1987.
123. Lazarus JH: **Thyroid screening in pregnancy.** In: *Lazarus JH, Pirags V, Butz S The thyroid and reproduction.* edn. Stuttgart: Georg Tieme Verlag; 2008: 105-113.
124. 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.
125. **ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Number 37, August 2002. (Replaces Practice Bulletin Number 32, November 2001). Thyroid disease in pregnancy.** *Obstetrics and gynecology* 2002, **100**(2):387-396.

126. Telicka Z, Jiskra J, Springer D: **Simple Method of Economical Analysis of Diagnosis Procedure (Used in Screening of Thyroid Gland Diseases in Pregnant Women) during the first trimester of pregnancy.** *EJBI Prague* 2010.
127. Potlukova E: **Onemocnění štítné žlázy a těhotenství.** *Medicina pro praxi* 2013, **10(5)**:195-198.
128. Teng W, Shan Z: **Pregnancy and thyroid diseases in China.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2011, **21(10)**:1053-1055.
129. Telicka Z, Jiskra J, Kubinyi J: **Utilization of Custom-Made Databases in Both Medical Research and Patients' Treatment.** *EJBI* 2011, **7(1)**:65-68.
130. 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.
131. 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.
132. **Fiskální výhled České republiky** [Dostupné z: http://www.mfcr.cz/cps/rde/xbcr/mfcr/FiskalniVyhled_2011-05_.pdf]
133. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A: **Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95(4)**:1699-1707.
134. 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.
135. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D: **Thyroid function and human reproductive health.** *Endocrine reviews* 2010, **31(5)**:702-755.
136. 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.
137. 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.
138. Korevaar TI, Muetzel R, Medici M, Chaker L, Jaddoe VW, de Rijke YB, Steegers EA, Visser TJ, White T, Tiemeier H *et al*: **Association of maternal thyroid function during early pregnancy with offspring IQ and brain morphology in childhood: a population-based prospective cohort study.** *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016, **4(1)**:35-43.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. 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.
143. Lazarus JH: **Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2002, **12(10)**:861-865.
144. 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.

145. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, Gutierrez S: **The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism.** *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* 2010, **20**(10):1175-1178.
146. Negro R, Stagnaro-Green A: **Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy.** *BMJ (Clinical research ed)* 2014, **349**:g4929.
147. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, Dunlop D, Robinson A, Vaidya B, Lazarus JH *et al*: **TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2014, **99**(10):3895-3902.
148. 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.
149. 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.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. Iravani AT, Saeedi MM, Pakravesh J, Hamidi S, Abbasi M: **Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study.** *Endocr Pract* 2008, **14**(4):458-464.
155. 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.
156. 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.
157. Abbassi-Ghanavati M: **Thyroid autoantibodies and pregnancy outcomes.** *Clin Obstet Gynecol* 2011, **54**(3):499-505.
158. Poppe K, Velkeniers B, Glinde D: **The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy.** *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, **4**(7):394-405.
159. Hetzel B, Pandav C: **S.O.S. for Billion: The Conquest of Iodine Deficiency Disorders.** Delhi: Oxford: Oxford University Press; 1994.
160. Nansel TR, Doyle F, Frederick MM, Zhang J: **Quality of life in women undergoing medical treatment for early pregnancy failure.** *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2005, **34**(4):473-481.
161. Petrou S: **The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life.** *BJOG* 2005, **112** Suppl 1:10-15.
162. Saigal S, Doyle LW: **An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood.** *Lancet* 2008, **371**(9608):261-269.

163. **Odborné usmernenie Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky pre diagnostiku a liečbu autoimunitných ochorení štítnej žľázy u žien v období tehotenstva.** In: *Vestník MZ SR, časťka 39.* 2009: 242-244.

10 Seznam zkratek

1. LF UK	1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AIT	autoimunitní tyreoiditida
AITD	autoimunitní tyreopatie
ACOG	American College of Obstetricians of Gynecologists
ATA	American Thyroid Association
BMI	index tělesné hmotnosti
CBA	Analýza nákladů a přínosů
CEA	Analýza nákladové efektivity
CMA	Analýza minimalizace nákladů
CUA	Analýza užitečnosti nákladů
ČES ČLS JEP	Česká endokrinologická společnost České lékařské společnosti Jana Evangelisty Purkyně
DB	databáze
ETA	European Thyroid Association
ES	Endocrine Society
FT3	volný trijodtyronin
FT4	volný tyroxin
HTA	Hodnocení zdravotnických technologií
HBsAg	australský antigen
hCG	lidský choriogonádotropin
IVF	in vitro fertilizace
IVIG	intravenózní imunoglobulinová terapie
LT4	levothyroxin

NICHD	Národní institut zdraví dítěte a vývoj člověka
NIS	nemocniční informační systém
QALY	rok života při plném zdraví
SHEP	Subclinical Hypothyroid and Iodine Deficiency in Early Pregnancy and Women Planning for Pregnancy
SpA	spontánní potrat
T3	trijodtyronin
T4	tyroxin
Tab.	tabulka
TABLET	the Thyroid AntiBodies and LEvoThyroxine
TBG	tyroxin vázající globulin
TgAb	protilátky proti tyreoglobulinu
TGH	tranzientní gestační hypertyreóza
TPOAb	protilátky proti tyreoidální peroxidáze
TRAK	protilátky proti TSH receptoru
TSH	tyreoidální stimulační hormon
TT4	celkový tyroxin
USG	ultrasonografie
VFN	Všeobecná fakultní nemocnice
WTP	ochota platit

11 Přílohy

11.1 První publikace

Article

Low Prevalence of Clinically High-Risk Women and Pathological Thyroid Ultrasound among Pregnant Women Positive in Universal Screening for Thyroid Disorders

Authors **J. Jiskra¹, J. Bartáková¹, Š. Holinka¹, Z. Límanová¹, D. Springer², M. Antošová¹, Z. Telička¹, E. Potluková¹**

Affiliations ¹3rd Department of Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University, General University Hospital, Prague, Czech Republic
² Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, 1st Faculty of Medicine, Charles University, General University Hospital, Prague, Czech Republic

- Key words
- screening
 - antibodies to thyroperoxidase
 - thyroid-stimulating hormone
 - pregnancy
 - thyroid ultrasound

Abstract

Background: It is controversial whether screening program for thyroid disorders in pregnancy should be universal or targeted case-finding.

Aim: To evaluate the relationship between history, laboratory parameters and thyroid ultrasound (TUS) in pregnant women positive in universal screening.

Subjects and methods: The screening included investigation of serum TSH (thyroid stimulating hormone) and TPOAb (antithyroperoxidase antibodies) in 5520 unselected pregnant women in the 9–11th gestational week. In 822 the screening was positive: abnormal TSH (>3.67 or <0.06 mIU/l) and/or positive TPOAb (>143 kIU/l). 200 consecutive women with positive screening were included in the study.

Results: 41 women (21%) had transient gestational hyperthyroidism (TGH) and 159 (79%) had a thyroid pathology: 10 (5%) overt hypothyroidism;

76 (38%) subclinical hypothyroidism, 7 (3.5%) overt hyperthyroidism and 66 (33%) euthyroid TPOAb positivity. After exclusion of TGH, only 74/159 (47%) women were classified as high-risk for thyroid disease according to their history. There were no significant clinical and laboratory differences between the high- vs. low-risk women, except for higher proportion of FT4 < 75th percentile (P=0.008) and larger thyroid volume in the high-risk group (P=0.04). Finally, only 66/126 (52%) of TPOAb-positive pregnant women had autoimmune pattern in TUS in comparison with 41/49 (84%) TPOAb-positive non-pregnant control women of comparable age (P<0.001).

Conclusions: Less than half of the positively screened pregnant women can be classified as high-risk and almost half of them had not autoimmune pattern in TUS. High- and low-risk pregnant women have similar clinical and laboratory characteristics.

received 25.05.2011
first decision 25.05.2011
accepted 12.07.2011

Bibliography
DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1284369>
Published online:
August 2, 2011
Exp Clin Endocrinol Diabetes
J. A. Barth Verlag in
© George Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0947-7349

Correspondence
J. Jiskra, MD, PhD
^{3rd} Department of Medicine
1st Faculty of Medicine
Charles University and
General University Hospital
U Nemocnice 1
128 08 Prague 2
Czech Republic
Tel.: +420/60/8906 900
Fax: +420/22/4919 780
jan.jiskra@vfn.cz

Introduction

Questions concerning thyroid diseases in pregnancy and postpartum have been repeatedly discussed in the recent years. The negative impact of untreated thyroid diseases on fertility, course of pregnancy and postpartum period and development of offspring has been well described. The complications include mainly miscarriage (Glinoe et al., 1991; Negro et al., 2006; Poppe et al., 2008; Kaprara and Krassas, 2008; and Benhadi et al., 2009), preterm delivery (Casey et al., 2005 and Stagnaro-Green et al., 2005) postpartum thyroiditis and neurocognitive dysfunction in offspring (Hollowell et al., 1999; Smallridge and Ladenson, 2001; Pop et al., 2003; and Mitchell and Klein, 2004). Therefore, screening for thyroid disorders in pregnancy has been recommended (Morreale de Escobar

et al., 2004; Lazarus and Premawardhana, 2005; Abalovich et al., 2007; and Vaidya et al., 2007). Nevertheless, the particular method of the screening remains controversial. There is a considerable uncertainty whether the screening should be universal or targeted at high-risk women and which laboratory parameters should be used for the screening program (thyroid stimulating hormone – TSH, antibodies to thyroperoxidase – TPOAb and free thyroxine – FT4). The aim of our study was to determine the prevalence of anamnestic risk-factors for thyroid disorders in a group of positively screened pregnant women and to evaluate the relationship between clinical data, laboratory parameters and thyroid ultrasound (TUS).

This is a copy of the author's personal reprint

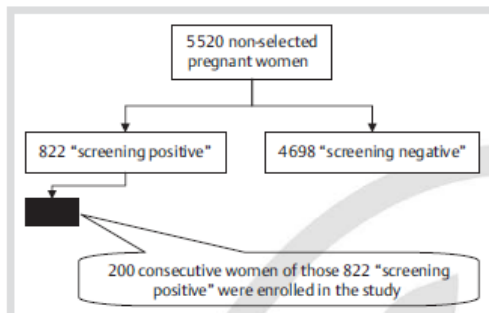


Fig. 1 Recruitment flow chart. Screening positive: the pregnant women with TSH out of the reference interval 0.06–3.67 mIU/l and/or with TPOAb > 143 kIU/l.

Subjects and Methods



Subjects

The study was performed at the Outpatient endocrinological department of the 3rd Department of Medicine of the General University Hospital and 1st Medical Faculty, Charles University in Prague. It was designed as a prospective study. The subjects were recruited from January 2006 to December 2009. The screening consisted of an assessment of serum TSH and TPOAb in the 9–11th gestational week and it was performed in 5520 non-selected pregnant women from iodine sufficient area in Czech Republic. As "screening positive" (positively screened) the pregnant women with TSH out of the reference interval 0.06–3.67 mIU/l and/or with TPOAb more than 143 kIU/l were considered. The reference interval for TSH (2.5–97.5th percentile in group of women with negative TPOAb and without history of thyroid diseases) and the cut of for TPOAb (90th percentile in group of women with TSH within reference interval and without history of thyroid diseases) were determined in our previous study (Springer et al., 2009). At all 822/5220 (14.9%) women were "screening positive". 200 consecutive women (median age 31 years) of those 822 "screening positive" were enrolled in the present study (○ Fig. 1). Within 2–8 weeks after the screening laboratory test they underwent a detailed endocrinological examination including TUS. The information about risk factors for thyroid diseases in pregnancy was obtained orally. The risk factors were all included in The Endocrine Society's guidelines for management of thyroid diseases in pregnancy (Abalovich et al., 2007). According to the studies by Vaidya, Negro and Horáček (Vaidya et al., 2007; Negro et al., 2010; and Horacek et al., 2010) we classified the women as high-risk if they had any of the following risk factors: family and/or personal history of thyroid disease (including presence of goitre and signs and symptoms suggestive for thyroid dysfunction), family and/or personal history for autoimmune disease, history of neck irradiation, previous miscarriages and preterm deliveries.

To compare TUS the control group was formed of 67 randomly chosen, asymptomatic, age-comparable (median age 30 years), non-pregnant and non-postpartum (at least 2 years after the last pregnancy) women which were laboratory screened for thyroid disorders by general practitioners and referred to an endocrinologist due to abnormal tests. Only the patients with TSH and/or

TPOAb out of the reference range applied for pregnant women (TPOAb > 143 kIU/l and/or TSH < 0.06 or > 3.67 mIU/l) were enrolled. All women received detailed information about the study and they have given their written informed consent to participate. The study was approved by local Ethical Committee of the 1st Faculty of Medicine of the Charles University in Prague.

Laboratory methods

Serum concentrations of TSH and TPOAb were determined by chemiluminescence method (ADVIA[®] Centaur[™], Bayer, Germany). If TSH and/or TPOAb out of the reference interval were found, serum concentrations of FT4 were measured (chemiluminescence method, ADVIA[®] Centaur[™], Bayer, Germany). In clinically and laboratory hyperthyroid patients serum concentrations of TRAb (antibodies to TSH-receptor) by radioimmunoassay DYNO test on a STRATEC SR 300 analyser (Brahms, Berlin, Germany) were determined.

Thyroid ultrasound

The TUS was performed by an ultrasound equipment (EnVisor by Phillips) with the 12–5 MHz linear probe (model PLF-805ST), allowing a maximum examination depth of 40 mm at a frame rate of 19 Hz. The thyroid volume, texture, vascularization and presence of nodules were evaluated. To eliminate the inter-individual variability examinations were performed by a single experienced physician. The volume of each thyroid lobe was calculated as length (millimeters) x width (millimeters) x depth (millimeters) x 0.479. The ultrasound diagnosis of autoimmune thyroiditis was made on the basis of diffuse hypoechoogenicity or hypoechoogenic areas and irregular echo pattern. The TUS findings were classified as following: normal thyroid gland, autoimmune pattern (with or without nodules) and thyroid nodules (without autoimmune pattern).

Statistical analysis

Throughout the text, data are expressed as mean ± standard deviation or median (lower quartile–upper quartile). The Chi-square test, Fisher test, t-test, Mann-Whitney U-test, Kruskal-Wallis test and ANOVA on ranks (Dunn's method) were used to compare the proportions, means and medians of variables between the groups. All reported P-values are two-sided and P < 0.05 was considered as statistically significant. Statistical software Sigmapstat (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA) was used for data analysis.

Results



Of the 200 women analyzed, 41 (21%) were diagnosed as having transient gestational hyperthyroidism (TGH) (median TSH 0.02 mIU/l, FT4 17.6 pmol/l and TPOAb 46.5 kIU/l). It was defined as suppressed TSH, normal or elevated FT4, negative TPOAb, negative TRAb, normal thyroid TUS and absence of clinical symptoms of hyperthyroidism. The rest of the women [159 (79%)] were diagnosed with a thyroid disease, in most cases in need of therapy. 10 (5%) women presented with overt hypothyroidism (median TSH 16.7 mIU/l, FT4 8.4 pmol/l and TPOAb 3176 kIU/l), 76 (38%) with subclinical hypothyroidism (median TSH 5.2 mIU/l, FT4 13.2 pmol/l and TPOAb 184 kIU/l) and 7 (3.5%) with overt hyperthyroidism (median TSH 0.008 mIU/l, FT4 28.1 pmol/l, TPOAb 386 kIU/l). The diagnoses in detail as

Table 1 Clinical diagnoses of 200 positively screened pregnant women with detailed examination as compared with the whole group of women screened.

	Positive in screening with detailed examination	Positive in screening	All screened pregnant women
number of women	200	822	5520
hypothyroidism	86 (43%)	299 (36.4%)	299 (5.42%)
overt hypothyroidism	10 (5%)	49 (6%)	49 (0.89%)
subclinical hypothyroidism	76 (38%)	250 (30.4%)	250 (4.53%)
TPOAb+ hypothyroidism	54 (27%)	144 (17.5%)	144 (2.61%)
TPOAb- hypothyroidism	32 (16%)	155 (18.9%)	155 (2.81%)
transient gestational hyperthyroidism	41 (21%)	99 (12%)	99 (1.8%)
hyperthyroidism	7 (3.5%)	141 (17.2%)	141 (2.55%)
overt hyperthyroidism	7 (3.5%)	19 (2.3%)	19 (0.34%)
subclinical hyperthyroidism	0	122 (14.8%)	122 (2.21%)
TPOAb+ hyperthyroidism	7 (3.5%)	23 (2.8%)	23 (0.42%)
TPOAb- hyperthyroidism	0	118 (14.4%)	118 (2.14%)
TPOAb positivity (> 143 kIU/l)	126 (63%)	549 (66.8%)	549 (9.95%)
euthyroid TPOAb+	66 (33%)	376 (45.7%)	376 (6.81%)
euthyroid TPOAb+/TUS+	30 (15%)	TUS not performed	
euthyroid TPOAb+/TUS-	36 (18%)	TUS not performed	
TPOAb+, normal TSH, decreased FT4	2 (1%)	5 (0.61%)	5 (0.09%)
TPOAb+, normal TSH, elevated FT4	0	1 (0.12%)	1 (0.02%)

Hypothyroidism was defined as TSH > 3.67 mIU/l (overt with decreased FT4 < 10.0 pmol/l and subclinical with normal FT4)

Hyperthyroidism was defined as TSH < 0.06 mIU/l (overt with FT4 > 23.0 pmol/l and subclinical with normal FT4) if transient gestational hyperthyroidism was excluded

Transient gestational hyperthyroidism was defined as TSH < 0.06 mIU/l, normal FT4, negative TPOAb and (in women with detailed examination) normal thyroid ultrasound and absence of clinical symptoms of hyperthyroidism

TUS+: with autoimmune pattern in thyroid ultrasound, TUS-: without autoimmune pattern in thyroid ultrasound

compared to the whole group of screened pregnant women are shown in [Table 1](#).

At the time of the examination, 14 women were treated with levothyroxine. We started the treatment de novo in 118 women (86 hypothyroid women, 32 euthyroid TPOAb+ high-risk women or women with low FT4 and/or with autoimmune pattern in TUS). 34 euthyroid TPOAb+ women were followed without treatment. Of the 7 hyperthyroid women, we started to treat 2 with propylthiouracil and we closely monitored the rest without treatment.

Risk factors for thyroid disease in the history

Overall less than half of the positively screened pregnant women had at least one risk factor for thyroid disease in the history, i.e., were classified as high-risk. Particularly, it were 94/200 (47.0%) women with positive combined screening (abnormal TSH and/or positive TPOAb), 64/134 (47.8%) women with abnormal TSH and 60/126 (47.6%) women with positive TPOAb. Among the women with positive combined screening 38 had family history of thyroid disease, 2 family history of non-thyroid autoimmunity, 14 personal history of thyroid disease, 4 personal history of non-thyroid autoimmunity, 4 personal history of infertility, 42 personal history of miscarriages (8 had recurrent miscarriage). 52 of the 200 women (26.0%) had an obstetrical risk factor (infertility and/or miscarriage) and the same proportion had a non-obstetrical risk factor (personal and/or family history of thyroid and/or autoimmune disease). Only 18/200 (9.0%) had more than one risk factor in the history. Similar results were obtained after exclusion of the 41 women with transient gestational hyperthyroidism: only 74/159 (46.54%) women were classified as high-risk.

Risk factors in history vs. laboratory parameters

There were no significant differences of the laboratory parameters between high- and low-risk women, except for the serum levels of FT4 in the first trimester of pregnancy. We found a

higher rate of women with FT4 below the 75th percentile (16.1 pmol/l) among pregnant women classified as high-risk in comparison to the low-risk women ([Table 2](#), [Fig. 2](#)). Consistently, there was a higher proportion of high-risk women in the group with FT4 < 75th percentile in comparison with women with FT4 > 75th percentile [74/140 (52.9%) vs. 12/44 (27.3%), $P=0.005$] ([Fig. 3](#)).

The prevalence of high-risk women was comparable in women with decreased, normal and elevated TSH and in women with negative and positive TPOAb. Among 30 women with abnormal both TSH and TPOAb only 15 were high risk. All 6 women with abnormal TSH, TPOAb as well as FT4 had abnormal TUS, but only 2 of them were high risk.

Thyroid ultrasound in high- vs. low-risk pregnant women

Positively screened pregnant women had generally less pronounced autoimmune changes in the TUS than the control group of non-pregnant young women with pathological TSH and/or positive TPOAb. We found an autoimmune pattern in TUS only in 89/200 (44.5%) of the positively screened pregnant women in comparison with 49/67 (73.1%) of the control women ($P<0.001$, [Fig. 4](#)). Of the positively screened and clinically high-risk women, only 28/94 (29.8%) had autoimmune pattern in TUS. After exclusion of women with transient gestational hyperthyroidism, only 66/126 (52.4%) of TPOAb+ pregnant women had autoimmune pattern in TUS in comparison with 41/49 (83.7%) TPOAb+ controls ($P<0.001$) ([Fig. 4](#)). Positively screened high-risk pregnant women had a significantly larger thyroid volume as compared to the low-risk pregnant women ([Table 2](#)). The prevalence of thyroid nodules and autoimmune pattern in TUS did not significantly differ between the high- and low-risk women ([Table 2](#)).

	High-risk	Low-risk	P-value
number	94	106	
age (years)	32	31	n.s.
TSH ¹ (mIU/l, N=151)	4.1 (2.0...5.2)	4.6 (2.3...5.7)	n.s.
TPOAb ² (kIU/l, N=159)	624 (283...2062)	923 (337...1973)	n.s.
FT4 ¹ (pmol/l, N=151)	12.7 ± 1.96	13.1 ± 2.47	n.s.
TSH > 2.5 mIU/l	54 (57.5%)	58 (54.7%)	n.s.
TSH > 3.67 mIU/l	44 (46.8%)	44 (41.5%)	n.s.
TSH > 10.0 mIU/l	6 (6.4%)	2 (1.9%)	n.s.
TPOAb > 143 kIU/l	60 (63.8%)	66 (62.3%)	n.s.
TPOAb > 500 kIU/l	21 (22.3%)	26 (24.5%)	n.s.
TPOAb > 1000 kIU/l	17 (18.1%)	21 (19.8%)	n.s.
FT4 < 11.8 pmol/l (25 th percentile)	26 (27.7%)	24 (22.6%)	n.s.
FT4 < 13.8 pmol/l (50 th percentile)	48 (51.1%)	44 (41.5%)	n.s.
FT4 < 16.1 pmol/l (75 th percentile)	74 (78.7%)	64 (60.4%)	0.008
transient gestational hyperthyroidism	20 (21.3%)	21 (19.8%)	n.s.
thyroid volume (ml)	10.0 (7.8...11.6)	8 (7.2...9.0)	0.042
autoimmune pattern in TUS	28 (36.2%)	49 (46.2%)	n.s.
thyroid nodules in TUS	10 (10.6%)	21 (19.8%)	n.s.

High risk = at least one risk factor in the personal or family history

¹women with autoimmune and transient gestational hyperthyroidism were excluded

²women with transient gestational hyperthyroidism were excluded

TUS: thyroid ultrasound

Table 2 Thyroid laboratory and ultrasound parameters of the high-risk vs. low-risk positively screened pregnant women.

This is a copy of the author's personal reprint

Discussion

Efficacy of universal thyroid laboratory screening in comparison with targeted case-finding in pregnancy remains controversial. Some authorities recommended the first, others the latter. Negro et al. referred universal screening compared with case-finding did not result in a decrease in adverse outcomes of pregnancy. Inconsistently, in the same study treatment of hypo- and hyperthyroidism lowered the rate of adverse outcomes even in the low-risk groups (Negro et al., 2010). Vaidya et al. showed that targeted case-finding may miss about one third of hypothyroid pregnant women (Vaidya et al., 2007). Consistently, over half of women with thyroid laboratory abnormalities would be missed if only high-risk women were examined (Horacek et al., 2010). Our study was performed in the similar way as the ones and the same criteria for risk-assessment were used. In addition to laboratory and clinical parameters we focused also on the thyroid morphology and ultrasound texture. We examined in detail 200 pregnant women screened positive in a universal screening program for thyroid disorders in pregnancy. Women were seen by an endocrinologist who took history, performed TUS and decided on therapy within 2–8 weeks of the pathological result in the screening test. This group of women was a representative sample of all 822 positively screened women. Consistently with previous reports (Vaidya et al., 2007 and Horacek et al., 2010) we found a low prevalence of risk factors in the personal/family history among the positively screened women. Only 48% of women with positive thyroid laboratory screening (regardless whether TSH, TPOAb or both were included in the analysis) could be classified as high-risk. Based on our data and the data of previous studies, we can anticipate that a targeted case-finding screening for thyroid disorders in pregnancy may miss at least one half of women with hypothyroidism and/or euthyroid TPOAb positivity. Moreover, there were no significant differences of serum TSH, TPOAb and FT4 and rates of women with differently elevated TSH and TPOAb between high- and low-risk pregnant women (Table 2). The only differences between the high- vs. low-risk women were a significantly larger thyroid volume and a higher

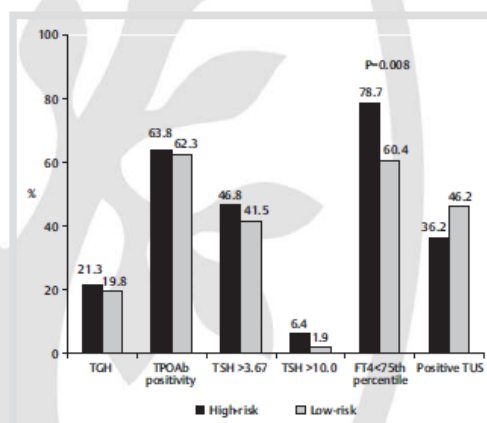


Fig. 2 Prevalence of hypothyroidism, TPOAb positivity, transient gestational hyperthyroidism and autoimmune pattern in thyroid ultrasound in pregnant women with high- vs. low-risk for thyroid disorders. TGH: transient gestational hyperthyroidism; positive TUS: autoimmune pattern in thyroid ultrasound.

proportion of women with FT4 below the 75th percentile in the high-risk group (Table 2, Fig. 2). This is consistent with the opinion of some experts who believe that low FT4 in pregnancy (even within normal non-pregnant limits) may have a negative impact on the course of pregnancy and the development of the offspring (Pop et al., 2003 and Mitchell and Klein, 2004). Nevertheless, FT4 in pregnancy is considered a less reliable parameter; the normal range of FT4 and the relevance of lower FT4 (within normal non-pregnant limits) are unclear (Hamm et al., 2009; Lee et al., 2009; and Krassas et al., 2010).

If TUS was analyzed, we found an autoimmune pattern in TUS only in half (52%) of the TPOAb+ pregnant women and only in 45% of women with positive combined (TSH and TPOAb) screening. This is significantly less than in age-comparable non-

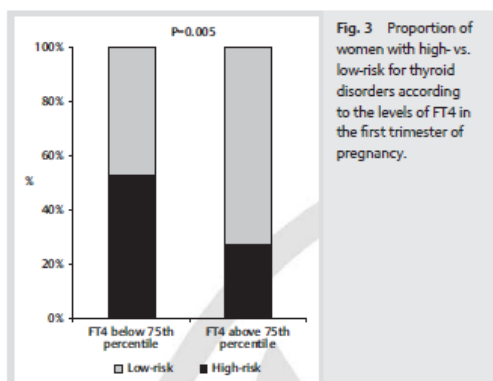


Fig. 3 Proportion of women with high- vs. low-risk for thyroid disorders according to the levels of FT4 in the first trimester of pregnancy.

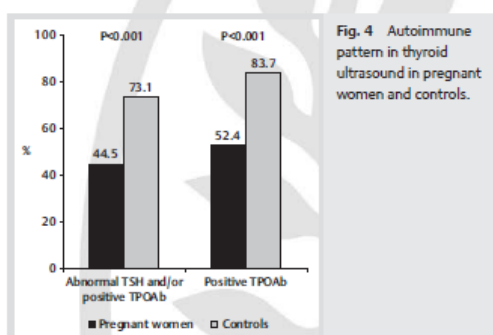


Fig. 4 Autoimmune pattern in thyroid ultrasound in pregnant women and controls.

pregnant controls (○ Fig. 4). The prevalence of TUS autoimmune pattern did not significantly differ between high- and low-risk women.

There are 2 hypotheses to explain the relatively low prevalence of high-risk among positively screened pregnant women. The first is a low sensitivity of targeted case-finding as compared to universal. It may be determined by low efficacy of oral form of looking for the risk factors in personal and family history. Perhaps a written form of data collecting with use of questionnaire may be more effective. The second hypothesis may be a low specificity of the laboratory tests and too tight “normal limits” in pregnancy. It can generate great portion of false positive results in subjects without clinically relevant thyroid disease, and naturally without risk factors in history and without autoimmune pattern in TUS. Maybe both of them take a part in explanation of these contradictions. We can presume that if a too low upper limit of TSH (e.g., less than 3.67 mIU/l as in our study) will be accepted then targeted case-finding screening will be probably ineffective and at least one half of women with elevated TSH and/or positive TPOAb will be missed (guidelines usually recommended 2.5 mIU/l as upper limit of TSH in the 1st trimester of pregnancy). Similarly, low prevalence of autoimmune pattern in TUS among TPOAb-positive pregnant women may be explained by low specificity of TPOAb in pregnancy. Otherwise, activation of immunity in the 1st trimester of pregnancy may be a cause of slightly elevated TPOAb titers. As well an initial stage of Hashi-

moto's thyroiditis without morphological changes of thyroid tissue can explain it.

We can conclude that less than half of the positively screened pregnant women can be classified as high-risk and almost half of them had not autoimmune pattern in TUS. High- and low-risk pregnant women have similar clinical and laboratory characteristics. It may be caused by low effectiveness of the targeted case-finding screening and low sensitivity of TUS or by too tight “normal limits” of thyroid laboratory parameters in pregnancy. Only ongoing controlled randomized studies with evaluation of outcome of pregnancy and neurocognitive functions of the offspring may give a definite answer to the questions regarding screening for thyroid disorders in pregnancy.

Declaration of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

Acknowledgement

This work was supported by a grant from the Czech Health Ministry IGA NS10595-3/2009.

References

- Abalovich M, Amino N, Barbour LA et al. Clinical Practice Guideline. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: S1–S47
- Behnadi N, Wiersinga WM, Reisma JR. Higher maternal TSH levels in pregnancy are associated with increased risk for miscarriage, fetal or neonatal death. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 985–991
- Casey RM, Dashe JS, Wells CE et al. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 2005; 2: 239–245
- Glinooer D, Soto MF, Bourdoux P et al. Pregnancy in patients with mild thyroid abnormalities: Maternal and neonatal repercussions. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 71: 421–427
- Hamm MP, Cherry NM, Martin JW et al. The impact of isolated maternal hypothyroxinemia on perinatal morbidity. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31: 1015–1021
- Hollowell JG Jr, Garbe PL, Miller DT. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 2016–2017
- Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 645–650
- Kapra A, Krassas GE. Thyroid autoimmunity and miscarriage. *Hormones (Athens)* 2008; 7: 294–302
- Krassas GE, Poppe K, Glinooer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr Rev* 2010; 31: 702–705
- Lazarus JH, Premawardhana LD. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449–452
- Lee RH, Spencer CA, Mestman JH et al. Free T4 immunoassays are flawed during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200 (260): e1–e67
- Mitchell ML, Klein RZ. The sequelae of untreated maternal hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U45–U48
- Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar F. Role of thyroid hormone during early brain development. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: U25–U27
- Negro R, Formoso G, Mangieri T et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2587–2591
- Negro R, Schwartz A, Gismondi R et al. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1699–1707
- Pop VJ, Brouwers EP, Vader HL et al. Maternal hypothyroxinaemia during early pregnancy and subsequent child development: a 3-year follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 282–288

- 17 Poppe K, Velkeniers B, Glinoer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 394–405
- 18 Smallridge RC, Ladenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2349–2353
- 19 Springer D, Zima T, Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 791–797
- 20 Stagnaro-Green A, Chen X, Bogden JD et al. The thyroid and pregnancy: a novel risk factor for very preterm delivery. *Thyroid* 2005; 15: 351–357
- 21 Vaidya R, Anthony S, Bilous M et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 203–207

This is a copy of the author's personal reprint



11.2 Druhá publikace

J Clin Endocrin Metab. First published ahead of print March 21, 2012 as doi:10.1210/jc.2011-3275

ORIGINAL ARTICLE

Endocrine Care

Is Age a Risk Factor for Hypothyroidism in Pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women

Eliska Potlukova, Oto Potluka, Jan Jiskra, Zdenka Limanova, Zdenek Telicka, Jana Bartakova, and Drahomira Springer

Third Department of Medicine (E.P., J.J., Z.L., Z.T., J.B.) and Institute of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics (D.S.), General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, 128 08 Prague, Czech Republic; and Department of Management (O.P.), Faculty of Business Administration, University of Economics Prague, 130 67 Prague, Czech Republic

Context: The guidelines of American Thyroid Association from 2011 include age over 30 as one of the risk factors for hypothyroidism in pregnancy.

Objective: Our objective was to verify whether age increases the risk of autoimmune thyroid disease in pregnancy.

Design: We performed a cross-sectional study in 2006–2008 with laboratory assessment in a single center using primary care gynecological ambulances in cooperation with a referral center.

Patients: The study included 5223 consecutive pregnant women in gestational wk 9–12.

Main Outcome Measure: We assessed the occurrence of pathological serum concentrations of TSH and/or antibodies against thyroperoxidase (TPOAb) with regard to age. Reference interval for TSH was 0.06–3.67 mU/liter; the upper cutoff value for TPOAb was 143 kU/liter.

Results: Overall, 857 women (16.4%) were positively screened. Of these, 294 (5.63%) had TSH elevation, 146 (2.79%) had TSH suppression, 561 (10.74%) were TPOAb positive, and 417 (7.98%) were euthyroid and TPOAb positive. The average age of women was 31.1 yr. The prevalence of hypothyroidism was 5.5 and 5.8% in women aged 30 or older and those under 30 yr, respectively (*P* value nonsignificant). Using a logistic regression model, we didn't find any significant association between age and serum TSH suppression, TSH elevation, or TPOAb positivity (*P* = 0.553, *P* = 0.680, and *P* = 0.056, respectively) or between age and TSH elevation with TPOAb positivity (*P* = 0.967). In a subgroup analysis of risk factors for hypothyroidism in 132 hypothyroid women, addition of age 30 or older increased the proportion of women identified in a case-finding screening strategy from 55.3 to 85.6%.

Conclusions: Prevalence of autoimmune thyroid disease does not increase with age in pregnant women; however, addition of age 30 or over to the case-finding screening strategy may substantially improve its efficiency due to a larger number of women screened. (*J Clin Endocrinol Metab* 97: 0000–0000, 2012)

About 10% of pregnant women are positive for autoantibodies against thyroperoxidase (TPOAb) (1–3) and between 2 and 4.5% suffer subclinical or overt hypothyroidism (3–5). Thyroid dysfunction in pregnancy has a negative impact on the course of pregnancy and the development of cognitive functions of the offspring (6–8);

and according to some authors, even the mere positivity of TPOAb in euthyroid pregnant women may negatively influence the psychomotor development of the child (9). Moreover, up to one half of the TPOAb-positive (TPOAb⁺) pregnant women develop postpartum thyroiditis, which can lead to persistent hypothyroidism in one

ISSN Print 0021-972X · ISSN Online 1945-7197

Printed in U.S.A.

Copyright © 2012 by The Endocrine Society

doi: 10.1210/jc.2011-3275 Received December 2, 2011. Accepted February 23, 2012.

Abbreviations: AITD, Autoimmune thyroid disease; FT₄, free T₄; TPOAb, autoantibodies against thyroperoxidase.

J Clin Endocrinol Metab, June 2012, 97(6):0000–0000 jcem.endojournals.org 1

Copyright (C) 2012 by The Endocrine Society

third to one half of cases (10, 11). If unrecognized, late postpartum thyroid dysfunction may adversely affect not only the mother's health but also the next pregnancies.

Although early treatment of overtly hypothyroid mothers is associated with an improved neuropsychological development of the offspring (6), implementation of universal screening for thyroid disorders in pregnancy has been controversial. The latest guidelines of the American Thyroid Association (ATA) did not find enough evidence for implementation of universal screening. They again recommend only a case-finding screening targeted at high-risk women (12), but in comparison with the previous guidelines from 2007 from The Endocrine Society (13), age over 30 yr was added among the risk factors. The prevalence of hypothyroidism increases after 40 yr of age, and about 10% of women over age 55 suffer from Hashimoto's thyroiditis (14, 15). However, to our knowledge, no large study focused on the relationship between age and prevalence of autoimmune thyroid disease (AITD) in pregnant women until now.

The aim of our study was to perform a detailed analysis of age as a risk factor for AITD in pregnancy in a large cohort of consecutively screened unselected women in the first trimester of pregnancy.

Subjects and Methods

Participants of the study

This study presents an analysis of a part of data gained in an experimental universal screening for AITD performed in years

2006–2009 (gestational wk 9–12) (3). It consisted of measurement of TPOAb, TSH, and free T₄ (FT₄). FT₄ was assessed only in women with pathological TSH and/or positive TPOAb. The laboratory assessment was performed in a single center (The Institute for Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine, General University Hospital in Prague). For the age analysis, we used data of 5223 consecutive pregnant women who were screened between 2006 and 2008. The cohort of screened women consisted of all pregnant women who primarily underwent screening for chromosomal abnormalities in the 9–12th gestational weeks in the cooperating gynecological centers; the screening for chromosomal abnormalities is routinely performed in Czech pregnant women. Women were screened for AITD regardless of their history or symptoms. Ninety-nine percent of the women were of Caucasian origin. All participating women signed an informed consent form. The study was approved by the Ethical Committee of the General University Hospital and the First Medical Faculty of the Charles University in Prague.

Recruitment of clinical data

After delivery, we asked the positively screened women by the means of a letter to fill in a detailed questionnaire. It consisted of questions targeted at the following areas: family and personal history of thyroid disease, diabetes, and other immune-mediated disorders; gynecological history including conception, course of pregnancy, delivery, previous pregnancies, abortions, and complications; and health of the offspring. The questionnaire was internet based and encrypted with a high degree of personal data protection. Women without access to internet could fill out a paper form of the questionnaire. In case of women examined and treated in our Department of Endocrinology, we also extracted data from the hospital computer database.

TABLE 1. Results of screening for AITD in women in gestational wk 9–12 of pregnancy with focus on hypothyroidism

	Mean age (yr)	Number of women (TSH upper cutoff 3.67 mU/liter)	Number of women (TSH upper cutoff 2.5 mU/liter)
All screened pregnant women	31	5223	5223
Negative in screening	31	4366	3899
Positive in screening	31	857 (16.4%)	1324 (25.3%)
Hypothyroidism	31	294 (5.63%)	873 (16.7%)
Overt hypothyroidism	32	39 (0.75%)	40 (0.76%)
TSH \geq 10 mU/liter; normal FT ₄	32	18 (0.3%)	18 (0.34%)
TSH \geq 10 mU/liter; FT ₄ <9.8 pmol/liter	29	10 (0.19%)	10 (0.19%)
TSH \geq 3.67 and <10 mU/liter; FT ₄ <9.8 pmol/liter	32	11 (0.21%)	12 (0.23%)
Subclinical hypothyroidism			
TSH \geq 3.67 and <10.0 mU/liter with normal FT ₄	31	185 (3.54%)	264 (5.05%)
Unknown form of hypothyroidism			
TSH \geq 3.67 and <10.0 mU/liter with unknown FT ₄ (unavailable)	31	70 (1.34%)	569 (10.9%)
TPOAb ⁺ hypothyroidism	31	127 (2.43%)	239 (4.6%)
TPOAb ⁻ hypothyroidism	31	167 (3.19%)	634 (12.1%)

The screened parameters included TSH, TPOAb, and FT₄ (FT₄ was determined only in case of TSH <0.06 or >3.67 mU/liter and/or TPOAb >143 kU/liter). The differences in age were not statistically significant.

Serological analysis and reference intervals

Serum samples were collected at the time point of inclusion after an overnight fast and stored in aliquots frozen at –20 C until further use. TPOAb were measured using chemiluminescence on the ADVIA Centaur Analyzer (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Tarrytown, NY). The upper limit of detection of TPOAb was at 10000 kU/liter. Similarly, TSH and FT₄ were assayed by ADVIA Centaur analyzer (Siemens) with chemiluminometric detection. TSH was determined by sandwich immunoanalysis with direct chemiluminometric technology; for FT₄, competitive immunoanalysis with direct chemiluminometric technology was used.

Our reference intervals for TSH and TPOAb in pregnancy differed from the values stated by the manufacturer. Springer *et al.* (3) determined the reference intervals for TSH in the first trimester of pregnancy in 2009 as the 2.5th and 97.5th percentile of TSH values in a selected group of 4337 women without thyroid disease. This calculation yielded the following reference interval: 0.06–3.67 mIU/liter. Similarly, Springer *et al.* determined the upper limit for TPOAb levels at 143 kU/liter as the 90th percentile of TPOAb values in 5281 selected pregnant women with normal TSH levels; the manufacturer’s cutoff was 60 kU/liter. The reference interval for FT₄ was determined in a similar way; the numbers obtained corresponded to the manufacturer’s reference interval: 9.8–23.1 pmol/liter.

Statistics

For statistical analysis, we used IBM SPSS Statistics version 19. A positive screening result was defined as TSH below 0.06 or above 3.67 mIU/liter or TPOAb above 143 mIU/liter. To test the relationship between age and probability of a positive screening result (positive = 1, negative = 0), we used a logistic regression model. The following parameters were tested: any positive screening result, TSH elevation, TSH suppression, positivity of TPOAb (TPOAb⁺), and combination of TSH elevation and TPOAb⁺.

Furthermore, we separately calculated the probabilities of positive screening result in each age subgroup (in 1-yr intervals). To circumvent the problem of a low number of cases in age subgroups below 20 and over 40 yr of age, we used 5-yr moving averages for visualization of the relationship between the selected probabilities and age of pregnant women.

All values are expressed as median and range unless otherwise stated. Differences were considered as significant for *P* < 0.05.

Results

Results of the screening

Of the 5223 pregnant women screened, 857 (16.4%) were screened positive. Notably, 294 pregnant women

TABLE 2. Absolute frequencies of pregnant women screened for thyroid disorders according to age and laboratory findings

Age (yr)	TSH suppressed, TPOAb ⁻	TSH elevated, TPOAb ⁻	TSH normal, TPOAb ⁺	TSH suppressed, TPOAb ⁺	TSH elevated, TPOAb ⁺	Total positive	Total negative	Total
16	0	0	0	0	0	0	1	1
17	0	0	2	0	0	2	1	3
18	0	0	0	0	0	0	7	7
19	1	0	0	0	0	1	10	11
20	1	0	0	0	0	1	10	11
21	1	2	1	0	3	7	38	45
22	2	4	4	0	1	11	46	57
23	0	2	13	0	0	15	56	71
24	3	0	4	0	1	8	100	108
25	8	9	4	0	4	25	106	131
26	3	14	11	3	3	34	145	179
27	5	7	20	0	6	38	265	303
28	10	9	27	0	16	62	336	398
29	10	10	45	0	14	79	419	498
30	12	19	51	2	8	92	482	574
31	10	10	35	3	15	73	453	526
32	13	16	41	2	14	86	402	488
33	7	16	30	0	6	59	325	384
34	15	12	31	1	13	72	280	352
35	4	16	23	2	4	49	236	285
36	8	11	18	3	9	49	199	248
37	8	5	17	0	4	34	145	179
38	2	1	17	0	2	22	99	121
39	3	2	8	0	0	13	74	87
40	3	0	13	0	2	18	61	79
41	1	2	0	0	0	3	33	36
42	0	0	2	0	0	2	11	13
43	0	0	0	0	0	0	12	12
44	0	0	0	0	2	2	10	12
45	0	0	0	0	0	0	2	2
46	0	0	0	0	0	0	2	2
Total	130	167	417	16	127	857	4366	5223

The values are stated as numbers of women in age subgroups. TSH suppression is TSH below 0.06 mIU/liter; TSH elevation is TSH above 3.67 mIU/liter; and TPOAb⁺ is TPOAb above 143 kU/liter.

(5.63%) had subclinical or overt hypothyroidism. Twenty-one women (0.4%) had overt hyperthyroidism. TSH suppression with normal values of FT₄ in TPOAb⁻ women was present in 130 women (2.49%). TSH suppression in TPOAb⁺ women was found in 16 women (0.31%). TPOAb positivity was present in 561 women (10.7%). Results of the screening with focus on hypothyroidism and the average age of women are shown in Table 1.

Age analysis

The average age of women screened was 31.1 yr and 3400 of 5223 (65.1%) were 30 yr of age or older. The prevalence of hypothyroidism was 5.5 and 5.8% in women aged 30 yr and older and those younger than 30 yr, respectively (*P* value nonsignificant). Of the 294 women with hypothyroidism, 189 (64.3%) were at least 30 yr old at the time of screening: 110 TPOAb⁻ and 79 TPOAb⁺ ones. The frequencies and cumulative proportions of positive screening results according to age subgroups in 1-yr intervals are shown in Tables 2 and 3 and Fig. 1.

Using logistic regression analysis, we didn't find any significant relationship between age and any of the pa-

rameters tested. The probability of any positive screening result did not change with advancing age (*P* = 0.132). Similarly, it did not change either in case of TSH (for TSH suppression and TSH elevation *P* = 0.553 and 0.680, respectively), TPOAb (*P* = 0.056), or combination of pathological TSH and TPOAb (*P* = 0.967).

The relationship between probability of a positive screening test and age is visualized in Fig. 2. The high probability in the low age groups was misleading due to low numbers (only four pregnant women below 18 yr); therefore, we illustrated the relationship between age and positivity in screening with the use of 5-yr moving averages (Fig. 3). The cumulative proportions of TSH elevation according to age are shown on Fig. 4.

We also calculated the proportions of women with AITD identified according to age of screening implemented and screening parameters used (TSH and TPOAb vs. TSH alone). Overall, 67% of women with thyroid pathology (*i.e.* thyroid dysfunction and/or TPOAb positivity) would be identified if all pregnant women 30 yr of age or older were screened with TSH and TPOAb regardless of the risk factors of hypothyroidism in pregnancy. If only

TABLE 3. Cumulative percentages of pregnant women screened for thyroid disorders according to age and laboratory findings

Age (yr)	TSH suppressed, TPOAb ⁻	TSH elevated, TPOAb ⁻	TSH normal, TPOAb ⁺	TSH suppressed, TPOAb ⁺	TSH elevated, TPOAb ⁺	Total positive	Total negative	Total
16	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
17	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.2	0.0	0.1
18	0.0	0.0	0.5	0.0	0.0	0.2	0.2	0.2
19	0.8	0.0	0.5	0.0	0.0	0.4	0.4	0.4
20	1.5	0.0	0.5	0.0	0.0	0.5	0.7	0.6
21	2.3	1.2	0.7	0.0	2.4	1.3	1.5	1.5
22	3.8	3.6	1.7	0.0	3.1	2.6	2.6	2.6
23	3.8	4.8	4.8	0.0	3.1	4.3	3.9	3.9
24	6.2	4.8	5.8	0.0	3.9	5.3	6.2	6.0
25	12.3	10.2	6.7	0.0	7.1	8.2	8.6	8.5
26	14.6	18.6	9.4	18.8	9.4	12.1	11.9	11.9
27	18.5	22.8	14.1	18.8	14.2	16.6	18.0	17.7
28	26.2	28.1	20.6	18.8	26.8	23.8	25.7	25.4
29	33.8	34.1	31.4	18.8	37.8	33.0	35.3	34.9
30	43.1	45.5	43.6	31.3	44.1	43.8	46.3	45.9
31	50.8	51.5	52.0	50.0	55.9	52.3	56.7	56.0
32	60.8	61.1	61.9	62.5	66.9	62.3	65.9	65.3
33	66.2	70.7	69.1	62.5	71.7	69.2	73.3	72.7
34	77.7	77.8	76.5	68.8	81.9	77.6	79.8	79.4
35	80.8	87.4	82.0	81.3	85.0	83.3	85.2	84.9
36	86.9	94.0	86.3	100.0	92.1	89.0	89.7	89.6
37	93.1	97.0	90.4	100.0	95.3	93.0	93.0	93.0
38	94.6	97.6	94.5	100.0	96.9	95.6	95.3	95.3
39	96.9	98.8	96.4	100.0	96.9	97.1	97.0	97.0
40	99.2	98.8	99.5	100.0	98.4	99.2	98.4	98.5
41	100.0	100.0	99.5	100.0	98.4	99.5	99.2	99.2
42	100.0	100.0	100.0	100.0	98.4	99.8	99.4	99.5
43	100.0	100.0	100.0	100.0	98.4	99.8	99.7	99.7
44	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	99.9	99.9
45	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
46	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

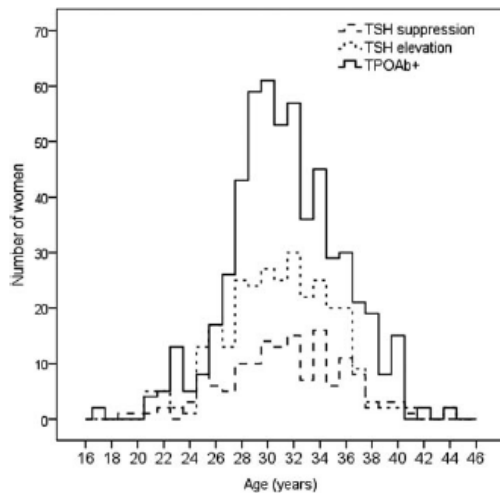


FIG. 1. Absolute frequencies of 857 pregnant women positively screened for AITD according to age.

TSH was used as a sole initial screening parameter, the proportion of women with thyroid pathology identified would decrease to 33.6% (Table 4).

Analysis of risk factors for hypothyroidism

Data on risk factors for hypothyroidism in pregnancy were available in 132 women screened hypothyroid in pregnancy; 78 women filled in the questionnaire, and in 54 women, we used data extracted from the hospital database. Fifteen (11.4%) women were treated by levothyrox-

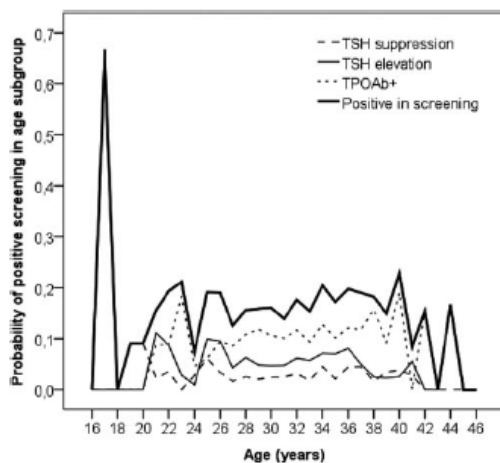


FIG. 2. Probability of a positive screening test for AITD in pregnancy according to age. The mean age of all women screened was 31 years. The probability was artificially high in the age subgroup < 18 years due to small numbers (only four women).

ine before pregnancy, none by antithyroid drugs. Thyroid disease in a first-degree relative was reported in 47 women (35.6%). Goiter was reported by nine women (6.8%), and one had had a total thyroidectomy before the pregnancy. One woman had diabetes type 1, and seven (5.3%) suffered from other autoimmune disease. Eleven women (8.3%) were treated for infertility, and 21 (15.9%) had a spontaneous abortion in history. All women lived in an iodine-sufficient area. There were no cases of head/neck irradiation, history of lithium or amiodarone treatment, or morbid obesity. Commonly, several individual risk factors occurred in combination. There were five twin pregnancies (3.8%) in this group.

Overall, 73 hypothyroid pregnant women (55.3%) had at least one risk factor except age of 30 or older. Of the 59 women without any risk factor excluding age, 40 were at least 30 yr old. Thus, from the 132 hypothyroid pregnant women analyzed, 113 (85.6%) had at least one risk factor according to the new guidelines of the ATA.

Discussion

In our study, we demonstrate on a large cohort of pregnant women screened for AITD that there is no relationship between age and the probability of a positive screening result in women between 16 and 44 yr of age. This is in contradiction to the guidelines of ATA from 2011 that recommend to screen all pregnant women over 30 yr of age for TSH as a part of a case-finding screening strategy for women in high risk for hypothyroidism in pregnancy (12). According to our results, women over 30 are not at a higher risk of hypothyroidism than women below 30 yr of age. However, we also show in a subgroup analysis of risk factors in 132 hypothyroid pregnant women that the addition of the age criterion may substantially improve the efficiency of the case-finding screening strategy due to a larger number of women screened. Although only 55.1% of pregnant hypothyroid women would have been identified by the risk factors advocated in the guidelines from 2007 (13), addition of age 30 or older improved this proportion to 85.6%. This is closely related to the average age of the pregnant population screened. In our case, it was 31.1 yr, with the proportion of women 30 yr or older being 65.1% in all women and 64.3% in the hypothyroid women. However, we realize that the clinical data have been obtained only in a minority of women included; therefore, they might be subject to bias, and they should be confirmed in additional studies.

The strength of this study lies in the large number of women analyzed and in the fact that all the measurements

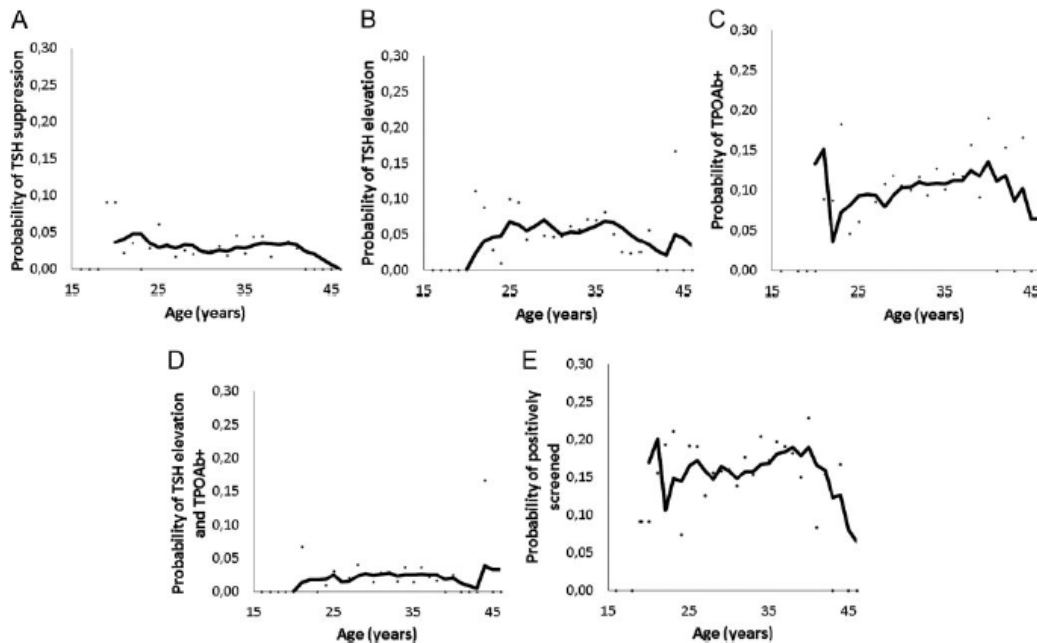


FIG. 3. Five-years moving averages of probability of positive screening tests for AITD in the first trimester of pregnancy in a cohort of 5223 women. A, Probability of TSH suppression; B, probability of TSH elevation; C, probability of positive TPOAb; D, probability of combination of TSH elevation and TPOAb-positivity.

were performed in a single laboratory using a well-established technique. The upper cutoff value of normal TSH in the first trimester of pregnancy represents the controversy of our study. We used the upper cutoff for TSH at 3.67 mU/liter, which is higher than the currently recommended value by ATA of 2.5 mU/liter but similar to the cutoff used by Lazarus *et al.* (16) in the controlled antenatal thyroid study. With this higher cutoff, we identified 5.63% of

Czech pregnant women as having subclinical or overt hypothyroidism, which is higher than in other iodine-replete countries (4, 5, 17). If we used the cutoff at 2.5 mU/liter, 16.7% of pregnant women would have been identified as having TSH elevation, which is in line with the recent findings of Blatt *et al.* (18). The Czech Republic has been an iodine-sufficient country for several decades (19), and we have no explanation for the high incidence of subclinical hypothyroidism among pregnant women. It is known that most of the cases of TSH elevation are due to an underlying thyroid autoimmunity; however, there might also be other reasons like relative iodine deficiency, an individually set TSH value, *etc.*

Pregnant women with modest TSH elevation have an increase in maternal-fetal adverse outcomes in comparison with euthyroid women (20, 21); however, it is questionable whether treatment by levothyroxine leads to an improvement of the outcome of pregnancy. According to the controlled antenatal thyroid study, treatment of pregnant women with TSH over 3.65 mU/liter and/or hypothyroxinemia below 8.4 pmol/liter didn't lead to an improvement in the cognitive function of the offspring at 3 yr of age (16). However, this study has several limitations, and according to Lazarus himself, treatment of hypothyroid pregnant women might be able to prevent adverse

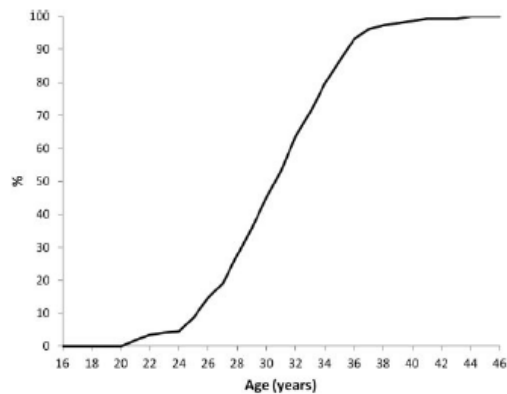


FIG. 4. The cumulative proportions of TSH elevation in pregnant women according to age.

TABLE 4. Relationship between age of pregnant women screened for AITD and proportion of women identified according to screening parameters used

	Total	Age group (yr)				
		≥28	≥29	≥30	≥31	≥32
Number of women	100,000	82,252	74,631	65,097	54,107	44,036
Proportion of positively screened (total) (%)	16.4	13.7	12.5	11.0	9.2	7.8
Proportion of women with thyroid pathology identified (TSH and TPOAb) (%)	100.0	83.4	76.2	67.0	56.2	47.7
Proportion of women with thyroid pathology identified (TSH only) (%)	51.3	41.7	37.6	33.6	28.8	24.4

The numbers of women represent a model situation; the birth rate in the Czech Republic is roughly 100,000 per year.

obstetric outcomes (22). Another study focused on the child cognitive functions with intervention initiated earlier in pregnancy is currently being conducted by the National Institutes of Health. Its results may change the view on the question of whether and when to screen pregnant women for thyroid disorders.

We haven't found any comparably large study focusing on the relationship between positivity in screening for AITD and age in pregnant women. Previously, it has been postulated that the prevalence of AITD increases with age in the general population (15, 23), and Pearce *et al.* (24) have shown that TSH increases 0.03 mU/liter for every year of maternal age (in a group of 668 pregnant women). We didn't confirm these findings. Therefore, we can speculate that the previously described rise in AITD incidence with age is present mainly in postmenopausal women. Moreover, the prevalence of AITD among the younger generation may be influenced by increased iodine supplementation in recent decades (19). Thus, to our knowledge, this is the first large study to show that the prevalence of AITD does not increase with age in pregnant women and age over 30 cannot be regarded as a risk factor for hypothyroidism in pregnancy.

However, we also show that if the physician deciding whether to screen or not considers the 11 risk factors plus age 30 yr or older, 85% of all pregnant hypothyroid women will be identified due to a larger number of women screened. This high proportion is valid only for a population of pregnant women with average age of 31 yr. In case of a lower average age, the proportion of hypothyroid women identified by the screening will decrease.

The addition of the age criterion might partially overcome the drawbacks of the case-finding screening strategy. It has been reported that this strategy may miss even more than one half of pregnant women in comparison with universal screening (5, 25–27), and it is difficult to perform in the routine practice (28).

Recently, individual decision of the informed patient has been introduced to other forms of screening (29). We suggest that screening for AITD in pregnancy be regarded

in a similar way and that pregnant women be given the opportunity of the screening, especially if they are ready to bear the financial burden connected. Thanks to the activities of the Czech Endocrine Society, the knowledge of Czech women on this topic has increasingly improved in the recent years, and a growing number of women ask for the screening. The question of which laboratory parameters should be screened remains controversial. The Guidelines of ATA advocate screening of TSH as a sole parameter. Due to the clinical value of TPOAb in pregnancy (decreased thyroid functional reserve) and in the postpartum period (postpartum thyroiditis with long-term thyroid dysfunction), we propose that measurement of TPOAb be offered on voluntary basis.

In conclusion, our results demonstrate that age over 30 yr cannot be regarded as a risk factor for hypothyroidism in pregnancy. However, addition of this age criterion to the case-finding screening strategy may substantially improve its efficiency due to a larger number of women screened.

Acknowledgments

We thank Martin Hynek, M.D., of the Gynecology Department of the Thomayer Faculty Hospital in Prague for reading the manuscript and his valuable comments.

Address all correspondence and requests for reprints to: Eliska Potlukova, M.D., Ph.D., Third Department of Medicine, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, U nemocnice 1, Prague 2, 128 08, Czech Republic. E-mail: eliska.potlukova@seznam.cz.

This work was supported by a grant from the Czech Health Ministry IGA (10662-3/2009).

Disclosure Summary: The authors state that they have nothing to declare.

References

1. Glinooer D 1997 The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 18:404–433

2. Lazarus JH, Kokandi A 2000 Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol (Oxf)* 53:265–278
3. Springer D, Zima T, Limanova Z 2009 Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 160:791–797
4. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG 2006 Subclinical hyperthyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 107:337–341
5. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, Bilous R 2007 Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: Universal screening or targeted high-risk case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 92:203–207
6. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O’Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, Faix JD, Klein RZ 1999 Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 341:549–555
7. de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE 2004 Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18:225–248
8. Kooistra L, Crawford S, van Baar AL, Brouwers EP, Pop VJ 2006 Neonatal effects of maternal hypothyroxinemia during early pregnancy. *Pediatrics* 117:161–167
9. Li Y, Shan Z, Teng W, Yu X, Li Y, Fan C, Teng X, Guo R, Wang H, Li J, Chen Y, Wang W, Chawinga M, Zhang L, Yang L, Zhao Y, Hua T 2010 Abnormalities of maternal thyroid function during pregnancy affect neuropsychological development of their children at 25–30 months. *Clin Endocrinol (Oxf)* 72:825–829
10. Lazarus JH, Premawardhana LD 2008 Postpartum Thyroiditis. In: Weetman AP, ed. *Contemporary endocrinology: autoimmune diseases in endocrinology*. Totowa, NJ: Humana Press; 177–192
11. Stagnaro-Green A, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Negro R 2011 High rate of persistent hypothyroidism in a large-scale prospective study of postpartum thyroiditis in southern Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 96:652–657
12. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, Nixon A, Pearce EN, Soldin OP, Sullivan S, Wiersinga W; American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum 2011 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid* 21:1081–1125
13. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinoe D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A 2007 Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 92:S1–S47
14. Redmond GP 2002 Hypothyroidism and women’s health. *International journal of fertility and women’s medicine* 47:123–127
15. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T₄, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499
16. Lazarus JH, Bestwick JP, Channon S, Paradise R, Maina A, Rees R, Chiusano E, John R, Guaraldo V, George LM, Perona M, Dall’Amico D, Parkes AB, Joomun M, Wald NJ 2012 Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N Engl J Med* 366:493–501
17. Lazarus JH 2002 Epidemiology and prevention of thyroid disease in pregnancy. *Thyroid* 12:861–865
18. Blatt AJ, Nakamoto JM, Kaufman HW 2011 National status of testing for hypothyroidism during pregnancy and postpartum. *J Clin Endocrinol Metab* 10.1210/jc.2011-2038
19. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F 2004 The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 14:49–56
20. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Byrd W, Leveno KJ, Cunningham FG 2005 Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol* 105:239–245
21. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, Tinelli A, Mangieri T, Stagnaro-Green A 2010 Increased pregnancy loss rate in thyroid antibody negative women with TSH levels between 2.5 and 5.0 in the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 95:E44–E48
22. Lazarus JH 2011 Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *J Thyroid Res* 2011:397012
23. O’Leary PC, Feddema PH, Michelangeli VP, Leedman PJ, Chew GT, Knudman M, Kaye J, Walsh JP 2006 Investigations of thyroid hormones and antibodies based on a community health survey: the Busselton thyroid study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:97–104
24. Pearce EN, Oken E, Gillman MW, Lee SL, Magnani B, Platek D, Braverman LE 2008 Association of first-trimester thyroid function test values with thyroperoxidase antibody status, smoking, and multivitamin use. *Endocr Pract* 14:33–39
25. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, Cepkova J, Mc Grath C, Maly J 2010 Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol* 163:645–650
26. Chang DL, Leung AM, Braverman LE, Pearce EN 2011 Thyroid testing during pregnancy at an academic Boston Area Medical Center. *J Clin Endocrinol Metab* 96:E1452–E1456
27. Jiskra J, Bartáková J, Holinka Š, Límanová Z, Springer D, Antošová M, Telička Z, Potluková E 2011 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* 119:530–535
28. Vaidya B, Bilous M, Hutchinson RS, Connolly V, Jones S, Kelly WF, Bilous RW 2002 Screening for thyroid disease in pregnancy: an audit. *Clin Med* 2:599–600
29. Wolf AM, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D’Amico AV, Volk RJ, Brooks DD, Dash C, Guessous I, Andrews K, DeSantis C, Smith RA 2010 American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* 60:70–98

11.3 Třetí publikace

Overtesting of women on levothyroxine treatment during pregnancy

Jana Bartakova^{1,2}, Jan Kratky², Hana Vitkova², Zdenka Limanova², Kaleem Zia Khwaja, Jan Jiskra²

¹ Institute of Biophysics and Informatics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

² Third Department of Medicine, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic

Correspondence: Jana Bartakova, MSc.

Institute of Biophysics and Informatics, First Faculty of Medicine, Charles University in Prague

Salmovska 478/1, Prague 2, 128 00, Czech Republic

Tel: +420 737 787 073, Fax: +420 224 965 843

Email: bartakovaj@gmail.com

Abstract

Background: Laboratory check-up every four weeks during the first half of pregnancy and at least once in the 3rd trimester among pregnant women treated with levothyroxine is recommended by the guidelines of American Thyroid Association 2011.

Objective: To examine whether thyroid laboratory check-up in 3rd trimester of gestation is beneficial in terms of levothyroxine dosage changes.

Subjects and methods: The retrospective non-randomized cross-sectional study was performed in 188 pregnant women treated with levothyroxine for hypothyroidism and/or positive autoantibodies against thyroid peroxidase who were followed and examined according to the recommended algorithm by American Thyroid Association 2011. We evaluated changes of levothyroxine dosage made on the basis of serum TSH results with regard to week of pregnancy.

Results: The laboratory check-up in 3rd trimester led to levothyroxine dosage change in 18/132 (13.6%) women in comparison to 131/167 (78.4%) in 10th week, 55/142 (38.7%) in 14th week and 44/165 (26.7%) in 20th gestational weeks ($p < 0.001$). Total average costs per LT4 dose change per woman were €34.19 in 5th–6th week, €34.72 in 10th week, €47.19 in 14th week, €63.98 in 20th week and €127.48 in 26th–30th gestation week. In only 6/132 (4.5%) cases did a thyroid check-up between the 26th–32nd gestational weeks lead to a change in levothyroxine therapy and in only two of these cases (1.5%) was the dose increased.

Conclusion: Thyroid check-up in the 3rd trimester of gestation in women treated with levothyroxine seems to be redundant, leads to overtesting and produces inadequately high costs in terms of levothyroxine dosage changes.

Key words: Thyroid Disorders, Pregnancy, Levothyroxine, Antibodies to Thyroid Peroxidase, Thyroid Stimulatory Hormone

INTRODUCTION

During normal gestation, hormonal changes and metabolic demands result in profound alterations in the biochemical parameters of thyroid function in order to meet the increased physiological demands of the growing fetal placental unit. For the endocrinologist, pregnancy can be viewed as a prolonged physiological condition in which a combination of events concur to modify the thyroidal economy^(1, 2). However, these physiological changes may lead to thyroid disorders of the pregnant women. Subclinical or overt hypothyroidism during pregnancy affects 2–4.5% pregnant women^(3, 4) and about 10% of pregnant women in the first trimester are positive for autoantibodies against thyroid peroxidase (TPOAb)^(4, 5).

The recent guidelines of American Thyroid Association (ATA) 2011 recommend in hypothyroid and/or TPOAb positive pregnant women treated with levothyroxine (LT4) check-up of thyroid biochemical tests every four weeks during the first half of pregnancy and at least once between the 26th–32nd gestational weeks⁽⁶⁾. However, in our experience in the 3rd trimester of pregnancy, thyroid status becomes more stabilized and changes in LT4 therapy are less common. To our knowledge, there is no study evaluating the real necessity of the 3rd trimester check-up among pregnant women treated with LT4, and overtesting itself is still a relatively understudied topic⁽⁷⁾.

The aim of our study was to verify whether thyroid check-up between 26th–32nd gestational weeks in pregnant women treated with LT4 with uncomplicated disease course is beneficial and cost effective in terms of resultant LT4 dosage changes.

Methodology

Participants of the study

The study was performed in the settings of Departments of Endocrinology of the General University Hospital and the First Medical Faculty of the Charles University in Prague. It was designed as a retrospective non-randomized cross-sectional study. The study was performed in 188 pregnant women of Caucasian origin treated for hypothyroidism

[defined as elevated serum concentration of thyroid stimulating hormone (TSH)] and/or positive TPOAb who were followed and examined according to the recommended algorithm by ATA 2011⁽⁶⁾ with at least three medical and laboratory check-ups during their pregnancy and had uncomplicated disease course. Serum free thyroxine (FT4) was measured only when TSH and/or TPOAb were out of the reference ranges. Of the 188 pregnant women analyzed, 77 had already been treated before inclusion in the study and 111 were newly diagnosed in their 5th–12th gestational weeks.

All women were advised to be supplemented with 100–150 µg of iodine daily in pregnancy⁽⁸⁾.

As it was a non-randomized non-interventional study analyzing retrospectively standard management protocol in pregnant women treated with LT4, informed consent as well as ethical committee approval was not required.

Laboratory methods

The laboratory assessment was performed in a single center (Institute of Medical Biochemistry and Laboratory Diagnostics, General University Hospital in Prague). Serum concentrations of TSH, TPOAb and FT4 were determined by chemiluminescence method (ADVIA® Centaur TM, Bayer, Germany). Based on ATA Guidelines 2011⁽⁶⁾ the reference ranges were determined as TSH between 0.1–2.5 mIU/l in the first and 0.2–3.0 mIU/l in the 2nd and 3rd trimester of pregnancy and FT4 between 11.5–22.7 pmol/l. Based on our previous study, cut-off for positive TPOAb in pregnancy was 143 kIU/l⁽⁴⁾.

Statistical analysis

Statistical software IBM SPSS Statistics 22 (Command Syntax Reference, Chicago, IL, USA) was used for data analysis. The assumption of normality was tested by examining the level of skewness and kurtosis of the frequency and Kolmogorov-Smirnov Test. The Chi-square test of homogeneity, Fisher test and ANOVA on ranks (Dunn's method) were used to compare the proportions, means and medians between the groups. All reported p-values are two-side and p<0.05 was considered as

statistically significant. Throughout the text, data are expressed as mean (\pm standard deviation) or as median (range).

Economic analysis

We used the cost-effectiveness analysis (CEA) for economic evaluation. CEA compares the costs and health effects of an intervention in order to assess the extent to which it can be regarded as providing value for money. The costs were estimated from the payer's (health insurance) perspective. We determined the time horizon as the median time to the next thyroid check-up prospectively (30, 28, 42, 70 and 101 days in the 5th-6th, 10th, 14th, 20th and the 26th-30th week of pregnancy, respectively). The considered costs were defined as the medical costs directly related to management of an individual woman. The costs included medical visits (Depts. of Endocrinology) and laboratory tests. We calculated the costs of medical check-ups and laboratory tests based on data extracted from the legislation administered by the Czech Ministry of Health (Decree No. 324/2014; Decree No. 326/2014; Decree No. 439/2008) and we also used the payment algorithm (Decree No. 439/2008) of the same Ministry. In order to calculate the prices of LT4 dose change, we used the database of The State Institute of Drug Control in Czech Republic [<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?lang=1>] and extracted the stated unit price of LT4. All unit costs at 2015 prices are stated in Table 1. All costs were converted to EUR with an approximate exchange rate in 2015 (1CZK = 0.035 EUR). Women who undergo less than three medical check-ups during their pregnancy, as well as women with complicated disease course (total thyroidectomy during pregnancy, abortion etc.) were excluded from the economic evaluation.

Results

Of the 188 women analyzed, 142 (75.5%) were hypothyroid and 46 (24.5%) were euthyroid but TPOAb positive. Seventy seven (41.0%) had already been treated for hypothyroidism and/or positive TPOAb before inclusion in

the study and 111 (59.0%) were newly diagnosed. Of the 111 newly diagnosed women 84 (75.7%) had hypothyroidism and 27 (24.3%) had positive TPOAb and normal TSH. Mean age at the first trimester of pregnancy was 32.4 \pm 3.7 years and BMI 23.1 \pm 3.4. In 19 (10.1%) women, there was history of infertility, 32 (17.0%) had previous history of one or more spontaneous abortion (22 one miscarriage, 6 two miscarriages, 4 three or more miscarriages) and no woman had previous history of preterm delivery. Sixty four (34.0%) and 67 (35.6%) women had positive family and personal history of thyroid disease, respectively, and 17 (9.0%) and 7 (3.7%) women had positive family and personal history of autoimmune disease, respectively.

Overall, 104 women (55.3%) undergo three laboratory check-ups, 57 (30.3%) four check-ups and 27 (14.4%) five check-ups during pregnancy. The median entrance dose of LT4 was 50 μ g/day (range 0-171 μ g per day). In total, including therapy introduction the LT4 dose was changed 306 times during pregnancy [239 (77.3%) dose increases and 70 (22.7%) dose decreases] and in these cases, median dose change of LT4 was 25 μ g/day (range 4-150 μ g/day). In women undergoing three, four or five lab check-ups, the number of check-ups had no statistically significant effect on either the number of LT4 dosage changes prescribed, or the magnitude of those dosage changes.

The check-up between the 26th-32nd gestational weeks was associated with a significantly lower number of LT4 dose change - 18/132 (13.6%) - in comparison with 61/69 (88.4%) in the 5th-6th week, 131/167 (78.4%) in the 10th week, 55/142 (38.7%) in the 14th week and 44/165 (26.7%) in the 20th gestational weeks ($p < 0.001$) (Table 2). Moreover, among the 18 changes of LT4 dose in 26th-32nd week, only 6 (33.3%) changes were vis a vis the laboratory results (two dose increase and four dose decrease). Therefore, the medically justifiable changes were in 6/132 (4.5%) cases and dose increase only in 2/132 (1.5%) cases. Number of check-ups, biochemical characteristics and LT4 dosage changes by week of gestation are shown in Table 2.

Costs and costs-effectiveness analysis

From the perspective of health insurance, average unit costs of entrance examination for thyroid disease in first trimester of pregnancy (medical visit and thyroid laboratory) were €30.03 per woman.

The total average cost per woman was calculated to be €30.22, €27.24, €18.28, €17.06 and €17.38 in the 5th-6th, 10th, 14th, 20th and the 26th-30th weeks of pregnancy, respectively. The costs included the cost for medical visit, thyroid biochemical tests (TSH, FT4 and TPOAb) and costs associated with LT4 treatment change (Figure 1 B).

Total average cost per LT4 dose change per woman was €34.19 in the 5th-6th week, €34.72 in the 10th week, €47.19 in the 14th week, €63.98 in the 20th week and €127.48 in the 26th-30th gestation weeks (Figure 1 C).

Discussion

Thyroid dysfunction during pregnancy is associated with adverse maternal and fetal outcomes^(9, 10). During the past years our understanding of how to interpret thyroid function results during pregnancy, and the best way to treat it, have improved. Debate about the pros and cons of universal screening for thyroid dysfunction during pregnancy is still ongoing⁽¹¹⁻¹³⁾ and the discussion about setting adequate LT4 therapy to maintain euthyroid state pre-conception and during pregnancy is a leading topic⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. However, up to date studies focusing on an appropriate follow-up frequency for thyroid disorders during pregnancy are lacking. Our study presents the first analysis of ATA's recommended frequency of thyroid check-ups among pregnant women on LT4 treatment during gestation.

In 2011 and 2012 two guidelines from ATA and Endocrine Society for the management of thyroid disease in pregnancy were published^(6, 17). Both of them contain recommendations for frequency of thyroid disorder monitoring either when the LT4 treatment is started or the women are left without treatment. There is a high degree of consistency between the guidelines in case of first trimester monitoring: thyroid function should be tested by TSH every 4-6 weeks. On the contrary, there is a discrepancy in management recommendations during 2nd and 3rd trimesters. While Endocrine society recommends testing every 4-6 weeks

during the whole pregnancy, ATA distinguishes between trimesters and suggests checking TSH level once during the 2nd and once during the 3rd trimester. With respect to the thyroid physiology during pregnancy when the fetus dependency on the availability of maternal thyroxin is changing, the trimester specific recommendation of the ATA seems to be more reasonable. Similarly, the frequent first trimester thyroid check during which the dose of LT4 should be titrated to reach and maintain optimal TSH serum concentration also supports the recent study from 2014⁽¹⁸⁾. Nevertheless, until now no effort has been made to support or disprove the real necessity of the recommended 2nd or 3rd trimester thyroid check among regularly followed women with uncomplicated disease course.

In our study of 188 pregnant women treated with LT4 for hypothyroidism and/or positive TPOAb, we demonstrated the relationship between costs of each gestational week-specific thyroid check-up and the number of resulting LT4 dosage changes.

In the first trimester there is almost no difference between the 5th-6th week and the 10th week check-up: average total costs per woman are higher than in any other check-up intervals (€30.22 and €27.23) as are the number of LT4 dose changes per woman (0.88 and 0.78). This is mainly due the fact that the price of the entrance endocrine examination is almost double (€13.31) compare with follow-up endocrine examinations (€6.06) and the entrance laboratory test covered not only TSH, but also very often TPOAb and FT4. The highest rate of LT4 dose changes (0.88 and 0.78 respectively) derive from the fact that for the most women the 5th-6th week or 10th week was the time of their first thyroid examination during pregnancy, where the LT4 treatment was newly started or had to be adjusted due the newly recognize pregnancy.

In the 2nd trimester, the number of LT4 dose changes per women significantly lowered to 0.39 and 0.27 in the 14th and 20th weeks of pregnancy, respectively. In other words, in 61% and 73% of women in their 14th and 20th weeks of pregnancy, the dose of LT4 was already well titrated to reach and maintain optimal serum TSH concentrations. Simultaneously the average total cost per woman lowered

to €18.27 and €17.06 in the 14th and 20th weeks of pregnancy (redundant, we know which weeks), mostly because the laboratory check-up doesn't include TPOAb and FT4 in most cases.

In the 3rd trimester between 26th–32th weeks the number of LT4 changes per women was the lowest one (0.14). The average total costs per women was similar to that during the 2nd trimester (€17.38 vs. €17.06 in 2nd trimester)

However, although the average check-up cost per woman decreased over the course of pregnancy, the plummeting utility of later check-ups (i.e. reduced likelihood of an LT4 dose change) considerably outweighs the cost savings (Fig. 1B and 1C). According to the results of our cost-effectiveness analysis, the total unit cost per one LT4 dose change in the 3rd trimester doubled compared with the 2nd trimester (€127.48 vs. €63.98) and was almost four times higher compared with the first trimester of pregnancy. (€127.48 vs. €34.19 or €34.72 in the 5th and 10th weeks, respectively).

Moreover, among the 18 changes of LT4 dose in 26th–32nd weeks, only six were a result of TSH being out of the reference range (two dose increases and four dose decreases). Therefore, the six medically justifiable dosage changes were only 4.5% of the study population, with dose increases comprising only 2/132 (1.5%) of cases. Therefore, in 95 % of women the 3rd trimester biochemical check-up did not lead to a change in therapy and was not medically justifiable. Additionally, as pregnant women are endangered mainly by hypothyroidism and TSH suppression, and whereas subclinical hyperthyroidism has no negative impact on pregnancy course or fetal development, the four cases of dose decrease for TSH suppression may be considered non-essential. Thereafter, 98.5% of tests in 26th–32th week did not lead to reasonable change of therapy and were not necessary.

Upon closer inspection of the two cases where the LT4 dose was increased in the 3rd trimester, the TSH levels exceeded 3 mIU/l but remained within the normal range for non-pregnant subjects (below 5 mIU/l). Moreover, none of the women had FT4 levels outside the reference interval. To

date, there is no evidence that a TSH level between 3 and 5 mIU/l in the 3rd trimester has a negative impact on course of pregnancy or fetal/childhood development. On the contrary, one can rather assume when women are supplemented with an adequate dose of iodine (as all the women in our study were), high maternal TSH has no significant negative effect, because in the 3rd trimester the fetal thyroid gland is completely developed and produces sufficient amounts of thyroid hormone on its own⁽¹⁹⁾.

Consequently, the costs of the 3rd trimester check-up increased to €191.22 per one LT4 dose change. It is thus apparent that although the 3rd trimester check-up of women on LT4 treatment is inexpensive, it is redundant in terms of LT4 dosage changes and leads to overtesting. Our result is in line with the prospective study of Alexander et al., which demonstrated that required LT4 dose increased during the first 16 to 20 weeks of gestation but plateaued thereafter⁽²⁰⁾.

Our study has several important strengths. Our health economic model used real data from patients instead of using economic models based on transfer of results from other studies or expert estimates. Thus it takes into account not only individual characteristics of patients, such as laboratory finding, individual response on LT4 treatment, patients' compliance and start of the treatment, but also specific characteristics which vary in different geographic areas. Besides, we take into account the actually measured biochemical parameters which covered in some cases not only TSH, how it should be in an ideal situation as recommended by ATA 2011⁽⁶⁾, but also TPOAb and/or FT4. Also our calculation was based on real costs accounted for in our hospital and stated by the Decrees of the Czech Ministry of Health. Our study also has several limitations which must be acknowledged, the main one being the small number of women included (n=188). Nevertheless, the group consisted of all pregnant women between the years 2004–2014 who were treated for elevated TSH and/or positive TPOAb, who were followed and examined according to the recommended algorithm by ATA 2011⁽⁶⁾ with at least three medical and laboratory check-ups during their pregnancy in our hospital and who had uncomplicated disease course. A further limitation is that the women who underwent three, four or five laboratory check-

ups were analyzed together as one group. This was necessary to achieve an adequate group size for statistical analysis. However, our pooled model better reflects the real-life situation wherein the time of woman's first thyroid check-up depends on how late the pregnancy was detected. Furthermore, combining these women into one group appears to be justifiable considering their similarity as noted in the results section above. In addition, to make a clearer economic model, we simplified the cost of LT4 treatment, taking into consideration only relative changes made to the course of LT4 therapy, not the cost of the core LT4 therapy. This is a natural simplification to make because if an endocrinologist doesn't change LT4 dosage during a check-up, there is no additional cost or savings versus the case of

woman who skips her check-up entirely. Furthermore, as we demonstrated earlier, the costs of LT4 itself are minor⁽²¹⁾.

Conclusions

In conclusion, in only 4.5% of cases did a 3rd trimester thyroid test result in a change in the prescribed course of LT4 therapy, and in only 1.5% of cases was an increase in dose required. Our analysis suggests that a 3rd trimester checkup in LT4-treated women is unnecessary given the high cost versus low likelihood of benefit. The main effect of late-pregnancy thyroid testing appears to be its detrimental contribution to the overtesting of pregnant women.

Table 1. Unit costs of endocrine examination, treatment and follow-up

The costs for medical check-ups, laboratory tests and other examinations were calculated by using payment algorithm (Decree No. 439/2008) and by using data extracted from the legislation administered by the Czech Ministry of Health (Decree No. 324/2014; Decree No. 326/2014; Decree No. 439/2008). The cost of levothyroxine was calculated by using the database of The State Institute of Drug Control in the Czech Republic (<http://www.sukd.cz/modules/medication/search.php?lang=1>).

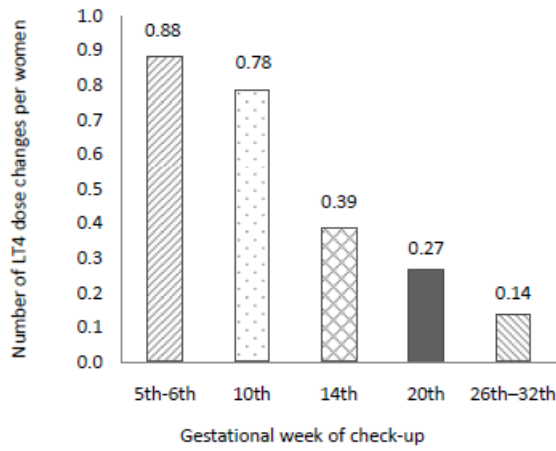
Category	Unit	Cost (€)
Medical visit	Entrance endocrine examination	13.31
	Follow-up endocrine examination	6.06
Laboratory test	Thyroid stimulating hormone (TSH)	3.41
	Free thyroxine (FT4)	9.09
	Autoantibodies against thyroid peroxidase (TPOAb)	8.05
Drugs	levothyroxine (50 µg/day)	0.02

Table 2. Biochemical characteristics of the study participants and LT4 dose changes by week of gestation.

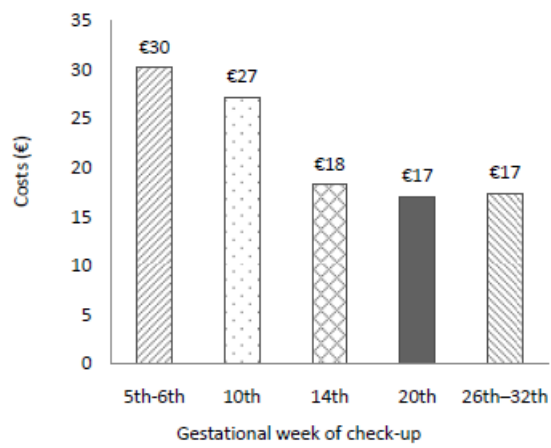
The values are expressed as median (range). LT4, Levothyroxine; FT4, serum concentration of free thyroxin; TSH, serum concentration of thyroid stimulating hormone; TPOAb, serum concentration of antibodies to thyroid peroxidase. ANOVA on ranks (except number of women and number of changes in LT4 dose: Chi-square test).

	5. -6. week of pregnancy	10. week of pregnancy	14. week of pregnancy	20. week of pregnancy	26. -30. week of pregnancy	p-value
FT4 (pmol/l)	16.10 (9.57-136.50)	14.40 (7.32-28.50)	13.90 (8.90-47.32)	13.80 (0.15-20.60)	13.80 (0.91-19.00)	<0.001
TSH (mIU/l)	1.90 (0.01-88.00)	2.50 (0.01-57.00)	2.10 (0.01-52.30)	1.70 (0.02-16.60)	1.30 (0.02-15.90)	<0.001
TPOAb (kIU/l)	281.00 (16.70-12852.00)	540.10 (13.00-13000.00)	1234.00 (16.00-3360.00)	-	-	0.168
n	69	167	142	165	132	
Number of changes in LT4 dose	61 (88%)	131 (78%)	55 (39%)	44 (27%)	18 (14%)	<0.001
increase	60 (98%)	83 (63%)	51 (93%)	37 (84%)	8 (44%)	<0.001
decrease	1 (2%)	48 (37%)	4 (7%)	7 (16%)	10 (56%)	<0.001
LT4 dose ($\mu\text{g/day}$)	75 (0-150)	50 (0-171)	50 (0-200)	57 (0-186)	59 (0-150)	0.017

A



B



C

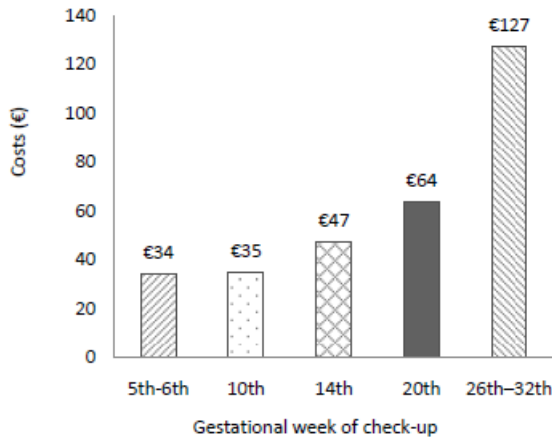


Fig. 1 Cost-effectiveness analysis. A, Number of LT4 dose changes per women B, average total costs per women; C, costs per one LT4 change.

LT4, levothyroxine

Acknowledgments: This study was supported by the research project of Charles University (Prvok P25) and SVV260158 project of specific research

References

1. Burrow GH. Thyroid status in normal pregnancy. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1990;71(2):274-5.
2. Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocrine reviews*. 1997;18(3):404-33.
3. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shields B, Drury J, Hutchison S, et al. 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):203-7.
4. 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):791-7.

5. Lazarus JH, Kokandi A. Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clinical endocrinology*. 2000;53(3):265-78.
6. Stagnaro-Green A, Abalovich M, Alexander E, Azizi F, Mestman J, Negro R, 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):1081-125.
7. van Walraven C, Raymond M. Population-based study of repeat laboratory testing. *Clinical chemistry*. 2003;49(12):1997-2005.
8. 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.
9. Lazarus JH. Thyroid function in pregnancy. *British medical bulletin*. 2011;97:137-48.
10. Krassas GE, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*. 2010;31(5):702-55.
11. 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):1536-46.
12. Lazarus JH. Screening for thyroid dysfunction in pregnancy: is it worthwhile? *Journal of thyroid research*. 2011;2011:397012.
13. Dave A, Maru L, Tripathi M. Importance of Universal screening for thyroid disorders in first trimester of pregnancy. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2014;18(5):735-8.
14. Abalovich M, Alcaraz G, Kleiman-Rubinsztein J, Pavlove MM, Cornelio C, Levalle O, et al. The relationship of preconception thyrotropin levels to requirements for increasing the levothyroxine dose during pregnancy in women with primary hypothyroidism. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2010;20(10):1175-8.
15. Abalovich M, Vazquez A, Alcaraz G, Kitaigrodsky A, Szuman G, Calabrese C, et al. Adequate levothyroxine doses for the treatment of hypothyroidism newly discovered during pregnancy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(11):1479-83.
16. Negro R, Stagnaro-Green A. Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in pregnancy. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;349:g4929.
17. 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.
18. Taylor PN, Minassian C, Rehman A, Iqbal A, Draman MS, Hamilton W, et al. TSH levels and risk of miscarriage in women on long-term levothyroxine: a community-based study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(10):3895-902.
19. Obregon MJ, Calvo RM, Del Rey FE, de Escobar GM. Ontogenesis of thyroid function and interactions with maternal function. *Endocrine development*. 2007;10:86-98.
20. Alexander EK, Marqusee E, Lawrence J, Jarolim P, Fischer GA, Larsen PR. Timing and magnitude of increases in levothyroxine requirements during pregnancy in women with hypothyroidism. *The New England journal of medicine*. 2004;351(3):241-9.
21. Bartakova J, Potlukova E, Rogalewicz V, Fait T, Schondorfova D, Telicka Z, et al. Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC pregnancy and childbirth*. 2013;13:217.

11.4 Čtvrtá publikace

Bartáková et al. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013, **13**:217
<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/13/217>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate

Jana Bartáková^{1*}, Eliška Potluková^{1†}, Vladimír Rogalewicz^{2†}, Tomáš Fait^{3†}, Dita Schöndorfová^{3†}, Zdeněk Telička^{1†}, Jan Krátký^{1†} and Jan Jiskra^{1†}

Abstract

Background: Hypothyroidism and/or autoimmune thyroid disorders (AITD) may contribute to spontaneous abortions (SpA). Cost-effectiveness analyses of thyroid screening in women after SpA are lacking. Our aim was to evaluate the cost-effectiveness of screening for AITD and/or hypothyroidism and their treatment in women after SpA with regard to their reproductive health.

Methods: We performed a cross-sectional non-randomized study with follow-up in 2008–2011 in the settings of Departments of Endocrinology and Obstetrics/Gynecology of a university hospital. We enrolled 258 women after SpA before the 12th gestational week and followed them for a median of 3 years. At enrollment, serum concentrations of thyroid stimulatory hormone (TSH), antibodies to thyroid peroxidase (TPOAb) and free thyroxine (FT4) were measured and thyroid ultrasound performed. Women with overt hypothyroidism were treated with levothyroxine (n = 45; 61.6%) and women with subclinical hypothyroidism or euthyroid AITD were treated (n = 28; 38.4%) or left untreated (n = 38; 14.7%). Euthyroid women without signs of AITD served as controls (n = 147; 57.0%).

Results: Of the 38 untreated women with AITD and/or subclinical hypothyroidism, 8 (21.1%) reported secondary infertility as compared to 16/147 (10.9%) controls and 3/73 (4.1%) treated women (p = 0.021). Treatment was associated with an increased rate of successfully completed subsequent pregnancies (increment of 6 newborns/100 women) and a savings of €19,539/100 women. Total costs per successfully completed pregnancy were €1,189 in controls, €1,564 in the treated, and €2,488 in the untreated women.

Conclusions: Screening for thyroid disorders in women after SpA and treatment with levothyroxine is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate.

Background

About 10–15% of pregnant women are positive for auto-antibodies to thyroid peroxidase (TPOAb) [1-3] and up to 5%, depending on the cut-off used, have elevated thyroid stimulating hormone (TSH) [4,5]. Untreated maternal thyroid disease during pregnancy may have a negative impact on the course of pregnancy and the development of cognitive function of the offspring [6,7]. Women with elevated TPOAb could have increased rates of infertility [8], miscarriage [9-11] and perinatal death [12]. Additionally,

diagnosis and treatment of women with unrecognized hypothyroidism and euthyroid autoimmune thyroid disease (AITD) seem to be effective in preventing repeated spontaneous abortions (SpA) [13,14]. However, laboratory screening for thyroid disorders immediately after SpA is not recommended, except in cases of a subsequent pregnancies [15]; and in women after recurrent SpA in clinically suspected cases [16]. Although studies have been published on the cost-effectiveness of the thyroid screening in pregnant women [17-19], no study has assessed the clinical importance and cost-effectiveness of screening for thyroid disorders in women after SpA until now.

The aims of our study were: A) to evaluate the course and outcome of a subsequent pregnancy in women with AITD and/or hypothyroidism after SpA with regard to

* Correspondence: bartakovaj@gmail.com

† Equal contributors

¹Third Department of Medicine, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic
Full list of author information is available at the end of the article



© 2013 Bartáková et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

treatment with levothyroxine (LT4); and B) using a cost-effectiveness analysis to assess the suitability of laboratory screening for AITD and/or hypothyroidism in women after SpA from the perspective of women's reproductive health (the time to conceive, natural vs. medically assisted conception, physiological delivery in term, premature delivery, caesarean section - SC, SpA, secondary infertility).

Methods

Patients and controls

The study was performed in the settings of Departments of Endocrinology and Obstetrics/Gynecology of the General University Hospital and the First Medical Faculty of the Charles University in Prague. It was designed as a cross-sectional non-randomized study during the post-abortion follow-up.

In years 2008–2011, serum concentrations of TSH, TPOAb and free thyroxine (FT4) were investigated and thyroid ultrasound (TUS) performed in 297 consecutively chosen women after SpA before the 12th gestational weeks. Serum FT4 was measured only if TSH and/or TPOAb were abnormal. Median time of examination was 4 weeks after SpA. The investigated group consisted of all women who had SpA at the time of this project. The study was approved by the local Ethical Committee and all women signed an informed consent form (Ethics Committee of the General University Hospital, Prague).

We created a standardized scheme of endocrine care of women after SpA for the purposes of the study (Figure 1). Based on the findings in serum levels of TSH, TPOAb, FT4 and TUS, we decided whether to treat them with LT4. As positive in screening, women already treated with LT4 for thyroid diseases and women with newly diagnosed positive laboratory finding and autoimmune pattern on TUS were regarded. Overt hypothyroidism was defined as serum TSH >4.0 mIU/l with decrease in FT4 (<9.8 pmol/l); subclinical hypothyroidism as TSH >4.0 mIU/l and normal serum FT4 (9.8–23.1 pmol/l) and euthyroid AITD was defined as normal TSH (0.4–4.0 mIU/l) with markedly positive TPOAb (>254.4 kIU/l) or borderline positive TPOAb (60–254.4 kIU/l) and autoimmune pattern in TUS. Cut-off for markedly positive TPOAb was determined as 90th percentile of serum concentration within group of 297 unselected included women. Borderline positivity was defined as TPOAb concentration between upper limit of manufacturer (60 kIU/l) and the 90th percentile (254.4 kIU/l). LT4 treatment was obligatorily started in overt hypothyroidism and subclinical hypothyroidism with positive TPOAb. In euthyroid AITD and subclinically hypothyroid women with negative TPOAb, LT4 treatment was started on individual basis. In these cases the treatment was started if at least one of the following criteria were met: TSH >10 mIU/l; autoimmune pattern on TUS;

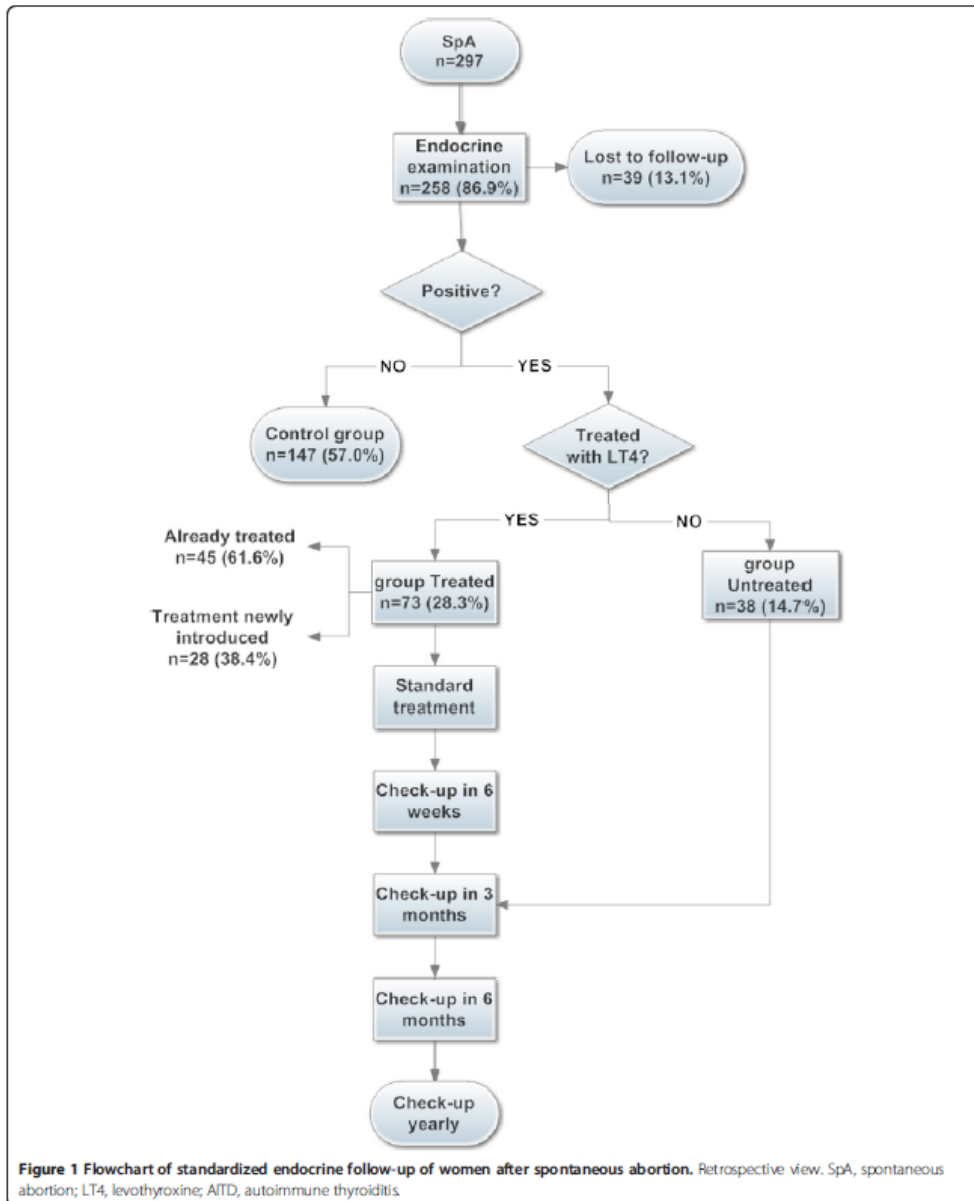
and symptoms of hypothyroidism; or if the patient wished to be treated. Every endocrine check-up included a visit in the office of the endocrinologist (except in case of a check-up within six weeks, which was done by a telephone consultation) and a laboratory test of TSH. At the time of follow-up, 73 women were treated with LT4 for hypothyroidism or euthyroid AITD (group "Treated", median age 33 years). From them, 45 women have been already treated and in 28 the treatment was newly introduced after SpA (8 for hypothyroidism and 20 for euthyroid AITD). There were no women after thyroidectomy or without signs of thyroid autoimmunity at TUS and negative TPOAb in group *Treated*. Thirty-eight women had euthyroid AITD and/or subclinical hypothyroidism without treatment (group "Untreated", median age 32 years). Finally, 147 women were negative in thyroid laboratory screening and TUS ("Controls", median age 33 years). Range of the standardized initial dosage of LT4 was 50–75 ug/day (median 51.34 ug/day). At the time of follow-up in the *Treated* group the laboratory tests were done. The target TSH (0.5–2.5 mIU/l) was achieved (median 1.36 mIU/l, range 0.52–2.37 mIU/l). There were no cases of over-treatment. For simplicity, further adjustment of the LT4 dosage to achieve the target TSH was not considered in the economic analysis.

At follow-up, we interviewed the women by telephone and we filled a questionnaire on the women's history and reproductive health (19 questions including the time to conceive, natural vs. medically assisted conception, physiological delivery in term, premature delivery, SC, SpA, secondary infertility). As a physiological delivery at term, delivery in the 38th–42nd gestational weeks was elected. Premature delivery was defined as delivery before the end of 37th gestational week. For the purposes of our study, secondary infertility was defined as a lacking success in attempted conception during the time between the last SpA and data collection and analysis.

Although the Czech Republic belongs to the iodine sufficient countries [20], we advised all women after the reference SpA to use iodine supplementation of 100–150 ug/day before and during next pregnancy.

Laboratory methods

Serum concentrations of TSH, TPOAb and FT4 were determined by chemiluminescence method (ADVIA[®] Centaur[™], Bayer, Germany). The reference intervals were determined by the manufacturer (TSH: 0.40–4.00 mIU/l, TPOAb: <60 kIU/l and FT4: 9.80–23.10 pmol/l). Using the manufacturer's cut-off level for TPOAb, we found 36.4% of the women to be positive for TPOAb. Overall, 55.0% of the women had a positive laboratory finding (pathological TSH and/or TPOAb). Therefore, we decided to use a different upper cut-off limit for TPOAb: 254.4 kIU/l, as determined by Springer as the 90th



percentile of TPOAb values in a group of 5520 pregnant women [3].

Thyroid ultrasound

The study participants underwent TUS examination within 9 weeks after SpA. We used the ultrasound device EnVisor (Philips) with an 8–12 MHz linear probe (model PLF-805ST), allowing maximum examination depth of 40 mm at a frame rate of 19 Hz. In order to eliminate the inter-individual variability, TUS examinations were performed by only one experienced physician. Ultrasound evaluation was made on the basis of hypoechogenicity, irregular echo pattern and the presence of nodules. In case of thyroid texture, we used our previously published semi-quantitative evaluation model [21]. Autoimmune pattern in TUS was determined as hypoechogenicity and inhomogeneity of the thyroid parenchyma.

Statistical analysis

Statistical software Sigmapstat (Jandel Scientific, San Rafael, CA, USA) was used for data analysis. The Chi-square test, Fischer test and ANOVA on ranks (Dunn's method) were used to compare the proportions, means and medians between the groups. In order to assess the influence of the variables on the p-value in the Chi-square test in the contingency table, we used the Chi-square test of independence [22]. All reported p-values are two-side and $p < 0.05$ was considered as statistically significant. Throughout the text, data are expressed as mean (\pm standard deviation) or as median (range).

Economic analysis

We used the cost-effectiveness analysis (CEA) for economic evaluation. CEA compares the costs and health effects of an intervention in order to assess the extent to which it can be regarded as providing value for money.

The costs were estimated from the payer's (health insurance) perspective. We determined the time horizon as the maximum time of the intended follow-up after SpA (four years prospective). Based on estimated published fiscal outlook of the Czech Republic's Ministry of Finance [23], we assumed the discount rates to be 3% using 2012 unit costs. For the next years, we calculated the present value of a sum of a spent money by using discount rates and the time horizon [24]. We based the calculation of the discounting costs of end of pregnancy (physiological delivery in term; premature delivery; caesarean section; SpA) on the median time between the reference SpA and the end of the next pregnancy (Table 1). There were no differences in this median time between the groups. We discounted the costs of secondary infertility in the same way. The considered costs were defined as the medical costs directly related to treatment of an individual woman. The costs included medical visits (Depts. of Endocrinology and Obstetrics and Gynecology), laboratory tests and other examinations (e.g. ultrasonography, cardiocography), administered drugs and days of hospitalization. We calculated the costs of medical check-ups, laboratory tests and examinations based on data extracted from the legislation administered by the Czech Ministry of Health (Decree No. 411/2011; Decree No. 439/2008; Decree No. 472/2009; Decree No. 425/2011) and we also used the payment algorithm (Decree No. 439/2008) of the same Ministry. In case of hospital care, we also included costs of hospitalization valid in the General University Hospital in Prague. We estimated the length of hospitalization as the average time linked to individual modes of pregnancy ending in our hospital. In order to calculate the prices of drugs administered, we used the database of The State Institute of Drug Control in the Czech Republic [<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?lang=1>] and extracted the

Table 1 Total costs on the pregnancy outcomes

		Physiological delivery	Premature delivery	SC	SpA	Secondary infertility
Discount factor		1.000	1.000	1.000	1.000	0.971
Number of women	Treated	24	4	10	23	3
	Untreated	10	2	4	9	8
	Controls	52	8	24	20	16
Total unit costs (€)	Treated	389	402	493	287	1,516
	Untreated	346	359	450	244	1,473
	Controls	282	295	386	180	1,409
Total Costs (€)	Treated	9,334	1,608	4,929	6,607	4,547
	Untreated	3,805	718	1,799	2,442	11,782
	Controls	14,386	2,362	9,265	3,428	22,543

Discount factors were chosen on the relationship of the average time in the group of women after SpA (time from the reference SpA to the termination of subsequent pregnancy). There was no different in average time between the subgroups *Treated*, *Untreated* and *Controls*. The costs included the costs of screening for thyroid disease, regular endocrine controls, LT4 treatment and costs of pregnancy outcomes. Costs are calculated as a weighted average. Discount rate 3%, time horizon 4 years prospective, payer's perspective. SpA, spontaneous abortion; SC, section caesarean.

stated unit prices of drugs. All unit costs at 2012 prices are stated in Additional file 1.

We excluded women from the economic evaluation who did not try to get pregnant again after the SpA, as well as the currently pregnant women (we could not anticipate the pregnancy outcome). We considered a successfully ended pregnancy as a physiological delivery of a live newborn at term. We did not include costs due the newborn in the economic analysis.

Health economic models

For estimation of the final costs and effects, we created a patient-based health economic model in which we tested the costs and effects of treatment and screening. The standardized endocrine follow-up of women after SpA is shown in Figure 1. Costs associated with pregnancy outcome (Additional file 1) are based on a model of a standardized process in the General University Hospital in Prague according to the actual outcome of the next pregnancies in groups analyzed (Table 1).

We calculated the assessment of costs related to treatment of an infertile woman with the use of the costs of the standard methods of infertility treatment used in our hospital. The In Vitro Fertilization (IVF) and the method of an Artificial Insemination by Husband (AIH) were calculated in the ratio of use 5:1. We calculated the average costs of ovulation stimulators per cycle of IVF (clomiphene or tamoxiphen) and average costs of follicle stimulating hormone per cycle in case of AIH.

In the analysis, we calculated the cost of four bed-days in the Dept. of Obstetrics and Gynecology in case of a physiological delivery; of five bed-days in case of preterm delivery and caesarean section (SC) and of one added bed-day in an Intensive Care Unit in case of SpA and SC.

All costs were converted to EUR with an approximate exchange rate in 2012 (1 CZK = 0.047 EUR).

Results

From the 297 women included, 39 were lost to follow-up (one *Treated*, six *Untreated* and thirty-two *Controls*). At the time of follow-up (median 38 months, range: 8 – 47 months), 258 provided data concerning their subsequent reproductive health.

Of the 258 women analyzed, 111 (43.0%) were positive for thyroid disorders and 147 (57.0%) were negative. Of the 111 positive women, 45 (40.5%) had already been treated for hypothyroidism and/or AITD before inclusion in the study and 66 (59.5%) were newly diagnosed. Of the 66 newly diagnosed positive women, 15 (13.5%) had hypothyroidism (TSH >4.0 mIU/l) and/or markedly positive TPOAb, 26 (31.5%) had markedly positive TPOAb and normal TSH and 25 (22.5%) had borderline positive TPOAb and autoimmune pattern on TUS. Mean age at the current SpA was 32.52 ± 4.42 years and mean gestational age at the time of SpA was 9.15 ± 2.53 weeks. In 94 (36.4%) women, this was the first pregnancy; 118 (45.7%) had previous history of delivery of a live offspring and 91 (35.3%) had previous history of one or more SpA (70.3% one miscarriage, 22.0% two miscarriages, 7.7% three or more miscarriages). After the current SpA, the median of time to next conception was 7 months (range: 1 – 43 month) and the median of duration of secondary infertility was 26 months (range: 12 – 47). Baseline characteristics of women after SpA are shown in Table 2.

Relationship of thyroid diseases and reproductive health

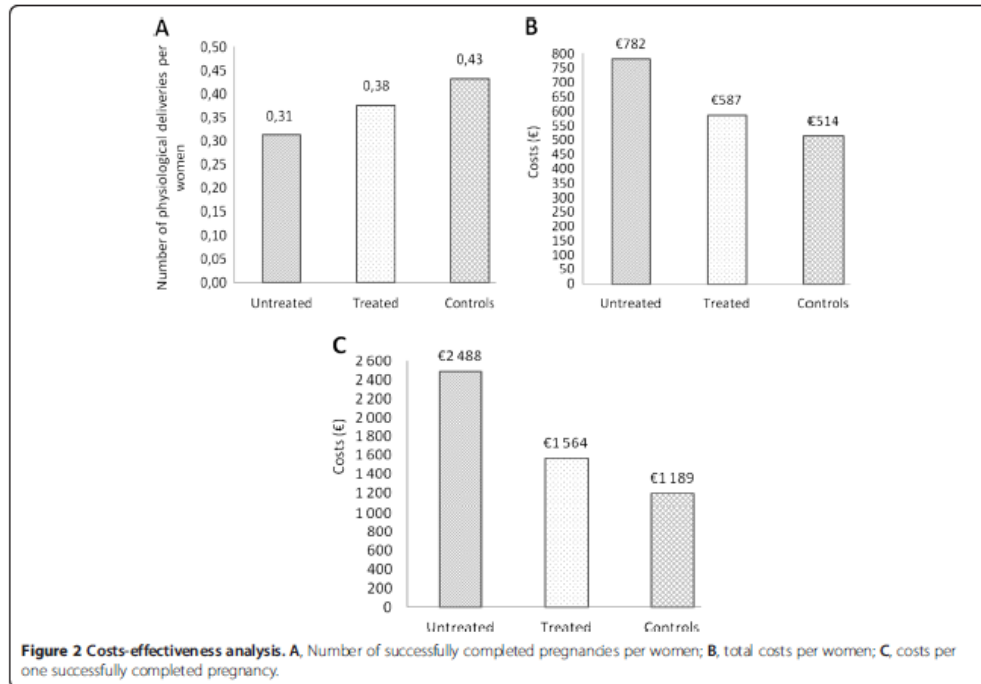
Thirty-one women who did not wish to conceive again and twenty women who were pregnant at the time of data collection were excluded from analysis.

The rates of secondary infertility among all positive women together (*Treated* and *Untreated*) and *Controls* were similar [11/111 (9.9%) vs. 16/147 (10.9%), $p = 0.926$].

Table 2 Basal characteristics of the study participants at the time of spontaneous abortion

	Treated with levothyroxine		Untreated	Controls	p-value
	Before SpA	Newly after SpA			
n	45	28	38	147	
Age (years)	33	34	32	33	0.314
BMI	22.29	21.94	23.42	21.34	0.698
Family history of thyroid disease	19 (42%)	10 (36%)	14 (37%)	37 (25%)	0.118
Autoimmune pattern in TUS	10 (22%)	23 (82%)	30 (73%)	0 (0%)	<0.001
FT4 (pmol/l)	14.75 (11.70-22.20)	14.20 (11.30-20.60)	13.80 (11.00-17.50)	14.40 (11.10-20.20)	0.278
TSH (mIU/l)	1.84 (0.51-7.32)	2.26 (0.89-8.88)	1.91 (0.30-4.52)	1.54 (0.58-3.94)	0.002
TPOAb (kIU/l)	68.00 (15.00-4480.00)	118.00 (33.00-2820.00)	42.50 (22.00-1805.00)	41.00 (0.00-163.00)	<0.001
Subclinical hypothyroidism	-	8 (28%)	13 (34%)	-	0.827
Euthyroid AITD	-	20 (71%)	25 (66%)	-	0.827

The values are expressed as median (range). SpA: spontaneous abortion; TUS: thyroid ultrasound; FT4, serum concentration of free thyroxine; TSH, serum concentration of thyroid stimulating hormone; TPOAb, serum concentration of antibodies to thyroid peroxidase; AITD, autoimmune thyroid disorders. ANOVA on ranks (except women with family history of thyroid disease and autoimmune pattern in TUS: Chi-square test).



Consistently, there were no significant differences of ability to conceive with methods of assisted reproduction between positive women and *Controls*.

Treated women had significantly lower rate of secondary infertility as compared to *Controls* and *Untreated* women [3/73 (4.1%) vs. 16/147 (10.9%) vs. 8/38 (21.1%), $p = 0.021$].

We did not find any significant effect of LT4 treatment on the frequency of subsequent SpA, SC and premature deliveries. Numbers of women in each group with respect to the subsequent pregnancy outcome are shown in Table 1.

Costs

From the perspective of health insurance, unit costs of screening for thyroid disease in women after SpA (thyroid laboratory and TUS examination) were €27.05. The discounted unit costs from prospective of four years were calculated in the *Treated* group to be €150.94, in the *Untreated* group €107.88 and in the *Control* group €44.09 EUR. The costs included the costs of screening for thyroid disease, regular endocrine controls and LT4 treatment. Pregnancy outcomes and appropriate discount

factors used depending on the median of the years in the group of women after SpA are shown in Table 1.

Costs-effectiveness analysis

Treatment of AITD and/or hypothyroidism was associated with an increased rate of successfully completed next pregnancies (increment of 6 newborns/100 women) and to savings of €19,539/100 women. Total costs per successfully completed pregnancy were €1,189 in *Controls*, €1,564 in *Treated*, and €2,488 in *Untreated* (Figure 2).

The total cumulative costs of healthcare associated with reproduction during four years in women with AITD and/or hypothyroidism were significantly lower if they were treated with LT4 (Table 1).

In the group of women after SpA, four patients (one *Treated* and three *Controls*) had premature delivery with SC. In order to avoid double counting of costs for these patients, we subtracted the costs of thyroid screening, a possible LT4 treatment and follow-up endocrine controls and cost of premature delivery from the cumulative total costs of overall healthcare. Moreover, we added cost of methods of assisted reproduction in women who

achieved further pregnancy with these techniques (eight *Treated*, five *Untreated* and seven *Controls*). We used an appropriate discount factor (0.971) depending on the median time to conceive again after SpA (2 years).

Discussion

The recent years have witnessed a fierce debate on the topic of screening for thyroid diseases in pregnancy, including several cost-effectiveness analyses [17-19]. SpA belongs among the principal negative outcomes of untreated thyroid disorders in pregnancy. However, studies on thyroid screening in women after SpA in relation to the subsequent pregnancy are lacking. Our study presents the first cost-effectiveness analysis of thyroid screening in women after SpA.

Although women with pathological values in thyroid screening after SpA did not have a significantly higher rate of secondary infertility than women screened negatively, in the subgroup analysis targeted at LT4 treatment in women with AITD and/or hypothyroidism we achieved striking results: treated women had significantly lower rates of secondary infertility (21.1% vs. 4.1%) and increased rates of physiological deliveries (increment of 6 newborns/100 women) as compared to women untreated. Moreover, treatment with LT4 led to savings of €19,539/100 women from the time horizon of four years.

Our results are in line with findings of the recent randomized study of Kim et al. [25] who demonstrated that embryo implantation rate and live birth rate is significantly higher in women with subclinical hypothyroidism who were treated with LT4. Moreover, Zhung et al. evaluated 90 anti-thyroid antibody positive women and 676 anti-thyroid antibody negative infertile women undergoing IVF. They present evidence that the presence of anti-thyroid antibodies decreases fertilization rate, implantation rate and pregnancy rate [26]. On the contrary to the study of Negro et al. [13], we did not find significant beneficial influence of LT4 treatment on the pre-term delivery and recurrent SpA, but our study was not designed to study these effects and it was not randomized. Similarly, in contrast to study of Negro et al. [27] who analyzed women undergoing IVF, we observed increased rates of physiological deliveries in women treated with LT4; however, our study wasn't targeted at women undergoing IVF.

Although a number of studies have shown a link between thyroid disorders and an increased risk of recurrent SpA [28-30] and secondary infertility [29,31-33], we found only a non-significant trend to higher rates of secondary infertility or recurrent SpA among women with laboratory findings of AITD and/or hypothyroidism in comparison to women with normal laboratory results. This probably might be due to the fact that we analyzed women treated with LT4 already before SpA together

with newly diagnosed positive women. When we analyzed previously just untreated positive women, we found significantly lower rate of secondary infertility in *Treated* group as compared to *Controls* and *Untreated* group. Moreover, rate of infertility was even lower in *Treated* group as compared to *Controls*. We suppose that this could be not only due to effect of levothyroxine treatment but, moreover, due to more accurate iodine supplementation in the *Treated* group in comparison with *Untreated* and *Controls*. Treated women were under the supervision of an endocrinologist and this fact could lead to more compliant using not only of levothyroxine, but also of iodine supplementation. As reported in literature, iodine supplementation before and during pregnancy can lead to increased fertility rate [34,35].

The main topic of our study was the cost-effectiveness analysis of screening for thyroid diseases in women after SpA. Based on time horizon of four years, we calculated the costs of screening, endocrine follow-up and treatment; and the costs of achieving the next conception leading to the successful delivery of a live newborn. The costs of single screening (TSH, TPOAb and TUS) was €27.05 per woman in our study; however, in routine practice the screening would probably be performed only by measuring TSH and TPOAb, thus decreasing the costs of a single screening to €18.36 per woman. The costs associated with long-term use of LT4 were only €8.98 per women per year. The costs of endocrine follow-up in positively screened women were €35.09 per woman for the first year and €13.21 per woman per every additional year. Taken together, the costs associated with screening and treatment of AITD and/or hypothyroidism are very low as compared to treatment of infertility, where the highest costs were incurred by the methods of assisted reproduction. For example, one cycle of in vitro fertilization cost €1,586 per woman. Thus, it is evident that any decrease of infertility rates among women with thyroid disorders (achieved with LT4 treatment) may lead to truly significant financial savings. Moreover, our data show that LT4 treatment of AITD and/or hypothyroidism leads to an increase in successfully completed pregnancies (6 children/100 women; compared with untreated women) and to saving of €19,539/100 women from the time horizon of four years. It is thus apparent that LT4 treatment of women with AITD and/or hypothyroidism has a positive impact on their subsequent pregnancy rate; it is inexpensive and cost-saving.

Our study has several important strengths. Our health economic model used real data from patients, unlike the other cost-effectiveness studies [17-19] which use economic models based on transfer of results of other studies or expert estimates. It takes into account not only individual characteristics of patients, such a laboratory

and TUS findings and the number of women undergoing assisted reproductive technology, but also specific characteristics which vary in different geographic area. Moreover, our calculation was based on the real costs accounted for in our hospital and stated by the Decrees of the Czech Ministry of Health. The cost-effectiveness of screening and treatment of thyroid disorders might be underestimated in our study, as we have not included some other potential benefits (e.g. improvement of the quality of life of treated women). Furthermore, even though the previously published studies demonstrated that the costs associated with premature birth are enormous [36], our calculated costs are low and approaching the costs incurred by physiological delivery. This is due to the fact that we evaluated costs related only to the treatment of the woman, but not to the neonatology care of the premature newborn, the increased morbidity of prematurely born children and also their further problems in learning and behavior [37].

Our study has several limitations. The main are the non-randomized design and a small number of women included (n = 258). Nevertheless, group consisted of all women who had miscarriage before the 12th gestational weeks at the time of this project. A further limitation is that the group of women treated before entering the study and the group of women with treatment introduced after SpA were analyzed together, similarly as untreated and treated positive women. The reason was to achieve an adequate number of women for statistical analysis. For all that, we deal with real costs associated with successful completion of the next pregnancy within the next four years after SpA. In addition, to make a clear economical model, we used simplification in case of LT4 treatment, where the further adjustment of LT4 dosage was not considered. However the costs of LT4 were minor (as was discussed above) and hence we anticipate that the omitting of future adjustment of LT4 dosage does not have a significant impact on the results of the study. We believe that our results provide a solid basis for future studies and considerations regarding the screening for thyroid disorders in women after SpA.

Conclusion

In conclusion, our data indicate that screening for thyroid disorders in women after SpA and a consequent treatment with LT4 improve the subsequent pregnancy rate of women affected. Treatment with LT4 may reduce the necessity of methods of assisted reproduction in achieving the next pregnancy. Therefore, inclusion of systematic screening of TSH and TPOAb in the standard of care of all women after SpA might not only return the invested financial means of health insurance, but even lead to savings in long-term indicators.

Additional file

Additional file 1: Unit costs of healthcare services. The costs for medical check-ups, laboratory tests and other examinations were calculated by using payment algorithm (Decree No. 439/2008) and by using data extracted from the legislation administered by the Czech Ministry of Health (Decree No. 411/2011; Decree No. 439/2008). The costs of drugs administered were calculated by using the database of The State Institute of Drug Control in the Czech Republic (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?lang=1>). The costs of bed-days are the current costs applied in the in General University Hospital in Prague. SpA, spontaneous abortion; SC, cesarean section; CAR, Center of Assisted Reproduction; AIH, artificial insemination by husband; IVF, in vitro fertilization; CRP, C-reactive protein.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

JB was responsible for the data-collection, the analysis and interpretation of data. JB wrote, together with EP and JJ, the manuscript. JJ and VR supervised data analysis, statistical analysis and helped in interpreting results. VR helped draft and implemented the economic model and JJ with EP the health model. ZT handled the database and extracted data on patient's history. JB, JJ, JK, TF a DS developed the original concept for the study and the study design. All authors have read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

We are grateful to prof. Thomas Foley from the Pittsburgh University for the revision of this manuscript.

This research was supported by the research project SW264503: UK Specific Research: Mechanisms and complications of metabolic syndrome: New pharmacological and non-pharmacological approaches to prevention and treatment and RVO-VFN64165: Diagnosis and treatment of genetic disorders II.

Author details

¹Third Department of Medicine, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic. ²CzechHTA, Faculty of Biomedical Engineering, Czech Technical University in Prague, Kladno, Czech Republic. ³Clinic of Obstetrics and Gynecology, General University Hospital and First Faculty of Medicine, Charles University in Prague, Prague, Czech Republic.

Received: 10 July 2013 Accepted: 18 November 2013

Published: 22 November 2013

References

1. Glinner D: The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997, **18**(3):404-433.
2. Lazarus JH, Kokandi A: Thyroid disease in relation to pregnancy: a decade of change. *Clin Endocrinol* 2000, **53**(3):265-278.
3. Springer D, Zima T, Limanova Z: Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur J Endocrinol* 2009, **160**(5):791-797.
4. Allan WC, Haddow JE, Palomaki GE, Williams JR, Mitchell ML, Hermos RJ, Faix JD, Klein RZ: Maternal thyroid deficiency and pregnancy complications: implications for population screening. *J Med Screen* 2000, **7**(3):127-130.
5. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(6):1945-1952.
6. de Escobar GM, Obregon M, del Rey FE: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004, **18**(2):225-248.
7. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, Williams JR, Knight GJ, Gagnon J, O'Heir CE, Mitchell ML, Hermos RJ, Waisbren SE, et al: Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999, **341**(8):549-555.

8. Monteleone P, Parrini D, Faviana P, Carletti F, Casarosa E, Uccelli A, Cela V, Genazzani AR, Artini PG: Female infertility related to thyroid autoimmunity: the ovarian follicle hypothesis. *Am J Reprod Immunol* 2011, **66**(2):108-114.
9. Dendrinou S, Papasteriades C, Tarassi K, Christodoulakos G, Prasinos G, Crebas G: Thyroid autoimmunity in patients with recurrent spontaneous miscarriages. *Gynecol Endocrinol* 2000, **14**(4):270-274.
10. Iijima T, Tada H, Hidaka Y, Mitsuda N, Murata Y, Amino N: Effects of autoantibodies on the course of pregnancy and fetal growth. *Obstet Gynecol* 1997, **90**(3):364-369.
11. Stagnaro-Green A, Roman SH, Cobin RH, el-Harazy E, Alvarez-Marfany M, Davies TF: Detection of at-risk pregnancy by means of highly sensitive assays for thyroid autoantibodies. *JAMA* 1990, **264**(11):1422-1425.
12. Mannisto T, Vaarasmaki M, Pouta A, Hartikainen AL, Ruokonen A, Surcel HM, Bloigu A, Javelin MR, Suvanto-Luukkonen E: Perinatal outcome of children born to mothers with thyroid dysfunction or antibodies: a prospective population-based cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**(3):772-779.
13. Negro R, Formoso G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H: Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, **91**(7):2587-2591.
14. Vaquero E, Lazzarin N, De Carolis C, Valensise H, Moretti C, Ramanini C: Mild thyroid abnormalities and recurrent spontaneous abortion: diagnostic and therapeutic approach. *Am J Reprod Immunol* 2000, **43**(4):204-208.
15. 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* 2011, **21**(10):1081-1125.
16. Branch DW, Gibson M, Silver RM: Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med* 2010, **363**(18):1740-1747.
17. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, **97**(5):1536-1546.
18. 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.
19. Thung SF, Funai FF, Grobman WA: The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 2009, **200**(3):267 e261-267.
20. Zamrazil V, Bilek R, Cerovska J, Delange F: The elimination of iodine deficiency in the Czech Republic: the steps toward success. *Thyroid* 2004, **14**(1):49-56.
21. 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.
22. Chatfield C: *Statistics for technology: a course in applied statistics, 3rd edn*. London, New York: Chapman and Hall; 1983.
23. *Department of financial policy: Fiscal outlook of the Czech Republic*. Prague: The Ministry of Finance of the Czech Republic; 2011:31.
24. Brent RI: *Cost-benefit analysis and health care evaluations*. Cheltenham, UK Northampton, MA: Edward Elgar; 2003.
25. 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.
26. 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.
27. Negro R, Mangieri T, Coppola L, Presicce G, Casavola EC, Gismondi R, Locorotondo G, Caroli P, Pezzarossa A, Dazzi D, et al: Levothyroxine treatment in thyroid peroxidase antibody-positive women undergoing assisted reproduction technologies: a prospective study. *Hum Reprod* 2005, **20**(6):1529-1533.
28. Irvani AT, Saeedi MM, Pakravan J, Hamidi S, Abbasi M: Thyroid autoimmunity and recurrent spontaneous abortion in Iran: a case-control study. *Endocr Pract* 2008, **14**(4):458-464.
29. 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.
30. Pratt DE, Kabelein G, Dudkiewicz A, Karande V, Geicher 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.
31. Abbassi-Ghanavati M: Thyroid autoantibodies and pregnancy outcomes. *Clin Obstet Gynecol* 2011, **54**(3):499-505.
32. Espin M, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A: Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998, **179**(6 Pt 1):1583-1586.
33. Poppe K, Velkeniers B, Gilnoer D: The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008, **4**(7):394-405.
34. Hetzel BS, Pandav CS: *S.O.S. for a Billion: The Conquest of Iodine Deficiency Disorders*. Delhi: Oxford University Press; 1994.
35. Zimmermann MB, Jooste PL, Pandav CS: Iodine-deficiency disorders. *Lancet* 2008, **372**(9645):1251-1262.
36. Petrou S: The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005, **112**(Suppl 1):10-15.
37. Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008, **371**(9608):261-269.

doi:10.1186/1471-2393-13-217

Cite this article as: Bartáková et al.: Screening for autoimmune thyroid disorders after spontaneous abortion is cost-saving and it improves the subsequent pregnancy rate. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2013 **13**:217.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Additional file 1. Unit costs of healthcare services.

Category	Unit	Cost (€)	Applicable in:
Endocrine examination, treatment and follow-up			
Medical visit	Entrance endocrine examination	17.04	All study participants
	Telephone consultation with a doctor	3.24	Treated participants
	Follow-up endocrine examination	7.78	Treated and Untreated participants
Laboratory test	Thyroid stimulating hormone (TSH)	5.43	All study participants
	Autoantibodies against thyroid peroxidase (TPOAb)	12.93	All study participants
Other examination	Ultrasound examination of one organ	8.69	All study participants
Drugs	levothyroxine (50 µg/day)	0.02	Treated participants
Examinations, follow-up and treatment in pregnancy			
Medical check-up	Follow-up examination by a gynecologist	5.78	CAR (AIH, IVF)
	Detailed examination by a gynecologist	10.95	Physiological delivery, preterm delivery, SC, SpA
	Detailed examination by an internist	13.61	SpA
	Vaginal delivery	140.89	Physiological delivery, preterm delivery
	Caesarean section	147.08	SC
Laboratory test	Follicle-stimulating hormone (FSH)	5.02	CAR (AIH, IVF)
	Luteinizing hormone (LH)	5.02	CAR (AIH, IVF)
	Free thyroxin (FT4)	5.65	CAR (AIH, IVF)

	Cell blood count	0.80	Physiological delivery, preterm delivery, SC
	CRP latex agglutination test	3.17	Physiological delivery, preterm delivery, SC
Other examination	Acquisition of an oocyte and laparoscopic insertion of the oocytes and sperm in the fallopian tubes	194.27	CAR (AIH)
	Artificial insemination – intracavital or intratubular	45.19	CAR (AIH)
	Puncture of ovarian cysts –vaginal approach	19.99	CAR (AIH)
	Ultrasound examination of pelvis	15.05	CAR (AIH, IVF)
	IVF cycle with embryo transfer	1,295.32	CAR (IVF)
	Cardiotocographic monitoring during delivery	18.03	Physiological delivery, preterm delivery, SC
	Drugs	Ovulation stimulators (clomiphene / tamoxiphen)	7.55
Follicle stimulating hormone		275.17	CAR (IVF)
General anesthesia (15 minutes)		37.60	SC, SpA
Days of hospitalization	1 bed-day in the dept. of obstetrics and gynecology	13.16	Physiological delivery, preterm delivery, SC
	1 bed-day in an intensive care unit	47.00	SpA, SC

The costs for medical check-ups, laboratory tests and other examinations were calculated by using payment algorithm (Decree No. 439/2008) and by using data extracted from the legislation administered by the Czech Ministry of Health (Decree No. 411/2011; Decree No. 439/2008). The costs of drugs administered were calculated by using the database of The State Institute of Drug Control in the Czech Republic (<http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php?lang=1>). The costs of bed-days are the current costs applied in the in General University Hospital in Prague. SpA, spontaneous abortion; SC, cesarean section; CAR, Center of Assisted Reproduction; AIH, artificial insemination by husband; IVF, in vitro fertilization; CRP, C-reactive protein.