

Předpis antimikrobiálních přípravků pacientům na chronické imunosupresivní léčbě

Jan Strojil, Vladimíra Vojtová, Pavel Anzenbacher

Ústav farmakologie, Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci

Úvod a cíl: Pacienti na imunosupresivní léčbě mají zvýšené riziko infekcí, a tedy i spotřebu antimikrobiálních přípravků. Cílem bylo popsat rozdíly předpisu u těchto pacientů a jednotlivých látek.

Metoda: Analyzovali jsme recepty vystavené ve FN Olomouc v letech 2005–2010, celkem 191 313 pacientů (prům. věk 42 let, 51 % žen), z nich 2 229 (1,2 %) pacientů splňovalo kritérium alespoň 180 dnů trvajícího předpisu imunosuprese.

Výsledky: Imunosuprimovaným pacientům bylo předepsáno 10 % všech DDD a dokonce 30 % z celkových nákladů na antimikrobiální přípravky. Struktura léčiv je významně odlišná, s větším podílem kotrimoxazolu (29 vs. 7 %) a fluorochinolonů. Četnost výskytu kombinací je dvojnásobná (18 % vs. 9 %), předepisované kombinace jsou odlišné (nejčastěji amoxicilin a kotrimoxazol). Naopak opakování předpisu nebo záměna za jiný přípravek jsou méně. Mezi antimykotiky je významně více zastoupen itraconazol, mezi antivirovými potom valganciklovir. U transplantovaných pacientů na takrolimu je předpis antiinfektiv vyšší než u cyklosporinu (5,5 vs. 3,2 DDD/100 dní, $p < 0,01$).

Závěr: Předpis antimikrobiálních přípravků se významně liší v závislosti na indikaci imunosupresivní léčby i na použitém imunosupresivu. Řada antimikrobiálních přípravků má navíc potenciální lékové interakce s imunosupresivní léčbou a zaslouží si tedy zvláštní pozornost.

Klíčová slova: imunosuprese, antimikrobiální léčiva, antibiotika, definovaná denní dávka, cyklosporin, takrolimus.

Prescription of antiinfectives in patients treated by immunosuppressive therapy

Introduction and aim: Patients on immunosuppression have an increased risk of infections and therefore also antiinfective utilization. Our aim was to characterize the differences between these patients and individual immunosuppressants.

Methods: We analyzed prescription in the University Hospital Olomouc between 2005 and 2010, a total of 191,313 patients (average age 42 years, 51 % women), of whom 2,229 (1.2 %) fulfilled the criterion of at least 180 days of immunosuppressive treatment.

Results: Patients on immunosuppressive treatment received 10 % of all antiinfective DDDs and over 30 % of the total cost of antiinfective drugs. The structure of prescription was significantly different with markedly higher use of cotrimoxazole (29 vs. 7 %, $p < 0.01$) and fluoroquinolones. Prescription of combinations was twice as common (18 % vs. 9 %, $p < 0.01$) and the combinations were different (amoxicillin and cotrimoxazole being the most common). On the other hand, incidence of repeated prescriptions or switches was lower. Itraconazole was the most prescribed antifungal and valganciclovir dominated antiviral prescription. Transplanted patients on tacrolimus received significantly more antiinfectives than those on cyclosporine (5.5 vs. 3.2 DDD/100 days, $p < 0.01$).

Conclusions: Prescription patterns vary based on indication and immunosuppressant. Many antiinfective drugs pose a potential drug-drug interaction risk and should be prescribed with caution and rationally.

Key words: immunosuppression, antiinfective agents, antibiotics, defined daily dose, cyclosporine, tacrolimus.

Klin. farmakol. farm. 2011; 25(2): 53–58

Úvod

Pacienti dlouhodobě léčení imunosupresivními přípravky z indikací autoimunitních chorob (především revmatologických, gastroenterologických a kožních) a pacienti po transplantaci (v naší nemocnici ledvin či kostní dřeně) jsou nevyhnutelně vystaveni riziku infekcí, a to jak bakteriálních, tak především virových a mykotických, které mohou významně ovlivňovat výsledek léčby (1, 2). Riziko infekce je určeno interakcí tří faktorů: epidemiologická expozice jak v nemocnici, tak v komunitě, stav a charakter imunosuprese závisející kromě léčebného režimu i na přítomnosti komorbidit, výživy či přítomnosti imunomodulačních virových infekcí a na využití preventivních antimikrobiálních strategií (3, 4). Riziko a typ infekce závisí i na časovém

průběhu imunosuprese, při jejím zahájení je nejvyšší riziko reaktivace chronických infekcí (např. TBC u inhibitorů TNF-alfa), u transplantovaných pacientů se přidává riziko perioperační a katérové infekce, případně infekce přenesená spolu se štěpem. V pozdější fázi imunosuprese dominují především virové infekce (CMV, EBV, hepatitis C a B) a oportunistické bakteriální infekce, na jejichž vzniku se kromě samotné imunosupresivní léčby mohou podílet právě i imunitu modifikující virové infekce. Významné riziko vzhledem k supresi funkce T-buněk představují také mykotické infekce, včetně infekce rodem *Aspergillus*, a intracelulární patogeny (3).

Specifické riziko pak představují možné lékové interakce mezi imunosupresivy a antimikrobiálními látkami. Řada antiinfektiv ovliv-

ňuje metabolické enzymy systému CYP450 a může tak ovlivnit hladiny imunosupresiv metabolizovaných tímto systémem (cyklosporin a takrolimus). Jedná se především o inhibitory, které mohou vyvolat vzestup hladin imunosupresiva s rizikem toxicity, ale také nadměrnou imunosupresí dále zvyšující riziko infekce. Nejpoužívanější inhibitory jsou makrolidová antibiotika a azolová antimykotika. Mezi indukory patří především látky používané v léčbě mykobakteriálních infekcí (rifampicin a isoniazid), které mohou hladiny imunosupresiv snížit a vést tak k selhání terapie.

Riziko představuje i aditivní toxicita imunosupresiv a antibiotik, především nefrotoxicita – např. i jednotlivá dávka amfotericinu, gentamicinu, vankomycinu nebo kotrimoxazolu může při

terapeutických hladinách cyklosporinu vyvolat oligurické renální selhání (3).

Cílem prezentované práce bylo analyzovat předpis antimikrobiálních přípravků imunosuprimovaným pacientům s přihlédnutím ke struktuře předpisu, četnosti a charakteru kombinací a vlivu konkrétního imunosupresiva na množství předepisovaných antimikrobiálních látek.

Metoda a soubor

Analýzovali jsme 2 163 520 receptů vystavených 191 313 pacientům mezi 1. 1. 2005 a 31. 12. 2010 ve Fakultní nemocnici (FN) Olomouc. Data pocházela ze systému sledování preskripce a zahrnovala i ručně vystavené recepty. Preskripce léčiv byla zpracována pomocí ATC/DDD systému doporučeného Světovou zdravotnickou organizací platného v roce 2010 (5, 6) a kvantifikována pomocí definovaných denních dávek (DDD) (7).

Za pacienty na chronické léčbě imunosupresivy (IS) ve FN byli pro účely této studie považováni ti, kteří měli vystaven předpis z ATC skupiny L04 (nebo cyklofosfamid, metotrexát a merkaptopurin ze skupiny L01) v množství dostačujícím k pokrytí alespoň 180 dní. Období imunosuprese bylo definováno jako doba mezi prvním a posledním předpisem + 90 dní. U těchto pacientů byl analyzován předpis antiinfekčních látek z ATC skupiny J – antiinfektiva pro systémovou aplikaci.

Průměrný věk pacientů byl 42 let (muži 41, ženy 43 let, 51 % žen), medián 43 let (rozsah od několika dní do 104 let). Ve studovaném souboru bylo identifikováno 2 229 pacientů (1,2 % z celkového počtu) na chronické imunosupresivní léčbě. Základní charakteristiky souboru (tabulka 1).

Struktura předpisu antiinfektiv, jejich kombinace, četnost opakování předpisu a duplicitní předpisy u tohoto souboru byly porovnány s celkovou populací všech pacientů, u které se spotřeby rutině sledují.

Při srovnání jednotlivých látek byla data adjustována na celkovou změnu předpisu v čase, vliv věku a pohlaví pacienta a dávky imunosupresiva, ke srovnání jednotlivých skupin byl použit χ^2 test pro kategorická data a Studentův t-test a Mannův Whitneyův test (Wilcoxonův rank sum test) pro data kontinuální, hladina významnosti byla 0,05.

Výsledky

Celkový finanční objem předepsaných léčiv představoval 3 177 mil. Kč. Pacienti měli

v průměru ve sledovaném období předepsán medián 14 různých látek (minimum 1, maximum 78). Soubor 2 229 pacientů na chronické imunosupresivní léčbě tvoří 1,2 % z celkového počtu pacientů, recepty jim vystavené (190 320) nicméně představují 8,8 % z celkového počtu předpisů, což odpovídá 515 mil. Kč (16,2 % z celkové částky). Pacienti na chronické imunosupresivní léčbě jsou ve srovnání s celkovou populací starší (47 vs. 42 let, $p < 0,01$) s menším věkovým rozpětím (max. stáří 88 let). V souladu s vyšší incidencí autoimunitních chorob u žen je této populaci vyšší zastoupení žen než v obecné populaci (54 % vs. 51 %, $p < 0,01$). Medián počtu účinných látek předepsaných ve sledovaném období je o něco vyšší než u celkové populace (16 vs. 14, $p < 0,01$). Imunosuprimovaní pacienti představují jen 2 % z populace s předpisem antiinfektiv, ale 10 % celkového počtu předepsaných DDD (definovaných denních dávek) a celých 30 % celkových finančních nákladů (viz Grafy 1A-1C). V průběhu sledovaného období vzrostl celkový objem předpisu antimikrobiálních látek vyjádřený v DDD o 52,4 %, z toho předpis imunosuprimovaným pacientům tvoří stabilně mezi 9–11 % z celkového počtu DDD. Ve finančním vyjádření vrostl celkový předpis o 19,7 %, ale výrazně se zvýšil podíl přípravků předepisovaných imunosuprimovaným –

z 24 % v roce 2005 vzrostl na 33 % v roce 2010 (bližší tabulka 2).

Antibiotika

Struktura předpisu systémových antimikrobiálních přípravků u imunosuprimovaných pacientů je významně odlišná od celkového předpisu (pro účely studie uvažujeme jako antibiotika ATC skupinu „J01 – antibakteriální léčiva pro systémovou aplikaci“, která zahrnuje jak vlastní antibiotika, tak antimikrobiální chemoterapeutika). Výrazně větší zastoupení mají skupiny J01E (sulfonamidy a trimetoprim, 32 % vs. 9 %) a J01M (chinolony, 11 % vs. 7 %, obojí $p < 0,01$). Nejčastěji předepisovanou účinnou látkou zůstává kombinace amoxicilinu a kyseliny klavulanové (29 %), ale na druhé místo se s 28 % celkových DDD posouvá kotrimoxazol a naopak druhé nejčastější antibiotikum v obecné preskripci – klaritromycin – je předepisováno výrazně méně často (6 % vs. 14 %). Významně vyšší zastoupení u imunosuprimovaných pacientů mají ofloxacin (5 % vs. 3 %) a ciprofloxacin (4 % vs. 2 %) či metronidazol (5 % vs. 1 %), oproti tomu doxycyklin je využíván minimálně (2 % vs. 11 %). Všechny rozdíly jsou statisticky významné s hodnotou $p < 0,01$ (grafy 2a a 2b).

V průměru 89 % předpisů na ATB je vystaveno na klinice, která zároveň předepisuje imunosupresivní léčbu. Struktura předpisu na jiných

Tabulka 1. Srovnání celkového souboru a imunosuprimovaných. U věku je uveden průměr a rozmezí, u počtu předepsaných látek průměr a medián

	celkem	imunosuprimovaní
počet	191 313	2 229
věk	42 (0–104)	47 (0–88)*
podíl žen	51,2 %	54,3 %**
počet předepsaných látek	16,5 (14)	17,8 (16)*
počet receptů		
(všechny ATC skupiny)	2 163 520	190 320
finanční náklady (mil. Kč)	3 177	515
* $p < 0,01$ (Studentův t-test), ** $p < 0,01$ (χ^2 test)		

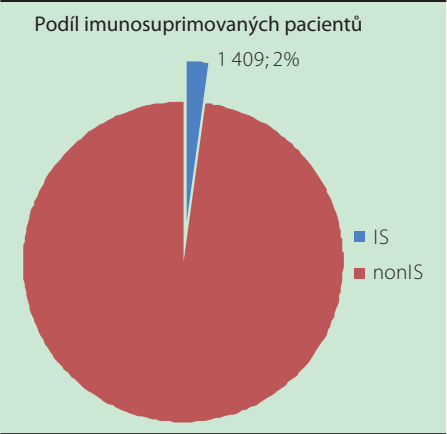
Tabulka 2. Vzestup počtu vystavených receptů, předepsaných DDD a finančních nákladů na antiinfektiva v letech 2005–2010, srovnání celkového souboru a imunosuprimovaných pacientů

rok	celkem			imunosuprimovaní		
	počet Rp	počet DDD	náklady (tis. Kč)	počet Rp	počet DDD	náklady (tis. Kč)
2005	19 133	243 832	16 127	1 955 (10,2 %)	24 202 (9,9 %)	3 808 (23,6 %)
2006	20 549	262 347	12 694	2 004 (9,8 %)	25 137 (9,6 %)	3 557 (28,0 %)
2007	23 408	310 834	15 444	2 501 (10,7 %)	34 540 (11,1 %)	4 252 (27,5 %)
2008	21 710	299 192	15 589	2 241 (10,3 %)	32 275 (10,8 %)	4 906 (31,5 %)
2009	24 422	348 201	21 602	2 219 (9,1 %)	33 744 (9,7 %)	7 319 (33,9 %)
2010	26 359	371 573	19 320	2 083 (7,9 %)	32 006 (8,6 %)	6 331 (32,8 %)
Celkový součet	135 581	1 835 979	100 778	13 003 (9,6 %)	181 904 (9,9 %)	30 176 (29,9 %)

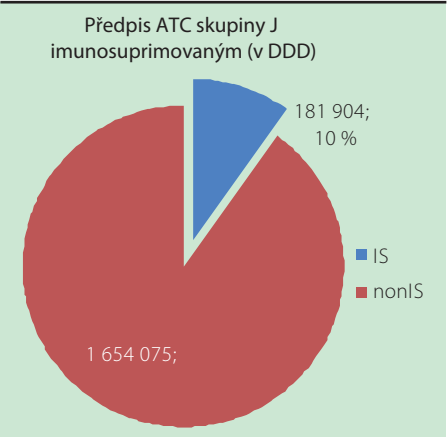
klinikách je podobnější obecné, s výrazně vyšším zastoupením klaritromycinu a doxycyklinu (10,6 % a 5,5 %) a naopak menším zastoupení kotrimoxazolu (8,2 %).

Graf 3 zobrazuje průměrný počet DDD/100 dní pro jednotlivá antibiotika po dobu pokrytou předpisem imunosupresiva. Ukazuje tedy, kolik procent z doby předpisu imunosupresiva bylo v průměru daným antibiotikem pokryto, pokud bylo pacientovi předepsáno. Největší pokrytí

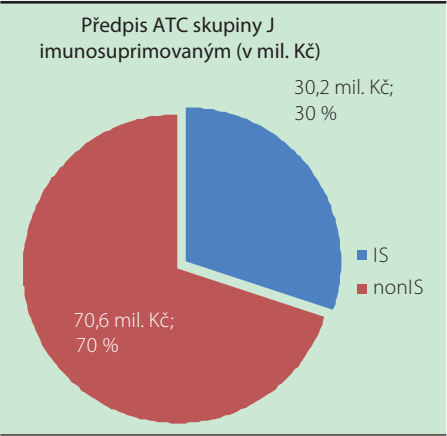
Graf 1a. Podíl počtu imunosuprimovaných pacientů v celkovém souboru, kterému byly předepsány antiinfektiva



Graf 1b. Podíl imunosuprimovaných pacientů na celkovém předpisu antiinfektiv vyjádřeno v DDD



Graf 1c. Podíl imunosuprimovaných pacientů na celkovém předpisu antiinfektiv vyjádřeno v mil. Kč



bylo předpisem kotrimoxazolu, kde měli IS pacienti předepsáno v průměru 15,1 DDD na 100 dní, na druhém místě pak nitrofurantoin s 10,2 DDD/100 dní (nitrofurantoin kvůli výpadku výroby zcela chybí v roce 2005 a i v letech 2006 a 2007 dosahuje jen 1/4 až 1/3 běžného objemu).

Kombinace ATB

Pacienti na imunosupresivní léčbě měli dvojnásobnou šanci (18 % vs. 9 %, $p < 0,01$) odcházet s předpisem kombinace ATB (dvě nebo více antibiotik předepsaných v jeden den). U neimunosuprimované populace byl nejčastější kombinací amoxicilin nebo koamoxicilin (dále jen „amoxicilin ± klavulanát“) a klaritromycin (dohromady 45 % všech kombinací), za ní potencovaný amoxicilin a kotrimoxazol (4 %). Kombinace amoxicilin ± klavulanát a makrolid představuje 50 % všech kombinací a kombinace s fluorochinolony tvoří 7 %.

U imunosuprimovaných pacientů je nejčastější kombinací amoxicilin ± klavulanát a kotrimoxazol (32 % ze všech kombinací, $p < 0,01$ vs. neimunosuprimovaní) a kombinace amoxicilinu ± klavulanát a klaritromycinu představuje naopak jen 9 % ($p < 0,01$). Kombinace amoxicilin ± klavulanát a fluorochinolon je u imunosuprimovaných častější než kombinace amoxicilin ± klavulanát a makrolid (15 % vs. 11 %, $p < 0,01$). Podíl předpisu jednotlivých kombinací je uveden v grafu 4. Zastoupení trojkombinací je v obou skupinách podobné, tvoří přibližně 6–7 % celkového počtu kombinované terapie, z čehož největší část představuje kombinace

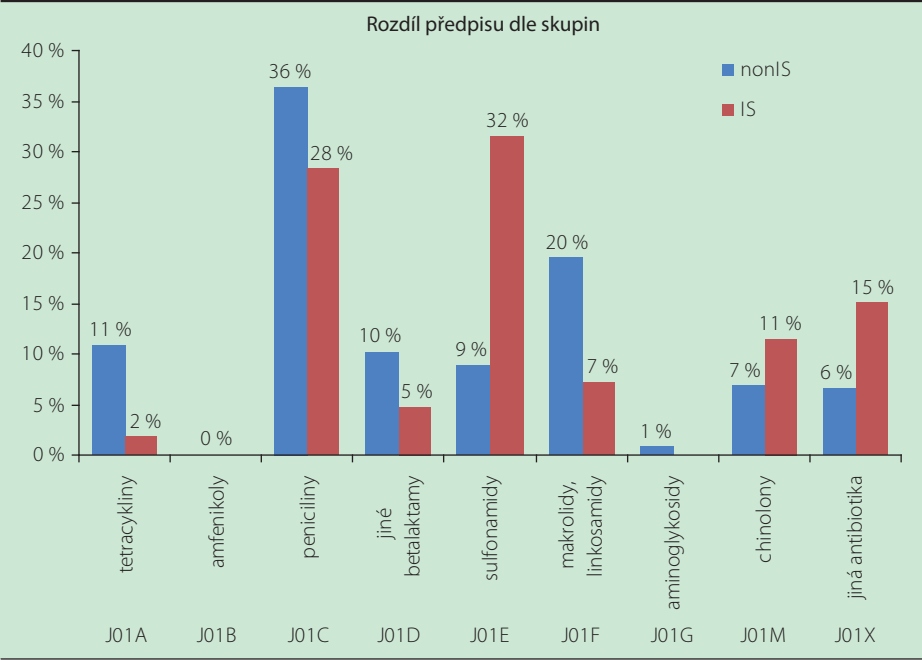
potencovaného amoxicilinu, klaritromycinu a kotrimoxazolu (v obou skupinách 2 %).

Četnost opakování předpisu ATB

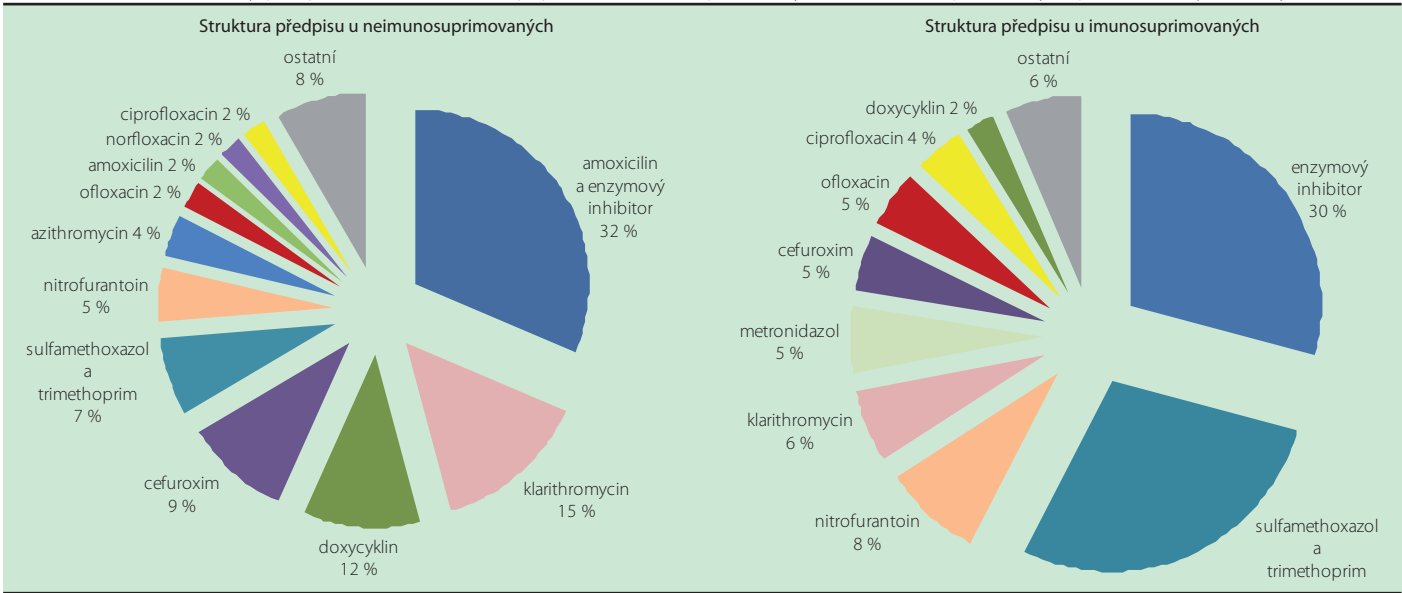
U 4,9 % předpisů ATB imunosuprimovaným pacientům se o mediánu 7 dní objevuje další předpis (u 2,1 % na tutéž látku). Nejčastěji je opakován předpis cefuroximu (v 6,5 % ze všech jeho předpisů), ciprofloxacinu (ve 4,2 %), ofloxacinu (3,0 %) a potencovaného amoxicilinu (2,9 %). Většina změn ATB u imunosuprimovaných zahrnuje přechod z potencovaného amoxicilinu na kotrimoxazol nebo opačně (12 % a 8 % ze všech změn). U neimunosuprimovaných pacientů je situace odlišná, kdy opakování další předpis se objevuje po mediánu 5 dnů v 6,2 % případů (3,4 % tatáž látka). Nejčastěji opakoványmi předpisy jsou v tomto případě cefprozil (11,7 % předpisů je opakováno) a klindamycin (8,7 %), stejně tak cefuroxim (7,7 %) a kotrimoxazol (2,0 %) jsou opakovány častěji než u imunosuprimovaných, zatímco opakování předpisu potencovaného amoxicilinu je takřka identické (3,0 %). Nejčastějšími změnami jsou přechod z klaritromycinu, cefuroximu nebo klindamycinu na kombinovaný amoxicilin (pro každé 4 % ze všech změn).

U 0,9 % imunosuprimovaných a u 0,6 % neimunosuprimovaných byly ve stejný den vystaveny recepty na ATB na dvou různých klinikách. Nejčastěji šlo duplicitní předpis potencovaného amoxicilinu (17,2 %), cefuroximu (9,4 %) a doxycyklinu (6,3 %). V 54 % se jednalo o potenciálně neracionální kombinace (kombinace dvou léků

Graf 2a. Srovnání struktury předpis antimikrobiálních přípravků u imunosuprimovaných a neimunosuprimovaných pacientů dle nadřazených ATC skupin



Graf 2b. Srovnání struktury předpisu antimikrobiálních přípravků u imunosuprimovaných a neimunosuprimovaných pacientů dle jednotlivých látek



ze stejné skupiny). U neimunosuprimované populace byla v 1,3% předepisována kombinace penicilin + cefalosporin, která se u imunosuprimovaných nevyskytovala vůbec.

Antimykotika

Stejně jako u antibiotik, je i ve skupině J02 (antimykotika pro systémovou aplikaci) struktura předpisu odlišná. V obou populacích tvoří drtivou většinu předpisu flukonazol (33,0% u IS vs. 46,3% nonIS), itraconazol (63,7% vs. 39,4%) a ketokonazol (3,1% vs. 14,0%, vše $p < 0,01$). Posakonazol a vorikonazol tvoří naprosto zanedbatelnou část s ambulantním předpisem v jednotkách vystavených receptů. Předpis itraconazolu pokrýval v průměru 30 DDD/100 dní a předpis flukonazolu 8 DDD/100 dní.

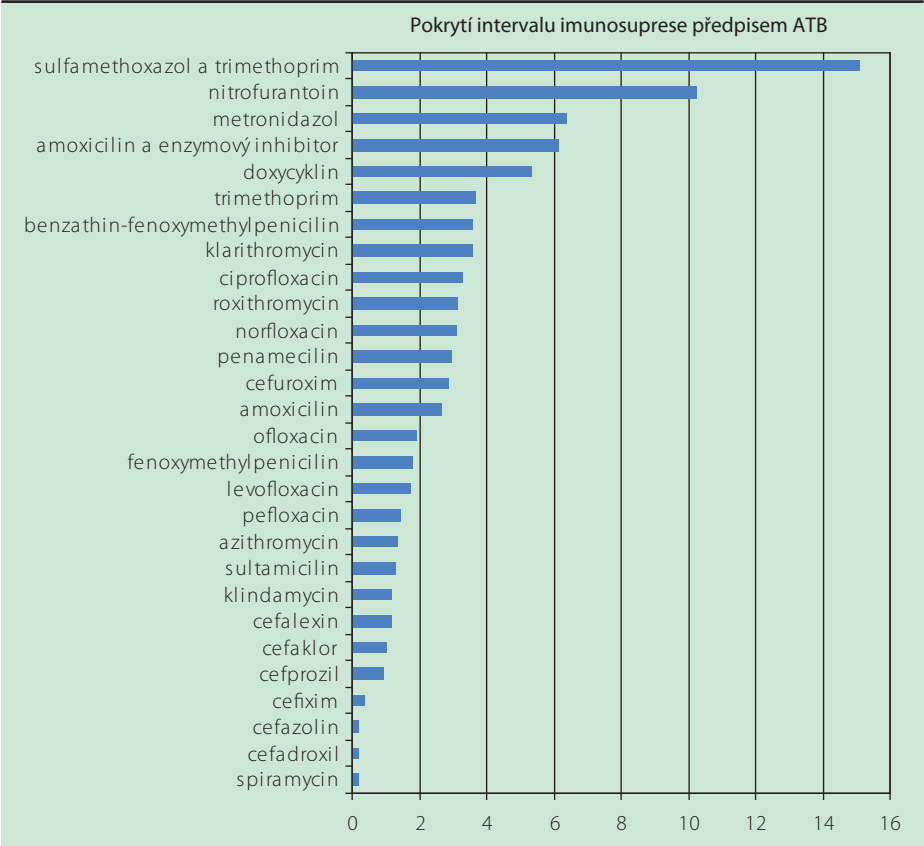
U imunosuprimovaných pacientů je antimykotikum předepisováno v kombinaci s antibiotikem v 59% (vs. 54% u nonIS populace), což představuje 16% z předpisů ATB doprovázených antimykotikem oproti 4% u neimunosuprimované populace. Až na ojedinělé výjimky nebyla nikdy různá antimykotika předepisována v kombinaci. Průměrný počet DDD předepsaných na jednom receptu je nepatrně vyšší (17,2 vs. 16,2 DDD u neimunosuprimovaných, $p < 0,01$).

Antivirotika

I zde je struktura předpisu odlišná (graf 5). Valaciclovir pokrýval 27,8 DDD/100 dní, adefovir dipivoxil 20,5, valganciclovir 14,5 a methisoprinol 11,5 DDD/100 dní.

Stejně jako u antimykotik, antivirotika byla u imunosuprimovaných častěji předepisována spolu s ATB (47% vs. 17%), což odpovídá 19% předpisů ATB doprovázených předpisem anti-

Graf 3. Průměrný počet DDD/100 dní u pacientů, kteří měli dané antibiotikum v období pokrytém imunosupresí předepsáno



virotika (oproti 2% u neimunosuprimovaných, obojí $p < 0,01$).

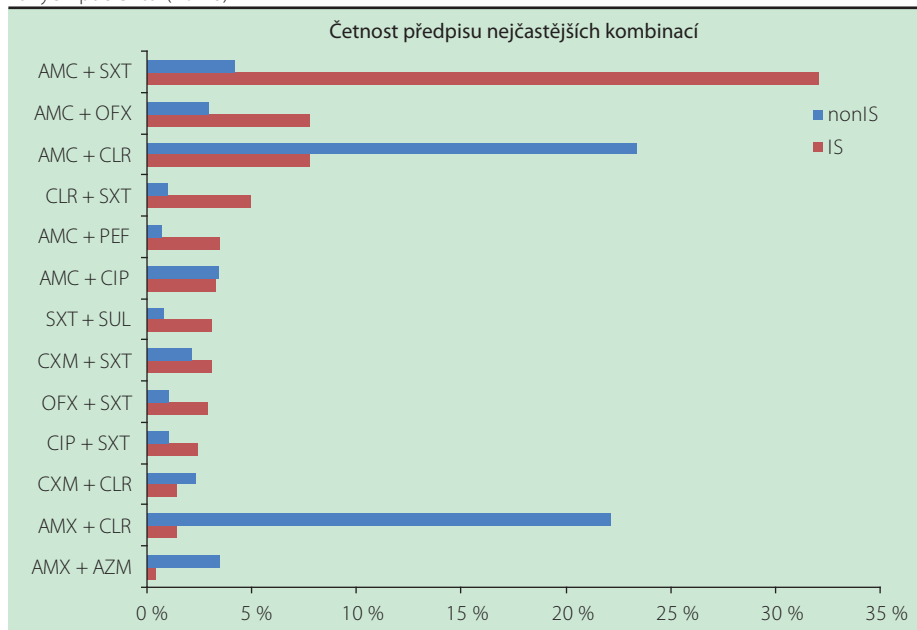
Srovnání různých imunosupresiv a indikací

Srovnali jsme předpis antiinfektiv u nefrologických pacientů po transplantaci ledviny (charakteristiky tabulka 3) léčených cyklosporinem A, nebo takrolimem, obojí v kombinaci s ky-

Tabulka 3. Srovnání charakteristik pacientů po transplantaci ledvin léčených kyselinou mykofenolovou a inhibitorem kalcineurinu. Pacienti léčení takrolimem byli mladší, s větším zastoupením mužů

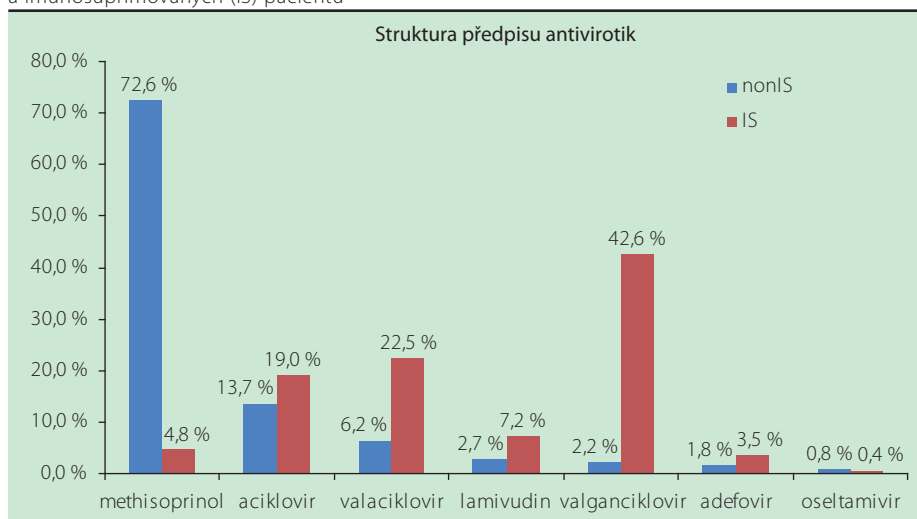
	cyklosporin	takrolimus
věk	56,4	45,7
počet	114	77
podíl žen	56 %	42 %

Graf 4. Četnosti předpisu nejčastějších kombinací u imunosuprimovaných (IS) a neimunosuprimovaných pacientů (nonIS)

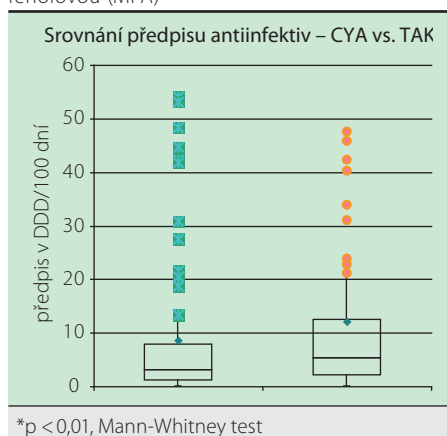


Použité zkratky: AMC – amoxicilin a klavulanát, AMX – amoxicilin, AZM – azitromycin, CIP – ciprofloxacin, CLR – klaritromycin, CXM – cefuroxim, OFX – ofloxacin, PEF – pefloxacin, SUL – sultamicin, SXT – cotrimoxazol

Graf 5. Struktura předpisu antivirotek pro systémovou aplikaci u neimunosuprimovaných (nonIS) a imunosuprimovaných (IS) pacientů



Graf 6. Srovnání předpisu ATB u pacientů po transplantaci ledvin léčených cyklosporinem (CsA) a takrolimem (TAK) v kombinaci s kyselinou mykofenolovou (MPA)



selinou mykofenolovou (MPA). Pacienti léčení takrolimem a MPA měli v průměru vyšší předpis antiinfektiv ve srovnání s pacienty léčenými cyklosporinem a MPA (medián 5,5 vs. 3,2 DDD/100 dní, $p < 0,01$, graf 6). Pacienti léčení takrolimem byli v průměru mladší a měli větší zastoupení mužů ve srovnání s cyklosporinem, nicméně rozdíl zůstává zachován i při adjustaci na tyto rozdíly a rozložení předpisu v čase, vliv ovšem může mít vyšší předpis kortikoidů pacientům léčeným takrolimem (o 26 % vyšší počet DDD/100 dní, $p = 0,07$). Při přepočtu na dávku imunosupresiva se rozdíl v předpisu antiinfektiv ještě zvýrazní, ani v jednom případě nicméně není pozorovatelná závislost mezi dávkou imunosupresiva a předpisem antiinfektiv.

Při srovnání cyklosporinu u transplantovaných s cyklosporinem v revmatologických indikacích není rozdíl statisticky významný (3,2 vs. 2,0, n.s.), naopak je rozdíl vysoce významný při srovnání s hematologickými pacienty (3,2 vs. 26,9, $p < 0,01$).

Diskuze

Pacienti na chronické imunosupresivní léčbě představují jen jednotky procent ze všech pacientů, kterým jsou předepisovány antiinfekční přípravky, nicméně v objemu celkových nákladů tvoří více než 30 %. Tito chroničtí pacienti tedy představují významnou skupinu z hlediska nákladů pro zdravotní systém a pro nemocnici z hlediska čerpání finančního limitu pro ambulantní léčiva.

Předpis imunosuprimovaným pacientům vzrostl za sledované období spolu s celkovým objemem (o více než polovinu), přitom se významně zvýšila finanční náročnost, aniž by se zároveň zvýšil podíl DDD předepsaných imunosuprimovaným pacientům. Přestože riziko infekcí je u těchto pacientů dobře popsáno, analýza struktury používaných antiinfektiv u této populace nebyla dosud publikována.

Struktura předpisu antibiotik je u imunosuprimovaných pacientů odlišná, nejčastěji předepisovaným preparátem zůstává těsně amoxicilin v kombinaci s kyselinou klavulanovou, ale výrazně se zvyšuje podíl kotrimoxazolu, který je využíván v profylaxi (8, 9). Vyšší zastoupení mají očekávaně i baktericidní širokospektrá antibiotika ze skupiny fluorochinolonů, stejně tak metronidazol. Naopak výrazně menší využití mají makrolidy a tetracykliny, což lze vysvětlit obecně menší vhodností bakteriostatických antibiotik u imunokompromitovaných pacientů. Drtivá většina předpisů na ATB je vystavena na klinice, kde je pacient léčen imunosupresivní léčbou, nicméně ve zbývajících 11 % je pozorovatelný výrazný posun směrem ke struktuře předpisu obvyklé v obecné populaci. Předpis na jiné klinice má též význam z hlediska rizika možných lékových interakcí s imunosupresivem, především v případě cyklosporinu, u imunosuprimovaných pacientů je častější předpis antiinfektiv s potenciální interakcí na úrovni cytochromu P450 (10).

Dalším způsobem vyjádření poměrného zastoupení antibiotik je jejich předpis v počtu definovaných denních dávek (DDD) za 100 dní, který vyjadřuje, kolik procent ze sledovaného období bylo předpisem daného antibiotika pokryto. Zde je na prvním místě kotrimoxazol pokrývající u pacientů, kterým byl předepsán, 15,1 % sledovaného období.

Zajímavý je pohled na předpis kombinací antibiotik, které jsou v reálné praxi imunosuprimovaným pacientům předepisovány. Imunosuprimovaným pacientům je kombinovaná ATB terapie předepisována 2× častěji než neimunosuprimovaným (18% vs. 9%). Zatímco obecně je nejčastější kombinací potencionovaný amoxicilin a klaritromycin, u imunosuprimovaných pacientů je nejčastější kombinací potencionovaný amoxicilin a kotrimoxazol, na druhém místě potom kombinace amoxicilinu a fluorochinolonu. Trojkombinace amoxicilin + klaritromycin + kotrimoxazol je stejně častá v obou skupinách a představuje cca 6% všech kombinovaných předpisů.

Imunosuprimovaní pacienti mají paradoxně nižší pravděpodobnost, že předpis ATB bude opakován během 10 dnů a děje se tak v průměru později. Nejčastěji je opakování předpisu stejné látky, případně záměna/přidání amoxicilinu a kotrimoxazolu. Ve studovaném souboru se objevují i duplicitní předpisy vystavené ve stejný den na různých klinikách, kde se dá předpokládat, že se jedná o neinformovaný předpis bez znalosti ordinace z jiné kliniky (nejčastěji se jedná o duplikaci předpisu potencionovaného amoxicilinu nebo cefuroximu, jen v menšině případů se jedná o potenciálně racionální kombinaci ATB). Neracionální kombinace v tomto ohledu představují vyšší riziko, protože duplicitní předpis s vysokou pravděpodobností nebude vydán v lékárně (nepublikovaná data autorů, 11).

V oblasti předpisu antimykotik je situace u imunosuprimovaných opět radikálně odlišná. Výrazně větší zastoupení má itraconazol, posakonazol i vorikonazol představují jen jednotky předpisů, což je zřejmě způsobeno indikačním bias, kdy imunosuprimovaný pacient vyžadující tuto léčbu bude pravděpodobněji hospitalizován a léčen za hospitalizace. Kombinace antimykotika a antibiotika je u IS pacientů opět významně častější. To opět představuje riziko lékových interakcí, kdy epizodický předpis inhibitorů CYP450 (klaritromycin, azolová antimykotika) může vést k významným změnám hladin imunosupresivní léčby (3).

I v oblasti předpisu antivirotik je struktura významně odlišná, zcela zásadní zastoupení má valganciklovir používaný v profylaxi a léčbě cytomegalovirové infekce u transplantovaných pacientů (3, 12). Velké zastoupení methisoprinolu lze vysvětlit jeho imunomodulační indikací, ač je formálně zařazen v ATC skupině antivirotik, jeho indikací je především profylaktické podání stavů se sníženou imunitou.

Při srovnání předpisu antiinfekčních přípravků pacientům s různými imunosupresivami ve stejné indikaci – pacienti po transplantaci ledvin, se ukazuje, že pacienti léčení takrolimem v kombinaci s kyselinou mykofenolovou mají významně zvýšenou spotřebu ATB ve srovnání s těmi léčenými cyklosporinem a kyselinou mykofenolovou. Tento rozdíl zůstává i při adjustaci na změnu předpisu (takrolimus je více předepisován v posledních letech, kdy je spotřeba antimikrobiálních přípravků vyšší) a věk a pohlaví – pacienti na takrolimu jsou mladší s vyšším zastoupením mužů, což jsou obě skupiny jinak spojené naopak s nižším předpisem antiinfektiv. Nejpravděpodobnější vysvětlení je indikační bias, kdy pacienti léčení takrolimem jsou pacienti s vyšším imunologickým rizikem, případně ti, u kterých na cyklosporinu došlo k rejekci. Údaje z literatury naopak většinou uvádějí stejnou nebo dokonce nižší incidenci infekcí u takrolimu ve srovnání s cyklosporinem (13, 14, 15). Dávka mykofenolátu byla v obou případech stejná, pacienti na takrolimu mají však numericky vyšší předpis kortikoidů, které riziko infekce zvyšují (rozdíl byl na hranici statistické významnosti). Srovnání napříč indikacemi ukázalo vyšší spotřebu u hematologických pacientů.

Nedostatkem prezentované práce je omezení na preskripční data z jedné nemocnice, nicméně u chronických imunosuprimovaných pacientů se dá předpokládat, že předpis mimo nemocnici bude relativně méně významný. Ideální by bylo provést studii na datech zdravotní pojišťovny na kompletním necenzurovaném souboru. Stejně tak v souboru chybí údaje o závažných infekcích, při kterých je pacient hospitalizován, což u imunosuprimovaných může falešně snižovat spotřebu.

Korelace získaných dat u vybraných populací s mikrobiologickými nálezy a laboratorními a klinickými údaji může poskytnout informace o interakcích imunosupresivní a antimikrobiální léčby v podmínkách reálné praxe.

Závěr

Struktura předpisu antiinfektiv imunosuprimovaným pacientům je signifikantně odlišná od obecné populace a představuje významnou zátěž pro systém zdravotního pojištění. Předpis se též liší u různých léků ve stejné indikaci. Kombinace antibiotik využívané u imunosuprimovaných se také významně liší a jejich četnost je dvojnásobná. Racionální antimikrobiální terapie si u těchto pacientů zaslouží obzvláštní pozornost.

Podpořeno grantem IGA UPOL LF2011_005
a GAČR 303/09/H048.

Literatura

1. Parasuraman R, Abouljoud M, Jacobsen G, et al. Increasing trend in infection-related death-censored graft failure in renal transplantation. *Transplantation*. 2011; 91(1): 94–99.
2. Navarra SV, Leynes MS. Infections in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2010; 19(12): 1419–1424.
3. Rubin RH, Ikonen T, Gummert JF, et al. The therapeutic prescription for the organ transplant recipient: the linkage of immunosuppression and antimicrobial strategies. *Transpl Infect Dis* 1999; 1: 29.
4. Tolkoff-Rubin NE, Rubin RH. Recent advances in the diagnosis and management of infection in the organ transplant recipient. *Semin Nephrol* 2000; 20: 148.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index including Defined Daily Doses (DDDs) for plain substances, 2009. <http://www.whocc.no/>.
6. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. World Health Organization, Oslo, 1996.
7. Kořístková B, Grundmann M. Metodika studia spotřeb léků. *Klin Farmakol Farm* 2006; 20: 219–222.
8. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.1 Late infections. *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17(Suppl 4): 36–39.
9. Gupta D, Zachariah A, Roppelt H, Patel AM, Gruber BL. Prophylactic antibiotic usage for *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus on cyclophosphamide: a survey of US rheumatologists and the review of literature. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14(5): 267–272.
10. Strojil J, Urbánek K, Anzenbacher P. Prescription of Anti-Infective Drugs in Patients on Immunosuppression – Risk of Interactions. *Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2010; 154(4): S1–S8.
11. Ax F, Ekedahl A. Electronically transmitted prescriptions not picked up at pharmacies in Sweden. *Res Social Adm Pharm*. 2010; 6(1): 70–77.
12. Luan FL, Kommarreddi M, Ojo AO. Universal prophylaxis is cost effective in cytomegalovirus serology-positive kidney transplant patients. *Transplantation*. 2011; 91(2): 237–244.
13. Penninga L, Möller CH, Gustafsson F, et al. Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. *Eur J Clin Pharmacol*. 2010; 66(12): 1177–1187.
14. Treede H, Reichenspurner H, Meiser BM, et al. Incidence and spectrum of infections in lung transplanted patients: comparison of four different immunosuppressive protocols. *Transplant Proc*. 2001; 33(1–2): 1620–1621.
15. Weimer R, Deisz S, Dietrich H, et al. Impact of maintenance immunosuppressive regimens – balance between graft protective suppression of immune functions and a near physiological immune response. *Transpl Int*. 2011; doi: 10.1111/j.1432-2277.2011.01241.x.

MUDr. Jan Strojil

Ústav farmakologie,
Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci
Hněvotinská 3, 775 15 Olomouc
jan.strojil@upol.cz