

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Biomedicínská informatika (P0988D350007)

Studijní obor: Biomedicínská informatika (YBIOM20, 0988VD350007)



UNIVERZITA KARLOVA
I. lékařská fakulta

Jan Tužil

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

Cost-effectiveness model of universal screening for thyroid disorders in pregnancy for the Czech Republic

Disertační práce

Vedoucí závěrečné práce/Školitel: Ing. Jana Bartáková, Ph.D.

Spoluautoři: MUDr. Jan Jiskra, Ph.D., odborný konzultant pro endokrinologii

MUDr. Klára Tužilová, odborný konzultant pro gynekologii

Praha 11. 7. 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval 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, 11. 7. 2023

Jan Tužil

Identifikační záznam:

TUŽIL, Jan. *Model nákladové efektivity plošného screeningu poruchy funkce štítné žlázy v těhotenství pro Českou republiku. [Cost-effectiveness model of universal screening for thyroid disorders in pregnancy for the Czech Republic]*. Praha, 2023. Počet stran 71, počet příloh 1. Disertace. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Biomedicínská informatika. Vedoucí závěrečné práce/Školitel Ing. Jana Bartáková, PhD.

Abstrakt:

Úvod: Subklinická hypotyreóza postihuje zhruba 5 % těhotných žen v České republice a 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 (PPT).

Cíle: Cílem je modelovat nákladovou efektivitu, dopad do rozpočtu a dopad na běžnou praxi při zavedení plošného screeningu TSH (oproti současnému stavu – cílený screening) 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 1'200'000 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. řádů 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 (427'513 Kč za jeden rok života matky v 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 8'788'628 až 18'990'544 Kč a zatížilo by ordinace endokrinologů 1'875 až 2'723 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 screeningem pouze TSH (355'288 Kč za rok života matky v plném zdraví). Podkladová evidence pro účinnost tohoto opatření je však na nízké úrovni a implementace by byla spojena s významným dopadem do rozpočtu (29'317'140 až 53'464'736 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.

Obsah

Obsah.....	5
Seznam obrázků.....	7
Seznam zkratk.....	8
Seznam tabulek.....	9
Struktura zprávy.....	1
1. Literární úvod a přehled dané problematiky.....	2
1.1. Světové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu tyreopatií v těhotenství.....	2
1.2. České doporučené postupy a schéma managementu diagnostiky a léčby v České republice	6
1.3. Základní údaje o onemocnění.....	8
1.3.1. Prevalence subklinické hypotyreózy v těhotenství.....	8
1.3.2. Rizika spojená se subklinickou hypotyreózou v těhotenství.....	10
1.3.3. Souhrn ke klinické evidenci o účinnosti léčby subklinické hypotyreózy.....	11
1.4. Nenaplněná medicínská potřeba.....	15
1.5. Relevantní komparátory.....	16
1.6. Definice cílové populace.....	16
1.7. Úvod do analýzy nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu.....	16
2. Vymezení cílů práce a stanovení hypotéz.....	18
2.1. Model pro plošný screening.....	18
2.1.1. Nákladová efektivita.....	18
2.1.2. Dopad do rozpočtu.....	18
2.1.3. Čerpání péče a dopad na běžnou praxi.....	19
3. Popis použitých metod.....	20
3.1. Model pro plošný screening TSH.....	20
3.1.1. Základní scénář.....	20
3.1.2. Alternativní scénáře.....	20
3.1.3. Typ farmakoekonomické analýzy.....	21
3.1.4. Struktura modelu pro plošný screening TSH.....	22
3.1.5. Předpoklady modelu pro plošný screening TSH.....	25
3.1.6. Data a zdroje použité pro tvorbu modelu pro plošný screening TSH.....	26
3.1.7. Deterministická analýza citlivosti.....	29
3.1.8. Probabilistická analýza citlivosti.....	29
3.1.9. Očekávaná hodnota dokonalé informace.....	30
3.2. Model pro plošný screening anti-TPO.....	31

3.2.1.	Základní scénář.....	31
3.2.2.	Typ farmakoekonomické analýzy.....	31
3.2.3.	Struktura modelu pro plošný screening anti-TPO	32
3.2.4.	Předpoklady modelu pro plošný screening anti-TPO.....	34
3.2.5.	Data a zdroje pro tvorbu modelu pro plošný screening anti-TPO.....	34
3.2.6.	Probabilistická analýza citlivosti.....	36
3.2.7.	Očekávaná hodnota dokonalé informace	36
4.	Výsledky.....	37
4.1.	Model pro plošný screening TSH	37
4.1.1.	Základní scénář: deterministická nákladová efektivita	37
4.1.2.	Základní scénář: deterministický dopad do rozpočtu	37
4.1.3.	Základní scénář: deterministická analýza citlivosti nákladové efektivity	40
4.1.4.	Základní scénář: deterministická analýza citlivosti dopadu do rozpočtu	42
4.1.5.	Základní scénář: pravděpodobnostní analýza citlivosti nákladové efektivity	44
4.1.6.	Alternativní scénáře.....	47
4.2.	Model pro plošný screening anti-TPO	53
5.	Diskuse	55
5.1.	Interní validita	55
5.2.	Externí validita	56
5.3.	Limitace.....	59
6.	Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz práce	61
6.1.	Nákladová efektivita plošného screeningu TSH.....	61
6.2.	Dopad do rozpočtu po zavedení plošného screeningu TSH.....	61
6.3.	Čerpání péče a dopad na běžnou praxi po zavedení plošného screeningu TSH	61
6.4.	Nákladová efektivita plošného screeningu anti-TPO.....	61
6.5.	Dopad do rozpočtu po zavedení plošného screeningu anti-TPO.....	61
6.6.	Čerpání péče a dopad na běžnou praxi po zavedení plošného screeningu anti-TPO	62
7.	Doporučení pro běžnou praxi a implementaci screeningových programů	62
8.	Souhrn pro odbornou veřejnost	63
9.	Souhrn pro laickou veřejnost	63
9.1.	Souhrn v českém jazyce (laický)	63
9.2.	English patient summary (Laický souhrn v anglickém jazyce).....	64
9.3.	Résumé en français (laïc) (Laický souhrn ve francouzském jazyce).....	65
10.	Seznam použité literatury.....	66

Seznam obrázků

Obrázek 1 Schéma Českého doporučeného postupu pro screening a záchyt patologie v tyreoidálních testech u těhotných žen.....	7
Obrázek 2. Forest plot publikovaných odhadů prevalence subklinické hypotyreózy v těhotenství (všechny studie nezávisle na výši referenčních mezí).....	9
Obrázek 3. Forest plot publikovaných odhadů prevalence subklinické hypotyreózy v těhotenství (studie, které diagnostikovaly onemocnění dle doporučení American Thyroid Association z roku 2011 (20)).....	10
Obrázek 4 Strukturní model popisující vliv subklinické hypotyreózy na obecnou kvalitu života v těhotenství.....	11
Obrázek 5 Hodnocení rizika zkreslení (bias) ve studiích zařazených do meta-analýzy Jiao et al. 2022.	14
Obrázek 6 Časový vývoj podílu těhotných, které podstoupily vyšetření štítné žlázy v ČR.	15
Obrázek 7 Struktura rozhodovacího stromu pro model nákladové efektivity plošného screeningu TSH.....	24
Obrázek 8 Struktura rozhodovacího stromu pro model nákladové efektivity plošného screeningu anti-TPO.....	33
Obrázek 9. Tornado diagram zobrazující výsledky jednocestné deterministické analýzy citlivosti nákladové efektivity.....	41
Obrázek 10. Tornádo diagram zobrazující výsledky jednocestné deterministické analýzy citlivosti dopadu do rozpočtu.....	43
Obrázek 11 Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu.....	45
Obrázek 12. „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové efektivity a očekávaná hodnota dokonalé informace vzhledem k volbě WTP.....	46
Obrázek 13. Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu (Alternativní scénář 1).....	48
Obrázek 14. „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové efektivity a očekávaná hodnota dokonalé informace vzhledem k volbě WTP (Alternativní scénář 1).....	49
Obrázek 15. Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu (Alternativní scénář 2).....	51
Obrázek 16. „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové efektivity a očekávaná hodnota dokonalé informace (EVPI) vzhledem k WTP (Alternativní scénář 2).....	52
Obrázek 17. Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu anti-TPO.....	54
Obrázek 18. Struktura a výsledky modelu nákladové efektivity plošného screeningu funkce štítné žlázy v těhotenství ve Španělsku publikovaného v roce 2015.....	57
Obrázek 19. Struktura a výsledky modelu nákladové efektivity plošného screeningu funkce štítné žlázy v těhotenství v USA publikovaného v roce 2012.....	58

Seznam zkratek

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists; Americká odborná gynekologickoporodnická společnost
Anti-Tg	Antithyroglobulin antibody; autoprotilátky proti tyreoglobulinu
Anti-TPO	Thyroid peroxidase antibodies; autoprotilátky proti tyreoperoxidáze
ART	Assisted reproductive technology; technologie asistované reprodukce
ATA	American Thyroid Association; Americká odborná společnost zaměřená na onemocnění štítné žlázy
BKI	Bayesovský kredibilní interval
BMI	Body mass index; ukazatel tělesné hmotnosti
CI	Confidence Interval; konfidenční interval
ČLS JEP	Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně
ČR	Česká republika
DRG	Diagnosis-related group; klasifikační systém DRG
EQ5D	EuroQol 5 – Dimensions; dotazník obecné kvality života související se zdravím EuroQol
ES	Endocrine Society; Odborná endokrinologická společnost (globální)
ETA	European Thyroid Association; Evropská endokrinologická společnost
EVPI	Expected value of perfect information; očekávaná hodnota dokonalé informace
FH	Family history; rodinná historie
FT4	Free Thyroxine; volný thyroxin
GD	Graves disease; Gravesova choroba
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; systém hodnocení kvality důkazů a formulování doporučení v medicíně
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio; poměr inkrementu nákladů a inkrementu QALY
INMB	Inkrement NMB
IQ	inteligenční kvocient
LT4	levotyroxin
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
NA	Not applicable; neaplikovatelné
NB	Net benefit; čistý přínos
NHB	Net health benefit; čistý zdravotní přínos
NMB	Net monetary benefit; čistý dopad do rozpočtu
NRHZS	Národní registr hrazených zdravotních služeb
NRROD	Národní registr rodiček
NS	Non Significant; statisticky nevýznamný
ObGyn	Obstetrics and gynaecology; oddělení porodnictví a gynekologie
PPT	Postpartum thyroiditis; poporodní thyroiditis
PSA	Probabilistic sensitivity analysis; pravděpodobnostní analýza citlivosti
QoL	Quality of life; kvalita života
QALY	Quality-adjusted life year, rok života v plném zdraví
RANZCOG	Royal Australian & New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists; Australská a Zealandská odborná gynekologickoporodnická společnost
RCT	Randomized controlled trial; randomizovaná kontrolovaná studie
SCAU	Seznam cen a úhrad léčivých přípravků a potraviny pro zvláštní lékařské účely
SubHyper	Subklinická hypertyreóza
SubHypo	Subklinická hypotyreóza
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
SZV	Seznam zdravotních výkonů
T4	Thyroxine
ThyPRO-39	Thyroid-specific patient reported outcome – 39item; dotazník kvality života specifický pro štítnou žlázu
TSH	thyreotropin
TSH-R-Ab	TSH receptor antibodies; protilátky proti tyreoidálnímu receptoru
TT3	trijodthyronin
VOI	Value of information; analýza hodnoty informací
WTP	Willingness to pay; hranice ochoty platit

Seznam tabulek

Tabulka 1 Přehled doporučených postupů světových odborných společností pro diagnostiku a léčbu hypotyreoidismu v těhotenství.....	3
Tabulka 2 Přehled doporučených postupů světových odborných společností pro diagnostiku a léčbu poporodní thyroiditis.....	5
Tabulka 3 Seznam rizikových faktorů pro rozvoj tyreopatie v těhotenství.....	6
Tabulka 4 Přehled systematických přehledů literatury účinnosti léčby subklinické hypotyreózy v těhotenství a odhady relativní účinnosti hormonální substituce.....	12
Tabulka 5 Stručný popis typu a parametrizace modelu pro plošný screening TSH.....	21
Tabulka 6 Přehled odhadů účinnosti a přechodových pravděpodobností, rozptyl, distribuční funkce a zdroje.....	27
Tabulka 7 Přehled nákladů na jednotlivé zdravotní události, rozptyl, distribuční funkce a zdroje.....	28
Tabulka 8 Přehled utilit v jednotlivých zdravotních stavech, rozptyl, distribuční funkce a zdroje.....	29
Tabulka 9 Stručný popis typu a parametrizace modelu pro plošný screening anti-TPO	32
Tabulka 10 Přehled odhadů účinnosti a přechodových pravděpodobností, rozptyl, distribuční funkce a zdroje.....	34
Tabulka 11 Přehled nákladů na jednotlivé zdravotní události, rozptyl, distribuční funkce a zdroje	35
Tabulka 12 Přehled utilit v jednotlivých zdravotních stavech, rozptyl, distribuční funkce a zdroje	35
Tabulka 13 Výstupy modelu pro současný stav screeningu v ČR.....	38
Tabulka 14 Výstupy modelu pro plošný screening TSH v ČR.....	38
Tabulka 15 Relativní inkrementy pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR.....	38
Tabulka 16 Nákladová efektivita pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR.....	39
Tabulka 17 Relativní účinnost a inkrementy pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 1	47
Tabulka 18 Nákladová efektivita pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 1	47
Tabulka 19 Relativní účinnost a inkrementy pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 2	50
Tabulka 20 Nákladová efektivita pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 2	50
Tabulka 21 Výstupy modelu pro plošný screening TSH bez anti-TPO v ČR.....	53
Tabulka 22 Výstupy modelu pro plošný screening TSH s anti-TPO v ČR.....	53
Tabulka 23 Relativní inkrementy pro plošný screening TSH s anti-TPO vs. plošný screening TSH bez anti-TPO v ČR	54
Tabulka 24 Nákladová efektivita plošného screeningu TSH s anti-TPO vs. plošný screening TSH bez anti-TPO v ČR	54

Struktura zprávy

Tato zpráva byla vypracována v souladu s doporučeními Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) (1,2), Doporučenými postupy České společnosti pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) (3) a mezinárodních standardů Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) (4).

1. Literární úvod a přehled dané problematiky

1.1. Světové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu tyreopatií v těhotenství

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. Univerzální/plošný screening poruch funkce štítné žlázy v těhotenství není většinou odborných společností doporučen (shrnuje Tabulka 1). Uvedené odborné společnosti doporučují screening TSH pouze u těhotných žen se známými rizikovými faktory (tj. rizikové faktory pro vznik onemocnění štítné žlázy), jako je například věk nad 30 let, BMI (Body mass index; ukazatel tělesné hmotnosti) vyšší než 40 kg/m², bydliště v oblasti s nedostatkem jódu, pozitivní osobní nebo rodinná anamnéza onemocnění štítné žlázy, předchozí ozáření krku nebo hlavy, klinické podezření na onemocnění štítné žlázy, diabetes 1. typu nebo jiné autoimunitní onemocnění, předchozí potrat nebo předčasný porod, neplodnost či pozitivní protilátky proti tyreoperoxidáze (anti-TPO) (Přehled doporučených postupů shrnut Tsakiridis et al. 2022 (5)). Doporučený postup American Thyroid Association z roku 2017 (ATA) (6) rovněž doporučuje vyšetření štítné žlázy u žen podstupujících některou z metod asistované reprodukce, u žen s předchozí operací štítné žlázy, předchozím užíváním amiodaronu, lithia nebo po aplikaci jódové rentgen kontrastní látky, a u žen se dvěma nebo více předchozími těhotenstvími (5). Doporučené postupy Endocrine Society z roku 2012 (ES) (7), European Thyroid Association z roku 2014 (ETA) (8) a ATA podporují cílené testování pacientek se známými rizikovými faktory uvažujících o těhotenství. Plošný screening byl doposud zaveden ve Španělsku, Polsku a Slovensku (9). Ve screening cíleném jen na rizikové pacientky prokazatelně unikne 25 až 50 % případů (10,11).

Pokud jde o měření anti-TPO, rutinní screening je ve světových doporučeních jednoznačně nedoporučován (Tabulka 1) (5). Směrnice ETA doporučuje měřit anti-TPO při zvýšené koncentraci TSH v séru. Pokud jsou tyto protilátky negativní, měly by být měřeny protilátky proti tyreoglobulinu (anti-Tg), a mělo by být zváženo ultrazvukové vyšetření štítné žlázy. V pokynech ES a ATA se uvádí, že ačkoli anti-TPO screening není doporučen rutinně, zjistí-li se jejich zvýšená koncentrace, měli by lékaři provést reflexní test TSH (tj. na uchovaném krevním vzorku) (5).

Tabulka 1 Přehled doporučených postupů světových odborných společností pro diagnostiku a léčbu hypotyreoidismu v těhotenství.

Převzato z (5). OH „overt hypothyroidism“ tj. klinická/manifestní hypotyreóza se zvýšeným TSH a sníženým FT4, GD Gravesova choroba, SCH subklinická hypotyreóza, ATA American Thyroid Association, ES Endocrine Society, ETA European Thyroid Association, ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists, RANZCOG The Royal Australian & New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, TSH thyrotropin, fT4 thyroxin, tT3 trijodthyronin, anti-TPOAb autoprotilátky proti mikrosomálnímu antigenu, anti-TgAb autoprotilátky proti tyreoglobulinu, BMI „Body mass index“ ukazatel tělesné hmotnosti, FH „Family History“ tj. rodinná historie, ART „Assisted Reproductive Technology“ tj. technologie asistované reprodukce, LT4 levotyroxin, GD Gravesova choroba.

Summary of Recommendations on Diagnosis and Management of Hypothyroidism in Pregnancy

	ES	ETA	RANZCOG	ATA	ACOG
Country Issued	International August 2012	European June 2014	Australia and New Zealand July 2015	United States March 2017	United States June 2020
Title	Management of thyroid dysfunction during Pregnancy and Postpartum: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline	2014 European Thyroid Association Guidelines for the Management of Subclinical Hypothyroidism in Pregnancy and in Children	Testing for Hypothyroidism During Pregnancy With Serum TSH	2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum	Thyroid Disease in Pregnancy
Pages	23	19	10	75	14
References	141	163	14	621	77
Screening for thyroid function before pregnancy	Universal screening is not recommended. Only for high-risk patients	Universal screening is not recommended.	Not discussed	Universal screening is not recommended (only for those undergoing ART or those with known TPOAb+)	Not discussed
Screening for thyroid function during pregnancy	Conflicting opinions. By the 9th week or at first visit, universal or only for high-risk patients	Universal screening is not recommended, but many authors support this strategy.	Universal screening is not recommended. Only targeted testing is recommended.	Universal screening is not recommended. Only for high-risk patients	Universal screening is not recommended. Only targeted testing is recommended.
High-risk factors for thyroid dysfunction	Age >30 y, area with iodine deficiency, personal or FH of thyroid disease, goiter, anti-TPOAb+, clinical suspicion of thyroid disease, type 1 diabetes or other autoimmune disease, history of head or neck radiation, history of preterm delivery or miscarriage, infertility	Not discussed	Age >30 y, BMI \geq 40 kg/m ² , area with moderate to severe iodine deficiency, FH of thyroid disease, history of head or neck radiation, history of preterm delivery or miscarriage, infertility, anti-TPOAb+, type 1 diabetes	Age >30 y, BMI \geq 40 kg/m ² , area with moderate to severe iodine deficiency, clinical suspicion of thyroid disease, goiter, personal or FH of thyroid disease, thyroid Ab+, type 1 diabetes or other autoimmune disease, history of head or neck radiation or prior thyroid surgery, history of preterm delivery or miscarriage, infertility-ART, prior pregnancies \geq 2, use of amiodarone or lithium or iodinated radiologic contrast	Personal or FH of thyroid disease, type 1 diabetes, clinical suspicion of thyroid disease, significant goiter or distinct thyroid nodules
Screening method	Serum TSH	Serum TSH (and if abnormal fT4 and Ab)	Serum TSH	Serum TSH	Serum TSH (and if abnormal, fT4 and tT3)
Anti-TPO antibodies' screening	Not recommended. If elevated, screen for serum TSH abnormalities	Recommended for women with elevated TSH (if negative, measure anti-TgAb)	Not recommended.	Recommended when testing for thyroid autoimmunity. If elevated, screen for serum TSH abnormalities	Not recommended as a routine

	ES	ETA	RANZCOG	ATA	ACOG
Trimester-specific reference ranges for TSH	Individualized by each laboratory or: 1st tr TSH: 0.1–2.5 2nd tr TSH: 0.2–3.0 3rd tr TSH: 0.3–3.0 mIU/L	Individualized based on local variations or: 1st tr TSH: 0.1–2.5 2nd tr TSH: 0.2–3.0 3rd tr TSH: 0.3–3.5 mIU/L	Individualized by each laboratory or: 1st tr TSH: 0.1–2.5 2nd tr TSH: 0.2–3.0 3rd tr TSH: 0.3–3.0 mIU/L	Individualized based on population's variations or 1st tr TSH: lower limit reduced by 0.4 and upper limit reduced by 0.5 mIU/L (corresponding to 4 mIU/L)	1st tr: TSH reduced by 0.4 and 0.5 mIU/L from the lower and upper reference ranges respectively (corresponding to 4 mIU/L)
Criteria for the diagnosis of OH	TSH above the reference range with decreased free T4 levels	TSH above the reference range with decreased free T4 levels	TSH above the reference range with decreased free T4 levels	TSH above the pregnancy-specific reference range	TSH above the reference range with decreased free T4 levels
Definition of SCH	Serum TSH above the upper limit of the trimester-specific reference range with a normal free T4	Serum TSH above the upper limit of the trimester-specific reference range with a normal free T4 or total T4	Serum TSH above the upper limit of the trimester-specific reference range with a normal free T4	Elevated serum TSH with normal thyroid hormone levels	Serum TSH above the upper limit of the trimester-specific reference range with a normal free T4
Management of OH before pregnancy	Prepregnancy TSH assessment. Start LT4 or increase (30%) dosage to reach a TSH level <2.5 mIU/L	Start LT4 or increase (25%–50%) dosage to reach a TSH level <2.5 mIU/L	May require a 30%–50% increase in LT4 dosage in early pregnancy	Prepregnancy TSH assessment. Increase LT4 dosage by 20%–30% to reach a TSH level <2.5 mIU/L	May require a 25% increase in LT4 dosage in early pregnancy
Management of euthyroid women with thyroid autoantibody positivity	Not discussed	Not discussed	Not discussed	Consider LT4 treatment in case of prior pregnancy loss. Not recommended for the prevention of preterm delivery or those attempting natural conception	LT4 treatment is not recommended
Management of SCH before pregnancy	Not discussed	Not discussed	Not discussed	Consider treatment with LT4 in women with SCH, Ab negative, attempting natural conception	Not discussed
Management of OH during pregnancy	Medical treatment with LT4 (the dosage depends on the serum TSH levels)	Medical treatment with LT4 (2.33 µg/kg per day)	Medical treatment with LT4	Medical treatment with LT4	Medical treatment with LT4 (1–2 µg/kg per day or 100 µg/d)
Management of SCH during pregnancy	Medical treatment with LT4	Medical treatment with LT4 (1.20 µg/kg per day for TSH ≤4.2 mIU/L and 1.42 µg/kg per day for TSH >4.2–10 mIU/L). Offer LT4 if TSH >10 mIU/L irrespective of free T4 levels	Treatment is not recommended because of insufficient data. Offer LT4 if TSH >10 mIU/L irrespective of free T4 levels	Treatment with LT4 when anti-TPOAb+ and TSH above the upper limit of the reference range or anti-TPOAb– and TSH ≥10 mIU/L. Consider treatment if anti-TPOAb+ and TSH between 2.5 mIU/L and the upper limit of the reference range or anti-TPOAb– and TSH above that limit and below 10 mIU/L	Treatment is not recommended because of insufficient data
Treatment target	TSH <2.5 mIU/L or within trimester-specific pregnancy range	TSH <2.5 mIU/L or within trimester-specific pregnancy range	TSH within trimester-specific pregnancy range	TSH <2.5 mIU/L or in the lower half of trimester-specific pregnancy range	TSH between 2.5 mIU/L and the lower limit of the reference range
Thyroid function surveillance during pregnancy	TFTs within 30–40 d and then every 4–6 wk (close monitoring every 4–6 wk for TSH elevation for euthyroid with anti-TPOAb+)	TSH evaluation every 4–6 wk in the 1st trimester and once during the 2nd and 3rd trimesters	TSH evaluation at least once per trimester	TSH evaluation at first visit, every 4 wk until midpregnancy and once near 30 wk for OH, SCH and those at high risk (euthyroid, but anti-TPOAb+ or anti-TgAb+, posthemithyroidectomy or treated with radioactive iodine)	TSH evaluation every 4–6 wk
Additional fetal and maternal surveillance	Not discussed	Not discussed	Not discussed	If adequately treated, no other maternal or fetal testing is required.	Not discussed
Iodine supplementation	150 µg/d before and 250 µg/d during pregnancy and breastfeeding (max 500 µg/d). Vitamins	250 µg/d during pregnancy and breastfeeding (max 500 µg/d) Vitamins	150 µg/d before pregnancy, during pregnancy and breastfeeding. Vitamins	150 µg/d before and 250 µg/d during pregnancy and breastfeeding (max 500 µg/d). Vitamins containing 150 µg of potassium iodide	220 µg/d during pregnancy and 290 µg/d during breastfeeding
Postpartum management	LT4 reduced to prepregnancy dose. TSH screening at 6–12 wk and at 3–6 mo postpartum if anti-TPOAb+, GD, type 1 diabetes, chronic viral hepatitis, or prior history of PPT	LT4 reduced to prepregnancy dose. For SCH: stop treatment if low TSH and negative Ab and reevaluate thyroid function in 6 wk, 6 mo, and 1 y postpartum	Not discussed	LT4 reduced to prepregnancy dose (discontinue if initiated during pregnancy). TSH evaluation in 6 wk postpartum	Not discussed
Breastfeeding	Not discussed	Not discussed	Not discussed	OH and SCH should be treated in lactating women	Not discussed

Směrnice 2017 (ATA) (6), 2012 (ES) (7) a 2014 (ETA) (8) doporučují zahájit hormonální substituci levotyroxinem (LT4) v případě subklinické hypotyreózy v těhotenství. Doporučení American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG, 2020) (12) a The Royal Australian & New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (RANZCOG, 2021) (13) naopak léčbu nedoporučují z důvodu „nedostatečnosti“ dat o její účinnosti (Tabulka 1).

Podstatnou skutečností je, že výsledky a závěry publikované systematickými přehledy (14) rozporují starší evidenci použitou ke tvorbě těchto doporučených postupů. Konkrétně lze tyto rozdíly shrnout ve dvou bodech:

- Hormonální substituce subklinické hypotyreózy významně snižuje rizika z ní vyplývající
- Hormonální substituce subklinické hypotyreózy je efektivní nezávisle na přítomnosti anti-TPO

Tabulka 2 Přehled doporučených postupů světových odborných společností pro diagnostiku a léčbu poporodní thyroiditis.

Převzato z (5). OH „overt hypothyroidism“ tj. klinická hypotyreóza, GD Gravesova choroba, ATA American Thyroid Association, ES Endocrine Society, ETA European Thyroid Association, ACOG American College of Obstetricians and Gynecologists, RANZCOG The Royal Australian & New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists, LT4 levotyroxin, TSH-R-Ab protilátky proti tyreoidálnímu receptoru, TSH thyrotropin, PPT poporodní thyroiditis.

Summary of Recommendations on Diagnosis and Management of Postpartum Thyroiditis

	ES	ETA	RANZCOG	ATA	ACOG
Diagnosis/ definition of PPT	Thyrotoxicosis or hypothyroidism within 12 mo postpartum in women without thyroid disease before pregnancy. Physical examination and TSH-R-Ab for the differential diagnosis from GD	Not discussed	Not discussed	Thyroid dysfunction within 12 mo postpartum in women without thyroid disease before pregnancy. Physical examination and TSH-R-Ab for the differential diagnosis from GD	Thyroid dysfunction (abnormal TSH and fT4) within 12 mo postpartum
Management of PPT	Thyrotoxic phase: β -blockers may help. No treatment if TSH 4–10 mIU/L, asymptomatic and no plans for pregnancy. Re-monitor in 4–8 wk. If still elevated or the woman is symptomatic or attempts new pregnancy, start LT4. Annual TSH evaluation to identify permanent OH	Not discussed	Not discussed	Thyrotoxic phase: thioamides are not recommended. β -Blockers may help. TSH measurement in 4–8 wk after thyrotoxic phase. Start LT4 to hypothyroid women who are symptomatic, attempt new pregnancy or breastfeed. Attempt discontinuation of LT4 after 12 mo. Annual TSH evaluation to identify permanent OH	Thyrotoxic phase: thioamides not recommended. β -Blockers may help. Periodic thyroid testing to evaluate permanent OH
Postpartum depression	TSH screening to rule out PPT diagnosis	Not discussed	Not discussed	TSH screening to rule out PPT diagnosis	TSH screening to rule out PPT diagnosis

Kromě tyreopatie v těhotenství, odborné společnosti ATA (6), ES (7) a ACOG (12) rovněž vydávají stanovisko k diagnostice a léčbě poporodní thyroiditis (PPT) (Tabulka 2). Ta je definována jako dysfunkce štítné žlázy vyskytující se v prvním roce po porodu u žen, které byly eutyroidní před těhotenstvím; její prevalenci odhadují přibližně na 5 %. Diferenciálně diagnosticky lze PPT odlišit od Gravesovy choroby (GD) na základě fyzikálního vyšetření a nepřítomnosti protilátek proti receptoru pro TSH (TSH-R-Ab). PPT mívá často dvoufázový průběh, tranzientní hypertyreóza/tyreotoxikóza přichází v průměru 12 až 14 týdnů po porodu a postupně přechází do tranzientní hypotyreózy v období mezi 18 a 20 týdnem. Reverzní dvoufázový průběh a jednofázový průběh však nejsou výjimkou, proto je toto onemocnění obtížněji diagnostikovatelné a může být chybně popsáno jako GD nebo poporodní deprese. Existuje shoda mezi ES, ATA a ACOG doporučeními, že během tyreotoxické fáze PPT je léčba tyreostatiky neúčinná, ale beta blokátory umožňují zmírnit příznaky. Směrnice ATA navrhuje měření TSH v séru 4 až 8 týdnů po skončení odeznění tyreotoxické fáze a dále za 3 a 6 měsíců za účelem screeningu hypotyreózní fáze. Diagnostika a léčba hypotyreózní fáze je důležitá, protože PPT může přispět rozvoji poporodní deprese (15). Směrnice ES a ATA doporučují léčbu LT4 u symptomatických hypotyreózních žen a těch, které se pokoušejí otěhotnět nebo kojí. Pro hodnoty TSH mezi 4 až 10 mIU/l doporučuje ES zopakovat měření TSH za dalších 4 až 8 týdnů, než se rozhodne o další léčbě. ATA navíc zmiňuje, že pokus o ukončení hormonální substituce by měl být proveden do 12 měsíců po porodu.

1.2.České doporučené postupy a schéma managementu diagnostiky a léčby v České republice

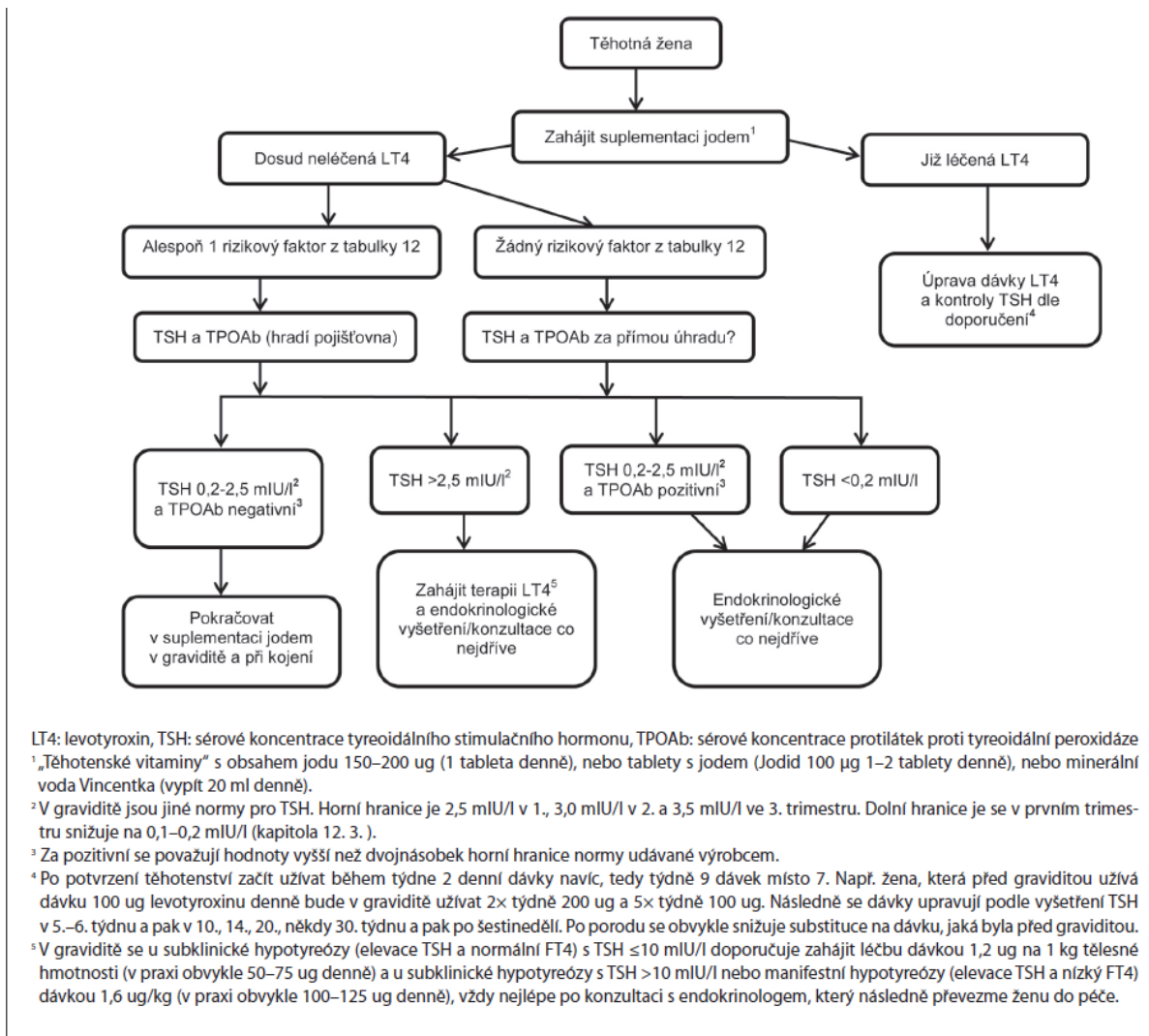
České Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře z roku 2015 (16) uvádějí, že „až 14 % těhotných žen neví o tom, že má pozitivní tyreoidální protilátky a tudíž zvýšené riziko rozvoje hypotyreózy v graviditě, až 4 % těhotných žen neví o své subklinické hypotyreóze, zároveň se však stále nedaří prosadit univerzální screening tyreopatií v počátcích gravidity“. Česká endokrinologická společnost ČLS JEP (Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně) doporučuje, aby screening, který by měl být prováděn v rámci prekoncepční přípravy nebo v časně fázi gravidity, zahrnul vyšetření TSH a anti-TPO. Dále uvádí, že spojení odběru krve v 9.–11. týdnu gravidity s prvotrimestrálním screeningem je výhodné, a mělo by být doporučeno vyšetřujícím gynekologem. Prvotrimestrální screening funkce štítné žlázy však není v České republice (ČR) všeobecně uplatňován. Pokud se screeningové vyšetření TSH a anti-TPO neprovádí univerzálně, je nutné vyšetřit tyto parametry alespoň u rizikových žen (Tabulka 3). Nedodržení tohoto postupu je dle Doporučených postupů (16) nutno považovat za *non lege artis*. Nicméně spolupráce s gynekology je regionálně odlišná a screening založený na přítomnosti rizikových faktorů není systematický.

Tabulka 3 Seznam rizikových faktorů pro rozvoj tyreopatie v těhotenství

Převzato z Českých doporučených postupů (16). BMI „Body mass index“ ukazatel tělesné hmotnosti, TPOAb autoprotilátky proti mikrosomálnímu antigenu.

Ženy se zvýšeným rizikem rozvoje klinicky významné tyreopatie v těhotenství

- Věk nad 30 let
- Autoimunitní tyreopatie či hypotyreóza v rodinné anamnéze
- Struma
- Pozitivní tyreoidální protilátky, především TPOAb
- Příznaky tyreoidální hypofunkce
- Diabetes mellitus 1. typu nebo jiné autoimunitní onemocnění
- Infertilita
- Potrat nebo předčasný porod v anamnéze
- Ozáření hlavy a/nebo krku v anamnéze
- Žena žije v oblasti s jodovým deficitem
- Ženy s BMI ≥ 40 kg/m²



Obrázek 1 Schéma Českého doporučeného postupu pro screening a záchyt patologie v tyreoidálních testech u těhotných žen.

Převzato z Českých doporučených postupů (16).

Dle Českých doporučení, pokud je v těhotenství nově diagnostikovaná hypotyreóza, je nutno okamžitě zahájit substituci LT4 a odeslat pacientku k endokrinologovi, který gravidní ženu obvykle přebírá do péče po dobu celé gravidity (Obrázek 1) (16,17). V praxi se však většina gynekologů zdráhá tento krok učinit a pacientku odkáže na odborné pracoviště endokrinologie nebo čekají na telefonickou konzultaci s endokrinologem před vlastním zahájením substituce, čímž v některých případech mohou vzniknout nežádoucí prodlevy v léčbě. Jde-li o plně rozvinutou hypotyreózu (elevace TSH a pokles FT4), zahajuje se substituce v plné dávce (cca 1,6 ug LT4 na 1 kg tělesné hmotnosti, v praxi zpravidla 100–125 ug denně, při vysokém BMI i vyšší). U subklinické hypotyreózy (elevace TSH a normální FT4) s TSH ≤10 mIU/l se doporučuje zahájit léčbu dávkou 1,2 ug na 1 kg tělesné hmotnosti (v praxi obvykle 50–75 ug denně) a u subklinické hypotyreózy s TSH >10 mIU/l dávkou 1,6 ug/kg (v praxi obvykle 100–125 ug denně), vždy nejlépe po konzultaci s endokrinologem, který následně převezme ženu do péče (16).

Na léčbu eufunkčních žen s pozitivními TPOAb (TSH do 2,5 mIU/l) není jednotný názor (16,17). Pokud je žena v těhotenství pečlivě sledována, není podle ČLS JEP léčba LT4 ve všech případech

nezbytná, není ale chybou léčbu malými dávkami LT4 (50–75 ug denně) zahájit. Léčbu se doporučuje zvážit u žen s infertilitou, potraty a jinými těhotenskými komplikacemi v anamnéze a u žen s aktivním zánětlivým obrazem nebo strumou při ultrazvukovém vyšetření. Rozhodnutí o léčbě by měl učinit endokrinolog (16).

U žen s nově zachycenou hypotyreózou, žen již dříve léčených pro hypotyreózu a eutyroidních žen s pozitivními anti-TPO se provádějí kontroly TSH v 5.–6., 10., 14., 20., někdy 30. týdnu gravidity a pak po šestinedělí a podle toho se upravuje (nebo i nově zahajuje) léčba LT4. Tyto kontroly obvykle provádí endokrinolog (16).

Riziko vzniku PPT je podle ČLS JEP zvýšené u žen s průkazem pozitivních tyreoidálních protilátek (16). Dostaví se obvykle za 1–3 měsíce po porodu (výjimečně i za 6 měsíců). Klinicky se manifestuje jako tyreoidální hyperfunkce (léčí se pouze betablokátory), následovaná fází hypotyreózy, kterou léčíme substitucí. Konečnou fází je buď úprava *ad integrum* nebo trvalá hypotyreóza. Poporodní tyreoiditida patří do péče endokrinologa. Zvýšenou péči v průběhu 1. roku po porodu vyžadují i ženy s pozitivními anti-TPO, u kterých se poporodní tyreoiditida dosud nemanifestovala (16).

1.3. Základní údaje o onemocnění

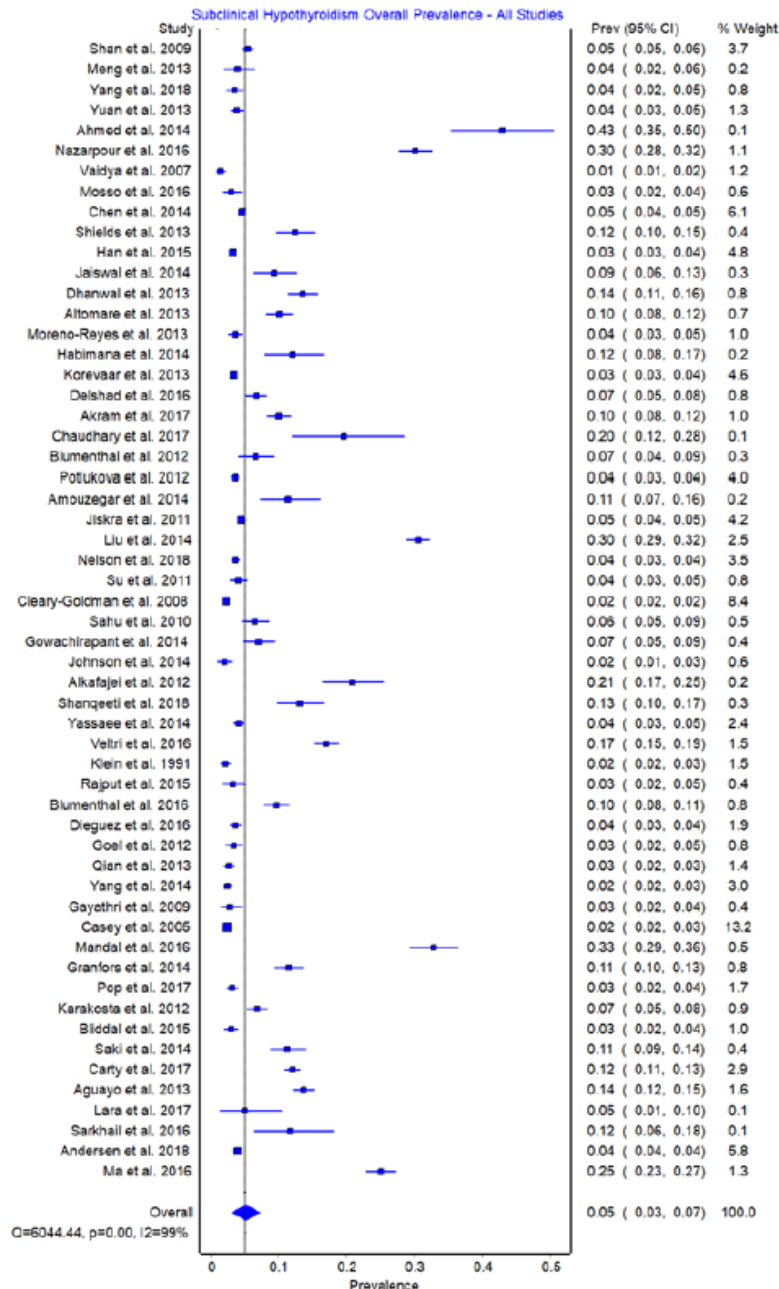
1.3.1. Prevalence subklinické hypotyreózy v těhotenství

Subklinická hypotyreóza není onemocnění jako takové a nemá kód mezinárodní klasifikace nemocí (MKN). Jedná se o stav definovaný pouze laboratorními parametry – zvýšeným TSH a normálním FT4 v krvi.

Přestože je subklinická hypotyreóza definována na základě testu na TSH, neexistuje v graviditě univerzální referenční rozmezí (18). V těhotenství nastávají dynamické hormonální a imunitní změny typické pro jednotlivé trimestry. Významný je zejména fyziologický pokles TSH v prvním trimestru těhotenství způsobený choriovým gonadotropinem. Panuje shoda na tom, že pro období těhotenství by se měla aplikovat specifická referenční rozmezí odlišná od běžné populace (5). Ačkoliv doporučené postupy poskytují orientační způsob korekce referenčních rozmezí pro běžnou populaci (ponížení horní hranice pro TSH o 0,5 mU/L), přednostně by měly být používány referenční meze odvozené od místní populace v každé jednotlivé laboratoři, a to zvláště pro jednotlivé trimestry (6,8,19), nebo alespoň pro první trimestr.

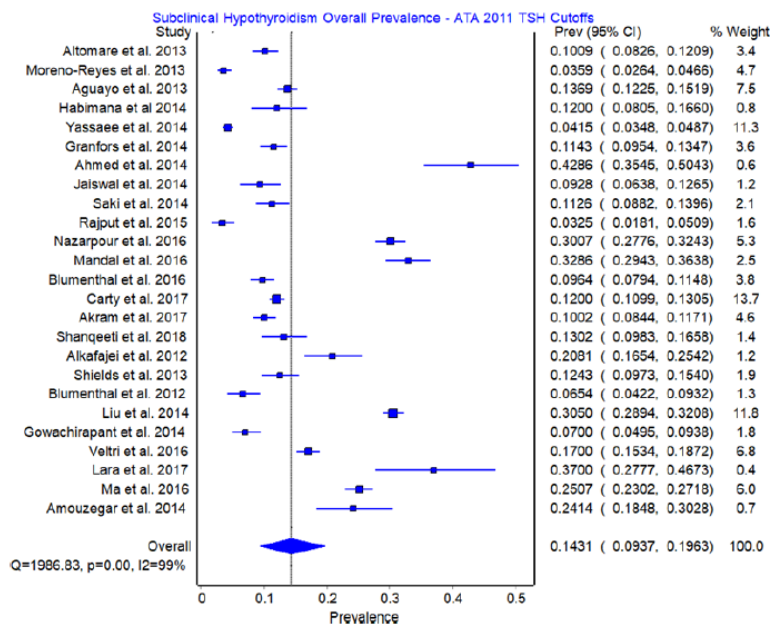
Dle systematického přehledu globální literatury z roku 2019 (18) jsou v těhotenství reportovány odhady prevalence subklinické hypotyreózy v rozmezí mezi 1,50 % a 42,90 %. Dle meta-analýzy, kterou autoři spočetli na základě všech publikovaných studií, lze očekávat průměrnou prevalenci (tzv. expected value) 5,10 % (95 % konfidenční interval CI 3,11 % - 7,28 %; Obrázek 2). Následně byly autory analyzovány podskupiny publikovaných studií/kohort. V podskupině studií, které používaly 97,5 populační percentil pro určení horní meze koncentrace TSH byla reportována prevalence subklinické hypotyreózy v rozpětí mezi 1,90 % - 11,30 %, přičemž průměrná prevalence byla 3,47 % (95 % CI 2,85 % - 4,11 %). V podskupině studií, které používaly 95 populační percentil pro určení horní meze koncentrace TSH byla reportována prevalence subklinické hypotyreózy v rozmezí mezi 3,4 % - 11,70 %, přičemž průměrná prevalence byla 3,89 % (95 % CI 2,44 % - 5,52 %). V podskupině studií, které používaly pevné (generalizované) referenční meze pro TSH dle doporučení ATA z roku 2011 (20), byla reportována prevalence subklinické hypotyreózy v rozpětí mezi 3,30 % - 42,90 %, přičemž průměrná prevalence byla 14,39 % (95% CI 9,54 % - 19,59 %) (Obrázek 3). U zbývajících studií, které používaly TSH s pevnou horní hranicí

4,0 mU/l se reportovaná prevalence subklinické hypotyreózy pohybovala v rozmezí 1,50 % - 19,60 %, přičemž průměrná prevalence byla 4,05 % (95 % CI 0,70 % - 8,31 %) (18). Na základě tohoto doposud nejrozsáhlejšího systematického přehledu je tedy zřejmé, že volba referenčních mezí dramaticky ovlivňuje odhad prevalence subklinické hypotyreózy. Navíc se autorům podařilo popsat vysokou míru nevysvětlené heterogenity mezi bodovými odhady z různých světových kohort. Pro tvorbu validního národního screeningového modelu je tudíž třeba použít odhady prevalence odvozené od místní populace (21,22).



Obrázek 2. Forest plot publikovaných odhadů prevalence subklinické hypotyreózy v těhotenství (všechny studie nezávisle na výši referenčních mezí).

Převzato z Dong et al. (18).



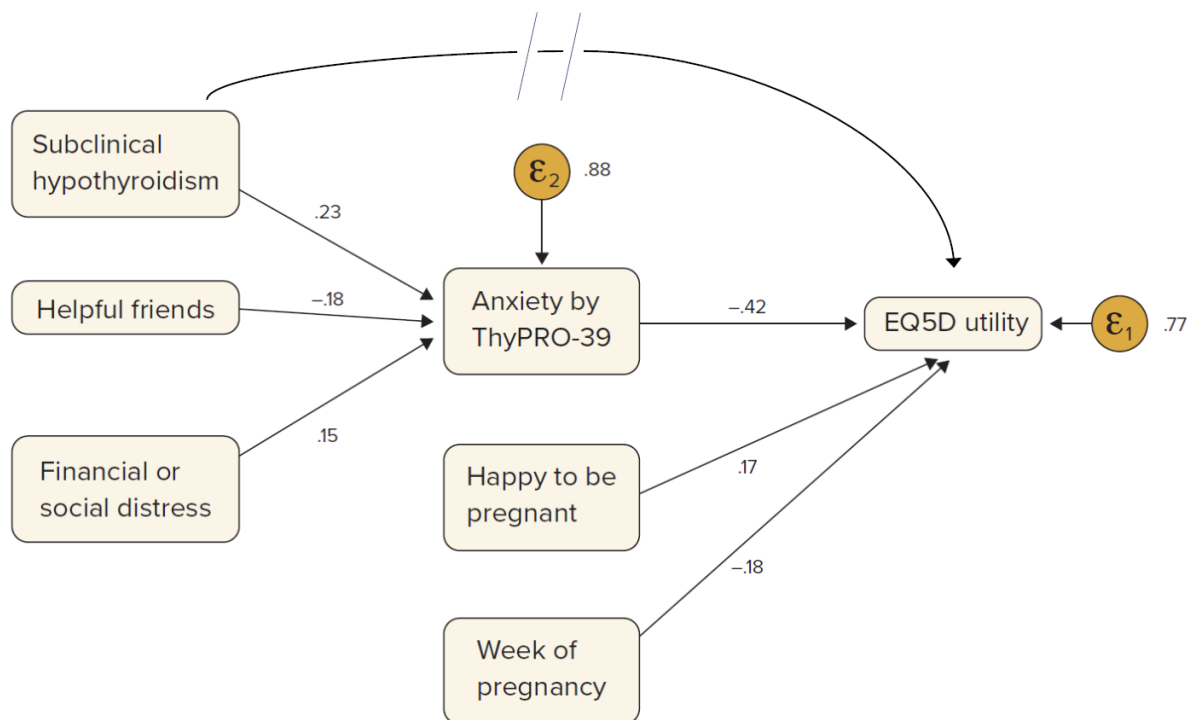
Obrázek 3. Forest plot publikovaných odhadů prevalence subklinické hypotyreózy v těhotenství (studie, které diagnostikovaly onemocnění dle doporučení American Thyroid Association z roku 2011 (20)).

Převzato z Dong et al. (18).

1.3.2. Rizika spojená se subklinickou hypotyreózou v těhotenství

Subklinická hypotyreóza je spojena se zvýšeným rizikem preeklampsie (23), gestačního diabetu (24), gestační hypertenze, abrupce placenty (25), potratu/porodu mrtvého plodu (tzv. mrtvorodu) (25), předčasného porodu (26,27), poporodního krvácení, nízké porodní hmotnosti (28) a novorozenecké úmrtnosti (25,29). Ačkoliv výsledky výzkumů vlivu subklinické hypotyreózy na kognitivní funkce potomků vykazují značnou heterogenitu, zvýšené riziko je rovněž předpokladatelné (30).

Kromě výše uvedených objektivně měřitelných rizik jsme v roce 2023 prokázali, že subklinická hypotyreóza je spojena se sníženou kvalitou života matky v průběhu těhotenství (Obrázek 4). Vliv tohoto onemocnění na celkovou kvalitu života je zprostředkován stavem úzkosti (31).



Obrázek 4 Strukturální model popisující vliv subklinické hypotyreózy na obecnou kvalitu života v těhotenství.

Explorační strukturální modelování jsme použili k vysvětlení vztahů mezi jednotlivými konstrukty (např. úzkostí a utilitou EQ5D) a k testování mediace. Mediace je proces, ve kterém se zkoumá, zda vztah mezi dvěma proměnnými je vysvětlován prostřednictvím jiné proměnné, která slouží jako přenosový mechanismus mezi nimi. Finální model ukázal, že úzkost (měřená pomocí dotazníku ThyPRO-39), týden těhotenství a souhlas s tvrzením "jsem ráda, že jsem otěhotněla, těhotenství vnímám jako pozitivní událost" jsou silnými prediktory utility měřené pomocí dotazníku EQ5D. Čtverce představují jednotlivé konstrukty a kruhy představují chybové členy (ϵ ; množství rozptylu nevysvětlené modelem - 77 % u EQ5D utility a 88 % u úzkosti). Standardizované koeficienty (čísla nad šipkami; koeficient podělen rozptylem; odpovídají Cohenovu D) představují sílu asociace na škále od 0 do 1. V našem případě jsou všechny prezentované asociace středně silné až slabé. Záporný koeficient znamená inverzní asociaci (např. zvyšující se úzkost je spojena se snižující se utilitou EQ5D). Z mediační analýzy (tj. porovnání přímých a nepřímých účinků) vyplývá, že 86 % účinku subklinické hypotyreózy na kvalitu života (tj. utilitu EQ5D) je způsobeno prostřednictvím úzkosti (osa subklinická hypotyreóza → úzkost → utilita EQ5D). Další testování potvrdilo, že kromě úzkosti neexistují další způsoby, kterými by subklinická hypotyreóza ovlivňovala kvalitu života (dvojitě přeškrtnutá šipka). ThyPRO-39 - dotazník kvality života specifický pro štítnou žlázu; EQ5D - dotazník obecné kvality života související se zdravím EuroQol. Převzato z Tužil et al (31).

1.3.3. Souhrn ke klinické evidenci o účinnosti léčby subklinické hypotyreózy

Celkem šest systematických přehledů literatury a meta-analýz bylo publikováno mezi lety 2018 a 2022 o účinnosti hormonální substituce u subklinické hypotyreózy v těhotenství (Tabulka 4) (26,28,29,32–34). Ze všech provedených meta-analýz celkem 37 % prokázalo, že hormonální substituce umožnila snížit rizika spojená se subklinickou hypotyreózou, konkrétně rizika předčasného porodu, potratu, poporodního krvácení, nízké porodní hmotnosti, gestační hypertenze, novorozenecké úmrtnosti a dalších neonatologických komplikací. Řada systematických přehledů však prezentovala odlišné závěry. Po bližší analýze jednotlivých publikací se ukázalo, že se často jedná o literární přehledy nízké kvality, které trpí nízkým pokrytím literatury a řadou faktických chyb – například chyb při extrakci dat z primárních publikací (29) nebo při odvozování bodových odhadů účinnosti (26). Další významnou limitací je kvalita, dostupnost a počet

primárních intervenčních studií, z nichž většinu lze označit jako randomizovaná hodnocení střední a nízké kvality.

Tabulka 4 Přehled systematických přehledů literatury účinnosti léčby subklinické hypotyreózy v těhotenství a odbady relativní účinnosti hormonální substituce.

Konfidenční interval relativního odhadu je uveden v závorce. SubHypo subklinická hypotyreóza, NS statisticky nevýznamný rozdíl, RCT randomizovaná kontrolovaná studie, anti-TPO protilátky proti tyreoperoxidáze, IQ inteligenční kvocient. Zdroj: autor

Autor	Rao 2018	Yamamoto 2018	Nazarpour 2019	Ding 2021	Bein 2021	Geng 2022	Jiao 2022
Reference	(33)	(34)	(32)	(26)	(29)	(28)	(14)
Počet primárních zdrojů	13	3	13	6	13	9	22
Populace	Shypo + anti-TPO (RCT a observační studie)	Shypo (pouze 3 RCT)	Shypo	Shypo	Shypo před otěhotněním a v těhotenství (RCT a observační studie)	Shypo + anti-TPO	Shypo nezávisle na anti-TPO
Předčasný porod	0,68 (0,51; 0,91)	NS	NS	0,63 (0,41; 0,98)	NS	0,42 (0,30; 0,58)	0,56 (0,43; 0,73)
Potrat	0,56 (0,42; 0,75)		0,78 (0,66–0,94)	0,55 (0,43; 0,71)	0,79 (0,67; 0,93)	0,34 (0,23; 0,52)	0,43 (0,32; 0,57)
Poporodní krvácení					NS	0,40 (0,22; 0,74)	NS
Nízká porodní hmotnost/ malý na gestační věk						0,08 (0,01; 0,51)	NS
Gestační hypertenze		NS (1 RCT)		0,78 (0,63; 0,97)		NS	0,63 (0,47; 0,84)
Kognitivní schopnosti potomků/IQ/ /behaviorální vývoj		NS			NS		NS
Novorozenecká úmrtnost		NS (1 RCT)			0,35 (0,17; 0,72)		NS
Novorozenecká hospitalizace		NS					NS
Abrupce placenty		NS			NS	NS	NS
Obvod hlavy		NS					
Pre-eklampsie		NS (1 RCT)					NS
Gestační diabetes							NS
Ruptura membrán					NS		NS
Respirační tíseň novorozence							NS
Intrauterinní restrikce růstu					NS		
Živé porody			2,72 (1,44; 5,11)				
Neonatální komplikace			0,59 (0,36; 0,99)				
Gestační věk		NS					

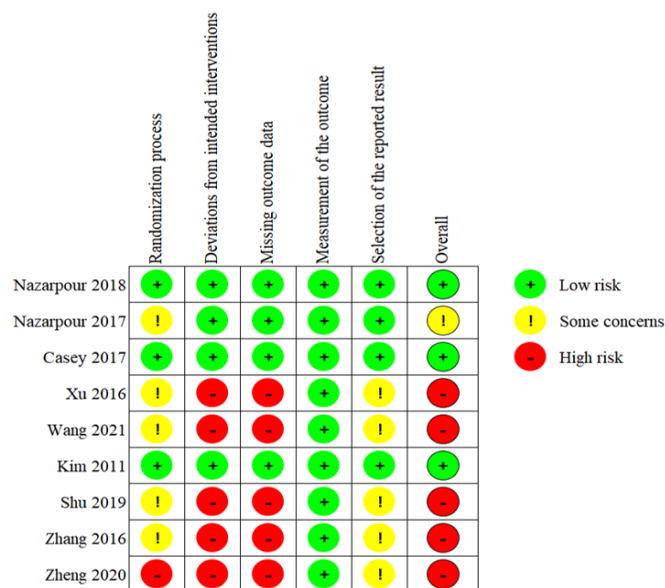
Výjimkou je systematický přehled literatury Jiao et al. publikovaný v roce 2022 (14). Jedná se o doposud nejrozsáhlejší systematický přehled literatury o účinnosti léčby subklinické hypotyreózy v těhotenství. Autorům Jiao et al. se podařilo zařadit i studie publikované v jiném než anglickém

jazyce (zejména v čínštině). Autoři zařadili jak randomizovaná kontrolovaná klinická hodnocení, tak kohortové studie. Vyhodnocován byl vliv léčby LT4 na riziko předčasného porodu, potratu, gestační hypertenze, preeklampsie, gestačního diabetu, abrupce placenty, růstové restrikce plodu, tísně novorozence, nízké porodní hmotnosti, malého vzrůstu, dechové tísně novorozence, příjmu novorozence na jednotku intenzivní péče, novorozenecké úmrtnosti, dále byl hodnocen vliv na inteligenční kvocient (IQ) potomků, motorický vývoj potomků, behaviorální a sociální kompetence potomků.

Autorům se pomocí tří hlavních meta-analýz podařilo zjistit, že léčba LT4 signifikantně snížila rizika gestační hypertenze, potratu a předčasného porodu u pacientek se subklinickou hypotyreózou. Dále bylo prokázáno v analýze podskupin, že hormonální substituce LT4 je bezpečná a účinná nezávisle na přítomnosti anti-TPO (35). Toto zjištění lze interpretovat tak, že test přítomnosti anti-TPO nemá místo v rozhodovacím procesu zahájení hormonální substituce (36,37). Podle systematického přehledu z roku 2022 není hormonální substituce eutyroidních pacientek (tj. s normální funkcí štítné žlázy) s pozitivními anti-TPO účinná a o její bezpečnosti lze pochybovat (35).

Autoři systematického přehledu literatury Jiao et al. (14) se však rozhodli pro kontroverzní krok, a to očistit všechny výsledky meta-analýz o mnohočetné testování v důsledku dříve publikovaných meta-analýz. Jedná se o poměrně inovativní metodu, která nakládá se statistickou silou testu u systematických přehledů/meta-analýz podobně, jako u randomizovaných studií/hodnocení. Jinými slovy, statistická významnost konečného výsledku je penalizována za dříve publikované meta-analýzy. Ačkoliv se z frekventistické perspektivy jedná o validní postup, odborná společnost Cochrane collaboration group (38) nedoporučuje implementovat závěry sekvenčního očišťování do klinických doporučení. Jinými slovy, závěry aktuálních meta-analýz mohou být v dodatečných analýzách očištěny o mnohočetné testování předchozích autorů, primárně by však závěry měly být opřeny o aktualizované meta-analýzy, jejichž statistická síla testu plně reflektuje soubor primárních pozorování.

Pro odvození přechodových 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. Tyto primární studie byly publikovány mezi lety 2011 a 2021. Kohortové studie nebyly pro účely tohoto modelu uvažovány vzhledem k nízké úrovni v systému medicíny založené na důkazech. Kvalita zařazených randomizovaných kontrolovaných klinických hodnocení byla střední až nízká (Obrázek 4). Celkovou úroveň evidence pro odvození přechodových pravděpodobností účinnosti a sílu doporučení pro implementaci lze hodnotit jako třídu B1 podle systému GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations; systém hodnocení kvality důkazů a formulování doporučení v medicíně), kde A značí nejvyšší úroveň doporučení a D nejnižší úroveň doporučení (39,40).



Obrázek 5 Hodnocení rizika zkreslení (bias) ve studiích zařazených do meta-analýzy Jiao et al. 2022.

Převzato z Jiao et al (14).

Za použití absolutních počtů pacientů a událostí v jednotlivých ramenech jsme odvodili kohortové incidence následovně: Gestační hypertenze se vyskytla u 7,0 % (70/1'006) pacientek léčených LT4 a u 11,0 % (111/1'005) pacientek v kontrolní skupině. Předčasný porod nastal u 6,5 % (80/1'238) pacientek léčených LT4 a u 11,5 % (138/1'205) pacientek v kontrolní skupině. Potrat nastal u 5,0 % (57/1'130) pacientek léčených LT4 a u 11,9 % (134/1'124) pacientek v kontrolní skupině. Tento postup je z perspektivy relativních efektů numericky shodný s výpočtem metaanalýzy s fixním efektem. Rámcově tedy lze prohlásit, že léčba subklinické hypotyreózy snižuje výše uvedená rizika až dvojnásobně. Pro účely parametrizace modelu byly pravděpodobnosti těchto událostí fitovány pomocí beta distribuční funkce (více v kapitole 3 Popis použitých metod).

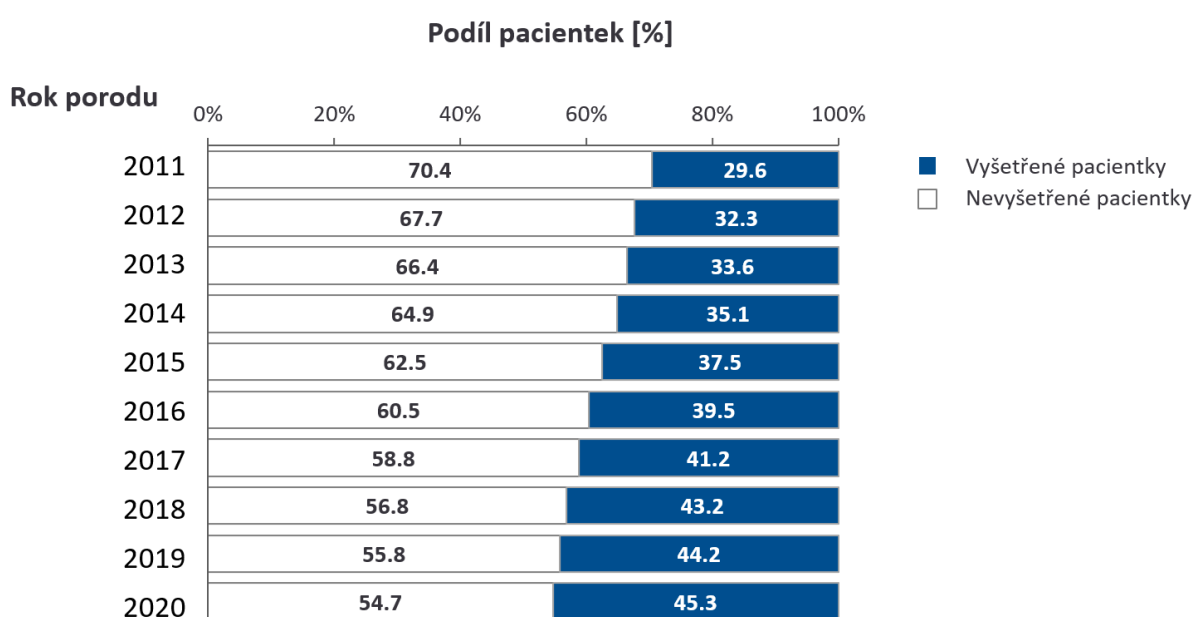
Na tomto místě je vhodné poznamenat, že sekundární analýzy ve studii Jiao et al. (14) naznačovaly trend účinnosti hormonální substituce i u dalších rizik (například gestační diabetes, růstová restrikce plodu nebo hospitalizace novorozence). Velikost vzorku daných meta-analýz podskupin však neposkytla apriorní sílu pro prokázání statisticky významné účinnosti většiny z nich – zejména pak vzácných událostí jako například novorozenecká úmrtnost. Do modelu nákladové efektivity jsme zařadili pouze ta rizika, pro která byl prokázán statisticky významný efekt léčby (tj. gestační hypertenze, potrat, předčasný porod). Je však velice pravděpodobné, že hormonální substituce redukuje i další rizika. To by znamenalo, že plošná implementace screeningu by vedla k přínosům vyšším, než jaké může ukázat náš model. Jinými slovy, tento model lze považovat za konzervativní.

Nespornou výhodou odvození přechodových pravděpodobností od pozorování u skutečných pacientů je fakt, že adherence pacientů i lékařů k léčbě je těmito studii již inherentně zohledněna. Na rozdíl od předchozích modelů (41,42) tedy není třeba adherenci k léčbě modelovat. Další výhodou je, že zařazená klinická hodnocení používala různá kritéria pro definici subklinické hypotyreózy v různých populacích. Konkrétně Jiao et al. v systematickém přehledu zařadili do analýzy studie, které „diagnostikovaly subklinickou hypotyreózu na základě doporučení ATA z roku 2017 (6), tedy za použití specifických referenčních horních mezí TSH, odvozených pro těhotné ženy nebo, v případě chybějících specifických referenčních mezí, použili jako horní hranici

4.0 mIU/L v prvním trimestru těhotenství“. Důkaz o účinnosti a bezpečnosti lze tedy interpretovat nezávisle na použitých referenčních mezích. Subklinická hypotyreóza je tedy v našem modelu definována diagnózou lokální laboratoře *per se*, nikoliv pevně stanovenými hodnotami TSH, jak tomu bylo v přechozích modelech (41,42).

1.4. Nenaplněná medicínská potřeba

Přestože jsme na základě pilotního projektu Časný záchyt tyreopatií v těhotenství (43) 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 (Obrázek 6).



Do analýzy byly zahrnuty pacientky s informací o vyšetřeních na TSH (výkon 93195) z NRHZS a informací o gestačním stáří z NRROD.

Obrázek 6 Časový vývoj podílu těhotných, které podstoupily vyšetření štítné žlázy v ČR.

Zdroj dat: Národní registr rodiček (NRROD) a Národní registr hrazených zdravotních služeb (NRHZS) 2011–2020

Z informací uvedených v následujících kapitolách lze usuzovat, že v současnosti v ČR ročně otěhotní zhruba 32 800 (78,1 % - 45,3 % = 32,8 %) rizikových žen, kterým cílený screening navzdory doporučením odborných společností prováděn není. S prevalencí 5,65 % (viz kapitola 3.1.6) tedy ročně unikne správné diagnóze zhruba 1 853 rizikových pacientek se subklinickou hypotyreózou.

Dále jsme v kapitole 3.1.6 prokázali, že subklinická hypotyreóza se v ČR rovněž vyskytuje i u tzv. nízkorizikových pacientek (3,01 %). Pokud by tedy byly cíleně screenovány pouze rizikové pacientky, ročně by uniklo zhruba dalších 679 případů ročně.

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 u těhotných žen.

1.5. Relevantní komparátory

Cílem této práce je zhodnotit náklady a přínosy přechodu k plošnému screeningu funkce štítné žlázy v těhotenství v ČR. Plošným screeninem v našem případě nazýváme takový diagnostický program, v rámci něhož je všem ženám, u nichž bylo potvrzeno těhotenství, doporučeno provést krevní odběry a specifický test. Jelikož ženy mají možnost krevní odběr/test odmítnout, uvažujeme tzv. penetraci tohoto programu, tj. úspěšnost zavedení. Předpokládáme, že po zavedení plošného screeningu bude v prvním roce odběr a test proveden u 95 % těhotných žen (44).

Jak již bylo zmíněno výše, nejlepší dostupná evidence (the best available evidence) ukazuje, že výsledek přítomnosti anti-TPO nemá místo v rozhodovacím procesu o zahájení hormonální substituce (14,36,37). Jediným přínosem testu přítomnosti anti-TPO tudíž zůstává predikce PPT (42,45), resp. Snížení rizika chybné diagnózy poporodní deprese. Z tohoto důvodu jsme se rozhodli vytvořit dva separátní modely.

První model odhaduje přínosy a náklady při přechodu na plošný screening TSH v prvním trimestru těhotenství. Druhý model odhaduje přínosy a náklady při přidružení testu anti-TPO k plošnému screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství.

Komparátorem pro model plošného screeningu TSH je současná situace v ČR – cílený screening TSH u rizikových těhotných žen, který pokrývá 45,3 % všech těhotných žen. Existuje možnost, že určité procento nízkorizikových žen se rozhodne otestovat jako samoplátce, tato informace však není dostupná z Národního registru hrazených zdravotních služeb.

Komparátorem pro model plošného screeningu anti-TPO a TSH je plošný screening TSH bez testování na anti-TPO. Tento komparátor je čistě hypotetický, protože plošný screening TSH doposud nebyl zaveden. Vnořený model pro plošný screening anti-TPO bude vytvořen pouze v případě, že plošný screening TSH se ukáže být nákladově efektivním. Tímto postupem se ošetří riziko mnohočetného testování pro předpokladovou hypotézu.

1.6. Definice cílové populace

Cílovou populací pro oba modely jsou všechny ženy v prvním trimestru těhotenství bez ohledu na riziko rozvoje poruch funkce štítné žlázy, bez ohledu na věk a počet předchozích těhotenství. Výsledky budou modelovány v přepočtu na 100000 těhotných, což zhruba odpovídá ročnímu počtu těhotenství v ČR.

1.7. Úvod do analýzy nákladové efektivity a dopadu do rozpočtu

Poptávka po zdravotní péči roste, o vstup nových diagnostických a léčebných intervencí do systému žádá celá řada zainteresovaných stran, zdroje zdravotního systému jsou však omezené a celospolečenským cílem je jejich efektivní alokace. Hlavním cílem zdravotně ekonomické analýzy je zhodnotit nákladovou efektivitu jednotlivých intervencí a zajistit tak optimální alokaci zdrojů, které jsou pro zdravotní péči určeny (46). Nákladová efektivita je vnímána optikou nákladů a přínosů spojených se zavedením nové zdravotní technologie, vyjadřuje, kolik peněz je třeba investovat pro získání určitého přínosu. Preferovaným typem analýzy je tzv. analýza nákladové užitečnosti (cost-utility), která vyjadřuje celkové přínosy ve formě QALY (quality-adjusted life year)- tedy roků života v plném zdraví (3) (více o kvalitě života a QALY v kapitole 3.1.5.6).

Konkrétně doporučené postupy České společnosti pro farmakoeconomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES) uvádějí: *Analýza užitečnosti nákladů (Cost-Utility Analysis, CUA). CUA by měla být použita, pokud hodnocená intervence významně ovlivňuje délku i kvalitu života nebo pokud je v rámci intervence ovlivňováno více parametrů účinnosti či bezpečnosti. Inkrementální náklady jsou porovnávány s inkrementálními přínosy. Přínosy jsou vyjádřeny nejčastěji pomocí hodnoty souhrnného parametru QALY (Quality-Adjusted Life Year, rok života v plném zdraví). CUA s přínosem vyjádřeným ve formě QALY by měla být v rámci zdravotně-ekonomického hodnocení upřednostňovanou metodou, protože umožňuje srovnání intervencí napříč diagnózami a terapeutickými oblastmi, kdy společným parametrem přínosu ve všech oblastech je právě parametr QALY.* (3)

Nedílnou součástí farmakoeconomického hodnocení nové technologie před jejím zařazením do úhradového systému veřejného zdravotního pojištění je rovněž analýza dopadu do rozpočtu (3). Cílem analýzy dopadu do rozpočtu je doplnit informaci získanou v rámci analýzy nákladové efektivity a zhodnotit pro dané časové období dopad zavedení nové technologie na systém, který pracuje s omezenými zdroji, tj. popisuje, jak se v daném horizontu změní čerpání zdrojů ve srovnání se současným stavem. Analýza dopadu do rozpočtu přináší hodnotnou informaci zejména pro plátce- zdravotní pojišťovny (3). Doporučené postupy ČFES dále uvádějí: *Podobně jako u analýzy nákladové efektivity bývá ke stanovení dopadu na rozpočet využito modelování, protože tak lze lépe definovat cílovou populaci, zahrnout relevantního komparátora i relevantní náklady, provést modelaci v rámci vhodného časového horizontu, různé scénáře aj. Model by měl být dostatečně popsán se všemi svými předpoklady, v analýze senzitivity/ scénářů by měl být testován dopad změn vstupních parametrů na výsledky. Obvykle jsou modelovány dvě situace, tedy stávající stav (svět bez dané technologie) a situace, kdy dochází k osvojení si hodnocené technologie u dané skupiny pacientů (svět s danou technologií). Oba případy jsou v čase spojeny se změnami velikosti cílové populace, podílu na trhu jednotlivých technologií nebo změnami v čerpané péči apod. Následně může dojít k vyčíslení nákladů a ke vyjádření rozdílu nákladů spojených s hodnocenou a porovnávanou technologií.* (3)

2. Vymezení cílů práce a stanovení hypotéz

2.1. Model pro plošný screening

2.1.1. Nákladová efektivita

Cílem je modelovat nákladovou efektivitu zavedení plošného screeningu ve smyslu poměru rozdílů nákladů z perspektivy plátce a přínosů (incremental cost-effectiveness ratio ICER) na 1) QALY matky, 2) předejití jednomu potratu, 3) předejití jednomu předčasnému porodu a 4) předejití jedné chybné diagnóze PPT. Jinými slovy, ICER byl modelován pro 4 různé výstupy a výstupy pro matky nebyly v žádném z nich kombinovány s výstupy pro potomky. Tento přístup tedy umožňuje prezentovat výsledky ze dvou různých perspektiv (matka, potomstvo) zvlášť.

Podle ustanovení § 15 odst. 8 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.:

Nákladovou efektivitou se rozumí určení poměru mezi náklady a přínosy spojenými s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely ve srovnání s použitím jiného léčivého přípravku, potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo léčebného postupu; nákladová efektivita je hodnocena ve srovnání s takovým terapeutickým postupem hrazeným z prostředků zdravotního pojištění, který je obecně přijímán jako obvyklý. Nákladově efektivní jsou takové léčebné postupy, které při srovnatelných nákladech přinášejí stejný nebo vyšší terapeutický účinek spočívající v prodloužení života, zlepšení kvality života nebo zlepšení podstatného a měřitelného kritéria příslušného onemocnění, nebo které při alespoň srovnatelném terapeutickém účinku znamenají nižší celkové náklady pro systém zdravotního pojištění, nebo při vyšších nákladech a vyšším terapeutickém účinku je tento poměr srovnatelný s jinými terapeutickými postupy hrazenými z prostředků zdravotního pojištění.

Dle postupu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pro posuzování analýzy nákladové efektivit (1):

Pro potřeby prokázání nákladové efektivit podle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění je přípustná pouze perspektiva zdravotních pojišťoven ČR (plátce za vykázanou zdravotní péči, payer).

2.1.2. Dopad do rozpočtu

Cílem je modelovat roční dopad do rozpočtu plátce při zavedení plošného screeningu s penetrací 95 %. Podle ustanovení § 15 odst. 8 Zákona o veřejném zdravotním pojištění 48/1997 Sb.:

Výše dopadu do rozpočtu se stanoví jako rozdíl nákladů na léčbu daného onemocnění spojenou s použitím léčivého přípravku nebo potraviny pro zvláštní lékařské účely, které by byly hrazeny z prostředků zdravotního pojištění, a nákladů na léčbu s použitím jiného léčivého přípravku, potraviny pro zvláštní lékařské účely nebo léčebného postupu, který již je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. Dopad do rozpočtu musí být v souladu s veřejným zájmem podle § 17 odst. 2.

Dle postupu Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet (2):

Pro potřeby vyčíslení dopadu na rozpočet předkládaného podle ustanovení § 39b odst. 2 písm. c) a § 39f odst. 6 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění je přípustná pouze perspektiva zdravotních pojišťoven ČR (plátce za vykázanou zdravotní péči, payer).

Vzhledem k časovému horizontu modelu nákladové efektivity, který uvažuje 12 měsíců po porodu, je roční dopad do rozpočtu v základním scénáři roven inkrementu nákladů modelu nákladové efektivity bez diskontace.

2.1.3. Čerpání péče a dopad na běžnou praxi

Jednou z potenciálních bariér pro zavedení plošného screeningu mohou být kapacitní limity endokrinologických ordinací. Cílem je proto modelovat počet nových referalů, tj. pacientů, kteří ročně nově přejdou do péče endokrinologa v důsledku laboratorní diagnózy.

3. Popis použitých metod

3.1. Model pro plošný screening TSH

3.1.1. Základní scénář

Primárním cílem je modelovat náklady a přínosy zavedení plošného screeningu TSH v ČR ve smyslu inkrementu nákladů (Kč), QALY matky, počtu zabráněných potratů, předčasných porodů a počtu pacientů nově odkázaných na specializované pracoviště (tzv. referral).

Základní scénář na podkladě expertního odhadu endokrinologa vypadá následovně: těhotné ženě v prvním trimestru je v rámci dalších krevních odběrů u registrujícího gynekologa odebrána krev pro test koncentrace TSH (kód výkonu 93195). V případě pozitivního nálezu hypotyreózy dle referenčních limitů lokální laboratoře je proveden reflexní test anti-TPO (kód výkonu 93217) a pacientka je odkázána na endokrinologické pracoviště, kde je provedeno komplexní vyšetření (kód výkonu 14021) a sonografie (kód výkonu 09137). Pacientce je předepsána hormonální substituce LT4. V průběhu těhotenství je pacientce ještě celkem třikrát testována koncentrace TSH (kód výkonu 93195), výsledky jsou diskutovány s endokrinologem telefonicky a dávka hormonální substituce je upravena dle potřeby (kódy výkonů 09511, 09513). Po porodu je opět měřena koncentrace TSH a je provedeno vyšetření endokrinologem (kód výkonu 14022) po skončení šestinedělí a následně za další tři měsíce (kód výkonu 14022). Poslední kontrola u gynekologa u pacientek bez dalších komplikací probíhá v 6 až 9 měsících po porodu (kód výkonu 14023).

V průběhu těhotenství jsou modelovány celkem čtyři události: výskyt gestační hypertenze (diagnosis-related group DRG 15K-03-02), potrat (DRG 14K-02-00, 14I-08-03), předčasný porod (DRG 14M-01-01, 14I-01-01, 14M-01-03, 14I-01-03) a porod v termínu (DRG 14M-01-05, 14I-01-05). Incidence jednotlivých událostí u pacientek se subklinickou hypotyreózou v závislosti na léčbě jsou odvozeny od publikované meta-analýzy (14). Podmíněné incidence jednotlivých událostí u pacientek v závislosti na přítomnosti gestační hypertenze jsou odvozeny od analýzy Villar et al. (47).

Na podkladě publikované metaanalýzy základní scénář předpokládá, že hormonální substituce LT4 umožňuje významně snížit rizika předčasného porodu (0,56; 95 % CI 0,43-0,73), potratu (0,43; 95 % CI 0,32-0,57) a gestační hypertenze (0,63; 95 % CI 0,47-0,84) (14). V základním scénáři nepředpokládáme, že by se kvalita života (quality of life QoL), a potažmo i QALY, u pacientek se subklinickou hypotyreózou po hormonální substituci zvýšily (31,48).

3.1.2. Alternativní scénáře

- Alternativní scénář 1: QoL u pacientek se subklinickou hypotyreózou se po hormonální substituci zvýší na hodnoty pozorované u zdravých těhotných žen (31).
- Alternativní scénář 2: QoL žen s pozitivním testem (diagnostikovaná subklinická hypotyreóza) se sníží v důsledku této negativní informace, tj. subklinická hypotyreóza *per se* kvalitu života nesnižuje (31).

3.1.3. Typ farmakoekonomické analýzy

Nákladová efektivita plošného screeningu TSH byla modelována pomocí cost-utility analýzy, která odhaduje poměr inkrementu nákladů a inkrementu QALY. Tento poměr se nazývá ICER z anglického *incremental cost-effectiveness ration*. ICER je dále porovnáván s hranicí ochoty platit (willingness to pay WTP) za rok života v plném zdraví (tj. 1 QALY). Rozhodovací strom včetně Monte Carlo simulací II. řádu byl modelován v aplikaci Microsoft® Excel® pro Microsoft 365 MSO s podporou maker (Microsoft Corporation; 2018). Hodnocenou intervencí je zavedení plošného screeningu TSH v těhotenství s penetrací 95 %. Komparátorem je současný stav, kdy je v ČR testováno 45,3 % těhotných žen. V souladu s metodikou SÚKL (1,2) byla pro stanovení nákladové efektivity i dopadu do rozpočtu zvolena perspektiva plátce. Vzhledem ke skutečnosti, že všechna uvažovaná rizika nastávají buď během těhotenství nebo při porodu, a vzhledem k tomu, že jejich dopady na kvalitu života byly doloženy pouze v prvním roce po porodu, jsme modelovali horizont do 1 roku *post partum*. Z tohoto důvodu se neaplikuje diskontace. Primárním výstupem jsou přínosy ve formě QALY matky, dále jsou modelovány náklady na prevenci jednoho potratu a jednoho předčasného porodu. Z hlediska kapacitního zatížení systému a další negociace s odbornými společnostmi jsou modelovány roční počty nových pacientů odkázaných na endokrinologii.

Tabulka 5 Stručný popis typu a parametrizace modelu pro plošný screening TSH

CUA cost-utility analýza, TSH tyreotropin, QALY „Quality-adjusted life year“ rok života v plném zdraví, ICER „Incremental cost-effectiveness ratio“ poměr inkrementu nákladů a inkrementu, DSA deterministická analýza citlivosti, PSA pravděpodobnostní analýza citlivosti. Zdroj: autor

Typ analýzy	CUA
Typ farmakoekonomického modelu	Rozhodovací strom
Použitý software	Microsoft Excel
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	1 rok post partum
Diskontní míra	Neaplikuje se
Hodnocená intervence	Zavedení plošného screeningu TSH bez ohledu na rizikovost pacientky (předpokládaná penetrace 95 %)
Srovnávaná intervence (komparátor)	Současný stav screeningu v ČR, kdy je ročně screenováno 45,3 % těhotných žen
Cílová populace	Těhotné ženy v prvním trimestru bez ohledu na anamnézu a rizikové faktory
Zdroj dat o účinnosti	Meta-analýza Jiao et al. 2022 (14) + dodatečná data poskytnutá autory
Modelované výstupy (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • QALY matky • Prevence potratu • Prevence předčasného porodu • Počet nových pacientů odkázaných na endokrinologii
Primární indikátor účinnosti	<ul style="list-style-type: none"> • ICER (náklady/QALY)
Analýza citlivosti	<ul style="list-style-type: none"> • DSA / jednocestná • PSA • Analýza scénářů

Výsledky modelu jsou testovány dvěma typy analýzy citlivosti. Deterministická jednocestná analýza citlivosti (DSA) si klade za cíl identifikovat parametry s nejdůležitějším dopadem na ICER a zjistit, nakolik jediný parametr dokáže ovlivnit nákladovou efektivitu- tj. pozici ICER vzhledem k WTP. Probabilistická analýza citlivosti (PSA) naopak odhaduje pomocí náhodného vzorkování (v našem případě 3000 simulací) vliv kombinace výchylek všech parametrů současně a z nich vyplývající extrémní hodnoty ICER. Každou ze 3000 simulací PSA si lze představit jako jednu „alternativní budoucnost“- tedy jaký vývoj v budoucnosti může nastat. V rámci PSA je hodnoceno procento nákladově efektivních simulací, tj. procento „alternativních budoucností“, ve kterých bylo zavedení plošného screeningu nákladově efektivní.

3.1.4. Struktura modelu pro plošný screening TSH

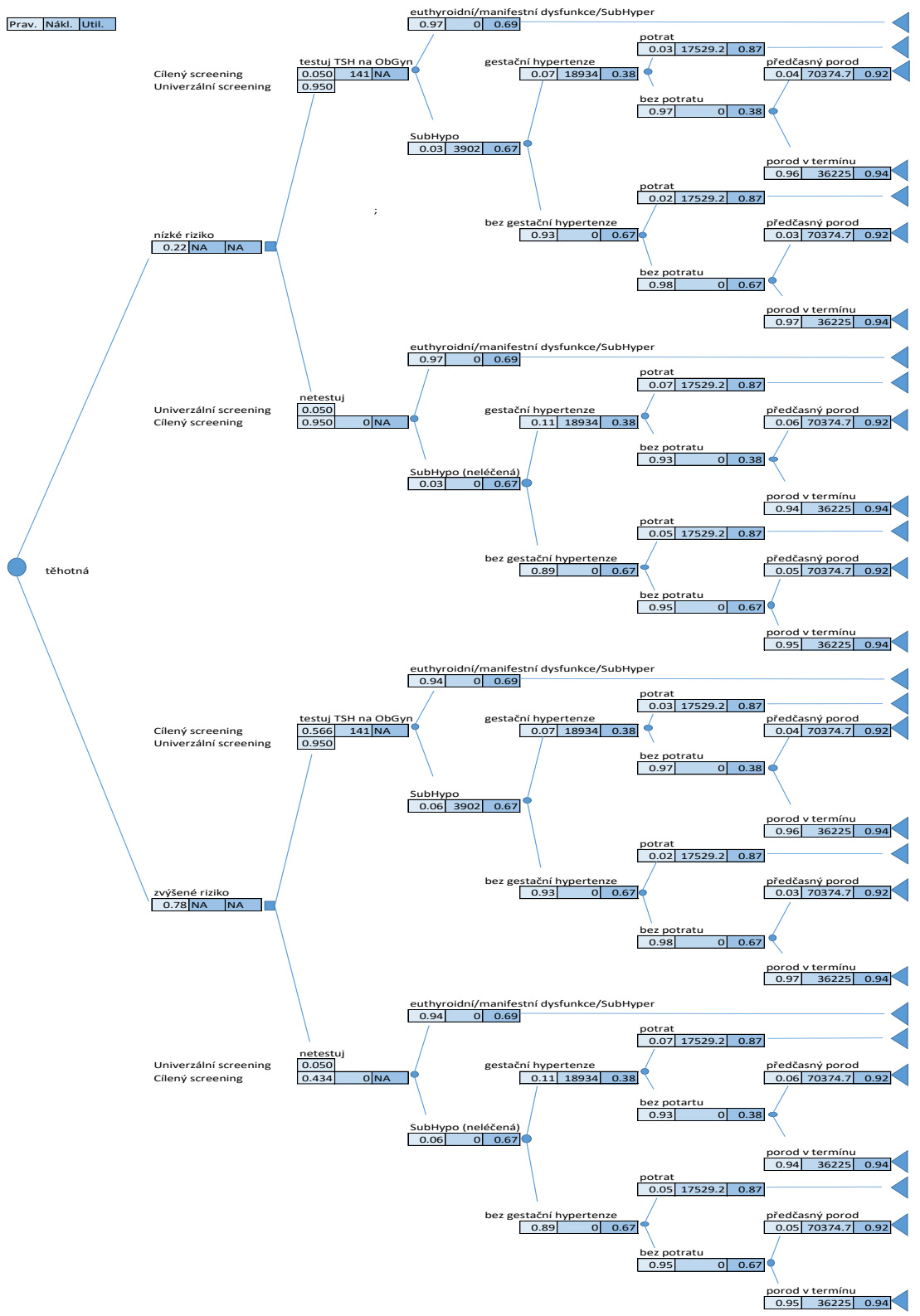
Vzhledem ke krátkému časovému horizontu scénáře složeného z unikátních nerepetitivních událostí jsme zvolili pro modelaci strukturu jednoduchého rozhodovacího stromu, ve kterém se pravděpodobnosti jednotlivých zdravotních stavů štěpí dichotomicky (tj. jejich součet je roven 1). Těhotná pacientka může být klasifikována jako riziková nebo nízkoriziková (úroveň 1, Obrázek 7). Dále pacientce buď je nebo není testována koncentrace TSH u registrujícího gynekologa (úroveň 2). Výsledek TSH může ukázat celkovou tyroidální dysfunkci (hypotyreóza nebo hypertyreóza), subklinickou hypertyreózu nebo normální funkci (eutyreózu) – tyto stavy nejsou dále modelovány, jelikož plošný screening nemá vliv na rizika z nich vyplývající (úroveň 3). V případě, že je pacientce diagnostikována subklinická hypotyreóza dle limitů lokální laboratoře, je pacientka odkázána na specializované pracoviště endokrinologie, kde je následně sledována a léčena. U pacientky se subklinickou hypotyreózou se může vyvinout gestační hypertenze (úroveň 4), pacientka s i bez gestační hypertenze může potratit (úroveň 5), předčasně porodit nebo porodit v termínu (úroveň 6).

Všechny pacientky, u nichž byla diagnostikována subklinická hypotyreóza dle limitů lokální laboratoře se počítají jako noví pacienti odkázaní na specializované pracoviště endokrinologie (tzv. referral).

Přechod do každého zdravotního stavu je charakterizován pravděpodobností, kvalitou života ve formě utility (na škále 0 až 1, kde 1 představuje perfektní kvalitu života a 0 odpovídá smrti) a generovanými náklady. Procenta pacientek testovaných v současném stavu a při implementaci plošného screeningu jsou v modelu parametrizována na úrovni 2 (tj. testovat vs. netestovat). Každá větev rozhodovacího stromu je charakterizována konečným stavem, tj. například větev rizikové pacientky, u které byla diagnostikována subklinická hypotyreóza, prodělala gestační hypertenzi a má konečný stav porod v termínu. Náklady v daném zdravotním stavu jsou součtem všech nákladů vzniklých na dané větvi (tzv. roll-back). QoL je součtem utilit pro danou větev. V případě, že nastanou dva zdravotní stavy současně (např. gestační hypertenze a subklinická hypotyreóza), utility těchto dvou stavů se násobí (49). Stejně je tomu i u pravděpodobností, ty se násobí na každé větvi. Jelikož v jednotlivých stavech aplikujeme podmíněné pravděpodobnosti (typicky ve studii odvozené od tzv. podskupin) $P(A|B)$, konečné stavy jsou definovány tzv. sdruženou pravděpodobností $P(A \cap B)$. Jako příklad si můžeme představit, že např. násobením pravděpodobností gestační hypertenze $P(\text{gestační hypertenze})$ a pravděpodobností potratu u pacientek s gestační hypertenzí $P(\text{potrat}|\text{gestační hypertenze})$ získáme marginální sdruženou pravděpodobnost, že u pacientky v těhotenství nastane gestační hypertenze a ona potratí $P(\text{potrat} \cap \text{gestační hypertenze})$. Sdružená pravděpodobnost v konečném stavu je symetrická $P(\text{potrat} \cap \text{gestační hypertenze}) = P(\text{gestační hypertenze} \cap \text{potrat})$, tudíž neimplikuje kauzalitu, nýbrž

koincenci. Protože model pracuje s podmíněnými pravděpodobnostmi, výsledky jsou apriorně Bayesovské, z PSA tudíž lze odvodit 95 % Bayesovské kredibilní intervaly (BKI) jako 2.5 a 97.5 percentil hodnot daného parametru u všech simulací.

Násobením sdružené pravděpodobnosti konečného stavu a nákladů na tento stav vznikají vážené náklady. Násobením sdružené pravděpodobnosti konečného stavu a utilit v tomto stavu vznikají vážené QALY. Jejich součtem ve všech větvích lze odvodit sumu nákladů a sumu QALY pro každou intervenci. Odečtením těchto sumárních nákladů a QALY mezi intervencemi získáme tzv. inkrement nákladů a inkrement QALY. Podělením inkrementu nákladů a inkrementu QALY získáme ICER. V případě, že je model parametrizován očekávanými hodnotami, tj. očekávanou pravděpodobností, očekávanými náklady a očekávanou utilitou, výsledkem je deterministický ICER.



Obrázek 7 Struktura rozhodovacího stromu pro model nákladové efektivity plošného screeningu TSH

Kolečka značí pravděpodobnost přechodu do zdravotního stavu, čtverce značí rozhodnutí, trojúhelníky značí konečný stav. Prob = pravděpodobnost (světle modrá), cost = náklad v CZK (modrá), QoL = utilita (tmavě modrá). TSH thyreotropin, SubHypo subklinická hypotyreóza, SubHyper subklinická hypertyreóza, ObGyn „Obstetrics and gynaecology“ oddělení porodnictví a gynekologie, NA neaplikovatelné. Zdroj: autor

3.1.5. Předpoklady modelu pro plošný screening TSH

Předpoklad 1: Eutyroidním pacientkám nevzniká nadbytečné riziko v důsledku testování TSH (*per definitionem*). Krev by v každém případě byla odebrána pro účely již zavedených testů nezávisle na zavedení plošného screeningu TSH.

Předpoklad 2: Subklinická hypertyreóza v období těhotenství nepředstavuje žádná nadbytečná rizika, tedy by nebyla léčena ani v případě správné diagnózy (23,50).

Předpoklad 3: Manifestní hypertyreóza je symptomatická, plošný screening nezvyšuje významně pravděpodobnost správné diagnózy (41).

Předpoklad 4: Manifestní hypotyreóza je symptomatická, plošný screening nezvyšuje významně pravděpodobnost správné diagnózy (41,51). Přestože tento předpoklad mírně zjednodušuje reálnou situaci (51), jedná se o předpoklad nutný a nevyhnutelný pro konstrukci modelu. Neexistuje totiž evidence pro velikost efektu léčby hypotyreózy v těhotenství, nejpravděpodobněji z toho důvodu, že randomizované studie nebylo z etických důvodů možné realizovat.

Předpoklad 5: Rizika související s přítomností anti-TPO u eutyroidních pacientek není možné snížit hormonální substitucí (35,37).

Předpoklad 6: Subklinická hypotyreóza je léčena nezávisle na přítomnosti anti-TPO (14,35). Referenční meze pro normální funkci štítné žlázy (TSH) jsou stejné pro pacientky s negativními a pozitivními anti-TPO. Tento předpoklad je v rozporu se současným doporučeným postupem z roku 2018 pro ČR (17). Současná evidence však jednoznačně ukazuje, že anti-TPO nemají v rozhodovacím procesu o zahájení hormonální substituce místo (14).

Předpoklad 7: QoL (a potažmo i QALY) u pacientek se subklinickou hypotyreózou po/při hormonální substituci není obnovena ve sledovaném horizontu, tedy do jednoho roku po porodu (48).

Předpoklad 8: Léčba subklinické hypotyreózy snižuje pouze tři rizika: gestační hypertenze, potrat a předčasný porod (14).

Předpoklad 9: Léčba subklinické hypotyreózy nesnižuje rizika preeklampsie, gestačního diabetu, abruptce placenty, růstové restrikce plodu, tísňe novorozence, nízké porodní hmotnosti, malého vzrůstu, dechové tísňe novorozence, příjmu novorozence na jednotku intenzivní péče, novorozenecké úmrtnosti, nemá vliv na IQ potomků, motorický vývoj potomků, behaviorální a sociální kompetence potomků (14).

Předpoklad 10: Adherence lékařů a pacientů k doporučenému postupu léčby a hormonální substituci je reflektována primárními studiiemí použitého systematického přehledu (14). Adherence není modelována.

Předpoklad 11: Ačkoli je předčasný porod obecně spojen s dalším rizikem, zejména s rizikem úmrtí novorozence, model toto riziko nezohledňuje, protože autoři použitého systematického přehledu neprokázali rozdíl ve frekvenci úmrtí či urgentní hospitalizaci novorozence u pacientek se subklinickou hypotyreózou s a bez hormonální substituce (14).

Předpoklad 12: Sensitivita, specificita, pozitivní a negativní prediktivní hodnota testu TSH je reflektována primárními studiiemí použitého systematického přehledu (14) a tudíž není třeba je v modelu uvažovat. Tato úvaha vychází z charakteru léčeného onemocnění – subklinické hypotyreózy, která je definována jako zvýšení koncentrace TSH. Koncentrace TSH tedy není

ukazatelem/zástupným parametrem onemocnění, nýbrž vlastním onemocnění. Předpokládáme tedy, že plošný screening umožňuje u testovaných žen identifikovat 100 % případů subklinické hypotyreózy (51).

Předpoklad 13: Test TSH a následná hormonální substituce u pacientek se subklinickou hypotyreózou nejsou spojeny s nepozorovanými zdravotními riziky, která by doposud nebyla popsána v literatuře (*per definitionem*).

3.1.6. Data a zdroje použité pro torbu modelu pro plošný screening TSH

3.1.6.1. Prevalence subklinické hypotyreózy v české populaci

Pro účely tohoto modelu byla vypočítána prevalence subklinické hypotyreózy na základě dat z pilotního projektu Časný záchyt tyreopatií v těhotenství (43), který probíhal od roku 2021 do roku 2022 ve 14 krajích ČR. Testováno bylo celkem 3'348 těhotných žen a diagnóza byla stanovena vždy na základě referenčních limitů lokální laboratoře. Subklinická hypotyreóza byla diagnostikována u 169/3'331 žen (5,05 %). Následně bylo stanoveno riziko rozvoje tyreopatie dle doporučených postupů (52). Jako rizikové byly vyhodnoceny pacientky s alespoň jedním z následujících faktorů: léčba související s funkcí štítné žlázy v anamnéze; diabetes typu 1 v době návštěvy; jiné autoimunitní onemocnění v anamnéze; terapeutické ozáření hlavy a/nebo krku v minulosti; aplikace jódové zobrazovací kontrastní látky v posledním roce; aplikace cytokinů nebo jiná biologická léčba v minulosti; pozitivní rodinná anamnéza tyreopatie; předchozí léčba sterility; předchozí potrat nebo předčasný porod (Tabulka 4) (16). Věk nebyl uvažován jako rizikový faktor, protože Potluková et al. dříve prokázali na vzorku 5'223 žen v ČR, že prevalence autoimunitních onemocnění štítné žlázy se u těhotných nezvyšuje s věkem (21).

Celkový vzorek byl dále rozdělen podle rizikivosti vzhledem k rozvoji tyreopatie v těhotenství na nízkorizikové 21,9 % (730/3'331) a rizikové 78,1 % (2'601/3'331) ženy. Toto rozložení je v souladu s pozorováními v publikované literatuře (51). Subklinická hypotyreóza byla diagnostikována u 3,01 % (22/730) nízkorizikových a 5,65 % (147/2'601) rizikových pacientek. Tyto odhady prevalence vzhledem k rozsahu sbíraných anamnestických informací/rizikových faktorů a vzhledem k velikosti vzorku dalece převyšují úroveň evidence jakékoliv doposud publikované studie (10,51). Navíc se jedná o odhady odvozené ze vzorku české populace, ve které budou závěry modelu zobecňovány a na níž budou aplikovány.

V letech 2019 a 2020 v ČR porodilo celkem 109'733 a 107'072 žen¹. Pokud roční porodnost zaokrouhlíme na 100'000, můžeme odvodit, že v ČR každoročně otěhotní 21'915 nízkorizikových pacientek a 78'085 rizikových pacientek. Z toho můžeme odvodit předpoklad 5'072 očekávaných případů subklinické hypotyreózy ročně. Bez správné diagnostiky není možné tyto pacientky léčit a dále sledovat. Tyto případy lze správně diagnostikovat pouze na základě krevních testů.

3.1.6.2. Účinnost a přechodové pravděpodobnosti

Pro odvození přechodových pravděpodobností a účinnosti léčby jsme navázali kontakt s autory systematického přehledu Jiao et al (14) a vyžádali si absolutní počty pacientek a jednotlivých událostí v devíti randomizovaných kontrolovaných klinických hodnoceních zařazených do

¹ Zdroj: Národní registr rodiček (NRROD)

primární meta-analýzy. Tyto primární studie byly publikovány mezi lety 2011 a 2021. Procenta žen v riziku a prevalence subklinické hypotyreózy byly spočteny na základě dat z české populace (44). Relativní rizika vyplývající z gestační hypertenze byla publikována dříve (47). Distribuční funkce pravděpodobnosti byly modelovány jako beta, jelikož beta distribuce je omezena na interval (0, 1) stejně jako pravděpodobnosti.

Tabulka 6 Přehled odhadů účinnosti a přechodových pravděpodobností, rozptyl, distribuční funkce a zdroje

SubHypo subklinická hypotyreóza, ObGyn gynekologicko-porodnické oddělení. Zdroj: autor

Zdravotní stav	Pravděpod.	95 % Interval	Pravděpodobnostní distribuční funkce	Zdroj
% těhotných v riziku	0,781	0,766–0,795	beta	(44)
% rizikových otestované v cíleném screeningu na ObGyn	0,566	0,562–0,570	beta	(44)
% všech otestované v plošném screeningu na ObGyn	0,950	0,887–0,984	beta	Odhad/definice
% nízkorizikových otestované v cíleném screeningu na ObGyn	0,050	0,047–0,053	beta	Odhad/definice
% euthyroidních nízkorizikových	0,927	0,906–0,945	beta	(44)
% SubHypo nízkorizikových	0,030	0,019–0,045	beta	(44)
% euthyroidních rizikových	0,904	0,884–0,908	beta	(44)
% SubHypo rizikových	0,057	0,048–0,066	beta	(44)
% SubHypo léčených a sledovaných na endokrinologii	1,000		fixní	Odhad/definice
Incidence potratu u léčené SubHypo	0,050	0,038–0,065	beta	(14)
Incidence potratu u neléčené SubHypo	0,119	0,101–0,140	beta	(14)
Incidence předčasného porodu u léčené SubHypo	0,064	0,052–0,080	beta	(14)
Incidence předčasného porodu u neléčené SubHypo	0,115	0,100–0,134	beta	(14)
Incidence gestační hypertenze u léčené SubHypo	0,070	0,055–0,087	beta	(14)
Incidence gestační hypertenze u neléčené SubHypo	0,110	0,091–0,131	beta	(14)
Relativní riziko předčasného porodu u gestační hypertenze	0,555	0,523–0,583	beta	(47)
Relativní riziko potratu u gestační hypertenze	0,592	0,510–0,672	beta	(47)

3.1.6.3. Bezpečnost

Předpokladem modelu je, že testování koncentrace TSH nepředstavuje pro těhotné ženy žádná nadbytečná rizika (viz předpoklady modelu). Pro ověření vlivu vlastní diagnózy dodatečně modelujeme alternativní scénář, ve kterém znalost diagnózy snižuje pacientce kvalitu života.

3.1.6.4. Náklady

Těhotné ženě v prvním trimestru je v rámci dalších krevních odběrů u registrujícího gynekologa odebrána krev pro test koncentrace TSH (kód výkonu 93195, 141 Kč). V případě pozitivního nálezu hypotyreózy dle referenčních limitů lokální laboratoře je proveden reflexní test anti-TPO (kód výkonu 93217, 328 Kč) a pacientka je odkázána na endokrinologické pracoviště, kde je provedeno komplexní endokrinologické vyšetření (kód výkonu 14021, 896 Kč) a sonografie (kód výkonu 09137, 270 Kč). Pacientce je předepsána hormonální substituce LT4 (50 µg po 6 měsících v těhotenství a 3 měsíce po porodu, 76 Kč). V průběhu těhotenství je pacientce ještě celkem třikrát testována koncentrace TSH (kód výkonu 93195, 141 Kč), výsledky jsou diskutovány s endokrinologem telefonicky a dávka hormonální substituce je upravena dle potřeby (kód výkonu 09511, 09513, 50 Kč a 102 Kč). Po porodu je opět měřena koncentrace TSH (kód výkonu 93195, 141 Kč) a je provedeno cílené vyšetření endokrinologem (kód výkonu 14022, 452 Kč) po skončení šestinedělí a následně za další tři měsíce (kód výkonu 14022, 452 Kč). Poslední kontrola u gynekologa u pacientek bez dalších komplikací probíhá v 6 až 9 měsících po porodu (kód výkonu 14023, 227 Kč).

V průběhu těhotenství mohou nastat následující události: gestační hypertenze (DRG 15K-03-02, 18'934 Kč), potrat bez zákroku (DRG 14K-02-00, 10'238 Kč), revize dělohy (DRG 14I-08-03, 12'152 Kč), předčasný porod v perinatálním centru (DRG 14M-01-01, 54'264 Kč), předčasný porod se sekci v perinatálním centru (DRG 14I-01-01, 107'015 Kč), předčasný porod mimo perinatální centrum (DRG 14M-01-03, 47'857 Kč), předčasný porod se sekci mimo perinatální centrum (DRG 14I-01-03, 79'206 Kč), vaginální porod v termínu bez komplikace (DRG 14M-01-05, 31'935 Kč) a porod v termínu se sekci (14I-01-05, 48'563 Kč).

Porod v termínu probíhá buď vaginálně (74 %, expertní posudek gynekologa) nebo císařským řezem (26 %, expertní posudek gynekologa). Potrat je provázen v 60 % případů revizí dělohy (expertní posudek gynekologa). Předčasný porod probíhá v 40 % případů v perinatálním centru (expertní posudek gynekologa) a vyžaduje v 50 % případů sekci (expertní posudek gynekologa).

Tabulka 7 Přehled nákladů na jednotlivé zdravotní události, rozptyl, distribuční funkce a zdroje

TSH thyreotropin, ObGyn gynekologicko porodnické oddělení, DRG disease-related group, SZV seznam zdravotních výkonů, SCAU Seznam cen a úhrad léčivých přípravků a potraviny pro zvláštní lékařské účely. Zdroj: autor

Zdravotní stav	Náklad (Kč)	95 % Interval	Pravděpodobnostní distribuční funkce	Zdroj
Test TSH na ObGyn	141	91–184	gamma	SZV, Vyhláška 396/2021
Sledování a léčba SubHypo na Endokrinologii	3'902	2'838–5'570	gamma	SZV, Vyhláška 396/2021, SCAU
Gestační hypertenze	18'934	13'776–27'032	gamma	DRG
Potrat	17'529	12'757–25'032	gamma	DRG
Předčasný porod	70'375	51'210–100'488	gamma	DRG
Porod v termínu	36'225	26'369–51'743	gamma	DRG

3.1.6.5. Kvalita života

Kvalita života (také quality of life – QoL) je koncept, který může být měřen celou řadou standardizovaných dotazníků. Pro účely modelu vyjadřujeme kvalitu života ve formě utilit, tedy na škále 0 až 1, kde 1 představuje perfektní kvalitu života a 0 odpovídá smrti. QoL eutyroidních žen v průběhu těhotenství a žen se subklinickou hypotyreózou byla popsána námi v publikaci v roce 2023 (31). U pacientek s gestační hypertenzí předpokládáme 8 % snížení kvality života oproti zdravým euthyroidním ženám v těhotenství (53) a v období po porodu shodnou s kvalitou života běžné populace (54). Utility pro potrat (55), předčasný porod (56) a normální porod v termínu (56) byly dříve publikovány. Porod sekci oproti vaginálnímu porodu kvalitu života z dlouhodobého hlediska neovlivňuje (56).

Rok života v plném zdraví (QALY) je kvantitativní metrika, která kombinuje délku života s ohodnocením kvality života. Jeden QALY představuje jeden rok života v plném zdraví.

Tabulka 8 Přehled utilit v jednotlivých zdravotních stavech, rozptyl, distribuční funkce a zdroje

SubHypo subklinická hypotyreóza. Zdroj: autor.

Zdravotní stav	Utilita	95 % Interval	Pravděpodobnostní distribuční funkce	Zdroj
Euthyoidní těhotná žena	0,921	0,905–0,937	beta	(31)
Těhotná žena se SubHypo	0,89	0,860–0,919	beta	(31)
Těhotná žena se SubHypo po hormonální substituci	0,89	0,860–0,919	beta	(31,48)
Gestační hypertenze (6 měsíců)	0,847	0,577–0,988	beta	(53,54)
Potrat (12 měsíců)	0,87	0,54–1,00	beta	(55)
Předčasný porod (12 měsíců)	0,92	0,900–0,940	beta	(56)
Porod v termínu (12 měsíců)	0,936	0,922–0,950	beta	(56)

3.1.7. Deterministická analýza citlivosti

V deterministické jednocestné analýze citlivosti je testován vliv extrémních jednotlivých parametrů na výstupy modelu (ICER nebo dopad do rozpočtu) při zachování hodnot ostatních parametrů na jejich očekávané hodnotě. Jednotlivé parametry jsou testovány v rámci svého 95 % intervalu spolehlivosti.

3.1.8. Probabilistická analýza citlivosti

Probabilistická analýza citlivosti (PSA) byla realizována pomocí Monte Carlo simulace II. řádu. Každý parametr byl náhodně vzorkován z relevantní distribuce definované uvedeným intervalem spolehlivosti a typem distribuční funkce. Konkrétně byly použity pro náhodné vzorkování z kumulativní pravděpodobnostní hustotní funkce příkazy BETA.INV a GAMMA.INV. Distribuce beta (použitá pro pravděpodobnosti, procenta, podíly a utility v rozmezí 0 až 1) byla

parametrizována pomocí nezáporných tvarových parametrů $\alpha > 0$ a $\beta > 0$. Distribuce gama (použitá pro náklady v Kč rozmezí 0 až nekonečno) byla parametrizována pomocí nezáporného tvarového parametru $\alpha > 0$ a nezáporného parametru měřítka $\beta > 0$. PSA byla realizována v souladu s doporučenými postupy v rámci 3'000 simulací a 95 % BKI byly odvozeny jako 2,5 a 97,5 percentil dané hodnoty.

3.1.9. Očekávaná hodnota dokonalé informace

Rozhodovací orgány (pro ČR SÚKL, zdravotní pojišťovny a Ministerstvo zdravotnictví) mají za úkol zvolit nové zdravotní technologie na základě odhadu nákladů a přínosů spojených s jejich zavedením. Náklady a přínosy obvykle vyjádřené v nákladové efektivitě lze přeložit do tzv. čistých přínosů (net benefit; NB) vyjádřených buď v rozměru zdraví (net health benefit; NHB), nebo v rozměru monetárním (net monetary benefit; NMB) (57). Konkrétně je inkrement NMB (INMB) pro danou zdravotní technologii spočten podle následující rovnice:

$$INMB = \text{inkrement QALY} \times WTP - \text{inkrement nákladů},$$

kde QALY je počet roků života v plném zdraví, WTP je hranice ochoty platit za jeden rok života v plném zdraví (willingness to pay).

V případě, že $INMB > 0$, technologie je považována za nákladově efektivní. Tuto situaci lze ekvivalentně vyjádřit tak, že ICER je nižší než hranice ochoty platit.

Nutno podotknout, že odhady nákladů a přínosů jsou opředeny nejistotou, protože se nevyhnutelně zakládají na nedokonalých informacích, například na odhadech účinnosti léčby odvozených ze studií s konečným počtem pozorování nebo v odlišných populacích. Vždy tudíž existuje určité riziko, že rozhodnutí učiněná na základě dostupných informací jsou nesprávná (tzv. rozhodování za nejistoty). Z časové perspektivy lze tuto situaci nahlížet tak, že rozhodnutí učiněná na základě dostupných informací dnes mohou být suboptimální ve světle informací dostupných v budoucnosti.

Získání dodatečných informací umožňuje snížit rizika chybných rozhodnutí, zároveň je však spojeno s dodatečnými náklady (57). Analýza hodnoty informací (value of information VOI) poskytuje rámec pro posouzení nákladů a přínosů budoucího výzkumu. Konkrétně se jedná o formální ocenění (odhad monetární hodnoty) informace na základě níž by bylo možné optimalizovat rozhodování a snížit tak ztráty spojené s chybnými volbami (57).

Ačkoliv PSA (obvykle pomocí Monte Carlo simulace II. Řádu) neumožňuje odhadnout strukturální nejistotu modelu (tj. nejistotu vyplývající z designu modelu), umožňuje velice dobře kvantifikovat nejistotu modelu vyplývající z nepřesnosti odhadů jednotlivých parametrů (58). Jelikož v rámci každé simulace lze snadno zjistit, která alternativa je nákladově efektivní, tj. jaké rozhodnutí by bylo správné, PSA zároveň umožňuje zhodnotit náklady nejistoty vyplývající ze současného stavu evidence. Předpokládejme, že by dokonalý výzkum umožnil odstranit veškerou parametrickou nejistotu modelu, potom můžeme spočítat tzv. očekávanou hodnotu perfektní informace (expected value of perfect information EVPI) jako rozdíl mezi maximálním NMB vyplývajícím z volby terapie na základě současně dostupné evidence a maximálním NMB plynoucím z volby nákladově efektivnější terapie (=hypotetického rozhodnutí na základě dokonalé evidence):

$$EVPI = E_{\theta} \left[\max_j NMB(j, \theta) \right] - \max_j E_{\theta} [NMB(j, \theta)],$$

kde E_{θ} je očekávaná hodnota vzhledem k parametrizaci θ modelu, j jsou vzájemně se vylučující rozhodnutí.

V praktické rovině lze EVPI interpretovat jako cenu, jakou by rozhodovací orgán byl ochoten zaplatit, aby získal informaci umožňující bezchybně zvolit nákladově efektivnější technologii. Jelikož z potenciálního výzkumu benefituje celá populace, a to po určitou dobu, spíše než EVPI má smysl její populační hodnota. Populační EVPI jsme vypočítali za předpokladu, že v ČR otěhotní 100'000 žen ročně. V takovém případě by byla informace pocházející z nového výzkumu přínosná po dobu 10 let a náklady ztracené v důsledku špatného rozhodnutí by byly diskontovány mírou 3 % ročně.

3.2. Model pro plošný screening anti-TPO

3.2.1. Základní scénář

V základním scénáři pro plošný screening TSH (z kapitoly 3.1) je test na přítomnost anti-TPO prováděn pouze reflexně u pozitivních pacientek se zvýšeným TSH. Základní scénář pro plošný screening anti-TPO je stejný jako základní scénář pro plošný screening TSH. Nicméně, v případě plošného screeningu anti-TPO se test na anti-TPO provádí současně spolu s TSH a plošně u všech těhotných žen.

Těhotné ženě v prvním trimestru je v rámci dalších krevních odběrů u registrujícího gynekologa odebrána krev pro test koncentrace TSH (kód výkonu 93195) a anti-TPO (kód výkonu 93217). V případě pozitivního nálezu hypotyreózy dle referenčních limitů lokální laboratoře je pacientka odkázána na endokrinologické pracoviště, kde je provedeno komplexní vyšetření (kód výkonu 14021) a sonografie (kód výkonu 09137). Pacientce je následně předepsána hormonální substituce LT4. V průběhu těhotenství je pacientce ještě celkem třikrát testována koncentrace TSH (kód výkonu 93195), výsledky jsou diskutovány s endokrinologem telefonicky a dávka hormonální substituce je upravena dle potřeby (kódy výkonů 09511, 09513). Po porodu je opět měřena koncentrace TSH a je provedeno vyšetření endokrinologem (kód výkonu 14022) po skončení šestinedělí a následně za další tři měsíce (kód výkonu 14022). Poslední kontrola u gynekologa u pacientek bez dalších komplikací probíhá v 6 až 9 měsících po porodu (kód výkonu 14023).

V případě pozitivního nálezu anti-TPO u pacientek s TSH v normě dle referenčních limitů lokální laboratoře není pacientka odkázána na gynekologii v průběhu těhotenství ale až po porodu. Po porodu je měřena koncentrace TSH a je provedeno vyšetření endokrinologem (kód výkonu 14022), po skončení šestinedělí a následně za další tři měsíce (kód výkon 14022). Poslední kontrola u gynekologa u pacientek bez dalších komplikací probíhá v 6 až 9 měsících po porodu (kód výkonu 14023). V případě tyreotoxické fáze PPT je pacientka léčena betablokátozem, v případě hypofunkční fáze je zahájena hormonální substituce.

3.2.2. Typ farmakoekonomické analýzy

Nákladová efektivita plošného screeningu anti-TPO kombinovaná s plošným screenigem TSH byla modelována pomocí CUA, která odhaduje poměr inkrementu nákladů a inkrementu QALY. ICER je dále porovnáván s WTP. Rozhodovací strom, včetně Monte Carlo simulací II. Řádu, byl modelován v aplikaci Microsoft® Excel® pro Microsoft 365 MSO s podporou maker (Microsoft Corporation; 2018). Hodnocenou intervencí je přidružení testu anti-TPO k plošnému screeningu

TSH. Komparátorem je zavedení plošného screeningu TSH v těhotenství s penetrací 95 % bez plošného screeningu anti-TPO. V souladu s metodikou SÚKL (1,2) byla pro stanovení nákladové efektivity i dopadu do rozpočtu zvolena perspektiva plátce. Vzhledem ke skutečnosti, že všechna preventovatelná rizika nastávají v prvním roce po porodu, a vzhledem k tomu, že jejich dopady na kvalitu života byly doloženy pouze v tomto prvním roce po porodu, jsme zvolili modelovaný horizont do jednoho roku po porodu. Z tohoto důvodu se neaplikuje diskontace. Primárním výstupem jsou přínosy ve formě QALY matky, dále jsou modelovány náklady na jednu správnou diagnózu PPT. Z hlediska kapacitního zatížení systému a další negociace s odbornými společnostmi jsou modelovány roční počty nových pacientů odkázaných na endokrinologii.

Výsledky modelu jsou testovány pomocí PSA. V rámci PSA je hodnoceno procento nákladově efektivních simulací.

Tabulka 9 Stručný popis typu a parametrizace modelu pro plošný screening anti-TPO

CUA *cost-utility* analýza, Anti-TPO *autoprotilátka* proti *tyreoglobulinu*, TSH *tyreotropin*, QALY „*Quality-adjusted life year*“ rok života v plném zdraví, ICER „*Incremental cost-effectiveness ratio*“ poměr inkrementu nákladů a inkrementu, PPT *poporodní tyroiditis*, PSA *pravděpodobnostní analýza citlivosti*. Zdroj: autor

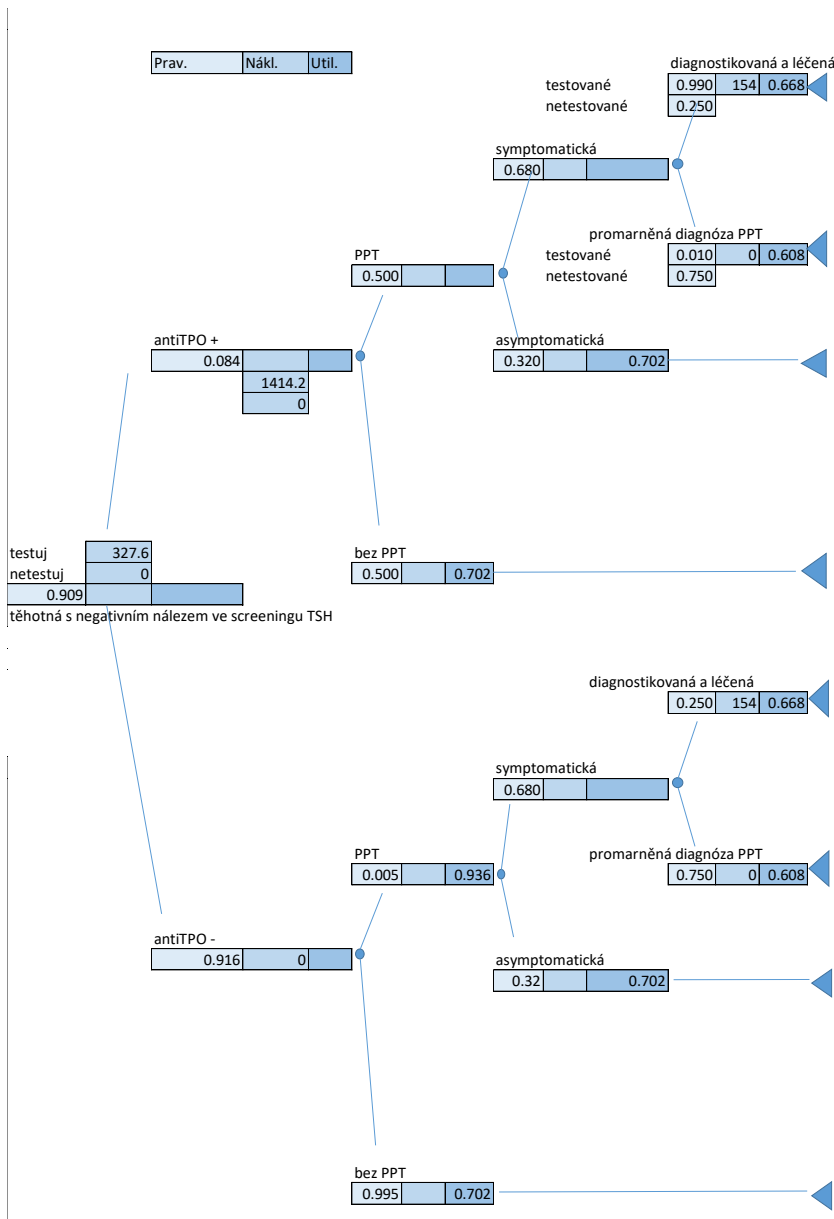
Typ analýzy	CUA
Typ farmakoekonomického modelu	Rozhodovací strom přidružený/vnořený do hlavního rozhodovacímu stromu (tzv. piggy-back)
Použitý software	Microsoft Excel
Perspektiva	Plátce
Časový horizont	1 rok post partum
Diskontní míra	Neaplikuje se
Hodnocená intervence	Přidružení testu anti-TPO k plošnému screeningu TSH
Srovnávaná intervence (komparátor)	Plošný screening TSH bez anti-TPO
Cílová Populace	Těhotné ženy v prvním trimestru testované na TSH bez ohledu na anamnézu a rizikové faktory
Zdroj dat o účinnosti	Expertní odhady předchozích modelů Bonds et al. (45) a Donnay Candil et al. (42)
Modelované výstupy (outcomes)	<ul style="list-style-type: none"> • QALY matky • Počet promarněných/chybných diagnóz PPT • Počet nových pacientů odkázaných na endokrinologii
Primární indikátor účinnosti	<ul style="list-style-type: none"> • ICER (náklady/QALY)
Analýza citlivosti	PSA

3.2.3. Struktura modelu pro plošný screening anti-TPO

Jelikož test protilátek anti-TPO nemá vzhledem k recentní evidenci místo v rozhodovacím procesu o zahájení hormonální substituce (36,37), jediný potenciální přínos spočívá v predikci PPT a tedy prevenci poporodní deprese (45), kterou anti-TPO umožňují správně předpovědět u většiny případů (59).

Struktura modelu pro plošný screening anti-TPO byla převzata z publikovaného modelu Donnay Candil et al. (42) a vnořena do modelu pro plošný screening TSH za předpokladu, že plošný screening TSH je nákladově efektivní. U pacientky s pozitivními či negativními protilátkami během

těhotenství se může po porodu vyvinout PPT (úroveň 2). PPT může být symptomatická nebo asymptomatická (úroveň 3), v případě symptomatické PPT může být diagnóza promarněna, nebo je pacientka správně diagnostikována a léčena dle potřeby (úroveň 4).



Obrázek 8 Struktura rozhodovacího stromu pro model nákladové efektivity plošného screeningu anti-TPO

Kolečka značí pravděpodobnost přechodu do zdravotního stavu, čtverce značí rozhodnutí, trojúhelník značí konečný stav. Prob = pravděpodobnost (světle modrá), cost = náklad v CZK (modrá), QoL = utilita (tmavě modrá). TSH thyreotropin, SubHypo subklinická hypotyreóza, SubHyper subklinická hypertyreóza, ObGyn „Obstetrics and gynaecology“ oddělení porodnictví a gynekologie, NA neaplikovatelné. Zdroj: autor

3.2.4. Předpoklady modelu pro plošný screening anti-TPO

Pro model plošného screeningu anti-TPO platí veškeré předpoklady z kapitoly 3.1.5. Navíc jsou použity následující předpoklady:

Předpoklad 1: Plošný screening TSH v prvním trimestru těhotenství je nákladově efektivní (viz předchozí kapitoly).

Předpoklad 2: Prevalence anti-TPO je srovnatelná u pacientek s nízkým a vysokým rizikem (51).

Předpoklad 3: Všechny ženy s pozitivním nálezem v plošném screeningu TSH podstupují reflexní test anti-TPO a opakované návštěvy endokrinologie po porodu (viz základní scénář modelu pro plošný screening TSH). Předpokládáme nulovou šanci na promarnění diagnózy PPT (42,59).

3.2.5. Data a zdroje pro tvorbu modelu pro plošný screening anti-TPO

3.2.5.1. Účinnost a přechodové pravděpodobnosti

Jediný benefit testu anti-TPO v těhotenství je vyšší pravděpodobnost správné diagnózy PPT. Jelikož není dostupná lepší evidence pro odvození přechodových pravděpodobností, byly přebrány z předchozího modelu Donnay Candil et al. (42). Jedná se o expertní odhady.

Tabulka 10 Přehled odhadů účinnosti a přechodových pravděpodobností, rozptyl, distribuční funkce a zdroje

Anti-TPO protilátky proti tyreoperoxidáze, PPT poporodní tyreoiditida. Zdroj: autor

Zdravotní stav	Pravděpod.	95 % Interval	Pravděpodobnostní distribuční funkce	Zdroj
% anti-TPO+ mezi euthyroidními (tj. s negativním výsledkem TSH)	0.084	0,074–0,094	beta	(44)
% anti-TPO+ prodělá PPT	0.500	0,470–0,531	beta	(42)
% anti-TPO- prodělá PPT	0.005	0,002–0,010	beta	(42)
% případů PPT je symptomatických	0.680	0,651–0,710	beta	(42)
% případů PPT správně diagnostikováno po testu anti-TPO	0.990	0,963–1,000	beta	(42)
% případů PPT správně diagnostikováno bez testu anti-TPO	0.250	0,224–0,277	beta	(42)
Trvání symptomatické fáze PPT (měsíců)	9	± 3	normální	(45)

3.2.5.2. Bezpečnost

Předpokladem modelu je, že testování koncentrace anti-TPO nepředstavuje pro těhotné ženy žádná nadbytečná rizika.

3.2.5.3. Náklady

Plošný screening anti-TPO probíhá nad rámec základního scénáře plošného screeningu TSH. Náklady na screening TSH jsou tudíž přítomny jak v rameni intervence, tak rameni komparátoru. Proto náklady na plošný screening TSH neuvažujeme (v konečném výpočtu ICER by došlo k jejich vykrácení).

Těhotné ženě v prvním trimestru je v rámci dalších krevních odběrů u registrujícího gynekologa odebrána krev pro test koncentrace anti-TPO (kód výkonu 93217, 328 Kč). U pacientek s pozitivním výsledkem je po porodu měřena koncentrace TSH (kód výkonu 93195, 141 Kč) a je provedeno cílené vyšetření endokrinologem (kód výkonu 14022, 452 Kč) po skončení šestinedělí a následně za další tři měsíce (kód výkonu 14022, 452 Kč). Poslední kontrola u gynekologa u pacientek bez dalších komplikací probíhá v 6 až 9 měsících po porodu (kód výkonu 14023, 227 Kč). V případě tyreotoxické fáze PPT je pacientka léčena beta blokátorem (Propranolol 150 mg, 1 měsíc, 53 Kč), v případě hypofunkční fáze je zahájena hormonální substituce (LT4 50 µg po dobu 8 měsíců, 101 Kč).

Tabulka 11 Přehled nákladů na jednotlivé zdravotní události, rozptyl, distribuční funkce a zdroje

Anti-TPO protilátky proti tyreoperoxidáze, ObGyn gynekologicko porodnické oddělení, PPT poporodní tyreoiditida, SZV seznam zdravotních výkonů, SCAU Seznam cen a úhrad léčivých přípravků a potraviny pro zvláštní lékařské účely. Zdroj: autor

	Náklad (Kč)	95 % Interval	Pravděpodobnostní distribuční funkce	Zdroj
Testování anti-TPO na ObGyn	328	212–468	gamma	SZV, Vyhláška 396/2021
Léčba symptomatické PPT	154	99–2'020	gamma	SCAU, (45)
Poporodní sledování a vyšetření na endokrinologii	1414	915-2'020	gamma	SZV, Vyhláška 396/2021

3.2.5.4. Kvalita života

Utility pro model plošného screeningu anti-TPO byly převzaty z původního modelu Bonds et al. (45). Utilita pro asymptomatickou PPT byla zvolena tak, aby odpovídala utilitě zdravé ženy po porodu v termínu, která byla použita pro model plošného screeningu TSH (56).

Tabulka 12 Přehled utilit v jednotlivých zdravotních stavech, rozptyl, distribuční funkce a zdroje

PPT poporodní tyreoiditida. Zdroj: autor

Zdravotní stav	Utilita	95 % Interval	Pravděpodobnostní distribuční funkce	Zdroj
Léčená symptomatická PPT	0.89	0,60–0,999	beta	(45)
Neléčená symptomatická PPT	0.81	0,55–0,97	beta	(45)
Asymptomatická PPT nebo bez PPT	0.936	0,922–0,950	beta	(56)

3.2.6. Probabilistická analýza citlivosti

Probabilistická analýza citlivosti (PSA) byla realizována pomocí Monte Carlo simulace II. řádu. Každý parametr byl náhodně vzorkován z relevantní distribuce definované uvedeným intervalem spolehlivosti a typem distribuční funkce. Konkrétně byly použity pro náhodné vzorkování z kumulativní pravděpodobnostní hustotní funkce příkazy BETA.INV, GAMMA.INV a NORM.INV. Distribuce beta (pravděpodobnosti, procenta, podíly a utility v rozmezí 0 až 1) byla parametrizována pomocí nezáporných tvarových parametrů $\alpha > 0$ a $\beta > 0$. Distribuce gama (náklady v Kč rozmezí 0 až nekonečno) byla parametrizována pomocí nezáporného tvarového parametru $\alpha > 0$ a nezáporného parametru měřítka $\beta > 0$. Normální distribuce (trvání symptomatické PPT v měsících) byla parametrizována pomocí střední hodnoty a směrodatné odchylky. PSA byla realizována v rámci 3'000 simulací a 95 % BKI intervaly byly odvozeny jako 2.5 a 97.5 percentil dané hodnoty.

3.2.7. Očekávaná hodnota dokonalé informace

Očekávaná hodnota dokonalé informace (EVPI) byla opět spočtena jako rozdíl mezi maximálním NMB vyplývajícím z volby terapie na základě současně dostupné evidence a maximálním NMB plynoucím z volby terapie na základě dokonalé evidence:

$$EVPI = E_{\theta} \left[\max_j NMB(j, \theta) \right] - \max_j E_{\theta} [NMB(j, \theta)]$$

, kde E_{θ} je očekávaná hodnota vzhledem k parametrizaci θ modelu, j jsou vzájemně se vylučující rozhodnutí.

Populační EVPI jsme vypočítali za předpokladu, že v ČR otěhotní 100'000 žen ročně, informace pocházející z nového výzkumu by byla přínosná po dobu 10 let a náklady ztracené v důsledku špatného rozhodnutí by byly diskontovány mírou 3 % ročně.

4. Výsledky

4.1. Model pro plošný screening TSH

4.1.1. Základní scénář: deterministická nákladová efektivita

Vzhledem k nízké frekvenci modelovaných událostí byly výstupy vyjádřeny v přepočtu na kohortu 100'000 těhotných žen, což odpovídá zhruba ročnímu počtu těhotenství v ČR. Tento postup je v souladu s běžnou praxí uplatňovanou u modelů nákladové efektivity screeningových programů (60,61).

Absolutní počty událostí a náklady pro současný stav screeningu a zavedení plošného screeningu jsou uvedeny v Tabulkách 13 a 14. Na tomto místě je však třeba podotknout, že model byl primárně designován pro srovnání těchto dvou strategií, tedy tak, aby simuloval relativní výstupy. Absolutní počty událostí a náklady vyplývající z jednotlivých strategií tudíž slouží spíše jako kontrola parametrizace modelu a podklad pro výpočet relativních výstupů. Výpovědní hodnotu z hlediska generalizace na českou populaci mají tedy pouze relativní výstupy modelu.

Z tabulky 15 je patrné, že zavedení plošného screeningu při 95 % penetraci je spojeno s ročním inkrementem nákladů ve výši 13'751'154 Kč a ziskem 31,7 QALY. Zároveň se podaří předejít 66 potratům a 49 předčasným porodům ročně. V důsledku správné diagnózy subklinické hypotyreózy bude každoročně odkázáno na endokrinologii 2288 nových pacientek.

V Tabulce 16 jsou uvedeny výsledky nákladové efektivity. ICER pro zavedení plošného screeningu ve výši 433'491 Kč/QALY matky je hluboko pod hranicí ochoty platit (1'200'000 Kč/QALY). INMB je pro jednu těhotnou ženu je tudíž kladný – 243 Kč. Pokud bychom chtěli nákladovou účinnost zavedení plošného screeningu vyjádřit jinak než v přepočtu na QALY matky, můžeme prohlásit, že prevence jednoho potratu by vyšla na 208'415 Kč nebo tak, že by prevence jednoho předčasného porodu vyšla na 278'838 Kč. Interval spolehlivosti pro jednotlivé odhady poskytuje pravděpodobnostní analýza citlivosti.

4.1.2. Základní scénář: deterministický dopad do rozpočtu

Roční dopad do rozpočtu plátce byl modelován pro zavedení plošného screeningu s penetrací 95 %. Vzhledem k časovému horizontu modelu, který uvažuje 12 měsíců po porodu, byl roční dopad do rozpočtu v základním scénáři modelován jako inkrement nákladů (Tabulka 15). Zavedení plošného screeningu by bylo spojeno s náklady 13'751'154 Kč ročně. Tyto odhady zahrnují náklady na testování, léčbu a sledování pacientek se subklinickou hypotyreózou a úspory vyplývající z redukce rizik z ní vyplývajících. Interval spolehlivosti pro tento odhad poskytuje pravděpodobnostní analýza citlivosti.

Tabulka 13 Výstupy modelu pro současný stav screeningu v ČR

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, NMB „Net monetary benefit“, ČR Česká republika. Zdroj: autor

	Náklady (Kč) na 100'000	QALY na 100'000	NMB na 1	Potratů na 100'000	Předčasných porodů per 100'000
Deterministická hodnota	212'053'411.7	73'556.6	880'559	180	199
Probabilistická hodnota	21'182'6751.2	73'486.9	879'724	181	195
(95 % BKI)	147'017'314.2– 289'752'433.3	50'197.1– 79'931.9	600'264.9– 956'957.1	142–226	158–236

Tabulka 14 Výstupy modelu pro plošný screening TSH v ČR

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, NMB „Net monetary benefit“, TSH thyreotropin“, ČR Česká republika. Zdroj: autor

	Náklady (Kč) per 100'000	QALY per 100'000	NMB Per 1	Potratů per 100'000	Předčasných porodů per 100'000
Deterministická hodnota	225'804'565.8	73'588.3	880'802	114	149
Probabilistická hodnota	225'350'433.6	73'518.5	879'969	115	142
(95 % BKI)	158'708'861– 306'061'691	50'260.0– 79'983.8	601'233.2– 957'455.2	82–155	109–181

Tabulka 15 Relativní inkrementy pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin“, ČR Česká republika. Zdroj: autor

	Inkrement náklady (Kč) per 100'000	Inkrement QALY per 100'000	Prevence potratů per 100'000	Prevence předčasných porodů per 100'000	Referalů na Endokrinologii per 100'000
Deterministická hodnota	13'751'154.2	31.7	66	49	2'288
Probabilistická hodnota	13'523'682.5	31.6	66	53	2'288
(95 % BKI)	8'788'627.8– 18'990'544.3	-41.2–89.2	44–90	30–78	1'875–2'723

Tabulka 16 Nákladová efektivita pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, INMB „Increment Net monetary benefit“, EVPI „Expected value of perfect information“ očekávaná hodnota dokonalé informace, TSH thyreotropin, ČR Česká republika. Zdroj: autor

	ICER (Kč/QALY)	INMB (Kč)	EVPI (Kč)	Náklady na prevenci potratu (Kč)	Náklady na prevenci předčasného porodu (Kč)
Deterministická hodnota	433'491	243.2	NA	2'084'15	278'838
Probabilistická hodnota	427'513	244.4	45'189'008.8	211'892	273'333
(95 % BKI)	NA	-636.1–935.4	NA	126'708–329'042	143'738–495'544

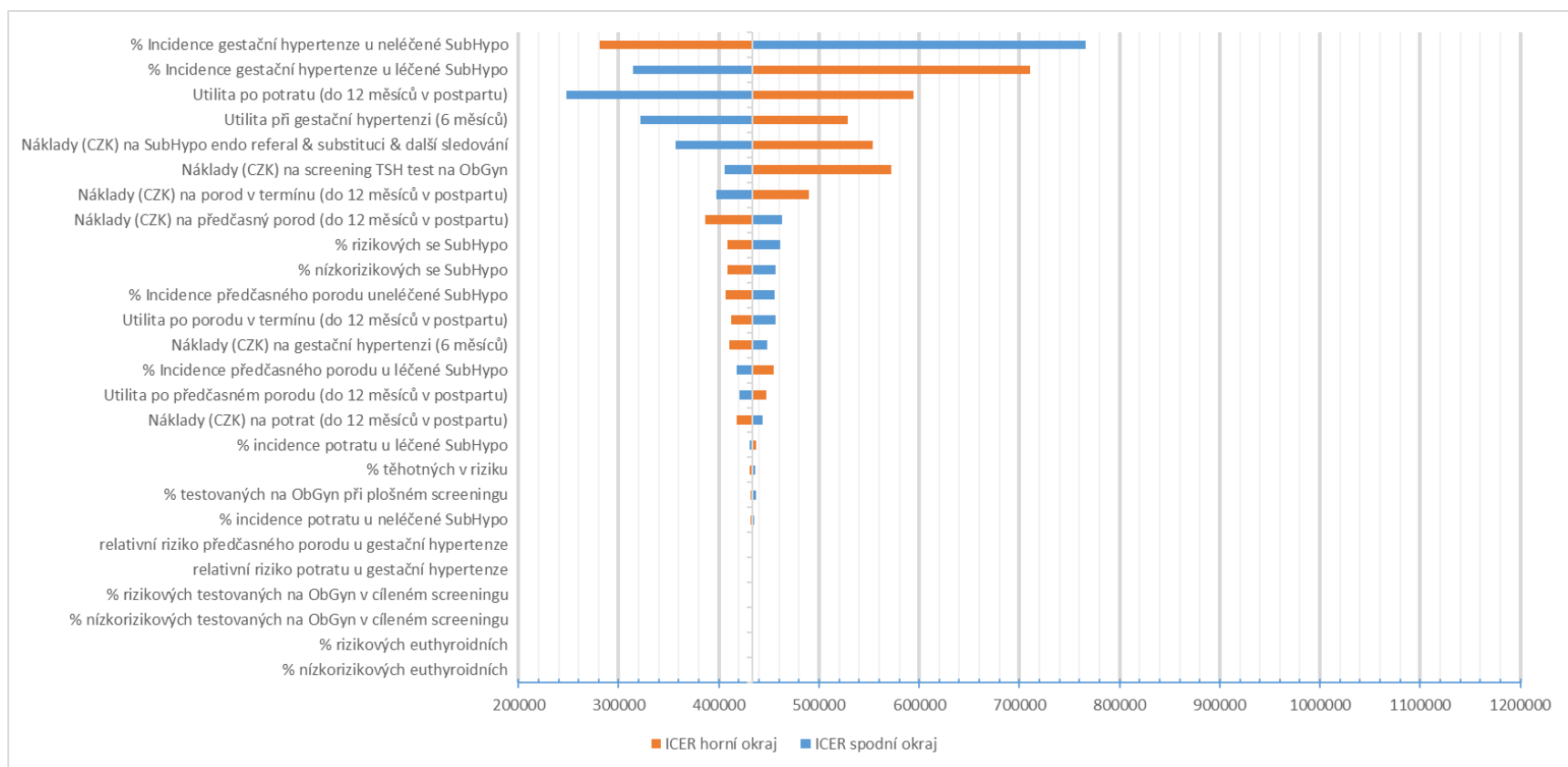
4.1.3. Základní scénář: deterministická analýza citlivosti nákladové efektivity

Deterministická jednocestná analýza citlivosti pro ICER, jejímž cílem je kvantifikovat vliv jednotlivých parametrů na nákladovou efektivitu, je zobrazena pomocí tzv. tornádo diagramu (Obrázek 9). Změna jednotlivých parametrů vychýlil ICER od 247'882 do 765'947 Kč/QALY. Je patrné, že žádný z parametrů sám o sobě nemá vliv na nákladovou efektivitu plošného screeningu, tj. nevychyluje hodnotu ICER za hranici ochoty platit 1'200'000 Kč/QALY.

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 % CI 0,577 až 0,988), který vychyluje ICER mezi 321'817 a 529'030 Kč/QALY. Dalším významným faktorem je souhrnná cena léčby, sledování a testování pacientky se subklinickou hypotyreózou na endokrinologii, kterou jsme variovaly jako ± 20 % rozptyl od přesné hodnoty stanovené v rámci vyčíslení nákladů (rozpětí 95 % konfidenčního intervalu 2'838 až 5'570 Kč). Tento faktor vychyluje ICER v rozmezí 356'761 až 553'788 Kč/QALY. Posledním významným faktorem je vlastní cena testu TSH provedeného registrujícím gynekologem. Cena je sice pevně dána Seznamem zdravotních výkonů a vyhláškou 396 z roku 2021, my jsme se však rozhodli prozkoumat její vliv v rozptylu ± 20 %, tj. rozpětí 95 % konfidenčního intervalu 91 až 184 Kč. Cena testu TSH vychýlila ICER mezi 405'477 až 571'831 Kč/QALY.

Vliv dalších parametrů, jako jsou náklady na předčasný porod, porod v termínu, incidence subklinické hypotyreózy v závislosti na rizikovosti pacientky, vliv léčby na riziko předčasného porodu, QoL po porodu v termínu, nákladu na léčbu a sledování gestační hypertenze, QoL po předčasném porodu a náklady spojené s potratem jsou zanedbatelné a významně neovlivňují nákladovou efektivitu.

Incidence potratů v závislosti na léčbě subklinické hypotyreózy, procento pacientek s vysokým rizikem vzniku poruchy štítné žlázy, procento pacientek testovaných v rámci plošného screeningu, vliv gestační hypertenze na incidenci potratů a procento pacientek testovaných v současné situaci (tj. před zavedením plošného screeningu) patří mezi parametry jejichž vliv na nákladovou efektivitu se pohybuje na hranici měřitelnosti.



Obrázek 9. 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 ± 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

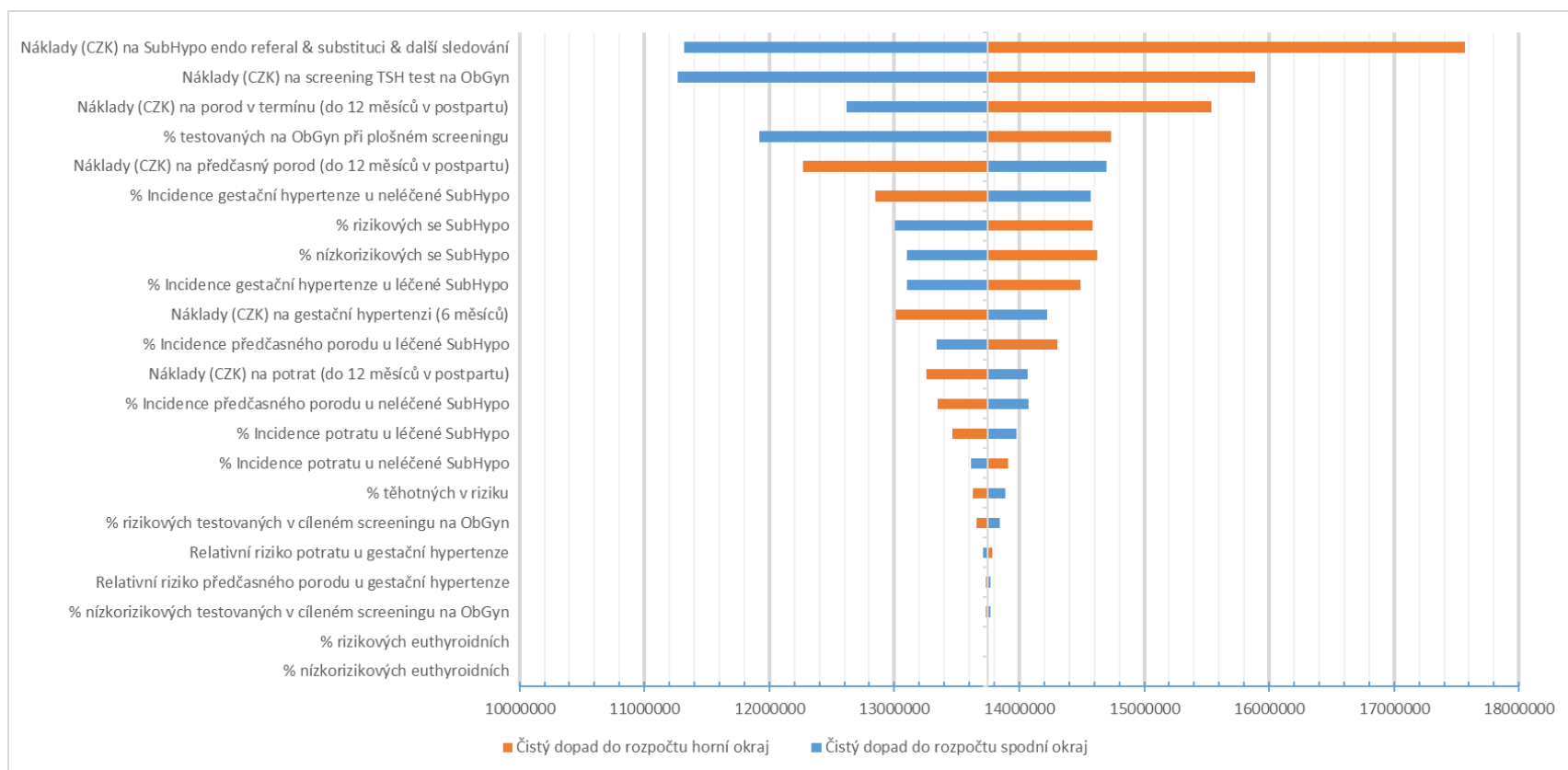
4.1.4. Základní scénář: deterministická analýza citlivosti dopadu do rozpočtu

Deterministická jednocestná analýza citlivosti pro dopad do rozpočtu, jejímž cílem je kvantifikovat vliv jednotlivých parametrů na inkrement nákladů v ročním horizontu, je zobrazena pomocí tzv. tornádo diagramu (Obrázek 10). Vliv jednotlivých parametrů vychýlil dopad do rozpočtu od 11'266'134 do 17'567'193 Kč/100'000 screenovaných/rok.

Nejpodstatnějším parametrem byla 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 % CI 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 rozptylu $\pm 20\%$, tj. rozpětí 95 % CI 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. Procento žen testovaných v rámci plošného screeningu (88,7 % až 98,4 %) se ukázalo být až čtvrtým nejpodstatnějším parametrem (výchylka dopadu do rozpočtu 11'922'234 až 14'738'190 Kč). Posledním faktorem s relativně podstatným vlivem jsou náklady na předčasný porod (51'210 až 100'488 Kč) ovlivňující roční dopad do rozpočtu v rozmezí 122'66'088 až 14'696'280 Kč.

Mezi další parametry s méně podstatným vlivem na dopad do rozpočtu patří vliv léčby subklinické hypotyreózy na incidenci gestační hypertenze, incidence subklinické hypotyreózy, náklady na léčbu a sledování pacientek s gestační hypertenzí, vliv léčby subklinické hypotyreózy na incidenci předčasného porodu, náklady spojené s potratem a vliv léčby subklinické hypotyreózy na incidenci potratů.

Procento žen v riziku, procento žen testovaných v současném stavu, vliv gestační hypertenze na riziko potratu a předčasného porodu patří mezi parametry, jejichž vliv na roční dopad do rozpočtu se pohybuje na hranici měřitelnosti.



Obrázek 10. Tornádo diagram zobrazující výsledky jednocestné deterministické analýzy citlivosti dopadu do rozpočtu

Nejpodstatnějším parametrem s vlivem na roční dopad do rozpočtu má souborná 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

4.1.5. Základní scénář: pravděpodobnostní analýza citlivosti nákladové efektivity

Výsledky pravděpodobnostní analýzy citlivosti jsou v souladu s deterministickými odhady, které model poskytl (Obrázek 11). Inkrement nákladů 13'523'683 Kč/100'000 screenovaných/rok (95 % BKI 8'788'628 až 18'990'544 Kč) a inkrement QALY 31,6/100'000 screenovaných/rok (95 % BKI -41,2 až 89,2) lze přeložit do ICER 427'513 Kč/QALY, který je hluboko pod hranicí ochoty platit 1'200'000 Kč/QALY. Probabilistický INMB je tedy kladný a dosahuje 24'436'360 Kč. PSA ukázala, že 78 % simulací bylo nákladově efektivních.

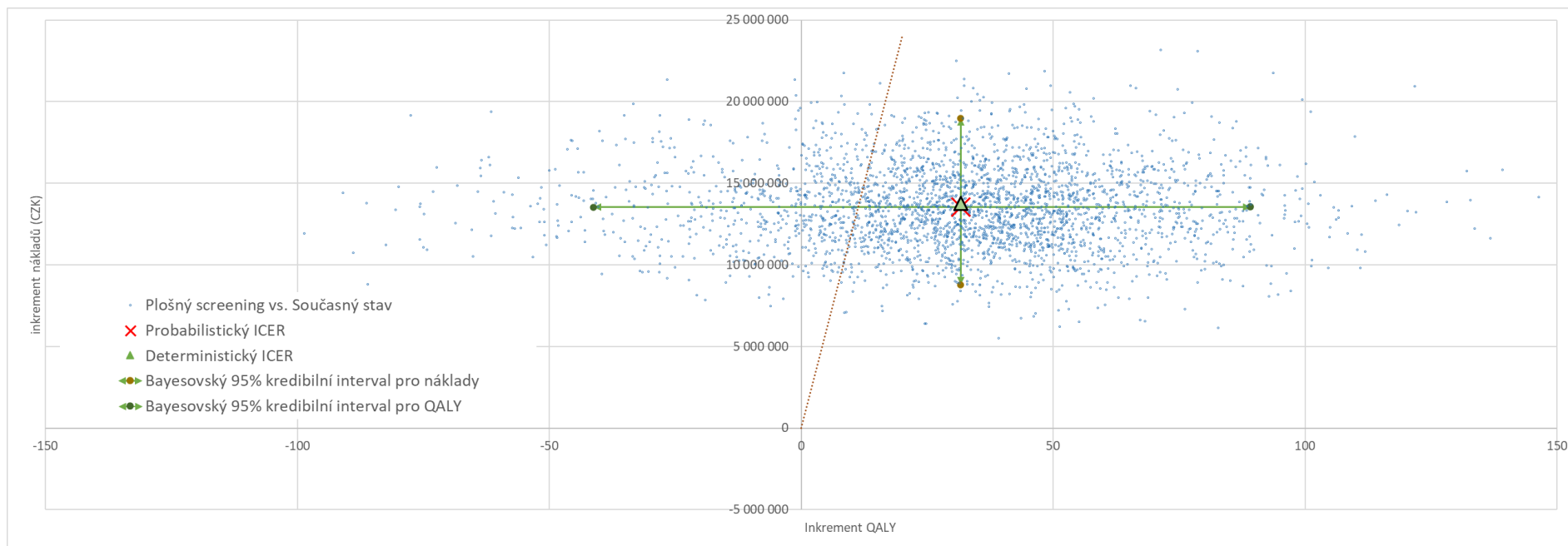
Očekávaná hodnota dokonalé informace pro jednoho pacienta byla odhadnuta na 60,7 Kč, za předpokladu, že z nové informace by benefitovaly všechny testované pacientky po dobu nejméně 10 let (diskontní míra 3 %), EVPI by dosáhla hodnoty 45'189'009 Kč.

Z křivek nákladové přijatelnosti (Cost-effectiveness acceptability curve CEAC, obrázek 12) je patrné, která alternativa (současný stav vs. plošný screening) má vyšší pravděpodobnost být nákladově efektivní v závislosti na WTP. Graf ukazuje, že současný stav testování TSH přestává být nákladově efektivní v momentě, kdy WTP překračuje hodnotu modelovaného ICER, tedy zhruba 430'000 Kč. Ve stejném bodě zároveň EVPI dosahuje inflexe. Jelikož ve sledovaném rozpětí WTP (0 až 2'395'200 Kč/QALY) nepřekračuje pravděpodobnost nákladové efektivity plošného screeningu 83 %, EVPI dále roste.

Na tomto místě je vhodné poznamenat, že ačkoliv je QALY matky primárním výstupem modelu nákladové efektivity, neumožňuje dostatečně zachytit všechny benefity plynoucí ze zavedení plošného screeningu, jako je například QoL dítěte. Proto jsme výsledky doplnili o počty potratů a předčasných porodů, jimž se podaří předejít. PSA ukázala, že zavedením plošného screeningu bude možné ročně (tj. na 100'000 těhotenství) předejít 66 potratům (95 % BKI 44 až 90 potratů) a 53 předčasným porodům (95 % BKI 30 až 78 předčasných porodů). Náklady na předejití jednoho potratu budou činit 211'892 Kč (95 % BKI 126'708 až 329'042 Kč). Náklady na předejití jednoho předčasného porodu budou činit 273'333 Kč (95 % BKI 143'738 až 495'544 Kč).

Zavedení plošného screeningu umožní správně diagnostikovat dalších 2'288 pacientek (95 % BKI 1'875 až 2'723), které budou odkázány na specializované pracoviště endokrinologie.

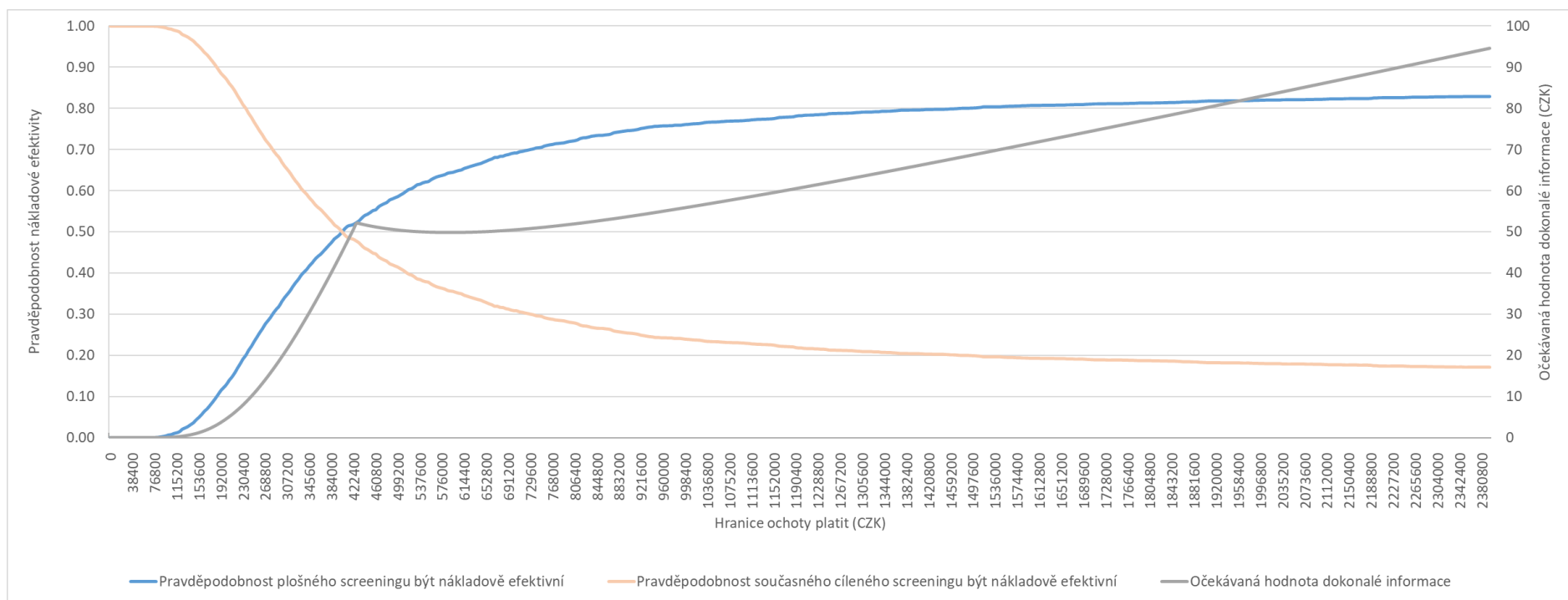
Jelikož byl dopad do rozpočtu modelován jako roční inkrement nákladů, probabilistická analýza ukázala, že zavedení plošného screeningu bude spojeno s náklady v rozpětí 8'788'628 až 18'990'544 Kč ročně.



Obrázek 11 Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu

Výsledky PSA citlivosti jsou v souladu s deterministickými odbady, které model poskytl (Obrázek 11). Inkrement nákladů 13'523'683 Kč/100'000 screenovaných/rok (95 % BKI 8'788'628 až 18'990'544 Kč) a inkrement QALY 31,6/100'000 screenovaných/rok (95 % BKI -41,2 až 89,2 Kč) lze přeložit do ICER 427'513 Kč/QALY, který je hluboko pod hranicí ochoty platit 1'200'000 Kč/QALY (červená šrafovaná přímka). 78 % simulací bylo nákladově efektivních.

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, PSA pravděpodobnostní analýza citlivosti. Zdroj: autor



Obrázek 12. „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové efektivity a očekávaná hodnota dokonalé informace vzhledem k volbě WTP

Z křivky nákladové přijatelnosti (Cost-effectiveness acceptability curve CEAC) je patrné, která alternativa (současný stav vs. plošný screening) má vyšší pravděpodobnost být nákladově efektivní v závislosti na WTP. Graf ukazuje, že současný stav testování TSH přestává být nákladově efektivní v momentě, kdy WTP překračuje hodnotu modelovaného ICER. Ve stejném bodě zároveň EVPI dosahuje inflexe. Jelikož ve sledovaném rozpětí WTP (0 až 2'395'200 Kč/QALY) nepřekračuje pravděpodobnost nákladové efektivity plošného screeningu 83 %, EVPI dále roste a vyjadřuje parametrickou nejistotu modelu.

CEAC „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové přijatelnosti, TSH thyreotropin, WTP hranice ochoty platit, ICER. Zdroj: autor

4.1.6. Alternativní scénáře

Alternativní scénář 1

Tento alternativní scénář předpokládá, že QoL u pacientek se subklinickou hypotyreózou se po hormonální substituci zvýší na hodnoty pozorované u zdravých těhotných žen (31).

V rámci dvou scénářů je vhodné srovnávat spíše deterministické hodnoty, jelikož PSA je založena na simulaci náhodných hodnot a průměrné výsledky se tudíž mohou při každé PSA mírně odlišovat. Relativní účinnost (Tabulka 17) a výsledky nákladové efektivity (Tabulka 18) ukazují hodnoty srovnatelné se základním scénářem, pouze inkrement QALY vzrostl z 31,7 na 36, čímž se snížil ICER ze 433'491 Kč na 382'479 Kč.

Tabulka 17 Relativní účinnost a inkrementy pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 1

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, ČR Česká republika. Zdroj: autor.

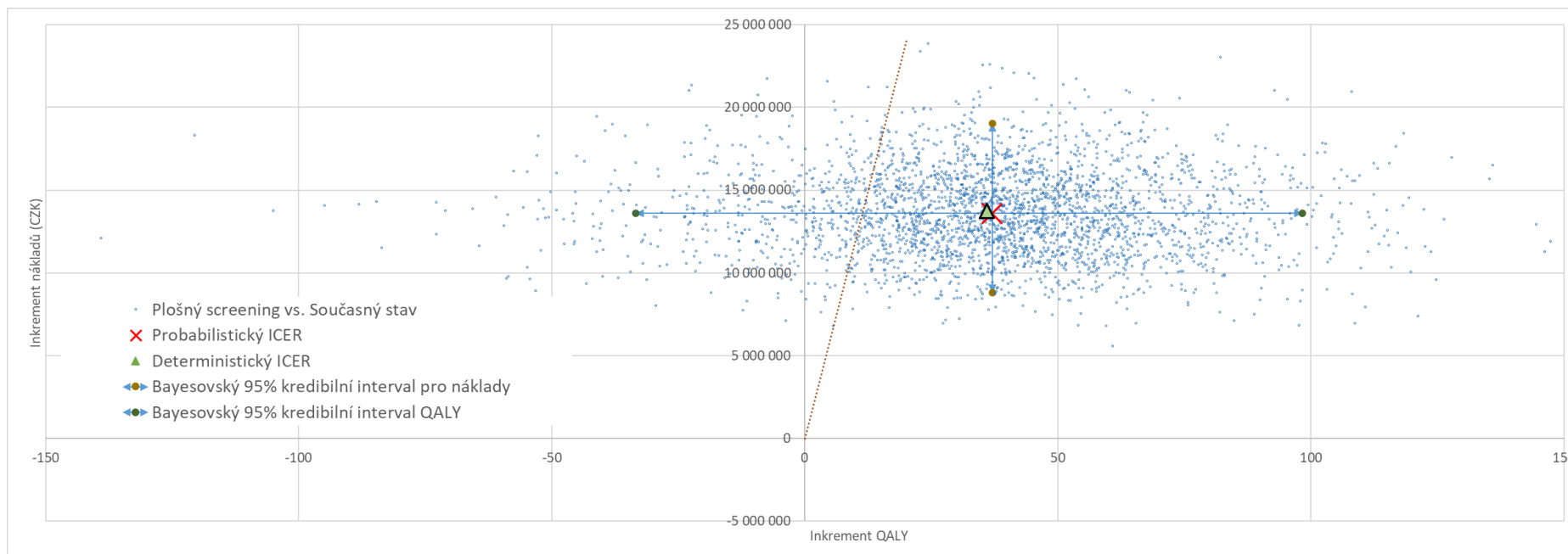
	Inkrement náklady (Kč) per 100'000	Inkrement QALY per 100'000	Prevence potratů per 100'000	Prevence předčasných porodů per 100'000	Referalů na Endokrinologii per 100'000
Deterministická hodnota	13'751'154	36	66	49	2'288
Probabilistická hodnota	13'607'203	37	65	52	2'286
(95 % BKI)	8'809'282-19'024'294	-33-98	44 -91	29 -78	1'864-2'736

Tabulka 18 Nákladová efektivita pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 1

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, ČR Česká republika. Zdroj: autor.

	ICER (Kč/QALY)	INMB (Kč)	EVPI (Kč)	Náklady na prevenci potratu (Kč)	Náklady na prevenci předčasného porodu (Kč)
Deterministická hodnota	382'479	29'392'049	NA	208'415	278'838
Probabilistická hodnota	367'421	30'833'987	46	215'122	278'908
(95 % BKI)	NA	NA	NA	125'136-330'311	144'614-508'701

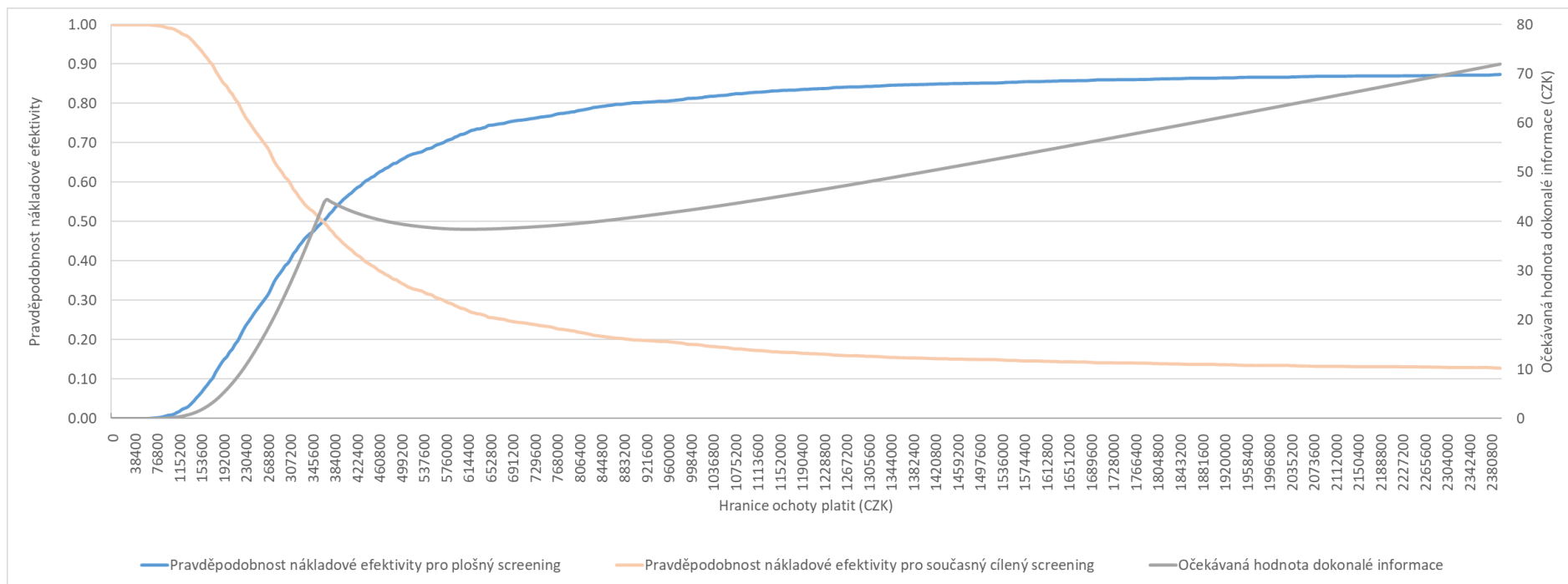
Výsledky PSA (Obrázek 13) ukazují obdobný oblak jednotlivých simulací (modré tečky) jako v základním scénáři (Obrázek 11). Tento oblak je však nyní více vzdálen od osy y, což ukazuje na vyšší odhad účinnosti/přínosu ve smyslu inkrementu QALY. PSA ukázala, že 84 % simulací bylo nákladově efektivních.



Obrázek 13. Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu (Alternativní scénář 1)

Výsledky ukazují podobný oblak jednotlivých simulací PSA (modré tečky) jako v základním scénáři (Obrázek 11). Tento oblak je však nyní více vzdálen od osy y, což ukazuje na vyšší odhad účinnosti/přínosu ve smyslu inkrementu QALY. PSA ukázala, že 84 % simulací bylo nákladově efektivních.

QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, PSA pravděpodobnostní analýza citlivosti. Zdroj: autor



Obrázek 14. „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové efektivity a očekávaná hodnota dokonalé informace vzhledem k volbě WTP (Alternativní scénář 1)

Protnutí přímek pravděpodobnosti nákladové efektivity znamená, že plošný screening se stává nákladově efektivnějším než komparátor – tedy současný stav cíleného screeningu.

WTP hranice ochoty platit, ICER „Incremental cost-effectiveness ratio“. Zdroj: autor

Alternativní scénář 2

Tento alternativní scénář předpokládá, že QoL žen s pozitivním testem (diagnostikovaná subklinická hypotyreóza) je snížena v důsledku této negativní informace, tj. subklinická hypotyreóza na se kvalitu života nesnižuje (31). Jinými slovy, v tomto scénáři předpokládáme, že matky se subklinickou hypotyreózou mají nižší kvalitu života pouze v případě obdržení laboratorního výsledku. Tento scénář nepředpokládá, že by léčba kvalitu života zvýšila.

Relativní účinnost (Tabulka 19) a výsledky nákladové efektivity (Tabulka 20) ukazují hodnoty srovnatelné se základním scénářem, inkrement QALY se však snížil z 31,7 na 29, což vychází z dekrementu utility v důsledku testování. Celkový ICER je tedy mírně vyšší 470*159 Kč/QALY.

Tabulka 19 Relativní účinnost a inkrementy pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 2

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, ČR Česká republika. Zdroj: autor.

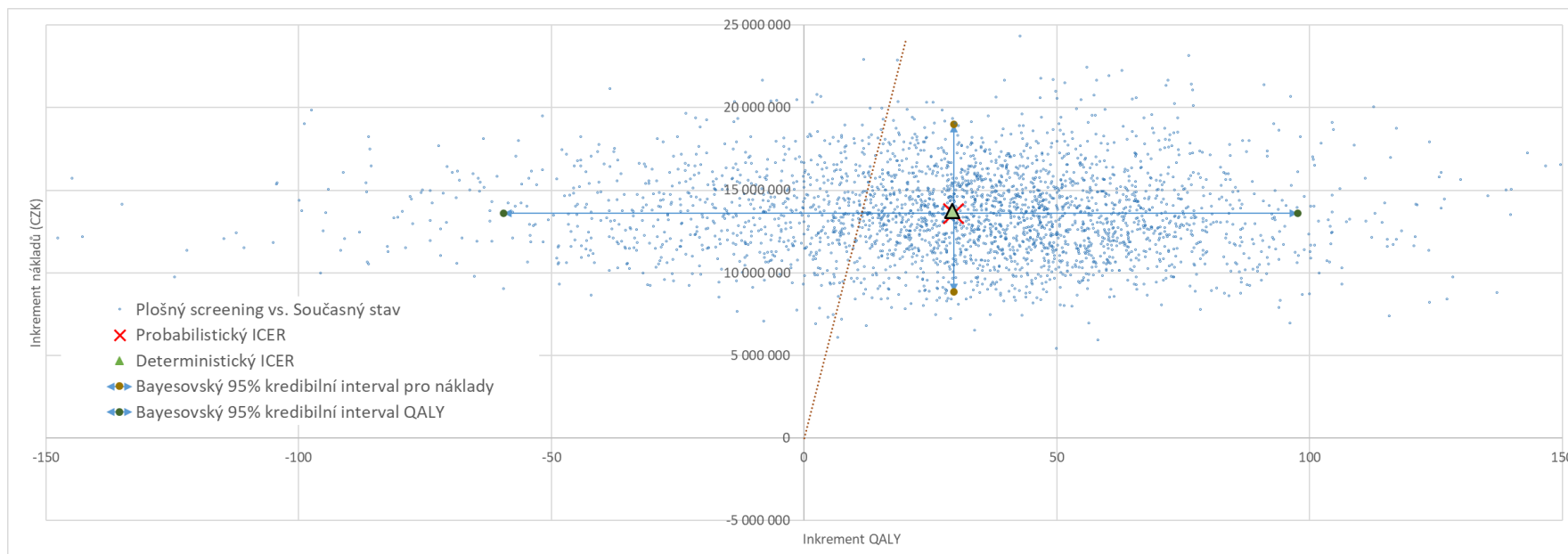
	Inkrement náklady (Kč) per 100*000	Inkrement QALY per 100*000	Prevence potratů per 100*000	Prevence předčasných porodů per 100*000	Referalů na Endokrinologii per 100*000
Deterministická hodnota	13*751*154	29	66	49	2*288
Probabilistická hodnota	13*576*266	30	66	52	2*293
(95 % BKI)	8*770*128-19*036*231	-60-99	44-90	31-77	1*879-2*709

Tabulka 20 Nákladová efektivita pro plošný screening TSH vs. současný stav screeningu v ČR: Alternativní scénář 2

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, ČR Česká republika. Zdroj: autor.

	ICER (Kč/QALY)	INMB (Kč)	EVPI (Kč)	Náklady na prevenci potratu (Kč)	Náklady na prevenci předčasného porodu (Kč)
Deterministická hodnota	470*159	21*346*291	NA	208*415	278*838
Probabilistická hodnota	456*050	21*949*576	95,7	213*402	275*796
(95 % BKI)	NA	NA	NA	123*211-329*576	142*828-491*991

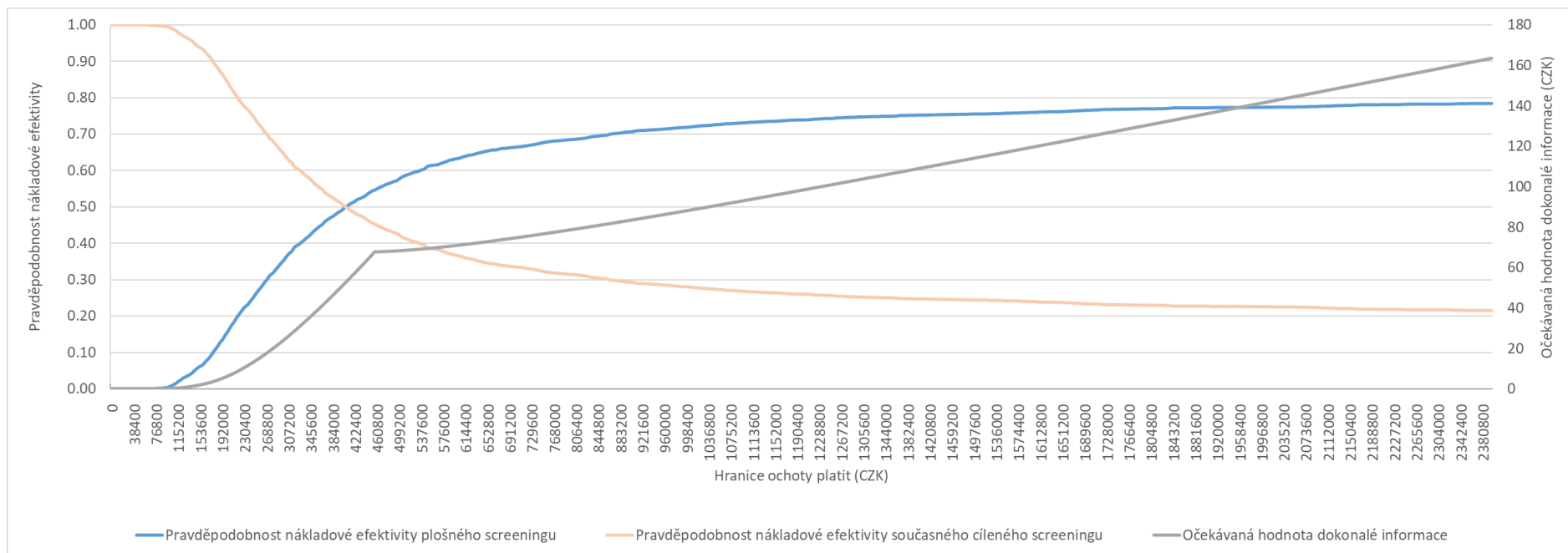
Výsledky simulací PSA (Obrázek 15) ukazují podobný oblak jednotlivých simulací (modré tečky) jako v základním scénáři (Obrázek 16). PSA ukázala, že 74 % simulací bylo nákladově efektivních.



Obrázek 15. Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu (Alternativní scénář 2)

PSA ukázala, že 74 % simulací bylo nákladově efektivních.

QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, PSA pravděpodobnostní analýza citlivosti. Zdroj: autor



Obrázek 16. „Cost-effectiveness acceptability curve“ křivka nákladové efektivity a očekávaná hodnota dokonalé informace (EVPI) vzhledem k WTP (Alternativní scénář 2)

Průtnutí přímkou pravděpodobnosti nákladové efektivity znamená, že plošný screening se stává nákladově efektivnějším než komparátor – tedy současný stav cíleného screeningu.

WTP hranice ochoty platit, ICER „Incremental cost-effectiveness ratio“. Zdroj: autor

4.2. Model pro plošný screening anti-TPO

V předchozí kapitole jsme prokázali, že plošný screening TSH je vysoce pravděpodobně nákladově efektivní a umožňuje předcházet řadě rizik. V následujícím kroku tedy modelujeme přidružení testu anti-TPO k plošnému screeningu TSH. Komparátorem je plošný screening TSH bez testu anti-TPO.

Jediným výstupem pro odhad přínosu (a tedy i nákladové efektivity) plošného screeningu anti-TPO je prevence chybné diagnózy PPT/poporodní deprese a z ní vyplývající ztráta kvality života matky. Deterministické výsledky ukazují inkrement nákladů 40'833'941 Kč na 100'000 testovaných žen. Inkrement nákladů lze v tomto případě zároveň považovat za roční dopad do rozpočtu, jelikož ukazuje, jak vzrostou náklady v prvním roce souvislosti se zavedením plošného screeningu bez použití diskontace. Plošný screening by pomohl předejít 1'916 chybným diagnózám PPT a vedl by k tomu, že ročně by na endokrinologii odkázáno 6'966 nových pacientek, tedy zhruba trojnásobně víc oproti zavedení plošného screeningu TSH. Zavedení plošného screeningu anti-TPO a TSH by tedy ročně vedlo k 9'254 novým referralům endokrinologie. Dodatečný test anti-TPO by vedl k zisku 115 QALY/ 100'000 screenovaných žen ročně, ten by byl nákladově efektivní s ICER 355'288 Kč/QALY a INMB 97'084'329 Kč na 100'000 testů.

Výsledky probabilistické analýzy jsou v souladu s deterministickými hodnotami. Inkrement nákladů 40'482'209 Kč (95 % BKI 29'317'140 až 53'464'736 Kč) a inkrement 112 QALY (95 % BKI -386 až 645 QALY) by vedly k ICER 361'354 Kč/QALY a INMB 93'952'868 Kč, 65 % simulací PSA pro zavedení plošného screeningu anti-TPO bylo nákladově efektivních (Obrázek 17).

Očekávaná hodnota dokonalé informace pro jednoho pacienta byla odhadnuta na 644 Kč, za předpokladu, že z nové informace by benefitovaly všechny testované pacientky po dobu nejméně 10 let (diskontní míra 3 %), EVPI by dosáhla hodnoty 479'166'959 Kč.

Tabulka 21 Výstupy modelu pro plošný screening TSH bez anti-TPO v ČR

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, anti-TPO autoprotilátky proti tyreperoxidáze, NMB Net monetary benefit, ČR Česká republika. Zdroj: autor.

	Náklady (Kč na 100'000)	QALY per 100'000	NMB
Deterministická hodnota	110'331	63'570	762'843
Probabilistická hodnota	110'023	63'043	756'516
(95 % BKI)	66'960-163'828	18'031-111'594	216'365-1'339'127

Tabulka 22 Výstupy modelu pro plošný screening TSH s anti-TPO v ČR

BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, anti-TPO autoprotilátky proti tyreperoxidáze, NMB Net monetary benefit, ČR Česká republika. Zdroj: autor.

	Náklady (Kč na 100'000)	QALY per 100'000	NMB
Deterministická hodnota	40'944'271	63'685	763'814
Probabilistická hodnota	40'592'232	63'155	757'455
(95 % BKI)	29'416'771-53'567'809	17'955-111'580	215'030-1'338'519

Tabulka 23 Relativní inkrementy pro plošný screening TSH s anti-TPO vs. plošný screening TSH bez anti-TPO v ČR

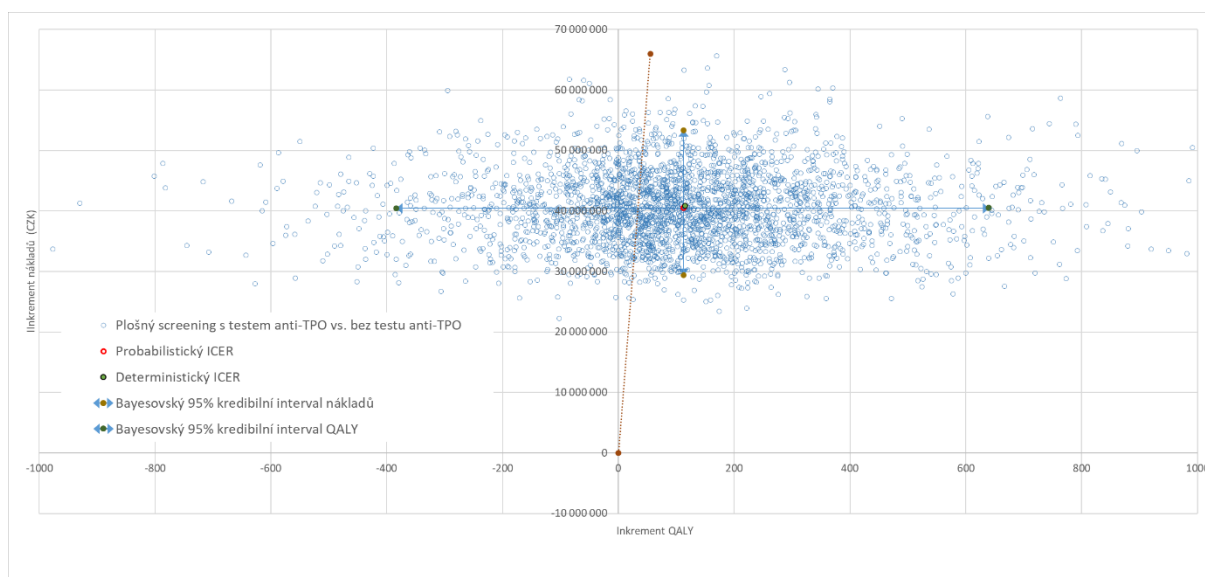
BKI Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, TSH thyreotropin, anti-TPO autoprotilátky proti tyreperoxidáze, NMB Net monetary benefit, ČR Česká republika, PPT poporodní tyreopatie. Zdroj: autor.

	Inkrement náklady (Kč na 100'000)	Inkrement QALY per 100'000	Promarněných diagnóz PPT per 100'000	Referralů na endokrinologii per 100'000
Deterministická hodnota	40'833'941	115	-1'916	6'966
Probabilistická hodnota (95 % BKI)	40'482'209	112	-1'902	6'919
(95 % BKI)	29'317'140-534'64'736	-386-645	-2'196 - -1'623	6'092-7'793

Tabulka 24 Nákladová efektivita plošného screeningu TSH s anti-TPO vs. plošný screening TSH bez anti-TPO v ČR

ICER „Incremental cost-effectiveness ratio“, TSH thyreotropin, anti-TPO autoprotilátky proti tyreperoxidáze, INMB Inkrement Net monetary benefit, ČR Česká republika, EVPI „Expected value of perfect information“ očekávaná hodnota dokonalé informace. Zdroj: autor.

	ICER (Kč/QALY)	INMB (Kč na 100'000)	EVPI (Kč na pacienta)
Deterministická hodnota	355'288	97'084'329	
Probabilistická hodnota	361'354	93'952'868	644



Obrázek 17. Korelační diagram 3'000 Monte Carlo simulací II. řádu zobrazující inkrement nákladů vs. inkrement QALY matky při přechodu k plošnému screeningu anti-TPO

Výsledky PSA jsou v souladu s deterministickými hodnotami. Inkrement nákladů 40'482'209 Kč (95 % BKI 29'317'140 až 53'464'736 Kč) a inkrement 112 QALY (95 % BKI-386 až 645 QALY) by vedly k ICER 361'354 Kč/QALY a INMB 93'952'868 Kč, 65 % simulací PSA pro zavedení plošného screeningu anti-TPO bylo nákladově efektivních.

BIK Bayesovský kredibilní interval, QALY „quality adjusted life years“ rok života v plném zdraví, „Incremental cost-effectiveness ratio“, anti-TPO autoprotilátky proti tyreperoxidáze, INMB: Inkrement Net monetary benefit. Zdroj: autor

5. Diskuse

5.1. Interní validita

Výsledky obou modelů (model pro screening TSH a model pro screening TSH spolu s anti-TPO) lze považovat za interně validní, zejména pak vzhledem k několika následujícím indikátorům:

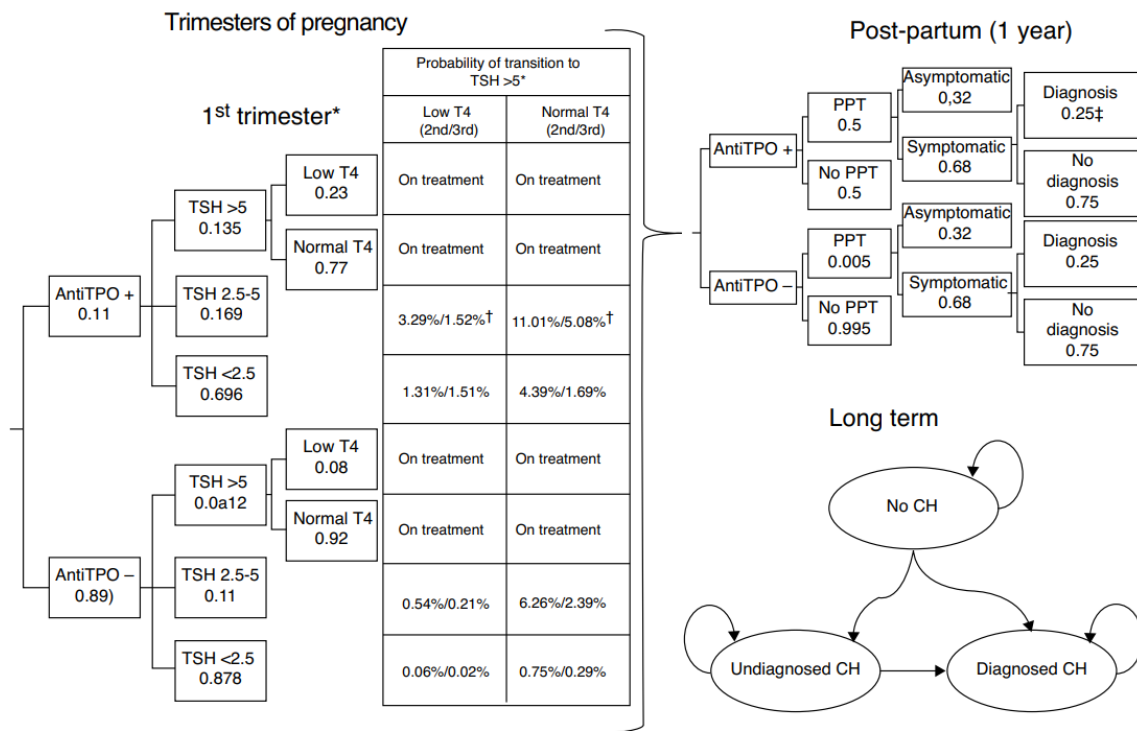
- Deterministický a probabilistický ICER se nachází blízko sebe, což platí pro oba modely.
- Oblak výsledků jednotlivých simulací PSA u obou modelů je symetrický a není úhlopříčně nakloněn.
- Množství významně odlehklých výsledků jednotlivých simulací PSA (tj. vzdálená pozorování za hranici 95 % CI) u obou modelů je nízký.
- Výsledky jsou poměrně jednoznačné: 78 % simulací PSA (tedy nadpoloviční většina) pro screening TSH a 65 % simulací pro screening TSH spolu s anti-TPO je nákladově efektivních.
- Deterministická analýza citlivosti neukazuje jediný parametr, který by sám o sobě mohl vychýlit ICER za současnou WTP.
- Model predikuje, že plošný screening TSH diagnostikuje více případů subklinické hypotyreózy a vede vždy k prevenci potratů a předčasných porodů (95 % CI 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 nedagnostikovaných případů subklinické hypotyreózy v ČR.
- Výsledky alternativních scénářů jsou srovnatelné s výsledky základního scénáře, kde plošný screening je nákladově efektivní ve většině simulací. Alternativní scénář 1 (QoL matky se zlepší při léčbě subklinické hypotyreózy), ukazuje nižší ICER (tj. vyšší nákladovou efektivitu) než základní scénář. Alternativní scénář 2 (QoL matky je negativně ovlivněna v případě pozitivního nálezu), ukazuje vyšší ICER (tj. nižší nákladovou efektivitu) než základní scénář.

5.2. Externí validita

Výsledky našeho modelu screeningu TSH se shodují s dříve publikovanými modely v tom, že plošný screening se jeví být nákladově efektivní alternativou k cílenému screeningu (targeted screening). Zisk QALY predikovaný naším modelem (31,6/100'000 screenovaných) je ovšem výrazně nižší než odhady předchozích modelů: 1'100/100'000 screenovaných (62)(Obrázek 18) a 2'700/100'000 screenovaných (41)(Obrázek 19). Důvodem pro takto významné rozdíly je především skutečnost, že oba předchozí modely uvažovaly pouze plošný screening TSH a anti-TPO současně a modelovaly dlouhodobé zdravotní stavy (Markovův model), pro jejichž prevenci však neexistuje jednoznačná/žádná evidence (chronická hypotyreóza a z ní vyplývající kardiovaskulární onemocnění, snížené IQ potomků, smrt matky atd.). Tento přístup není překvapením. Autoři předchozích modelů nemohli oddělit tyto dva testy (TSH a anti-TPO), jelikož v době, kdy byly modely konstruovány, evidence stále naznačovala, že hormonální substituci je vhodné zahajovat i s ohledem na koncentrace anti-TPO. Tento pohled byl současnou evidencí v posledních dvou letech vyvrácen (14,35–37).

Inkrement nákladů v našem modelu pro plošný screening TSH, 13'523'683 Kč/100'000 screenovaných, se významně liší od výsledků publikovaných modelů. Z nich jeden ukázal, že plošný screening je ve srovnání s cíleným dominantní (dekrement -13'440'000 Kč/100'000)(62), a druhý naopak významný nárůst nákladů ve výši 475'200'000 Kč/100'000(41). Náklady jsou však regionálně specifické, záleží na nastavení systému zdravotní péče (např. odlišná WTP), a jejich mezinárodní porovnání má pouze orientační smysl.

Nejpodstatnějším rozdílem oproti dříve publikovaným modelům je fakt, že jsme se rozhodli modelovat pouze rizika, pro jejichž prevenci existuje jednoznačná a přesvědčivá klinická evidence, tj. gestační hypertenze, porod a potrat (14). Ačkoliv je tento přístup konzervativní, ukázal, že plošný screening TSH je nákladově efektivní alternativou k současnému stavu cíleného screeningu v ČR. Jelikož všechna rizika vyplývající z PPT včetně relevantních přechodových pravděpodobností vychází převážně z expertních odhadů, rozhodli jsme se pro plošný screening anti-TPO vyčlenit separátní model. Tento přístup nám umožnil prezentovat závěry a doporučení založené na vysoké kvalitě evidence (screening TSH) zvláště od závěrů a doporučení založených na nízké úrovni evidence (screening anti-TPO). Oddělení těchto dvou nezávislých screeningových testů (tj. v diagnostickém postupu nepředstavují vzájemně podmíněné pravděpodobnosti) navíc umožnila modelovat zvláště náklady a dopady do rozpočtu z těchto dvou testů vyplývajících. Tyto výsledky umožní rozhodnout o zavedení jednotlivých testů nezávisle na sobě, však s jedinou limitací, a to, že nemá smysl zavádět plošný screening anti-TPO, pokud nebude zaveden plošný screening TSH (jeho přidaná hodnota bez plošného screeningu TSH nebyla modelována).



AntiTPO: peroxidase antibodies; TSH: thyroid-stimulating hormone levels; T4: thyroxine levels; CH: clinical hypothyroidism; PPT: post-partum thyroiditis

* Probability of miscarriage and preterm delivery depends on the type of patient and on whether she is on treatment

† On treatment for universal screening

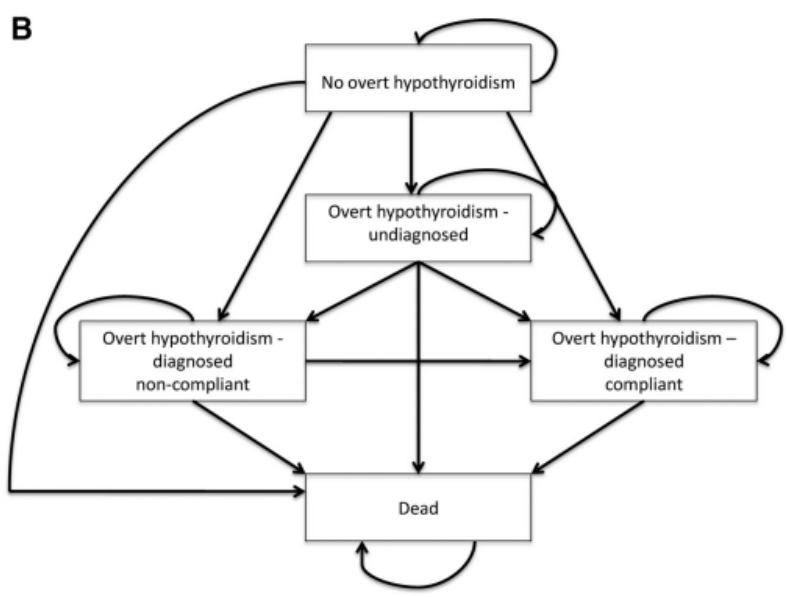
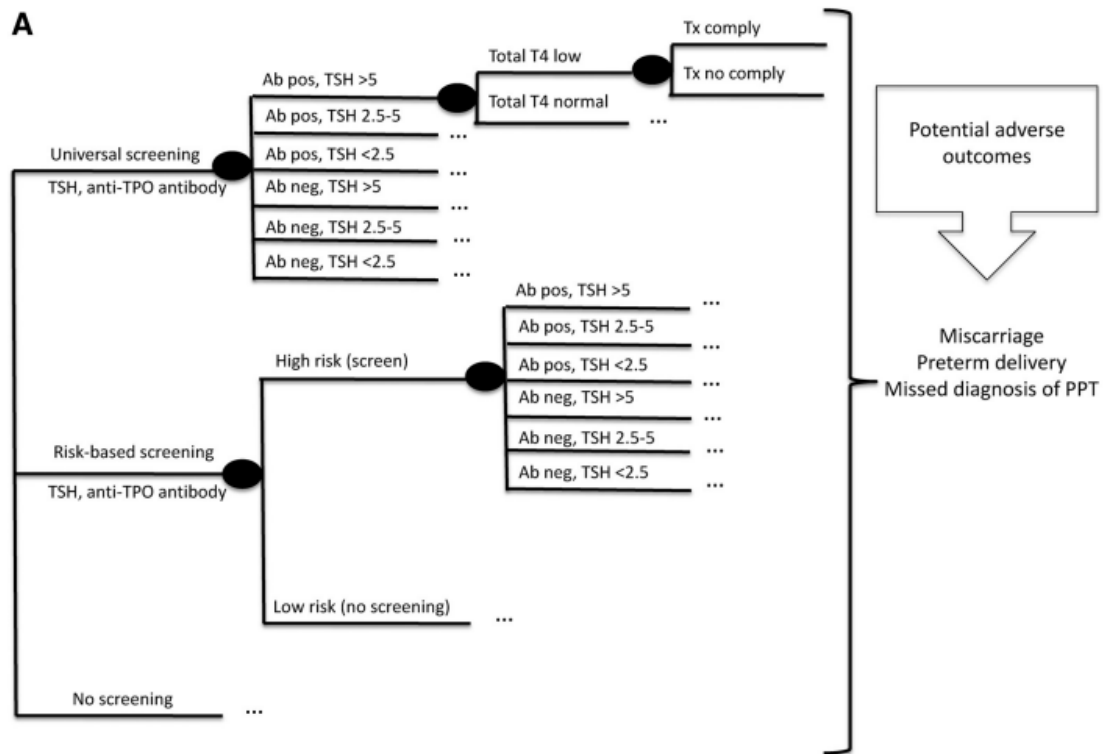
‡ In universal screening or high-risk patients, the diagnosis is 100%

	Universal screening	Risk-based screening	No screening
Cost (€)	5786	5791	5781
Incremental cost (€)		-5.6	5.1
QALY	26.703	26.692	26.689
Differential QALYs		0.011	0.014
Cost per QALY gained		Dominant	€374.28
Differential miscarriage/preterm delivery	9.54%	10.15%	10.23%
Cost per event prevented		-0.62%	-0.69%
		Dominant	€737.19

QALY: quality-adjusted life years.

Obrázek 18. Struktura a výsledky modelu nákladové efektivity plošného screeningu funkce štítné žlázy v těhotenství ve Španělsku publikovaného v roce 2015

Zdroj: Donnay et al (62).



Strategy	Cost (\$)	Incremental cost (\$)	QALYs (yr)	Incremental QALYs	ICER (\$/QALY)
No screening	11,150		27.121		
Risk-based screening	11,218	68	27.131	0.010 (3.69 d)	6,753 ^a
Universal screening	11,416	198	27.158	0.027 (9.97 d)	7,258 ^b

^a Risk-based screening compared with no screening.
^b Universal screening compared with risk-based screening.

Obrázek 19. Struktura a výsledky modelu nákladové efektivity plošného screeningu funkce štítné žlázy v těhotenství v USA publikovaného v roce 2012

TSH thyreotropin, anti-TPO auto protilátky proti tyreoperoxidáze, T4 thyroxine, QALY „Quality-adjusted life year“ rok života v plném zdraví, Ab protilátky, neg negativní, pos pozitivní, PPT poporodní tyreopatie, Tx léčba. Zdroj: Dosiou et al (41).

5.3.Limitace

Hlavní limitací našich modelů je skutečnost, že byly modelovány pouze stavy subklinické hypotyreózy. U dalších stavů (např. manifestní hypotyreóza nebo hypertyreóza) jsme předpokládali, že zavedení plošného screeningu významně nezvýší jejich správnou diagnostiku. Ačkoliv je tento předpoklad do jisté míry podpořen publikovanými daty, neplatí úplně a zavedení plošného screeningu skutečně umožní mírně zvýšit počet správně diagnostikovaných žen (51,63). Přínosy spojené se správnou diagnózou a léčbou manifestních tyreoidálních patologií není možné dobře modelovat, jelikož přirozeně chybí randomizované studie pro odvození přechodových pravděpodobností. Domníváme se, že hlavním důvodem pro nepřítomnost těchto randomizovaných studií jsou etické aspekty, které nikdy neumožní realizaci výzkumu tohoto typu. Tím, že modelujeme pouze stav subklinické hypotyreózy však opomíjíme celou řadu přínosů pro těhotnou matku i jejího potomka. Výstupy našeho modelu lze tedy považovat spíše za konzervativní (tj. podhodnocené).

Jedním z předpokladů modelu pro plošný screening TSH je, že, léčba subklinické hypotyreózy snižuje pouze tři rizika: gestační hypertenzi, potrat a předčasný porod (14). Meta-analýza Jia et al. však naznačila i další trendy a autoři poukázali na nedostatečnou velikost vzorku, která může potenciálně maskovat statistickou významnost redukce dalších rizik, zejména rizika preeklampsie, gestačního diabetu, abrupce placenty, růstové restrikce plodu, tísňe novorozence, nízké porodní hmotnosti, malého vzrůstu, dechové tísňe novorozence, příjmu novorozence na jednotku intenzivní péče, novorozenecké úmrtnosti, vlivu na IQ potomků, motorický vývoj potomků, behaviorální a sociální kompetence potomků (14). V případě, že by další výzkum umožnil prokázat některé z těchto trendů, model by bylo možné rozšířit a popsat další přínosy plošného screeningu. Závěry lze tedy v tomto smyslu považovat opět za konzervativní vzhledem případné budoucí evidenci.

Méně podstatnou limitací modelů je předpoklad, že plošný test umožní diagnostikovat 100 % případů, tedy testy nikdy neselžou. Dále předpokládáme, že pozitivní pacientky budou vždy ochotny zahájit konzultaci na specializovaném pracovišti endokrinologie. Tímto předpokladem se lišíme od předchozích modelů (41,62), které u dlouhodobých stavů modelovaly i adherenci pacientek k doporučení lékařů. Vzhledem ke krátkému horizontu našeho modelu se však domníváme, že reálná adherence nebude významně nižší (44) a tento aspekt tedy nemá významný vliv na odhad nákladové efektivity.

Další limitací je fakt, že naše modely neuvažovaly konkrétní hodnoty pro výsledky jednotlivých testů, nýbrž zdravotní stavy definovaly apriorně – tedy jako „subklinickou hypotyreózu“ nebo „přítomnost anti-TPO“. Hlavním důvodem pro tento přístup je fakt, že přechodové pravděpodobnosti modelů jsou odvozeny od meta-analýzy primárních studií, z nichž v každé byly použity mírně odlišné definice subklinické hypotyreózy a anti-TPO pozitivity (14). Systematický přehledu Jiao et al. zařadilo do analýzy studie, které „diagnostikovaly subklinickou hypotyreózu na základě doporučení ATA z roku 2017 (6), tedy jako horní limit pro referenční mezi TSH odvozenou pro těhotné ženy nebo, v případě chybějících specifických referenčních mezí, jako hodnotu vyšší než 4.0 mIU/L v prvním trimestru“. Na druhou stranu nám tento přístup umožnil určitou flexibilitu při tvorbě doporučení z modelu odvozených. Rozhodnutí o tom, zda je výsledek pozitivní či není tedy spadá do kompetence lokální laboratoře, popřípadě ošetřujícího gynekologa. V případě, že populační referenční limity nejsou dostupné, je možné s výhodou použít publikované referenční limity. Recentní publikace Osinga et al. z roku 2022 (64) nabízí celou řadu referenčních limitů pro jednotlivé subpopulace a typy testů.

Hlavní limitací modelu pro plošný screening anti-TPO je nízká úroveň podkladové evidence. Tento model byl reprodukován na základě publikovaných modelů (62,65), které se opíraly převážně o expertní odhady účinnosti (přechodových pravděpodobností). Tento model má tedy velice nízkou sílu odvozeného doporučení.

Další limitací tohoto modelu je předpoklad nákladové efektivity plošného screeningu TSH. Jedná se tedy z hlediska frekventistického o sekvenční testování. Jelikož jsme v prvním kroku potvrdili tento předpoklad, bylo možné vnořený model plošného screeningu anti-TPO realizovat.

Posledním významným limitem modelu pro plošný screening anti-TPO je předpoklad, že pacientka s pozitivním výsledkem absolvuje dodatečná vyšetření po porodu a PPT bude v 99 % správně diagnostikována. Tento předpoklad je poměrně silný, jelikož PPT je vícefázovým onemocněním, projevuje se v čase měnícími se příznaky a laboratorními patologiemi, a není tedy snadné ho vždy spolehlivě diagnostikovat. Z této perspektivy je možné tento model a všechny modely dříve publikované považovat za nedostatečně konzervativní, tedy můžeme očekávat, že výsledky přeceňují přínos plošného screeningu. Další výzkum účinnosti predikce, diagnostiky a léčby PPT by tedy měl podstatný přínos.

6. Závěry a zhodnocení cílů a hypotéz práce

6.1. Nákladová efektivita plošného screeningu TSH

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. Podkladová evidence pro odhad přínosů se pohybuje na úrovni B1 systému GRADE (středně silné doporučení). Na 100'000 screenovaných žen ročně zavedení tohoto programu přinese navíc 31,6 let života v plném zdraví matky, umožní předejít ročně 66 potratům (44 až 90 potratů) a 53 předčasným porodům (30 až 78 předčasných porodů).

Probabilistický ICER pro základní scénář činí 427'513 Kč/QALY matky. Probabilistický INMB je tedy kladný a dosahuje 24'436'360 Kč. PSA ukázala, že 78 % simulací bylo nákladově efektivních.

Očekávaná hodnota dokonalé informace pro dalších 10 let by dosáhla hodnoty 45'189'009 Kč, což naznačuje, že další výzkum účinnosti nemá potenciál významně zlepšit alokaci zdrojů vzhledem k výdajům spojeným se zavedením této alternativy.

6.2. Dopad do rozpočtu po zavedení plošného screeningu TSH

Zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR bude spojeno s ročními náklady 13'523'683 Kč v rozpětí 8'788'628 až 18'990'544 Kč.

6.3. Čerpání péče a dopad na běžnou praxi po zavedení plošného screeningu TSH

Zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR bude spojeno s příchodem 2'288 nových pacientek (rozpětí 1'875 až 2'723) ročně do péče endokrinologů.

6.4. Nákladová efektivita plošného screeningu anti-TPO

Zavedení plošného screeningu anti-TPO k plošnému screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR bude nákladově efektivní napříč několika scénáři ve srovnání plošným screeninem pouze TSH. Podkladová evidence pro odhad přínosů se pohybuje na úrovni D systému GRADE (slabší doporučení, evidence nízké úrovně). Na 100'000 screenovaných žen ročně zavedení tohoto programu přinese 112 roků života v plném zdraví matky, umožní předejít ročně 1'902 (1'623 až 2'196) chybným/promarněným diagnózám PPT.

Probabilistický ICER pro základní scénář činí 355'288 Kč/QALY matky. Probabilistický INMB je tedy kladný a dosahuje 93'952'868 Kč. PSA ukázala, že 65 % simulací bylo nákladově efektivních.

Očekávaná hodnota dokonalé informace pro dalších 10 let by dosáhla hodnoty 479'166'959 Kč, což naznačuje, že další výzkum účinnosti by měl značný potenciál významně zlepšit alokaci zdrojů vzhledem k výdajům spojeným se zavedením této alternativy.

6.5. Dopad do rozpočtu po zavedení plošného screeningu anti-TPO

Zavedení plošného screeningu anti-TPO by vedlo navýšení roční nákladů nad rámec plošného screeningu TSH o 40'482'209 Kč (29'317'140 až 53'464'736 Kč).

6.6. Čerpání péče a dopad na běžnou praxi po zavedení plošného screeningu anti-TPO

Zavedení plošného screeningu anti-TPO by vedlo k 6'919 (6'092 až 7'793) novým pacientkám odkázaným na endokrinologii ročně nad rámec pacientek konzultujících endokrinologa v rámci plošného screeningu TSH.

7. Doporučení pro běžnou praxi a implementaci screeningových programů

Vzhledem k a) jednoznačné nákladové efektivitě opírající se o vysokou úroveň evidence, b) nízkému ročnímu dopadu do rozpočtu, c) jednoznačným přínosům pro matku i dítě a d) nízké parametrické nejistotě vyjádřené jako EVPI, doporučujeme zavedení plošného screeningu TSH v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR, které o něj budou mít zájem. Pro dosažení optimální penetrace programu v prvních letech zavedení by bylo vhodné tento program doprovodit edukačními kampaněmi mířenými zvláště na těhotné ženy, registrující gynekology a endokrinology. Kapacitní připravenost endokrinologických ordinací je třeba před zavedením diskutovat s odbornou společností.

Vzhledem k a) nákladové efektivitě opírající se o nízkou úroveň evidence, b) vysokému ročnímu dopadu do rozpočtu, c) přínosům pouze pro matku vyjádřeným pouze jedním výstupem na základě expertního odhadu d) vysoké parametrické nejistotě vyjádřené jako EVPI, nedoporučujeme zavedení plošného screeningu anti-TPO v prvním trimestru těhotenství pro všechny ženy v ČR. Příznaky PPT je vhodné dále monitorovat po porodu dle stávající praxe. Z hlediska správné alokace zdrojů plátce zdravotního pojištění v budoucnosti doporučujeme další výzkum přínosů plošného screeningu anti-TPO v prvním trimestru těhotenství. Ideální formou výzkumu by byla randomizovaná studie, která by umožnila odhadnout incidenci onemocnění, relativní účinnost plošného testu anti-TPO a kvalitu života v jednotlivých stavech.

8. Souhrn pro odbornou veřejnost

Souhrn pro odbornou veřejnost je připojen ve formě autoreferátu jako samostatný dokument.

9. Souhrn pro laickou veřejnost

9.1. Souhrn v českém jazyce (laický)

Otěhotněla jste? Je to skvělá zpráva, ale i zásadní novinka pro Vaše tělo, které se nyní bude muset přizpůsobit jak po hormonální, tak imunitní stránce Vašemu dítěti. Nemusíte mít strach, většina těhotenství proběhne bez komplikací. Občas se však stane, že všechny tělesné změny neproběhnou dokonale a Vaše štítná žláza přestane fungovat tak, jak by měla. Silné poruchy jsou vzácné, navíc jsou provázeny celou řadou příznaků, kterých si Vy nebo Váš gynekolog jistě všimnete. Podstatné riziko tedy představuje mírné snížení funkce – nazýváme ho subklinickou hypotyreózou. Subklinická hypotyreóza postihuje zhruba 5 % těhotných žen v České republice a lze ji odhalit (=diagnostikovat) pouze na základě krevních testů. Subklinická hypotyreóza je spojena s celou řadou zdravotních rizik pro matku i dítě. Některým z těchto rizik je možno předejít včasných záchytem a zahájením hormonální substituce. V roce 2022 byla publikována rozsáhlá meta-analýza, která ukázala, že léčbou subklinické hypotyreózy dokážeme významně snížit výskyt těhotenské hypertenze, předčasného porodu a potratů. Bez správné diagnózy není možné toto onemocnění léčit.

Při současném nastavení zdravotnického systému v České republice, ale i ve většině zemí světa, jsou testovány pouze pacientky se zvýšeným rizikem (zvýšený věk, předchozí potraty atd.), a to navíc jen v některých gynekologických pracovištích. Jelikož pacientky s nízkým rizikem testovány nejsou, ročně tak v České republice unikne diagnóze zhruba 2'300 těhotných žen se subklinickou hypotyreózou.

Cílem tohoto projektu je pomocí matematického modelu nasimulovat přínosy a náklady zavedení plošného screeningu funkce štítné žlázy v těhotenství. Model byl vypracován za použití dat získaných v rámci pilotního programu u 3'300 českých žen ve spolupráci s Národním screeningovým centrem, První lékařskou fakultou a členy třech odborných společností.

Zjistili jsme, že zavedení plošného screeningu by umožnilo zvýšit kvalitu života matek za cenu 430'000 korun za jeden rok života v plném zdraví. Ročně by plošný screening umožnil předejít celkem 66 potratům a celkem 53 předčasným porodům. Roční dopad do rozpočtu zdravotního systému by představoval 13,5 milionu korun a ordinace endokrinologů by byly zatíženy 2'300 novými pacienty ročně.

Naším závěrem je doporučení zavést a hradit z veřejného zdravotního pojištění plošný screening funkce štítné žlázy v České republice u všech těhotných pacientek, které o něj budou mít zájem.

9.2. English patient summary (Laický souhrn v anglickém jazyce)

Did you get pregnant? This is great news, but it's also major news for your body, which will now have to adapt both hormonally and immune-wise to your baby. You don't need to worry; most pregnancies go without complications. Occasionally, however, it happens that all the physical changes do not go perfectly, and your thyroid gland stops working as it should. Severe disturbances are quite rare, moreover, they are accompanied by a variety of symptoms that you or your treating gynaecologist will surely notice. Intriguingly, it is rather a slight reduction in thyroid function that poses a significant risk - we call it subclinical hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism affects about 5% of pregnant women in the Czech Republic and can only be detected (=diagnosed) from blood tests. Subclinical hypothyroidism is associated with a number of health risks for both mother and child. Some of these risks can be prevented by early detection and initiation of hormone replacement. In 2022, a large meta-analysis was published showing that by treating subclinical hypothyroidism we can significantly reduce the incidence of gestational hypertension, preterm birth and miscarriage. Without a correct diagnosis, it is impossible to treat this disorder.

In the current set-up of the healthcare system in the Czech Republic, and in most countries in the world, only patients with an increased risk (such increased age, previous miscarriages, etc.) are tested, and even worse, only in some gynaecological departments. Since low-risk patients are not tested, approximately 2'300 pregnant women with subclinical hypothyroidism escape diagnosis in the Czech Republic each year.

The aim of this project is to use a mathematical model to simulate the benefits and costs of introducing universal screening of thyroid function in pregnancy. The model was developed using data obtained from a pilot programme in 3300 Czech women in collaboration with the National Screening Centre, the First Medical Faculty, and members of three professional societies.

We found that the introduction of universal screening would allow to improve the quality of life of mothers at a cost of CZK 430'000 per one year of life in perfect health. Annually, universal screening would prevent a total of 66 abortions and a total of 53 premature births. The annual impact on the health system budget would represent CZK 13.5 million and endocrinologists' offices would be burdened with 2'300 new patients per year.

Our conclusion is the recommendation to introduce and cover from public health insurance the universal screening of thyroid function in the Czech Republic for all pregnant patients who wish to take the test.

9.3. Résumé en français (laïc) (Laický souhrn ve francouzském jazyce)

Vous-êtes tombée enceinte ? C'est une grande nouvelle, mais aussi une grande nouvelle pour votre corps, qui va maintenant devoir s'adapter à votre bébé, tant sur le plan hormonal que sur le plan immunitaire. Vous n'avez pas à vous inquiéter, la plupart des grossesses se déroulent sans complications. Cependant, il arrive parfois que tous les changements ne se déroulent pas parfaitement et que votre thyroïde cesse de fonctionner comme elle le devrait. Les troubles forts sont rares, de plus, ils s'accompagnent de divers symptômes que vous ou votre gynécologue ne manquerez pas de remarquer. Le risque le plus important est donc une légère réduction de la fonction - appelée hypothyroïdie subclinique, elle touche environ 5 % des femmes enceintes en République tchèque et ne peut être détectée que par des analyses de sang. L'hypothyroïdie subclinique est associée à un certain nombre de risques pour la santé de la mère et du bébé. Certains de ces risques peuvent être évités par un dépistage précoce et la mise en place d'un traitement hormonal substitutif. En 2022, une vaste méta-analyse a été publiée, montrant qu'en traitant l'hypothyroïdie subclinique, nous pouvons réduire de manière significative l'incidence de l'hypertension gravidique, des naissances prématurées et des fausses couches.

Dans la configuration actuelle du système de soins de santé en République tchèque, mais aussi dans la plupart des pays du monde, seuls les patients présentant un risque accru sont testés (l'âge, les fausses couches précédentes, etc.). Étant donné que les patients à faible risque ne sont pas testés, environ 2'300 femmes enceintes atteintes d'hypothyroïdie subclinique échappent au diagnostic en République tchèque chaque année.

L'objectif de ce projet est d'utiliser un modèle mathématique pour simuler les avantages et les coûts de l'introduction d'un dépistage universel de la fonction thyroïdienne pendant la grossesse. Le modèle a été développé à partir des données recueillies dans le cadre d'un programme pilote auprès de 3'300 femmes tchèques, en collaboration avec le Centre national de dépistage, la première faculté de médecine et les membres de trois sociétés professionnelles.

Nous avons constaté que l'introduction du dépistage universel permettrait d'améliorer la qualité de vie des mères pour un coût de 430'000 CZK par une année de vie en bonne santé. Annuellement, le dépistage universel permettrait de prévenir un total de 66 avortements et un total de 53 naissances prématurées. L'impact annuel sur le budget du système de santé serait de 13,5 millions de CZK et les cabinets d'endocrinologues seraient chargés de 2'300 nouveaux patients par an.

Notre conclusion est une recommandation d'introduire et de couvrir par l'assurance maladie publique le dépistage universel de la fonction thyroïdienne en République tchèque pour toutes les patientes enceintes qui le souhaitent.

10. Seznam použité literatury

1. SP-CAU-028 - W; Postup pro posuzování analýzy nákladové efektivity; SÚKL, verze 5, 2022.
2. SP-CAU-027 - W; Postup pro posuzování analýzy dopadu na rozpočet; SÚKL, verze 5, 2022.
3. Doporučené postupy pro zdravotně ekonomická hodnocení v ČR: Česká společnost pro farmakoekonomiku a hodnocení zdravotnických technologií (ČFES), 2020.
4. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMC Med.* 2022 Dec;20(1):23.
5. Tsakiridis I, Giouleka S, Kourtis A, Mamopoulos A, Athanasiadis A, Dagklis T. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines. *Obstet Gynecol Surv.* 2022 Jan;77(1):45–62.
6. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid.* 2017;27(3):315–89.
7. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2543–65.
8. 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. *Eur Thyroid J.* 2014 Jun;3(2):76–94.
9. Taylor PN, Zouras S, Min T, Nagarajah K, Lazarus JH, Okosieme O. Thyroid Screening in Early Pregnancy: Pros and Cons. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Oct 25 [cited 2021 Feb 10];9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209822/>
10. 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? *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):203–7.
11. JJ, J B, Š H, Z L, D S, M A, et al. Low prevalence of clinically high-risk women and pathological thyroid ultrasound among pregnant women positive in universal screening for thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 Aug 2;119(9):530–5.
12. Thyroid Disease in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 223. *Obstetrics & Gynecology.* 2020 Jun;135(6):e261–74.
13. The Royal Australian & New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Testing for hypothyroidism during pregnancy with serum TSH. C-Obs 46. 2015. Available at: [https://ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Testing-for-hypothyroidism-during-pregnancy-withserum-TSH-\(C-Obs-46\)-Review-July-2015.pdf?ext=.pdf](https://ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%20Health/Statement%20and%20guidelines/Clinical-Obstetrics/Testing-for-hypothyroidism-during-pregnancy-withserum-TSH-(C-Obs-46)-Review-July-2015.pdf?ext=.pdf). Accessed September 1, 2021.

14. 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.
15. Tuzil J, Bartakova J, Watt T, Dolezal T. 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.* 2021 Nov 2;21(6):1179–93.
16. DIAGNOSTIKA A LÉČBA TYREOPATIÍ, Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře, 2015; ISBN 978-80-86998-77-0.
17. Digital Media Publishing. Doporučení pro prevenci, časný záchyt a léčbu tyreopatií v těhotenství 2018; Jan Jiskra, Zdeňka Límanová [Internet]. [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://www.endokrinologie.cz/cs/doporuceni-pro-prevenci-casny-zachyt-a-lecbu-tyreopatii-v-tehotenstvi-2018>
18. Dong AC, Stagnaro-Green A. Differences in Diagnostic Criteria Mask the True Prevalence of Thyroid Disease in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid.* 2019 Feb;29(2):278–89.
19. Khadilkar S. Thyroid-Stimulating Hormone Values in Pregnancy: Cutoff Controversy Continues? *J Obstet Gynecol India.* 2019 Oct;69(5):389–94.
20. 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.* 2011 Oct;21(10):1081–125.
21. Potlukova E, Potluka O, Jiskra J, Limanova Z, Telicka Z, Bartakova J, et al. Is Age a Risk Factor for Hypothyroidism in Pregnancy? An Analysis of 5223 Pregnant Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2012 Jun;97(6):1945–52.
22. Jiskra J, Bartáková J, Holinka Š, Límanová Z, Springer D, Antošová M, et al. Low prevalence of clinically high-risk women and pathological thyroid ultrasound among pregnant women positive in universal screening for thyroid disorders. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2011 Oct;119(9):530–5.
23. 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. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2022 Apr 1;10(4):243–52.
24. 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.
25. 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.
26. 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.

27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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 in 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)
32. 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.
33. 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. *Human Reproduction Update.* 2019 May 1;25(3):344–61.
34. 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.
35. 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.
36. 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. *Fertility and Sterility.* 2020 Mar;113(3):587-600.e1.
37. 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.

38. Repeated meta-analyses | Cochrane Methods [Internet]. [cited 2023 Jun 4]. Available from: <https://methods.cochrane.org/methods-cochrane/repeated-meta-analyses>
39. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008 Apr 26;336(7650):924–6.
40. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, Brozek J, Glasziou P, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol*. 2013 Feb;66(2):151–7.
41. 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.
42. 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*. 2015 Sep;62(7):322–30.
43. 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>
44. Analytická zpráva pilotního projektu Časný záchyt tyreopatií v těhotenství, kolektiv autorů Národního screeningového centra, Jan Jirka, Drahomíra Springer, Zdenka Límanová, verze 1.0, 30. 9. 2022.
45. Bonds DE, Freedberg KA. Cost-effectiveness of prenatal screening for postpartum thyroiditis. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001 Sep;10(7):649–58.
46. Turner HC, Archer RA, Downey LE, Isaranuwatthai W, Chalkidou K, Jit M, et al. An Introduction to the Main Types of Economic Evaluations Used for Informing Priority Setting and Resource Allocation in Healthcare: Key Features, Uses, and Limitations. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 23];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.722927>
47. Villar J, Carroli G, Wojdyla D, Abalos E, Giordano D, Ba'aqeel H, et al. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006 Apr;194(4):921–31.
48. Feller M, Snel M, Moutzouri E, Bauer DC, de Montmollin M, Aujesky D, et al. Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms in Patients With Subclinical Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1349.
49. Incorporating multiple conditions within decision-analytic modelling for use in economic evaluation, University of Manchester, Thesis Alexander Thompson, 2019, School of health sciences.
50. Casey BM, Dashe JS, Wells CE, McIntire DD, Leveno KJ, Cunningham FG. Subclinical Hyperthyroidism and Pregnancy Outcomes. *Obstetrics & Gynecology*. 2006 Feb;107(2 Part 1):337.

51. Sitoris G, Veltri F, Kleynen P, Belhomme J, Rozenberg S, Poppe K. Screening for Thyroid Dysfunction in Pregnancy With Targeted High-Risk Case Finding: Can It Be Improved? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019 Jun 1;104(6):2346–54.
52. Jiskra Jan, Choroby štítné žlázy v graviditě, *Med. praxi* 2012; 9(5): 233–237.
53. Patrícia Medeiros Falcão K, Pedrozo Campos Antunes T, do Nascimento Andrade Feitosa A, Victor EG, Nunes Alves de Sousa M, de Abreu LC, et al. Association between hypertension and quality of life in pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. 2016 Jul 2;35(3):306–14.
54. Ashworth DC, Bowen L, Maule SP, Seed PT, Green M, Bick D, et al. Postnatal health and care following hypertensive disorders in pregnancy: a prospective cohort study (BPiPP study). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022 Dec;22(1):286.
55. Harris RA, Washington AE, Jr RFN, Kuppermann M. Cost utility of prenatal diagnosis and the risk-based threshold. *THE LANCET*. 2004;363.
56. Petrou S, Kim SW, McParland P, Boyle EM. Mode of Delivery and Long-Term Health-Related Quality-of-Life Outcomes: A Prospective Population-Based Study. *Birth*. 2017 Jun;44(2):110–9.
57. Fenwick E, Steuten L, Knies S, Ghabri S, Basu A, Murray JF, et al. Value of Information Analysis for Research Decisions-An Introduction: Report 1 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020 Feb;23(2):139–50.
58. Rothery C, Strong M, Koffijberg HE, Basu A, Ghabri S, Knies S, et al. Value of Information Analytical Methods: Report 2 of the ISPOR Value of Information Analysis Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2020 Mar;23(3):277–86.
59. Benvenga S. Targeted Antenatal Screening for Predicting Postpartum Thyroiditis and Its Evolution Into Permanent Hypothyroidism. *Front Endocrinol*. 2020 Apr 17;11:220.
60. Battarbee AN, Vora NL, Hardisty EE, Stamilio DM. Cost-effectiveness of ultrasound before non-invasive prenatal screening for fetal aneuploidy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2023;61(3):325–32.
61. Dubon Garcia A, Devlieger R, Redekop K, Vandeweyer K, Verlohren S, Poon LC. Cost-utility of a first-trimester screening strategy versus the standard of care for nulliparous women to prevent pre-term pre-eclampsia in Belgium. *Pregnancy Hypertens*. 2021 Aug;25:219–24.
62. 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. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2015 Aug;62(7):322–30.
63. Horacek J, Spitalnikova S, Dlabalova B, Malirova E, Vizda J, Svilius I, et al. Universal screening detects two-times more thyroid disorders in early pregnancy than targeted high-risk case finding. *Eur J Endocrinol*. 2010 Oct;163(4):645–50.
64. Osinga JAJ, Derakhshan A, Palomaki GE, Ashoor G, Männistö T, Maraka S, et al. TSH and FT4 Reference Intervals in Pregnancy: A Systematic Review and Individual Participant Data

Meta-Analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2022 Sep 28;107(10):2925–33.

65. Thung SF, Funai EF, Grobman WA. The cost-effectiveness of universal screening in pregnancy for subclinical hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):267.e1-7.