

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

**Model nákladové efektivity plošného screeningu poruchy funkce
štítné žlázy v těhotenství pro Českou republiku**

Jan Tužil

11. 7. 2023

Doktorské studijní programy v biomedicině

Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor: Biomedicínská informatika (YBIOM20, 0988VD350007)

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Štěpán Svačina, MBA, DrSc.

Školící pracoviště: Value Outcomes s.r.o.

Školitel: Ing. Jana Bartáková, PhD.

Konzultanti: MUDr. Jan Jiskra, Ph.D., odborný konzultant pro endokrinologii
MUDr. Klára Tužilová, odborný konzultant pro gynekologii

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

Abstrakt

Úvod: Subklinická hypotyreóza postihuje zhruba 5 % těhotných žen v České republice s je spojena s řadou zdravotních rizik pro matku i dítě. Negativním dopadů lze předcházet účinnou a bezpečnou hormonální substitucí. Ačkoliv lze subklinickou hypotyreózu diagnostikovat pouze na základě krevních odběrů, v současnosti je v ČR testováno jen 45 % těhotných žen. Ke screeningu funkce štítné žlázy (thyreotropin; TSH) lze připojit i test tyreoidální autoimunity (protilátky proti tyreoperoxidáze; anti-TPO), který umožní předpovědět zvýšené riziko poporodní thyroiditis.

Cíle: Cílem je modelovat nákladovou efektivitu, dopad do rozpočtu a dopad na běžnou praxi při zavedení plošného screeningu TSH (oproti současnému stavu) a přidání plošného screeningu anti-TPO (oproti screeningu samotného TSH).

Metoda: Poměr nákladů a přínosů, dopad do rozpočtu a dopad na běžnou praxi byly modelovány pomocí rozhodovacího stromu pro implementaci testu TSH a vnořeného rozhodovacího stromu pro přidání testu anti-TPO s horizontem 12 měsíců po porodu. Model byl parametrizován na základě systematických přehledů literatury a národního pilotní screeningového programu. Nákladová efektivita byla primárně hodnocena vzhledem k hranici ochoty platit 1200000 Kč za rok života v plném zdraví. Výsledky byly ověřeny pomocí jednocestné deterministické analýzy citlivosti, probabilistické analýzy citlivosti (PSA) založené na Monte Carlo simulaci II. řádu a analýzy alternativních scénářů. Nákladová efektivita dalšího výzkumu byla kvantifikována pomocí očekávané hodnoty perfektní informace (EVPI).

Výsledky: Zavedení screeningu TSH s penetrací programu 95 % bylo nákladově efektivní (427513 Kč za jeden rok života matky plném zdraví). PSA ukázala, že 78 % simulací bylo nákladově efektivních. Ročně by bylo možné předejít 44 až 90 potratům a 30 až 78 předčasným porodům. Zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR by bylo spojeno s ročními náklady v rozpětí 8788628 až 18990544 Kč a zatížilo by ordinace endokrinologů 1875 až 2723 novými pacientkami ročně. Nízké EVPI naznačuje, že další výzkum by nebyl nákladově efektivní.

Zavedení plošného screeningu anti-TPO k plošnému screeningu TSH by bylo nákladově efektivní napříč několika scénáři ve srovnání plošným screeninem pouze TSH (355288 Kč za rok života matky v plném zdraví). Podkladová evidence pro účinnost tohoto opatření je však na nízké úrovni a implementace by bylo spojena s významným dopadem do rozpočtu (29317140 až 53464736 Kč ročně). Vysoké EVPI naznačuje, že další výzkum by byl nákladově efektivní.

Závěr: Doporučujeme zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství. Doporučujeme další výzkum účinnosti screeningu anti-TPO.

English Abstract

Introduction: Subclinical hypothyroidism affects approximately 5% of pregnant women in the Czech Republic and is associated with a number of health risks for both mother and child. The negative effects can be prevented by effective and safe hormone replacement therapy. Although subclinical hypothyroidism can be diagnosed solely by blood tests, only 45% of pregnant women in the Czech Republic are currently tested. Thyroid function screening (thyrotropin; TSH) can be accompanied by thyroid autoimmunity testing (anti-thyroid peroxidase antibodies; anti-TPO) to predict increased risk of postpartum thyroiditis.

Aims: The aim is to model the cost-effectiveness, budgetary impact and impact on routine practice of the introduction of universal TSH screening (versus the current state of things) and an addition of the universal anti-TPO screening (versus TSH screening alone).

Method: The cost-benefit ratio, budget impact, and impact on routine practice were modelled using a decision tree for implementation of the TSH test and a nested decision tree for the addition of the anti-TPO test with a horizon of 12 months postpartum. The model was parameterized based on systematic literature reviews and the national pilot screening program. Cost-effectiveness was primarily assessed relative to a willingness-to-pay threshold of 1 200 000 CZK per year of life in perfect health. Results were validated using one-way deterministic sensitivity analysis, probabilistic sensitivity analysis (PSA) based on a second-order Monte Carlo simulation, and alternative scenario analysis. The cost-effectiveness of further research was quantified using the expected value of perfect information (EVPI).

RESULTS: The introduction of TSH screening with a program penetration of 95% was cost-effective (427513 CZK per 1 year of life of a mother). PSA showed that 78% of simulations were cost-effective. Annually, 44 to 90 miscarriages and 30 to 78 preterm births could be prevented. The introduction of universal TSH screening in the first trimester of pregnancy for all women in the country would be associated with annual budget impact ranging from 8788628 to 18990544 CZK and would burden endocrinologists' offices with 1875 to 2723 new patients per year. The low EVPI suggests that further research would not be cost-effective.

The introduction of anti-TPO test to TSH screening would be cost-effective across several scenarios compared with TSH screening alone (355288 CZK per year of the mother's life). However, the evidence base for the effectiveness of this measure is low and implementation would be associated with a significant budget impact (29317140 to 53464736 CZK per year). The high EVPI suggests that rather further research would be cost-effective.

Conclusion: We recommend the implementation of universal TSH screening in the first trimester of pregnancy. We recommend further research into the efficacy of anti-TPO screening.

1. Úvod

Funkce a regulace štítné žlázy jsou charakterizovány především dvěma klíčovými hormony: tyreotropinem (TSH; štítnou žlázu stimulující hormon), který činnost štítné žlázy reguluje a tyroxinem (FT4; volný tyroxin), vlastním tyreoidálním hormonem. Subklinická hypotyreóza není onemocněním jako takové a nemá MKN kód. Jedná se o stav definovaný pouze laboratorními parametry – zvýšeným TSH a normálním FT4 v krvi. Subklinická hypotyreóza v těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem preeklampsie (1), gestačního diabetu (2), gestační hypertenze, abrupce placenty (3), potratu/porodu mrtvého plodu (tzv. mrtvorodu) (3), předčasného porodu (4,5), poporodního krvácení, nízké porodní hmotnosti (6) a novorozenecké úmrtnosti (3,7). Ačkoliv výsledky observačních studií vlivu subklinické hypotyreózy v těhotenství na kognitivní funkce potomků vykazují značnou heterogenitu, zvýšené riziko je rovněž předpokladatelné (8). Kromě výše uvedených objektivně měřitelných rizik jsme v roce 2023 prokázali, že subklinická hypotyreóza je spojena se sníženou kvalitou života matky v průběhu těhotenství. Vliv tohoto onemocnění na celkovou kvalitu života je zprostředkován stavem úzkosti (9).

Celkem šest systematických přehledů literatury a meta-analýz bylo publikováno mezi lety 2018 a 2022 o účinnosti hormonální substituce u subklinické hypotyreózy v těhotenství (4,6,7,10–12). Systematický přehled literatury Jiao et al. publikovaný v roce 2022 (13) byl doposud nejrozsáhlejším důkazem o účinnosti léčby subklinické hypotyreózy v těhotenství. Autorům se podařilo zařadit i studie publikované v jiném než anglickém jazyce (zejména v čínštině). Autoři zařadili jak randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení, tak kohortová studie. Pro odvození pravděpodobností jsme s autory Jia et al. navázali spolupráci a vyžádali si absolutní počty pacientek a jednotlivých událostí v devíti randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních zařazených do primární meta-analýzy, jednoznačně byl prokázán vliv hormonální substituce na riziko gestační hypertenze, předčasného porodu a potratu.

Pro účely tohoto projektu byla vypočítána prevalence subklinické hypotyreózy na základě dat z pilotního projektu Časný záchyt thyreopatií v těhotenství (14), který probíhal od roku 2021 do roku 2022 ve 14 krajích ČR. Testováno bylo celkem 3348 těhotných žen a diagnóza byla stanovena vždy na základě referenčních limitů lokální laboratoře. Subklinická hypotyreóza byla diagnostikována u 169/3331 žen (5,05 %). Dle doporučených postupů by měly být testovány všechny rizikové pacientky. Přestože jsme na základě pilotního projektu Časný záchyt thyreopatií v těhotenství (14) odvodili, že v ČR ročně otěhotní 78,1 % rizikových pacientek, které by podle doporučených postupů měly být screenovány, data z Národního registru rodiček (NRROD) a Národního registru hrazených zdravotních služeb (NRHZS) ukazují, že v roce 2020 bylo testováno pouze 45,3% žen. Celkem tedy lze očekávat, že přechodem k plošnému screeningu při penetraci 95 % by bylo možné ročně v ČR diagnostikovat a léčit dodatečných 2 403 případů subklinické hypotyreózy.

K testu TSH je dále možné přidružit test tyreoidální autoimunity (anti-TPO), jeho význam spočívá ve možnosti předpovědět zvýšení riziko poporodní thyroiditis. Plošný screening anti-TPO rovněž není v ČR plošně zaveden.

2. Hypotézy a cíle práce

Cílem je modelovat nákladovou efektivitu, dopad do rozpočtu a dopad na běžnou praxi při zavedení plošného screeningu TSH (oproti současnému stavu) a přidání plošného screeningu anti-TPO (oproti screeningu samotného TSH). Primárním cílem bylo ověření hypotézy nákladové efektivity plošného screeningu TSH vzhledem k hranici ochoty platit 1200000 Kč za rok života v plném zdraví matky (QALY).

3. Materiál a metodika

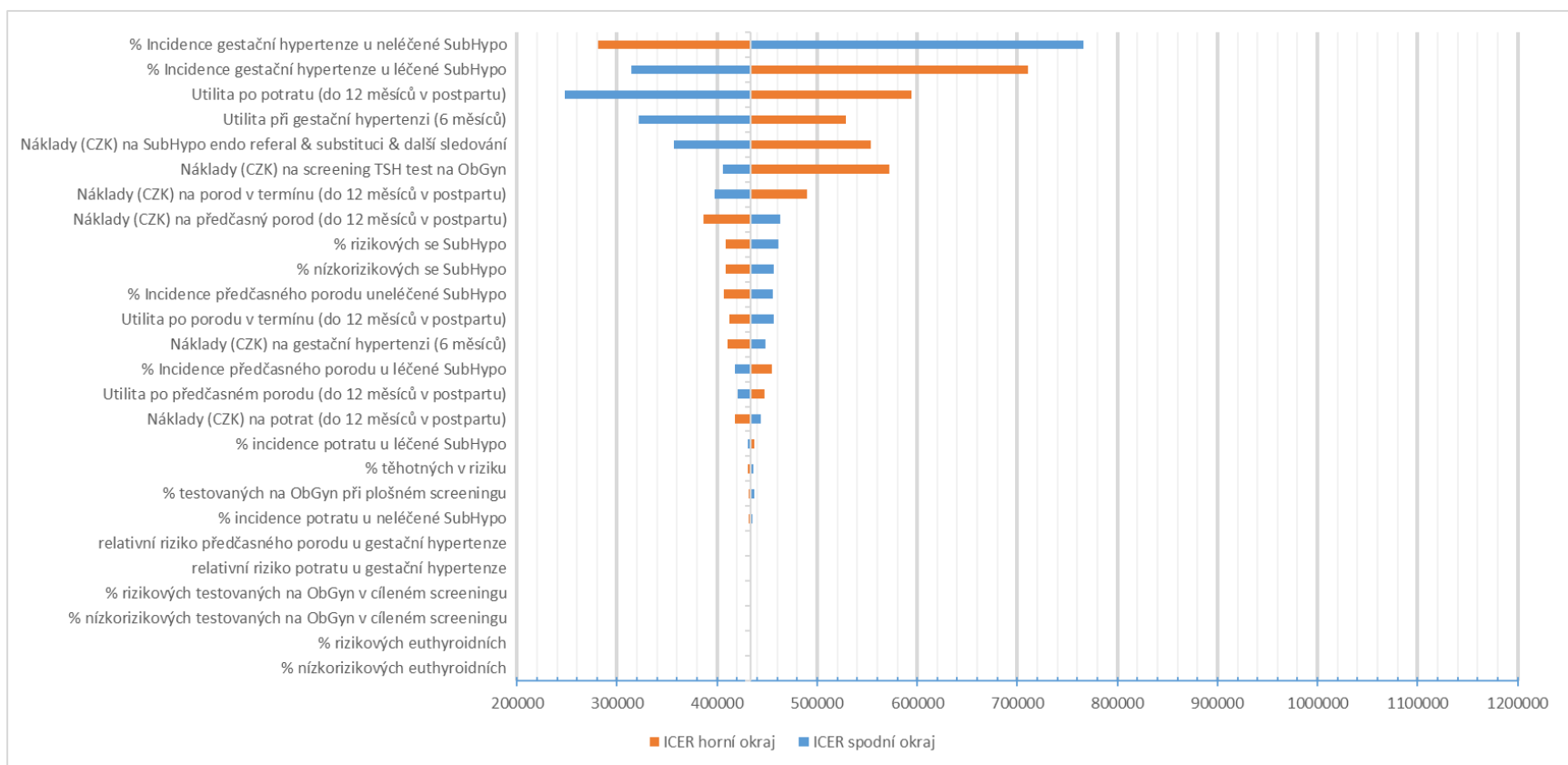
Poměr nákladů a přínosů, dopad do rozpočtu a dopad na běžnou praxi byly modelovány pomocí rozhodovacího stromu pro implementaci testu TSH a vnořeného rozhodovacího stromu pro přidání testu anti-TPO s horizontem 12 měsíců po porodu. Model byl parametrizován na základě systematických přehledů literatury a národního pilotní screeningového programu. Nákladová efektivita byla primárně hodnocena vzhledem k hranici ochoty platit 1200000 Kč za rok života v plném zdraví. Výsledky byly ověřeny pomocí jednocestné deterministické analýzy citlivosti, probabilistické analýzy citlivosti (PSA) založené na Monte Carlo simulaci II. řádu a analýzy alternativních scénářů. Alternativní scénář 1 předpokládá, že kvalita života u pacientek se subklinickou hypotyreózou se po hormonální substituci zvýší na hodnoty pozorované u zdravých těhotných žen (9). Alternativní scénář 2 naopak předpokládá, že kvalita života žen s pozitivním testem (diagnostikovaná subklinická hypotyreóza) je snížena v důsledku této negativní informace, tj. subklinická hypotyreóza na *se* kvalitu života nesnižuje (9). Jinými slovy, v tomto scénáři předpokládáme, že matky se subklinickou hypotyreózou mají zhoršenou kvalitu života pouze v případě obdržení pozitivního laboratorního výsledku.

Nákladová efektivita dalšího výzkumu byla kvantifikována pomocí očekávané hodnoty perfektní informace (EVPI). Tu lze v praktické rovině interpretovat jako cenu, jakou by rozhodovací orgán byl ochoten zaplatit, aby získal informaci umožňující bezchybně zvolit nákladově efektivnější technologii.

4. Výsledky

Zavedení screeningu TSH s penetrací programu 95 % bylo nákladově efektivní (427513 Kč za QALY). PSA ukázala, že 78 % simulací bylo nákladově efektivních. Podkladová evidence pro odhad přínosů se pohybuje na úrovni B1 systému GRADE (středně silné doporučení). Za předpokladu, že ročně otěhotní 100000 žen, bylo by možné ročně předejít 44 až 90 potratům a 30 až 78 předčasným porodům. Zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR by bylo spojeno s ročním dopadem do rozpočtu v rozpětí 8788628 až 18990544 Kč a zatížilo by ordinace endokrinologů 1875 až 2723 novými pacientkami ročně. Nízké EVPI (45189009 Kč pro horizont 10 let) naznačuje, že další výzkum by nebyl nákladově efektivní.

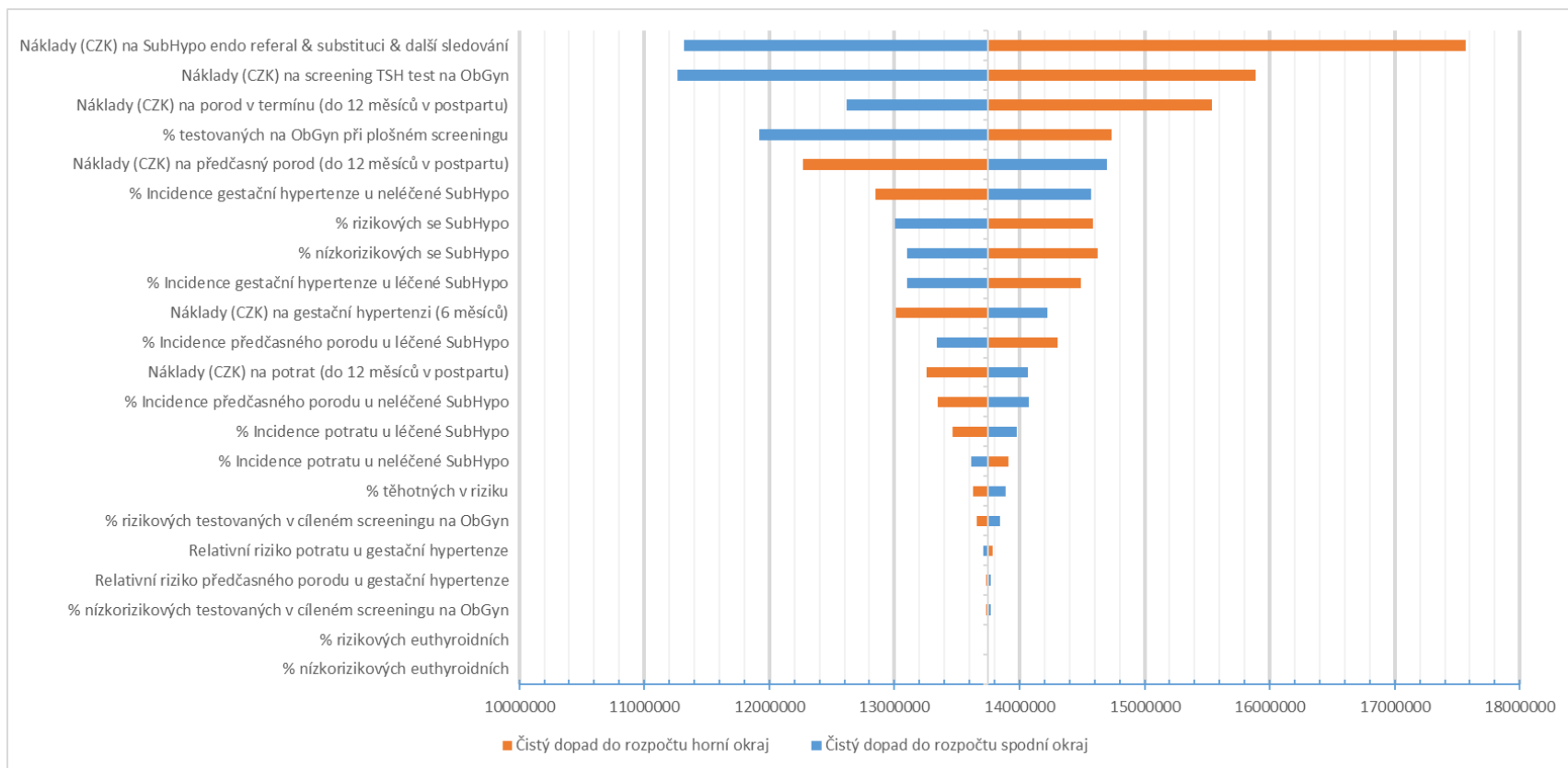
Zavedení plošného screeningu anti-TPO k plošnému screeningu TSH by bylo nákladově efektivní napříč několika scénáři ve srovnání plošným screeninem pouze TSH (355288 Kč za QALY). Podkladová evidence pro odhad přínosů se pohybuje na úrovni D systému GRADE (slabší doporučení, evidence nízké úrovně). Implementace by bylo spojena s významným dopadem do rozpočtu (29317140 až 53464736 Kč ročně). Vysoké EVPI (479166959 Kč v horizontu 10 let) naznačuje, že další výzkum by byl nákladově efektivní.



Tornado diagram zobrazující výsledky jednocestné deterministické analýzy citlivosti nákladové efektivity

Nejpodstatnější vliv na nákladovou efektivitu má incidence gestační hypertenze u pacientek s neléčenou subklinickou hypotyreózou. V rámci svého 95 % konfidenčního intervalu (9,1 % až 13,1 % pacientek) gestační hypertenze vychyluje ICER v rozpětí 765'947 až 280'722 Kč/QALY. Druhý nejpodstatnější faktor je QoL po potratu (utilita v rozpětí 95 % konfidenčního intervalu 0,51 až 1), která vychyluje ICER od 247'882 do 594'143 Kč/QALY. Třetím nejpodstatnějším faktorem je QoL při gestační hypertenzi (95 % konfidenčního interval 0,577 až 0,988), který vychyluje ICER mezi 321'817 a 529'030 Kč/QALY. Dalším významným faktorem je souborná cena léčby, sledování a testování pacientky se subklinickou hypotyreózou na endokrinologii, kterou jsme variovaly jako $\pm 20\%$ od přesné hodnoty vypočítané v rámci vyčíslení nákladů (rozpětí 95 % CI 2'838 až 5'570 Kč), ta vychyluje ICER v rozmezí 356'761 až 553'788 Kč/QALY.

SubHypo subklinická hypotyreóza, ObGyn Obstetrics and gynaecology“ oddělení porodnictví a gynekologie, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, ICER „Incremental cost-effectiveness ratio“ poměr inkrementu nákladů a inkrementu QALY, CI konfidenční interval, TSH thyreotropin. Zdroj: autor



Tornado diagram zobrazující výsledky jednocestné deterministické analýzy citlivosti dopadu do rozpočtu

Nejpodstatnějším parametrem s vlivem na roční dopad do rozpočtu má souhrnná cena léčby, sledování a testování pacientky se subklinickou hypotyreózou na endokrinologii, kterou jsme variovaly jako $\pm 20\%$ od hodnoty vypočítané v rámci vyčíslení nákladů (rozpětí 95 % konfidenčního intervalu 2'838 až 5'570 Kč), ta vychyluje roční dopad do rozpočtu mezi 11'317'118 a 17'567'193 Kč. Druhým nejpodstatnějším parametrem byla cena testu TSH na gynekologii. Cena je sice pevně dána Seznamem zdravotních výkonů a vyhláškou 396 z roku 2021, my jsme se však rozhodli prozkoumat její vliv v rozpětí $\pm 20\%$, tj. rozpětí 95 % konfidenčního intervalu 91 až 184 Kč. Výchylka ročního dopadu do rozpočtu vyplývající z ceny TSH testu je 11'266'134 až 15'888'271 Kč. Třetím nejpodstatnějším faktorem je vlastní cena porodu v termínu (95 % CI 26'369 až 51'743 Kč), která generuje výchylku ročního dopadu do rozpočtu v rozpětí 12'614'796 a 15'540'311 Kč.

SubHypo subklinická hypotyreóza, ObGyn Obstetrics and gynaecology“ oddělení porodnictví a gynekologie, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, ICER „Incremental cost-effectiveness ratio“ poměr inkrementu nákladů a inkrementu QALY, CI konfidenční interval, TSH thyreotropin. Zdroj: autor

5. Diskuse

Porovnání základního scénáře, analýzy scénářů a výsledků PSA obou modelů naznačuje, že je lze považovat za interně validní. Deterministický a probabilistický ICER jsou položené blízko sebe, což platí pro oba modely. Oblak výsledků jednotlivých simulací u obou modelů je symetrický a není úhlopříčně nakloněn. Množství významně odlehklých výsledků jednotlivých simulací (tj. vzdálená pozorování za hranici 95 % kredibilního intervalu) u obou modelů je nízké. Výsledky jsou poměrně jednoznačné: 78 % simulací (tedy nadpoloviční většina) pro TSH a 65 % simulací pro anti-TPO je nákladově efektivních. Deterministická analýza citlivosti neukazuje jediný parametr, který by sám o sobě mohl vychýlit ICER za současnou hranici ochoty platit. Model predikuje, že plošný screening TSH diagnostikuje více případů subklinické hypotyreózy a vede vždy k prevenci potratů a předčasných porodů (95 % kredibilní interval nabývá pozitivních hodnot). Výsledky pro všechny výstupy jsou konzistentní: plošný screening TSH zvyšuje QALY matky, současně umožňuje prevenci potratů i předčasných porodů. Z perspektivy WTP se přínosy jeví být nákladově efektivní. Počty nových pacientek odkázaných v důsledku správné diagnózy subklinické hypotyreózy na endokrinologii souhlasí s odhady počtu nediodagnostikovaných případů subklinické hypotyreózy v ČR. Výsledky alternativních scénářů jsou srovnatelné s výsledky base case analýzy, plošný screening je vždy nákladově efektivní ve většině simulací. Alternativní scénář 1 (kvalita života matky se zlepší při léčbě subklinické hypotyreózy), u které očekáváme nákladově efektivnější odhad, ukazuje nižší ICER než základní scénář. Alternativní scénář 2 (kvalita života matky je negativně ovlivněna v případě pozitivního nálezu), u které očekáváme méně nákladově efektivní odhad, ukazuje vyšší ICER než základní scénář.

Výsledky našeho modelu se shodují s dříve publikovanými modely (jsou externě validní) v tom, že plošný screening se jeví být nákladově efektivní alternativou k cílenému screeningu (targeted screening). Zisk QALY predikovaný naším modelem (31,6/100000 screenovaných) je ovšem výrazně nižší než odhady předchozích modelů: 1100/100000 screenovaných (15) a 2700/100000 screenovaných (16). Důvodem pro takto významné rozdíly je především skutečnost, že oba předchozí modely uvažovaly plošný screening TSH a anti-TPO současně a modelovaly dlouhodobé zdravotní stavy (Markovův model), pro jejichž prevenci však neexistuje žádná evidence (chronická hypotyreóza a z ní vyplývající kardiovaskulární onemocnění, snížené IQ potomků, smrt matky atd.). Tento přístup není překvapením, autoři nemohli oddělit tyto dva testy, jelikož v době, kdy byly modely konstruovány, evidence stále naznačovala, že hormonální substituce je vhodné zahajovat i s ohledem na koncentrace anti-TPO. Tento pohled byl současnou evidencí v posledních dvou letech vyvrácen (13,17–19).

6. Závěry

Zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR je nákladově efektivní napříč několika scénáři ve srovnání se současným stavem, kde je tetováno 45 % žen. Zavedení plošného screeningu anti-TPO k plošnému screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR se jeví být nákladově efektivní napříč několika scénáři ve srovnání plošným screeninem pouze TSH. Tento závěr má však nízkou spolehlivost, jelikož podkladová evidence má nízkou úroveň a model spojen s vysokou parametrickou nejistotou (EVPI je vysoká). Dopad do rozpočtu přidružení plošného screeningu anti-TPO je významný, zhruba čtyřnásobně vyšší oproti implementaci plošného screeningu TSH. Doporučujeme zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství. Doporučujeme nezavedení plošného screeningu anti-TPO, ale další výzkum účinnosti tohoto screeningu.

7. Použitá literatura

1. Toloza FJK, Derakhshan A, Männistö T, Bliddal S, Popova PV, Carty DM, et al. Association between maternal thyroid function and risk of gestational hypertension and pre-eclampsia: a systematic review and individual-participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Apr 1;10(4):243–52.
2. Kent NL, Young SL, Akison LK, Cuffe JSM. Is the link between elevated TSH and gestational diabetes mellitus dependant on diagnostic criteria and thyroid antibody status: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine.* 2021 Oct;74(1):38–49.
3. Maraka S, Ospina NMS, O’Keeffe DT, Espinosa De Ycaza AE, Gionfriddo MR, Erwin PJ, et al. Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2016 Apr 1;26(4):580–90.
4. Ding Z, Liu Y, Maraka S, Abdelouahab N, Huang HF, Fraser WD, et al. Pregnancy and Neonatal Outcomes With Levothyroxine Treatment in Women With Subclinical Hypothyroidism Based on New Diagnostic Criteria: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol.* 2021 Dec 10;12:797423.
5. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth. *JAMA.* 2019 Aug 20;322(7):632–41.
6. Geng X, Chen Y, Wang W, Ma J, Wu W, Li N, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and pregnancy outcomes of levothyroxine sodium tablet administration in pregnant women complicated with hypothyroidism. *Ann Palliat Med.* 2022 Apr;11(4):1441–52.
7. Bein M, Yu OHY, Grandi SM, Frati FYE, Kandil I, Filion KB. Levothyroxine and the risk of adverse pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2021 Dec;21(1):34.
8. Thompson W, Russell G, Baragwanath G, Matthews J, Vaidya B, Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: A systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Apr;88(4):575–84.
9. Tuzil J, Barbora PF, Torquil W, Jan J, Marcela K, Eva N, et al. The impact of subclinical hypothyroidism on the quality of life during pregnancy: Mapping EQ5D 5L and ThyPRO-39. *Value Health [Internet].* 2023 Mar 4 [cited 2023 Mar 7];0(0). Available from: [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(23\)00064-5/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(23)00064-5/fulltext)
10. Nazarpour S, Ramezani Tehrani F, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Azizi F. Levothyroxine treatment and pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Oct;300(4):805–19.
11. Rao M, Zeng Z, Zhou F, Wang H, Liu J, Wang R, et al. Effect of levothyroxine supplementation on pregnancy loss and preterm birth in women with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2019 May 1;25(3):344–61.

12. Yamamoto JM, Benham JL, Nerenberg KA, Donovan LE. Impact of levothyroxine therapy on obstetric, neonatal and childhood outcomes in women with subclinical hypothyroidism diagnosed in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2018 Sep;8(9):e022837.
13. Jiao XF, Zhang M, Chen J, Wei Q, Zeng L, Liu D, et al. The impact of levothyroxine therapy on the pregnancy, neonatal and childhood outcomes of subclinical hypothyroidism during pregnancy: An updated systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis. *Front Endocrinol*. 2022 Aug 5;13:964084.
14. Časný záchyt tyreopatií v těhotenství - Projekty - ÚZIS ČR; Registrační číslo projektu: CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0009643 [Internet]. [cited 2023 Feb 26]. Available from: <https://www.uzis.cz/index.php?pg=o-nas--projekty&prid=19>
15. Donnay Candil S, Balsa Barro JA, Álvarez Hernández J, Crespo Palomo C, Pérez-Alcántara F, Polanco Sánchez C. Cost-effectiveness analysis of universal screening for thyroid disease in pregnant women in Spain. *Endocrinol Nutr Engl Ed*. 2015 Aug;62(7):322–30.
16. 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 May;97(5):1536–46.
17. Di Girolamo R, Liberati M, Silvi C, D'Antonio F. Levothyroxine Supplementation in Euthyroid Pregnant Women With Positive Autoantibodies: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2022 Feb 17;13:759064.
18. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD. Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):587-600.e1.
19. Lau L, Benham JL, Lemieux P, Yamamoto J, Donovan LE. Impact of levothyroxine in women with positive thyroid antibodies on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2021 Feb;11(2):e043751.

Seznam publikací doktoranda

Impaktované publikace *in extenso*, které jsou podkladem disertace:

The Impact of Subclinical Hypothyroidism on the Quality of Life During Pregnancy: Mapping 5-Level Version of EQ-5D and ThyPRO-39; Value in Health;

DOI:<https://doi.org/10.1016/j.jval.2023.02.015>

Jan Tuzil, MSc; Barbora Filkova Pilnackova, MSc; Torquil Watt, MD, PhD; Jan Jiskra, MD, PhD; Marcela Koudelkova, MD; Eva Novotna, MD; Klara Tuzilova, MD; Tomas Dolezal, MD, PhD; Jana Bartakova, PhD

IF= 5.156

Health-related quality of life in women with autoimmune thyroid disease during pregnancy and postpartum: systematic review including 321,850 pregnancies; Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research;

DOI: [10.1080/14737167.2021.1941882](https://doi.org/10.1080/14737167.2021.1941882)

Jan Tuzil; Jana Bartakova; Torquil Watt; Tomas Dolezal

IF= 2.596

Impaktované publikace *in extenso* bez vztahu k tématu disertace

Short-term risk of periprocedural stroke relative to radial vs. femoral access: systematic review, meta-analysis, study sequential analysis and meta-regression of 2,188,047 real-world cardiac catheterizations; DOI: [10.1080/14779072.2023.2187378](https://doi.org/10.1080/14779072.2023.2187378)

IF= 2.24

Patient-reported symptoms are a more reliable predictor of the societal burden compared to established physician-reported activity indices in inflammatory bowel disease: a cross-sectional study; DOI: [10.1080/17474124.2023.2161047](https://doi.org/10.1080/17474124.2023.2161047)

IF= 4.095

Indirect treatment comparison and cost-minimization analysis of riociguat versus selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension; DOI: [10.1080/14737167.2022.2126833](https://doi.org/10.1080/14737167.2022.2126833)

IF= 2.596

Health and economic impact of subcutaneous allergen immunotherapy in patients with pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis: real-world evidence from the Czech Republic; DOI: 10.2217/imt-2022-0143

IF= 4.040

Relationship between Patient Preferences, Attitudes to Treatment, Adherence, and Quality of Life in New Users of Teriflunomide; DOI: 10.3390/ph15101248

IF= 5.215

Time in remission as an alternative outcome measure for rheumatoid arthritis: a 10-year prospective study of 2618 new users of anti-TNF; DOI: 10.1093/rheumatology/keab737

IF= 7.046

Accession Site Does Not Influence the Risk of Stroke after Diagnostic Coronary Angiography or Intervention: Results from a Large Prospective Registry; DOI: 10.1159/000519539

IF= 2.8

Short-term response in new users of anti-TNF predicts long-term productivity and non-disability: analysis of Czech ATTRA ankylosing spondylitis biologic registry; DOI: 10.1080/14712598.2020.1694900

IF= 5.589

Propensity Score Weighting Using Overlap Weights: A New Method Applied to Regorafenib Clinical Data and a Cost-Effectiveness Analysis; DOI: 10.1016/j.jval.2019.06.010

IF= 5.156

Mapping Quality of Life (EQ-5D) from DAPsA, Clinical DAPsA and HAQ in Psoriatic Arthritis; DOI: 10.1007/s40271-017-0285-1

IF= 3.535