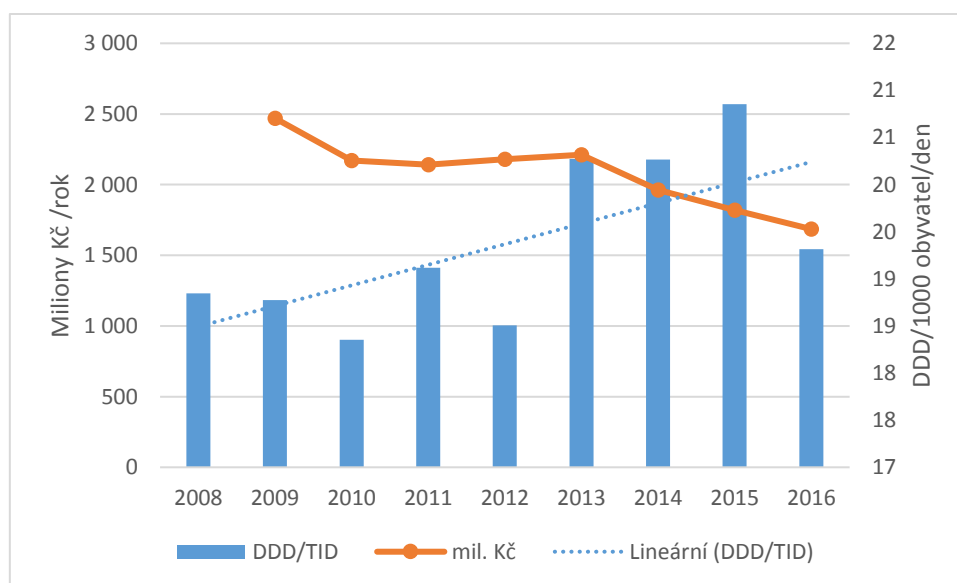


Spotřeby a náklady na ATB používaná v humánní medicíně v ČR 2008-2016 a jejich základní vyhodnocení podle metodiky ECDC

Autoři: Centrální koordinační skupina pro Národní antibiotický program ČR a Subkomise pro antibiotickou politiku České lékařské společnosti J.E.Purkyně, ve spolupráci se Státním ústavem pro kontrolu léčiv, vypracoval Michal Prokeš a kolektiv

Na žádost Centrální koordinační skupiny Národního antibiotického programu („CKS NAP“) poskytl Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) zmíněné CKS NAP údaje o spotřebě (resp. o dodávkách do lékáren a dalších zdravotnických zařízení) antibiotik (ATB) v ČR v jednotlivých čtvrtletích v letech 2008–2017 v rozlišení na jednu látku a cestu podání. Následně byla provedena sumace spotřeb ATB a vyhodnocení spotřeb podle mezinárodně uznávané metodiky ECDC (viz příloha). Srovnání spotřeb a indikátorů kvality v ČR s evropskými státy je provedeno vždy pro rok 2015, ke kterému existují poslední známe údaje ze zahraničí.

Graf 1 Spotřeby antibiotik

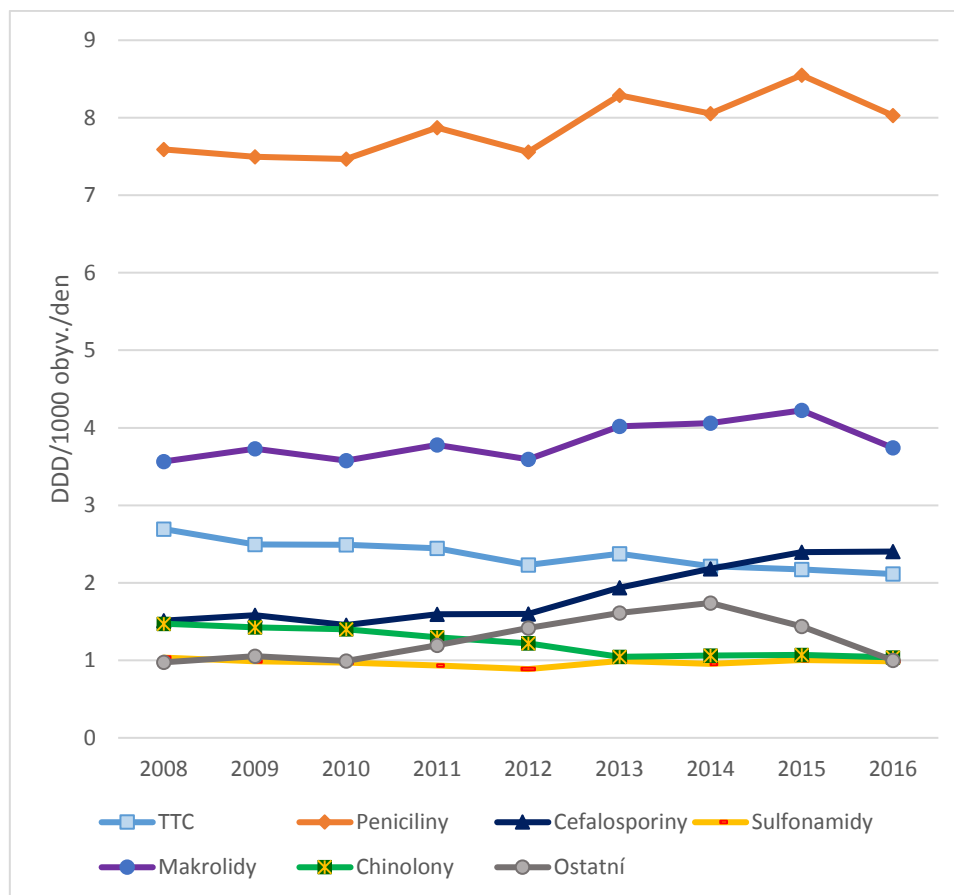


Z grafu 1 je zřejmé, že spotřeba ATB má vzestupný trend, zatímco náklady na ně mají trend sestupný. Snižování nákladů je způsobeno snižováním úhrad, a tedy i cen léčivých přípravků v ČR, které provádí SÚKL. V roce 2015 činily spotřeby v ČR 20,85 DDD/TID, nejnižší spotřeby DDD/TID (definovaných denních dávek na tisíc obyvatel a den) byly v Evropě zaznamenány Nizozemí (10,72) a v Estonsku (11,63), naopak nejvyšší spotřeby vykazovalo Řecko (36,14) a Francie (29,94).

Tabulka 1 Vývoj spotřeb perorálních a parenterálních antibiotik v ČR (DDD/TID)

	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016
p.o. ATB	17,81	17,73	17,31	18,03	17,40	19,16	19,14	19,66	18,11
parent. ATB	1,03	1,04	1,05	1,08	1,11	1,11	1,13	1,19	1,21
celkem ATB	18,85	18,78	18,35	19,12	18,51	20,27	20,27	20,85	19,32
podíl p.o. ATB	94,52 %	94,44 %	94,28 %	94,33 %	93,99 %	94,52 %	94,45 %	94,29 %	93,75 %

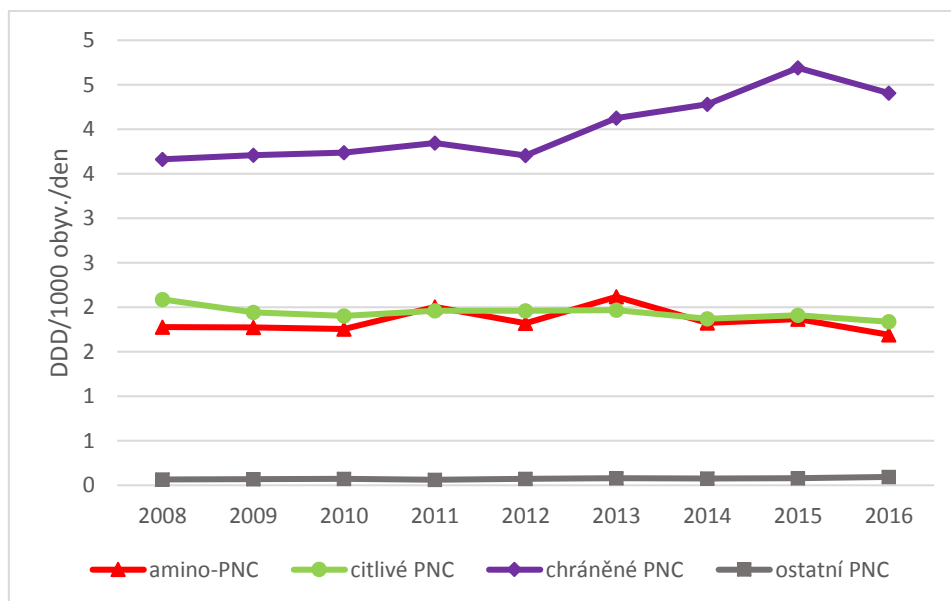
Graf 2 Spotřeby hlavních skupin ATB v ČR



Z grafu 2 je patrné, že nejvyšší spotřeby vykazují peniciliny, na druhém místě jsou makrolidy a na dalších místech jsou cefalosporiny a tetracykliny.

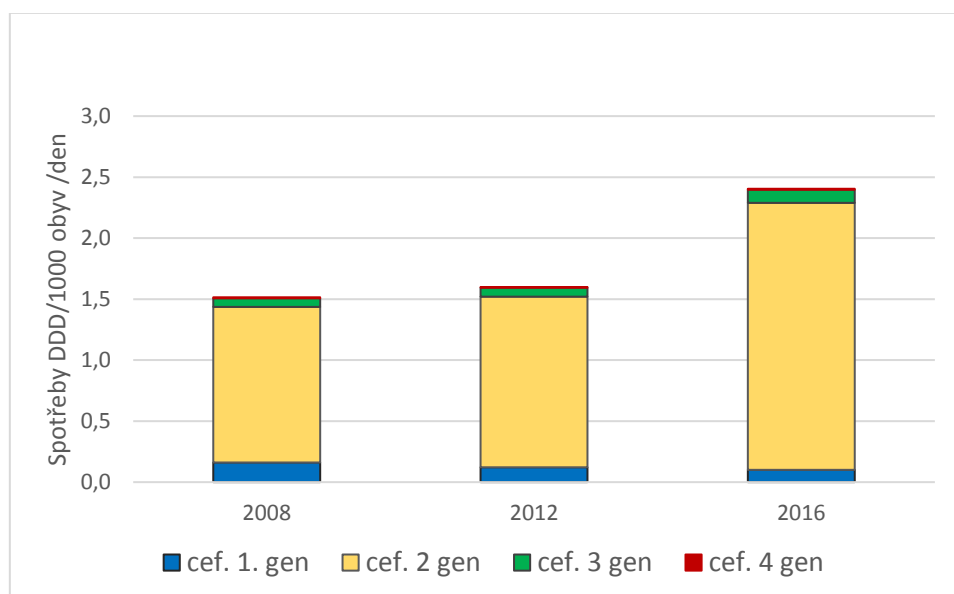
Makrolidy: Spotřeba makrolidů v roce 2015 je v ČR příliš vysoká, činila 4,1 DDD/TID, vedoucím státem je ale Řecko se 7,5 DDD /TID, a na druhém místě je Slovensko se 6,2 DDD/TID. Naopak nejnižší spotřebu makrolidů zaznamenali ve Finsku, 1,0 DDD/TID a v Norsku, 1,3 DDD/TID. Srovnání spotřeb s evropskými státy je popsáno níže.

Graf 3 Spotřeby jednotlivých podskupin penicilinů v ČR



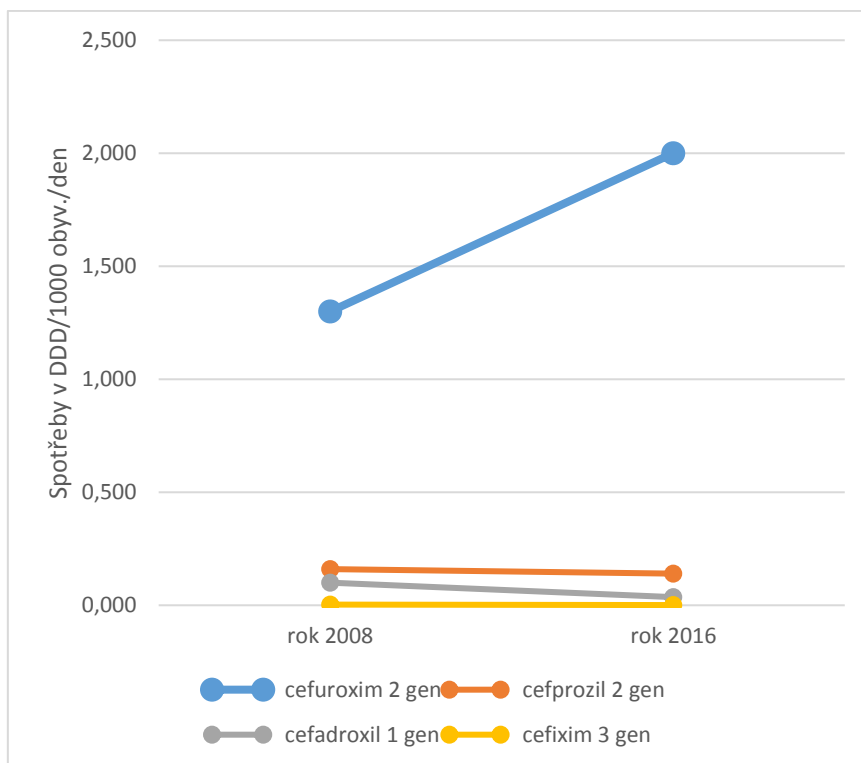
Peniciliny: Graf 3 ukazuje nadměrnou spotřebu chráněných penicilinů, kde je patrný trend k dalšímu nárůstu, kdežto spotřeby citlivých penicilinů a nechráněných aminopenicilinů jsou zhruba poloviční a mají sestupný trend.

Graf 4 Spotřeby cefalosporinů v ČR



Cefalosporiny: Zatímco graf 2 ukazuje vzestup celkové spotřeby cefalosporinů, graf 4 ukazuje, že tento trend se týká především perorálně podávaných cefalosporinů 2. generace. Nejvyšší spotřeby v ČR v roce 2016 z **perorálně** podávaných cefalosporinů (DDD/TID) byly zjištěny u cefuroximu (zvýšení z 1,03 v roce 2008 na 2,00 v roce 2016, na druhém místě je cefprozil (pokles z 0,16 v roce 2008 na 0,14), na třetím místě je cefadroxil (1. generace, pokles z 0,100 na 0,036) a na čtvrtém (a posledním) místě je cefixim (3. generace, pokles z 0,003 na 0,001). Spotřeba cefakloru v roce 2008 činila 0,04, od roku 2011 nemá v ČR měřitelné spotřeby. Z **parenterálně** podávaných cefalosporinů byly v roce 2016 nejvyšší spotřeby (DDD/TID) cefazolinu i.v. (0,066), na druhém místě je cefuroxim i.m. (0,052) a na třetím cefotaxim i.m. (0,051).

Graf 5 Vývoj spotřeb jednotlivých cefalosporinů v ČR



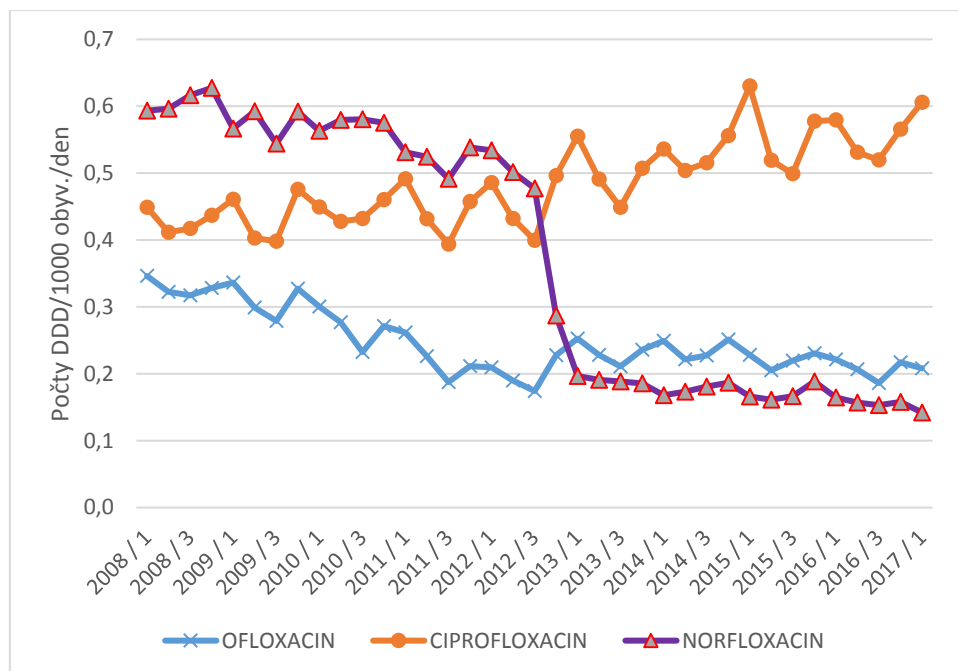
Z grafu 5 lze vyvodit, že cefuroxim zřejmě zcela zbytečně nahrazuje V-PNC nebo amoxicilin u respiračních infekcí a že zřejmě (zbytečně) nahrazuje i nitrofurantoin u infekcí močových cest. Přitom EUCAST (<http://eucast.org>) informuje o obecně nízké účinnosti cefuroximu, zejména u infekcí G-střevními tyčkami a hemofily. Odkazy:

Perorální cefalosporiny a [breakpointy pro Enterobacteriaceae](http://www.szu.cz/dalsi-dokumenty-s-pokyny-pri-testovani-citlivosti-eucast) <http://www.szu.cz/dalsi-dokumenty-s-pokyny-pri-testovani-citlivosti-eucast> a dále: Často kladené otázky 2016 <http://www.szu.cz/casto-kladene-otazky-k-eucast-vysetrovani-citlivosti-k>

Fluorochinolony

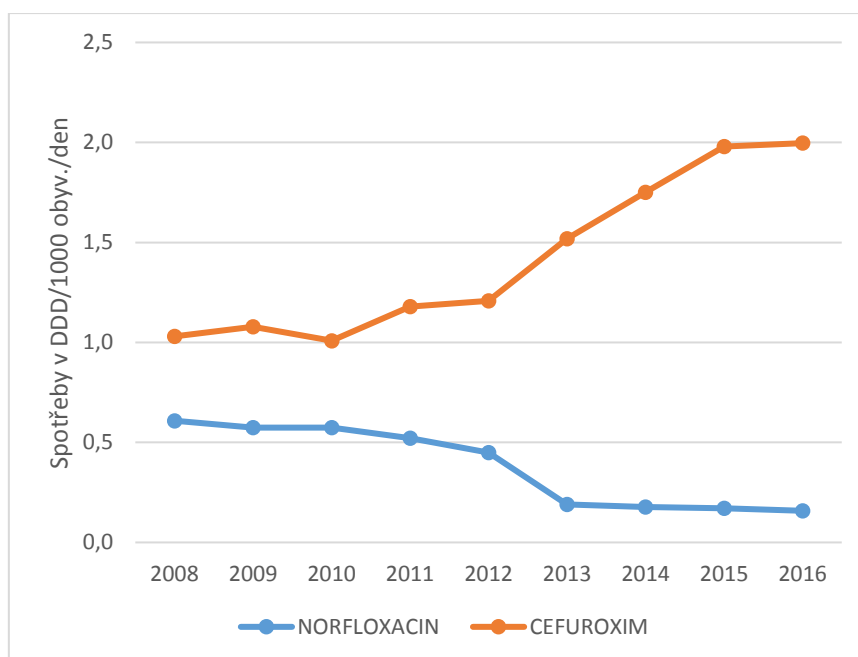
Účinnost a bezpečnost těchto antibakteriálních látek je v současné době přezkoumávána Evropskou lékovou agenturou (EMA) na základě četných hlášení nežádoucích účinků těchto léčiv. Proto se touto skupinou léčiv zabýváme podrobně.

Graf 6 Vývoj spotřeb nejčastěji podávaných fluorochinolonů p.o. v ČR po čtvrtletích 2008-2017



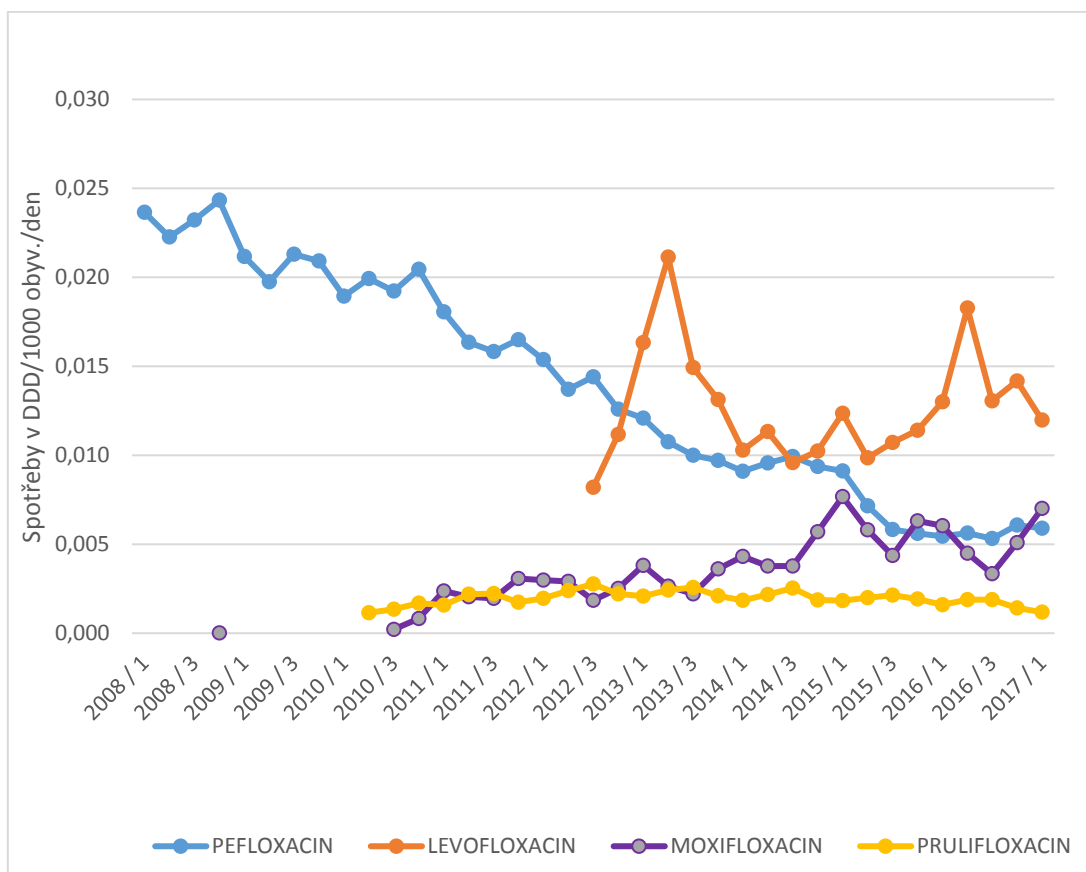
Na grafu 6 je vidět zřetelný účinek omezení úhrady norfloxacinu na schválení ATB centra, ke kterému došlo v průběhu roku 2012. Norfloxacin byl zřejmě v běžné praxi často nahrazován cefuroximem, neboť křivka nárůstu cefuroximu v roce 2012 náhle prudce narůstá (viz graf 8).

Graf 7 Vývoj spotřeb norfloxacinu a cefuroximu v ČR 2008-2016



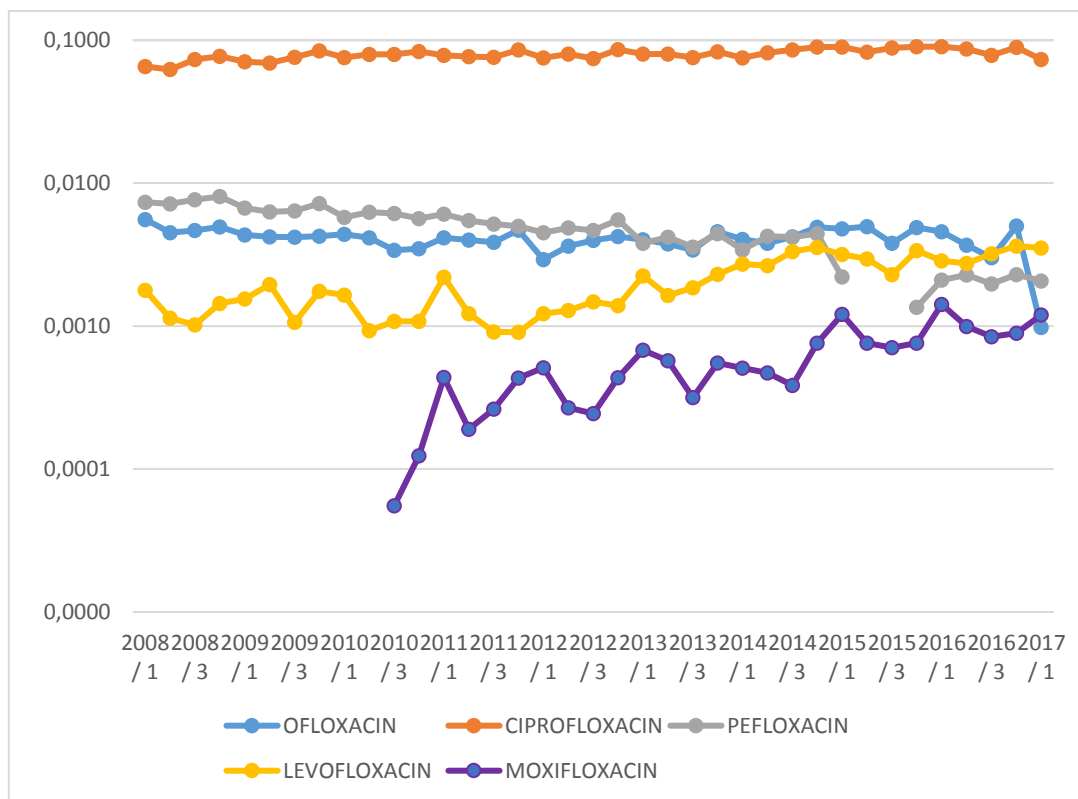
V roce 2012 byla na schválení ATB střediskem omezena též úhrada perorálních přípravků s pefloxacinem, levofloxacinem a moxifloxacinem, z grafu 8 je zřejmé, že to nemělo žádný vliv na spotřebu těchto léků. Prulifloxacin není hrazen z veřejného zdravotního pojištění, a přesto je spotřebováván. Tyto jevy lze vysvětlit tím, že uvedené léky jsou používány v rámci poskytování nemocniční péče, kdežto výše úhrady a podmínky úhrady platí pouze pro ambulantní péči.

Graf 8 Vývoj spotřeb ostatních perorální podávaných fluorochinolonů v ČR po čtvrtletích 2008-2017

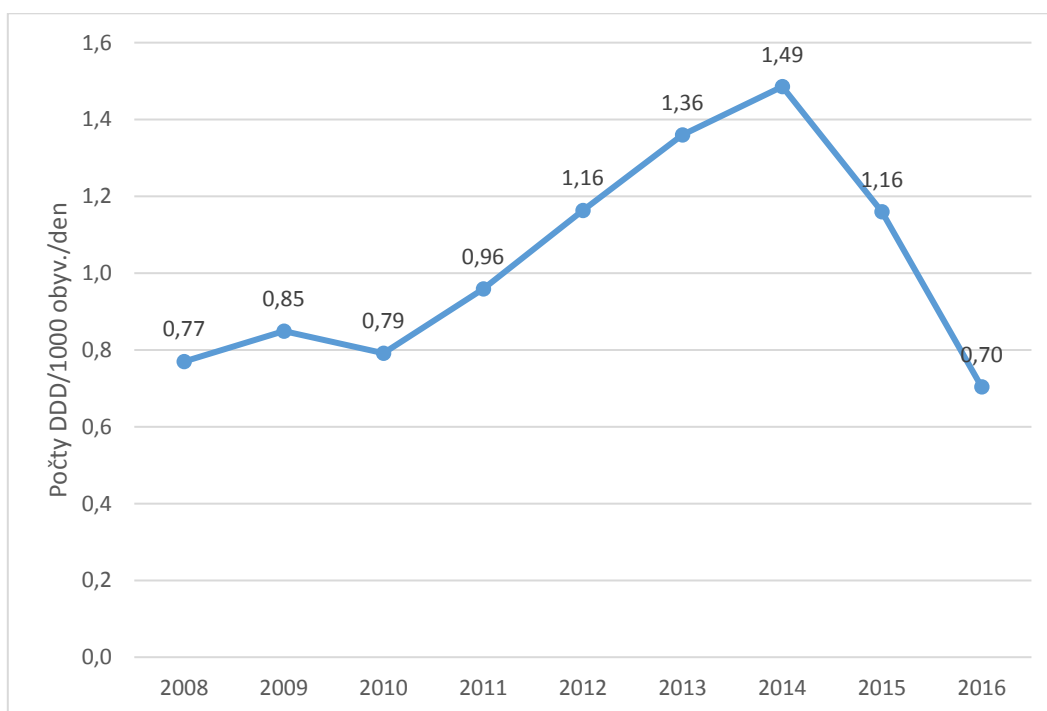


Graf 9 ukazuje vývoj spotřeb parenterálně podávaných fluorochinolonů. Vzhledem ke značně odlišným hodnotám spotřeb je svislá osa vytvořena v logaritmickém měřítku.

Graf 9 Vývoj spotřeb parenterálně podávaných fluorochinolonů v ČR po čtvrtletích 2008-2017



Graf 10 Vývoj spotřeb nitrofurantoinu v ČR 2008-2017

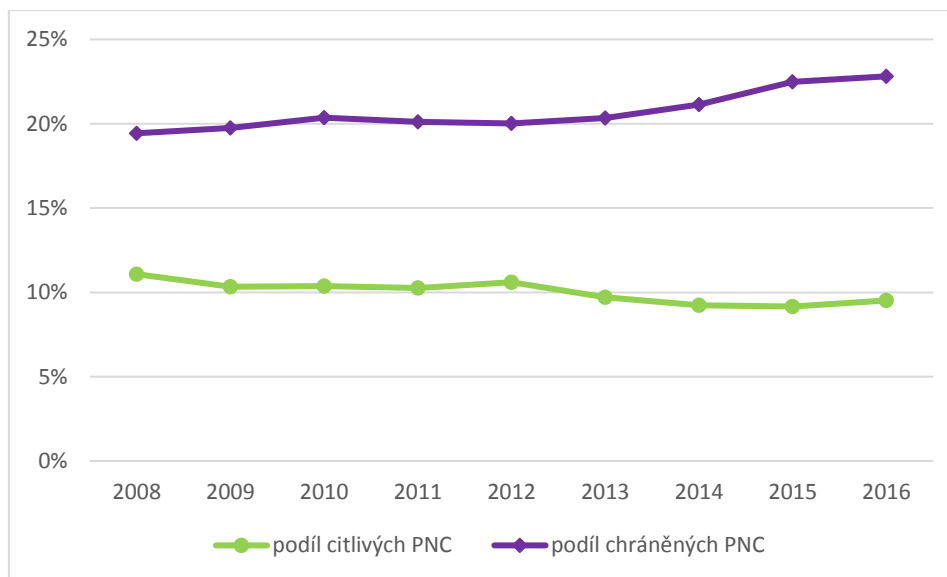


Nitrofurantoin je základním lékem pro terapii nekomplikovaných infekcí močových cest. Jeho spotřeba od roku 2010 kontinuálně narůstala, tento nárůst však nebyl akcelerován omezením preskripce norfloxacinu

v roce 2012. Po roce 2014 spotřeba klesá, což je zřejmě způsobeno omezením jeho faktické dostupnosti na trhu v ČR a jeho ekonomicky i odborně nevýhodnou náhradou cefuroximem.

Relativní typy indikátorů kvality spotřeb antibiotik

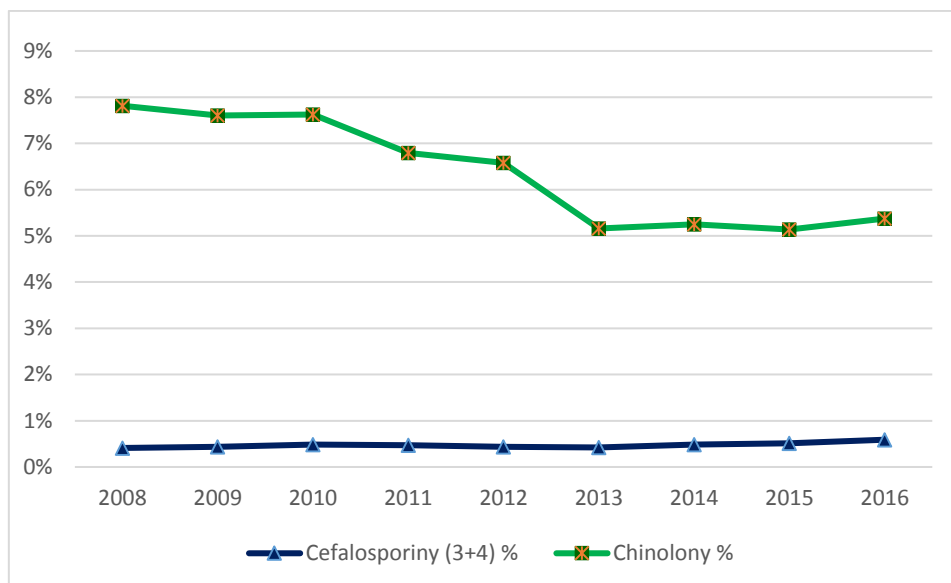
Graf 11 Podíl citlivých PNC a chráněných PNC na celkové spotřebě ATB



Podíly různých typů penicilinů na celkové spotřebě ATB: Graf 11 ukazuje, že podíl citlivých penicilinů na celkové spotřebě ATB v DDD/TID klesá a že podíl chráněných penicilinů naopak stoupá, což napovídá, že povědomí lékařů o správné volbě ATB se zřejmě zhoršuje. U respiračních infekcí, které se na spotřebě ATB podílí nejvíce, je totiž žádoucí dávat přednost citlivým penicilinům (tonsilofaryngitis) nebo nechráněným aminopenicilinům, kdežto předpis chráněných penicilinů je oprávněn jen zřídka.

Srovnání se zahraničím v roce 2015: Podíl citlivých penicilinů na celkové spotřebě v ČR činil 9 %, zatímco v Řecku, Portugalsku a Belgii byl téměř nulový, oproti tomu v Dánsku a Švédsku činil 26 %. Podíl chráněných penicilinů v ČR činil 23 %, zatímco ve Španělsku činil 40 % a v Chorvatsku 37 %, oproti tomu ve Švédsku činil pouze 2 % a v Norsku byl prakticky nulový.

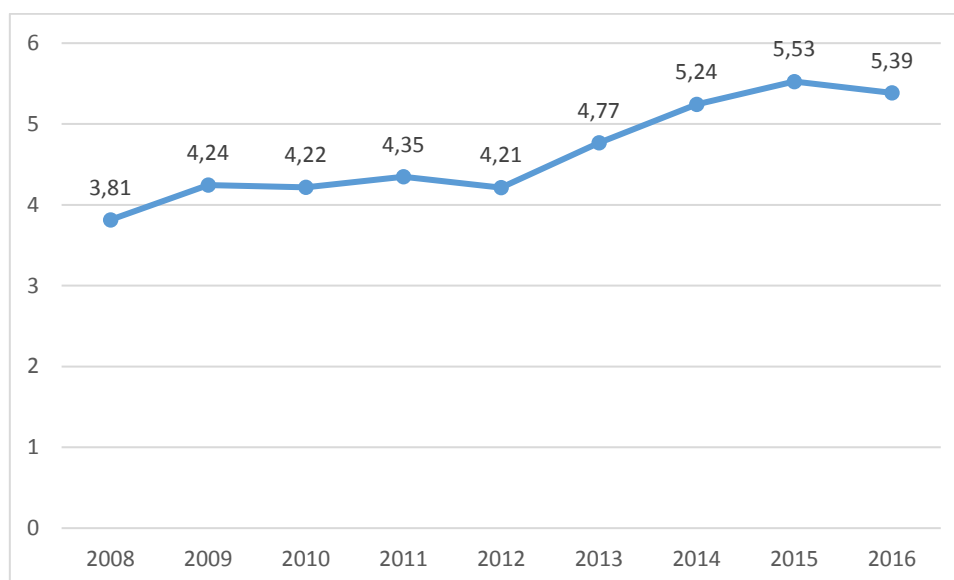
Graf 12 Podíl cefalosporinů 3. a 4. generace a podíl fluorochinolonů na celkových spotřebách ATB



Dalším indikátorem kvality je **podíl cefalosporinů 3. a 4. generace** k celkovým spotřebám, který by měl být co nejnižší. Graf 12 ukazuje, že v ČR v roce 2015 dosáhl tento poměr pouze 0,5 %, zatímco nejvyšší byl ve Francii (5,0 %) a dále v Bulharsku (4,0 %). V řadě států je tento poměr pod 0,1 %, jako je např. Belgie, Dánsko, Finsko, Nizozemí, Polsko a další.

Dalším podobným indikátorem kvality je **podíl fluorochinolonů** na celkové spotřebě ATB, kde také platí, že čím méně, tím lépe. Z grafu 13 je patrné, že v ČR se podařilo tento podíl snížit z 8 % na 5 %. Nejvyšší hodnoty byly zjištěny v Maďarsku (16 %) a na Kypru (15 %), zatímco ve Velké Británii byly zjištěny hodnoty 2 % a v Norsku 3 %.

Graf 13 Podíl spotřeb ATB se širokým spektrem oproti ATB s úzkým spektrem



Podíl spotřeb širokospektrých ATB vůči ATB s úzkým spektrem: Cílem předepisujících lékařů by měla být racionální volba ATB, která by (pokud možno) měla být zaměřena na předpis ATB s úzkým spektrem na zasažení pouze těch mikrobů, které pokládáme v daném případě za vyvolávající patogeny příslušné infekce, což je v případě bakteriální tonsilofaryngitidy „citlivý penicilin“ ze skupiny J01CE, například V-PNC. Graf 13 ukazuje nepříznivý trend spotřeb ATB v ČR, neboť čím dál tím více jsou užívána ATB širokospektrá.

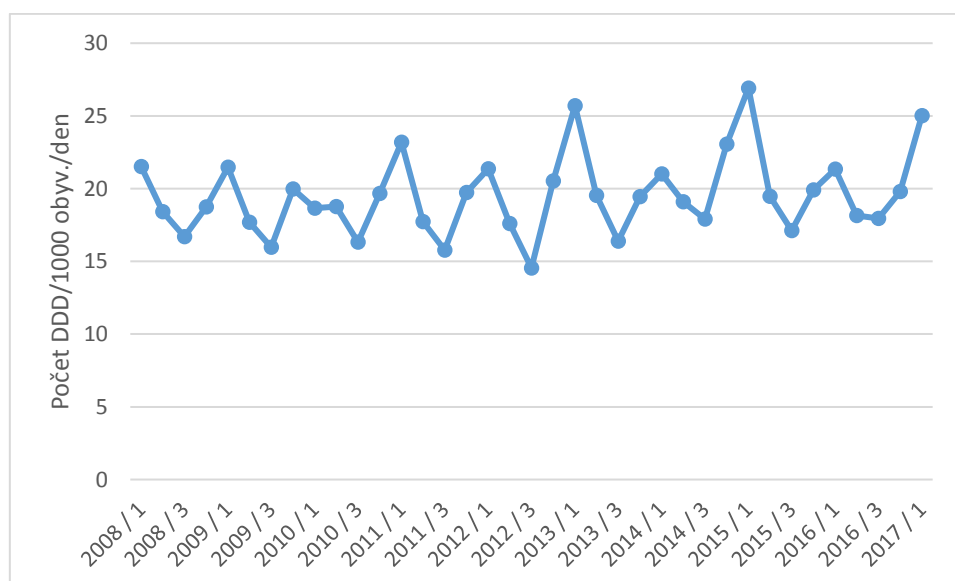
Ve Švédsku a Norsku dávají přednost ATB s úzkým spektrem, podíl ATB se širokým spektrem ve zmíněných státech činí pouze 0,22, respektive 0,19. Relativně dobře si vedou i v Dánsku a Finsku (index 0,69 a 0,71). V jiných zemích se ATB s úzkým spektrem předepisují méně, jinak řečeno ATB se širokým spektrem předepisují mnohokrát častěji. Vedoucími zeměmi je Španělsko a Řecko, kde se ATB se širokým spektrem předepisují 90krát, respektive 520krát častěji než ATB s úzkým spektrem. V ČR v roce 2015 tento index činil „pouze“ 5,57, bohužel však lze pozorovat vzrůstající trend tohoto indexu kvality.

Poznámky k metodice výpočtu: Evropští odborníci, od nichž jsme vzorec převzali, z ATB s úzkým spektrem do vzorce započítávají „citlivé peniciliny“ (např. V-PNC), cefalosporiny I. generace a z makrolidů pouze erythromycin (u nás nedostupný). Z ATB k se širokým spektrem (jejichž časté předepisování zpravidla nebývá vhodné) do vzorce započítávají chráněné aminopeniciliny, cefalosporiny II. a III. generace a makrolidy jiné než erythromycin. Aminopeniciliny nechráněné ani tetracykly (TTC) nebyly do této rovnice zařazeny. Alternativním výpočtem, ve kterém byly aminopeniciliny i TTC do vzorce zařazeny, byl zjištěn podobný vzestup indexu spotřeb širokospektrých ATB v ČR, a to z 5,8 v roce 2008 na 7,35 v roce 2016.

Sezónní variace spotřeby antibiotik

Sezónní variace jsou jedním z uznávaných indikátorů kvality spotřeby ATB. Nárůsty spotřeb ATB v zimních měsících bývají zapříčiněny vyšší preskripcí ATB u respiračních infekcí, z nichž většina je virového původu. To znamená, že čím vyšší kolísání spotřeby ATB zjistíme, tím méně účelná je preskripce ATB. Graf 14 znázorňuje absolutní hodnoty spotřeb všech ATB (DDD/TID) v ČR, v tabulce 2 jsou uvedeny hodnoty pro jednotlivé sezóny 2008/9 až 2015/16. Za sezónu je považováno období od 1. července do 30. června následujícího roku.

Graf 14 Celková spotřeba ATB v ČR v jednotlivých čtvrtletích 2008-2017



Tabulka 2. Míra kolísání celkových spotřeb antibiotik

2008/9	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16
17 %	26 %	23 %	23 %	36 %	14 %	34 %	18 %

Jedná se o podíl spotřeb ve 4. + 1. čtvrtletí oproti spotřebám ve 2. a 3. čtvrtletí příslušné sezóny.

V roce 2015 byly zjištěny nejvyšší hodnoty míry kolísání **celkových spotřeb ATB** v Maďarsku (66 %) a dále v Lucembursku (43 %) a v Rakousku (37 %) a nejnižší hodnoty v Dánsku (12 %), ve Velké Británii (14 %) a na Islandu (15 %). Interpretace uvedených zjištění je ztížena těmito skutečnostmi:

- Míra kolísání se v jednotlivých sezónách je dosti odlišná (viz tabulka 1, kde v ČR vidíme rozptyl od 14 % až do 34 %), což je zřejmě způsobeno různou mírou výskytu respiračních onemocnění v jednotlivých letech. Intenzitu tohoto biasu by bylo možno zmírnit tím, že by byly porovnávány delší časové úseky, například průměr míry kolísání za posledních 5 let, či podobně.
- Údaje pro výpočet míry kolísání nejsou ze všech evropských zemí dostupné, chybí například údaje ze Švédska a Norska (země s dobrou podporou účelného předepisování léků) a z Řecka (kde podpora účelného předepisování léků není prováděna).

Dalším indikátorem kvality užívaným ECDC, respektive ESAC, je míra kolísání spotřeby **fluorochinolonů** (spotřeby 4 + 1 čtvrtletí děleno spotřebou 2 + 3 čtvrtletí dané sezóny), kdy opět platí, že čím méně spotřeba kolísá, tím lepší je i kvalita preskripce. Tabulka 3 ukazuje, že hodnoty tohoto ukazatele jsou pro ČR vcelku příznivé. V roce 2015 byly zjištěny nejvyšší hodnoty míry kolísání spotřeb fluorochinolonových ATB v Maďarsku (63 %) a dále v Itálii (29 %), v Německu (27 %) a v Lucembursku (26 %), a nejnižší hodnoty na Islandu (3 %), ve Velké Británii (4 %) a v Chorvatsku (6 %).

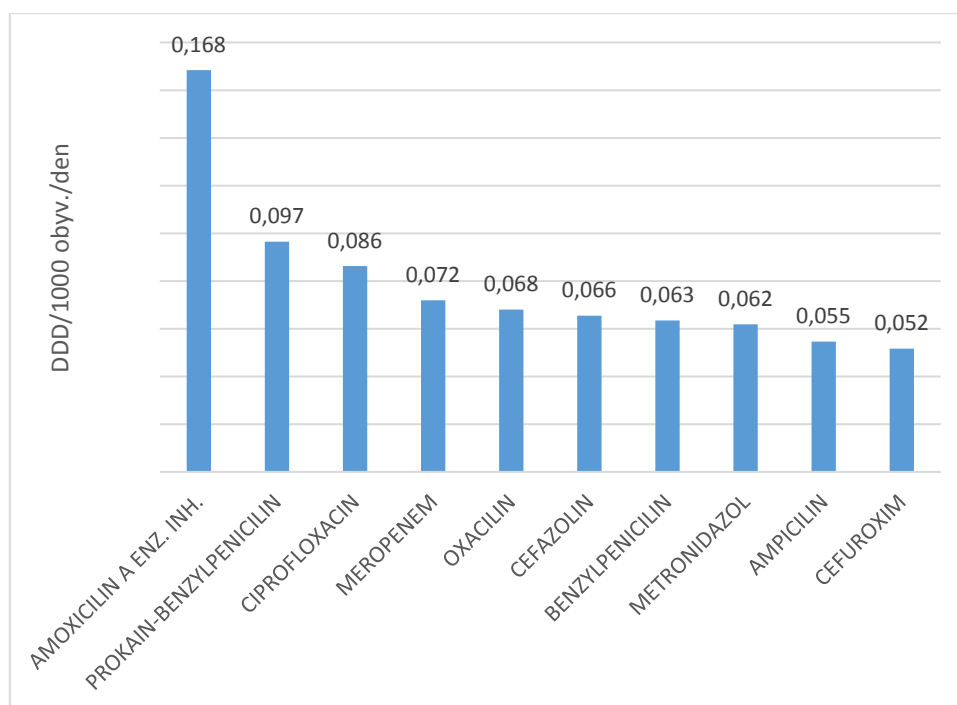
Tabulka 3. Míra kolísání celkové spotřeb fluorochinolonových antibiotik

2008/9	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16
4 %	7 %	10 %	10 %	3 %	7 %	11 %	12 %

Jedná se o podíl spotřeb ve 4. + 1. čtvrtletí oproti spotřebám ve 2. a 3. čtvrtletí příslušné sezóny.

Parenterálně podávaná ATB

Graf 15 TOP10 spotřeb parenterálně podávaných ATB



Graf 15 znázorňuje výši spotřeb nejčastěji podávaných antibiotik s parenterální cestou podání. Na prvním místě je amoxicilin a enzymový inhibitor (ko-amoxicilin), dále prokain-benzylpenicilin a fluorochinolon ciprofloxacin.

Závěr

Na závěr lze konstatovat, že ČR nepatří mezi země s extrémně vysokými spotřebami ATB ani s nejhoršími výsledky indikátorů kvality spotřeb. Pozorujeme však řadu nepříznivých trendů, jako je například nadprůměrně vysoká spotřeba makrolidů, narůstající dominance chráněných penicilinů a nežádoucí vzestup spotřeby cefuroximu, což není odůvodněno změnami citlivosti mikrobů na ATB. To v dlouhodobém horizontu přispěje k nárůstu rezistence mikrobů na ATB a ke zbytečně vysokých nákladů na ATB.

Příloha: Metodika vyhodnocování spotřeby antibiotik ESAC

Zdroj: ECDC, Surveillance of antimicrobial consumption in Europe 2012, volně dostupné na <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/antimicrobial-consumption-europe-esac-net-2012.pdf>

Relative consumption		
J01CE	J01CE_%	Consumption of beta-lactamase sensitive penicillins (J01CE) expressed as percentage of the total consumption of antibacterials for systemic use (J01)
J01CR	J01CR_%	Consumption of combination of penicillins, including beta-lactamase inhibitor (J01CR) expressed as percentage of the total consumption of antibacterials for systemic use (J01)
J01DD+DE	J01DD+DE_%	Consumption of third- and fourth-generation cephalosporins (J01(DD+DE)) expressed as percentage of the total consumption of antibacterials for systemic use (J01)
J01MA	J01MA_%	Consumption of fluoroquinolones (J01MA) expressed as percentage of the total consumption of antibacterials for systemic use (J01)
Broad/narrow		
J01	J01_B/N	Ratio of the consumption of broad-spectrum (J01(CR+DC+DD+(F-FA01))) to the consumption of narrow-spectrum penicillins, cephalosporins and macrolides (J01(CE+DB+FA01))
Seasonal variation		
J01	J01_SV	Seasonal variation of the total antibiotic consumption (J01) Seasonal variation: Overuse in the winter quarters (January-March and October-December) compared with the summer quarters (April-June and July-September) of a 1-year period starting in July and ending the next calendar year in June, expressed as percentage: [DDD per 1000 inhabitants and per day (winter quarters)/DDD per 1000 inhabitants and per day (summer quarters)-1] x100
J01M	J01M_SV	Seasonal variation of quinolone consumption (J01M)

*** This column displays the original labels of the quality indicators as described in the article Coenen S, Ferech M, Haijjer-Ruskamp FM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. published in Qual Saf Health Care 2007;16:440-445.