

Studie naar het effect van de Belgische antibioticacampagnes op het antibioticagebruik in de ambulante praktijk

december 2012

Verslag aan de Raad van Bestuur van het IMA, aan BAPCOC, aan de leden van het Verzekeringscomité van het RIZIV.

Projectverantwoordelijke	Samuel Coenen ¹⁻²
Data analisten	Birgit Gielen ³ , Adriaan Blommaert ⁴
Experten	Herman Goossens ¹ , Philippe Beutels ⁴ , Niel Hens ⁴⁻⁵

¹ Laboratory of Medical Microbiology, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

² Centre for General Practice, Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

³ InterMutualistisch Agentschap (IMA-AIM)

⁴ Centre for Health Economic Research and Modelling Infectious Diseases (CHERMID), Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen

⁵ Interuniversity Institute for Biostatistics and statistical Bioinformatics (I-BIOSTAT), UHasselt

IMA-projectnummer UA201001

Oprichtgever: de minister van Volksgezondheid via de Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC) van de FOD Volksgezondheid. Financiering: RIZIV artikel 56 en BAPCOC

Machtigingen van het Sectoraal Comité voor de Sociale Zekerheid en van de Gezondheid: SCSZ/10/098 en SCSZ/10/103



Inhoudstafel

1	Samenvatting	4
2	Inleiding	6
3	Doelstelling	8
4	Methode	9
4.1	Beschikbare data	9
4.1.1	Databestanden van het Intermutualistisch Agentschap	9
4.1.2	Kenmerken van de voorschrijvers (RIZIV)	9
4.1.3	Beschrijving van de statistische sectoren (FOD Economie, KMO, Middenstand en Energie)	9
4.1.4	CNK-referentiebestand (WIV)	10
4.1.5	ILI-ARI	10
4.1.6	Belgische antibioticacampagnes	10
4.1.7	Europese antibioticaconsumptiegegevens	10
4.1.8	Privacy	10
4.2	Databeheer	10
4.2.1	Koppeling beschikbare data en cleaning	10
4.2.2	ATC-classificatie	12
4.2.3	Juli-juni jaren	12
4.2.4	Dataselectie	12
4.3	Data analyse	13
4.3.1	Consumptie in verschillende eenheden	13
4.3.2	Effect van de Belgische antibioticacampagnes	15
4.3.3	Exploratie van antibioticaconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken	16
4.3.4	Statistische analyse	17
5	Resultaten	18
5.1	Consumptie van antibiotica (J01) in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in verschillende eenheden	18
5.2	Effect van de Belgische antibioticacampagnes	32
5.2.1	Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de hoeveelheid antibioticavoorschriften en antibioticaconsumptie	32
5.2.2	Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de hoeveelheid door het RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibiotica	34
5.2.3	Invloed voorschrift op stofnaam	35
5.3	Exploratie van antibioticaconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken	36
5.3.1	Kwantitatief	36
5.3.2	Kwalitatief: type voorgeschreven antibioticum	57

6	Discussie	75
6.1	Consumptie van antibiotica (J01) in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in verschillende eenheden	75
6.2	Effect van de Belgische antibioticacampagnes	76
6.3	Exploratie van antibioticaconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken	76
7	Besluit en aanbevelingen	78
7.1	Implicaties voor politiek en praktijk.....	78
7.2	Besluit	79
8	Referenties.....	79

1 Samenvatting

Antibioticumresistentie is een belangrijk wereldwijd gezondheidsprobleem. Om de antibioticacconsumptie in ons land te verminderen zijn er sinds de winter van 2000-2001 jaarlijks nationale sensibilisatiecampagnes voor het brede publiek in samenwerking met artsen en apothekers in ambulante praktijk. Artsen ontvangen bovendien richtlijnen voor goed gebruik van antibiotica. In opdracht van de Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC) van de FOD Volksgezondheid bestudeerden onderzoekers van de Universiteit Antwerpen in samenwerking met het InterMutualistisch Agentschap (IMA) de evolutie van de antibioticacconsumptie in ons land. Dit gebeurde op basis van terugbetalingsgegevens van meer dan 62 miljoen voorschriften uit de periode 2002-2009 in de ambulante praktijk.

Tot hiertoe bestond er veel onduidelijkheid over het effect van de campagnes op de antibioticacconsumptie. Dat deze consumptie uitgedrukt wordt in verschillende meeteenheden is daarvan de oorzaak. De onderzoekers stelden vast dat de tegenstrijdigheden vooral het gevolg waren van een sterke toename sinds 2002 van de hoeveelheid antibioticum per verpakking voor de meest gebruikte antibiotica. Amoxicilline al of niet gecombineerd met clavulaanzuur staat voor de helft van onze antibioticacconsumptie. Door zowel een stijging van het aantal tabletten per verpakking (van 16 naar 20 pillen) als van de hoeveelheid actief bestanddeel per tablet (van 500 mg naar 1000 mg) steeg de consumptie van antibiotica uitgedrukt in DDD (Defined Daily Dose), een internationaal aanvaarde meeteenheid gekoppeld aan de hoeveelheid actief bestanddeel. In werkelijkheid daalde echter het aantal personen dat met antibiotica behandeld werd (Figuur). Ook het totaal aantal behandelingen en het totaal aantal verkochte verpakkingen verminderde. Het aantal verpakkingen bleek gaandeweg ook steeds beter overeen te komen met het aantal behandelingen, dat net als het aantal behandelde personen veel moeilijker te meten is. De onderzoekers bevelen dan ook aan om niet enkel de hoeveelheid DDD maar ook het aantal verkochte verpakkingen te bekijken om trends in de tijd van de antibioticacconsumptie te beoordelen, zeker indien, zoals in België, de hoeveelheid DDD per verpakking niet stabiel is.

Andere aanbevelingen betreffen het gebruik van de juiste noemer om de antibioticacconsumptie uit te drukken. Omdat de bevolking en het aantal verzekerden toeneemt, moet daarvoor gecorrigeerd worden. Zelfstandigen kregen pas vanaf 2008 hun geneesmiddelen terugbetaald via de verplichte ziekteverzekering. Consumptiecijfers op basis van terugbetalingen van vóór 2008 kunnen dus niet vergeleken worden met deze vanaf 2008 met het aantal inwoners als noemer. De extra verzekerde zelfstandigen zouden de cijfers vertekenen en een stijging suggereren. De zelfstandigen uitsluiten uit de analyse met inwoners als noemer of het aantal verzekerden als noemer gebruiken, zijn hiervoor de aanbevolen oplossingen. Om na te gaan of de dalende antibioticacconsumptie louter verklaard kan worden door een dalend aantal (huisarts)contacten werd ze ook uitgedrukt per 1000 (huisarts)contacten. Ook dan blijft een daling zichtbaar.

Antibioticacconsumptie wordt ook best uitgedrukt per juli-juni jaar (bv. 1 juli 2008 - 30 juni 2009) in plaats van per kalenderjaar. Hoewel grotendeels ten onrechte, piekt de antibioticacconsumptie namelijk wanneer het aantal acute luchtweginfecties of griepgevallen piekt. Omdat griepieken in het begin van de winter kunnen voorkomen in één kalenderjaar of op het einde van de winter in een ander kalenderjaar, zijn per kalenderjaar één, twee of geen griepieken mogelijk. Juli-juni jaren ondervangen het effect hiervan op de antibioticacconsumptie door slechts één periode van verhoogd voorkomen van griep in te sluiten per jaar (12 maanden).

Een eerste positieve vaststelling was dus een duidelijke bevestiging van de dalende antibioticacconsumptie in ons land, waarbij minder mensen, minder antibioticabehandelingen en -verpakkingen gebruikten, weliswaar met hogere dosissen. Hoewel de beschikbare gegevens strikt genomen niet toelaten om te spreken van een oorzakelijk verband tussen de acties van BAPCOC en deze daling, is dit meer dan waarschijnlijk het geval. Sinds 2007 bleef de consumptie nagenoeg stabiel. Ondanks het feit dat er in ons land nog te veel chinolonen en amoxicilline gecombineerd met clavulaanzuur (breedspectrumantibiotica) worden voorgeschreven, werd een tweede positieve evolutie vastgesteld: het aandeel amoxicilline nam toe

tijdens de studieperiode, en amoxicilline is het aanbevolen antibioticum voor de meeste luchtweginfecties volgens de Belgische richtlijnen.

Uiteraard is de antibioticaconsumptie sterk geassocieerd met het ziekteaanbod. De noodzakelijke gegevens om deze relatie te bestuderen waren echter niet beschikbaar. Wel stelden de onderzoekers verschillen vast in antibioticaconsumptie in functie van zowel patiënt- als voorschrijverkenmerken. Zo observeerden ze onder andere dat oudere patiënten en vrouwen meer antibiotica consumeren en dat de antibioticaconsumptie in ons land niet overal hetzelfde is. Ook het al of niet hebben van een globaal medisch dossier (GMD) beïnvloedt de consumptie. Gecorrigeerd voor het aantal huisartscontacten - ze consulteren immers minder vaak - krijgen patiënten zonder GMD vaker antibiotica. Vrouwen hebben wel meer kans om amoxicilline voorgeschreven te krijgen in plaats van een breedspectrum antibioticum. Het gebrek aan noemergegevens (het aantal patiënt(contact)en) per individuele voorschrijver beperkte de mogelijkheden om de invloed van individuele artsenkenmerken op het voorschrijfgedrag te onderzoeken. Toch bleken voorschrijvers tussen 40 en 44 jaar een significant grotere voorkeur (te blijven) hebben voor breedspectrum antibiotica dan hun oudere en jonger collega's. Een vergelijking van voorschrijfgedrag in de tijd toonde bovendien aan dat voorschrijvers deels vasthouden aan hun (aangeleerde) gewoonten.

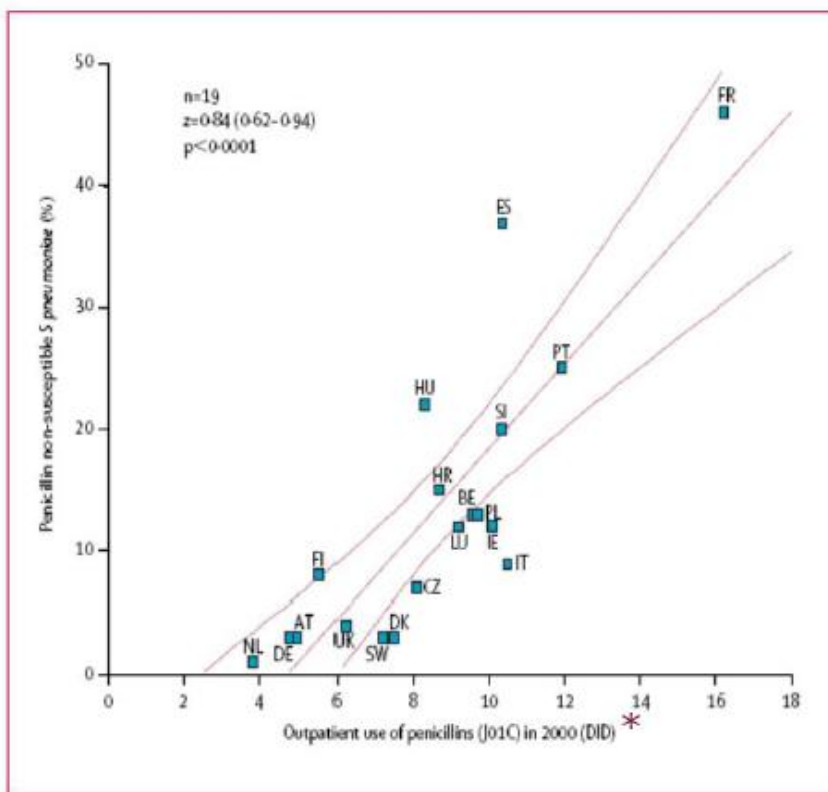
Conclusies en aanbevelingen

De resultaten van dit onderzoek laten een consensus toe over indicatoren om jaarlijks de antibioticaconsumptie in ons land op te volgen. Hoewel het vermijden van een stijging van de antibioticaconsumptie ondanks een verouderende populatie op zichzelf een succes is - wat wellicht te danken is aan de BAPCOC acties - is een verdere daling en verbetering van de consumptie wenselijk. De sensibilisatiecampagnes dienen hiervoor aangevuld met hulpmiddelen voor de voorschrijvers die verdergaan dan het publiceren van richtlijnen. De medische opleidingen hebben een grote verantwoordelijkheid om toekomstige voorschrijvers goed te blijven vormen én te wapenen tegen slechte gewoonten.

2 Inleiding

Antibioticumresistentie, gedreven door consumptie van antibiotica (Figuur 1), is nog steeds een belangrijk wereldwijd gezondheidsprobleem.¹⁻³ De grootste volumes antibiotica worden voorgeschreven en verbruikt in de ambulante zorg.^{1,4} Interventies om resistentie van bacteriën tegen antibiotica te bestrijden waren voornamelijk gericht op huisartsen en het brede publiek om het antibioticavoorschrijfgedrag en de antibioticaconsumptie in de ambulante zorg te verbeteren.⁵⁻⁷ De Belgische campagnes zijn gestart in de winter van 2000-2001 en focussen sinds 2008 op het antibioticagebruik bij kinderen in het kader van de Europese Antibioticadag (European Antibiotic Awareness Day, op 18 november gecoördineerd door de European Center for Disease Prevention and Control (ECDC; <http://ecdc.europa.eu>)). Om de impact van interventies te meten moet het antibioticavoorschrijfgedrag en de antibioticaconsumptie op een betrouwbare en correcte manier gemeten worden.

Figuur 1 Correlatie tussen de consumptie van penicilline (2000) (in DDD per 1000 inwoners per dag) en penicilline resistente *S. pneumoniae* (2001) op basis van cijfers uit 19 EU landen¹



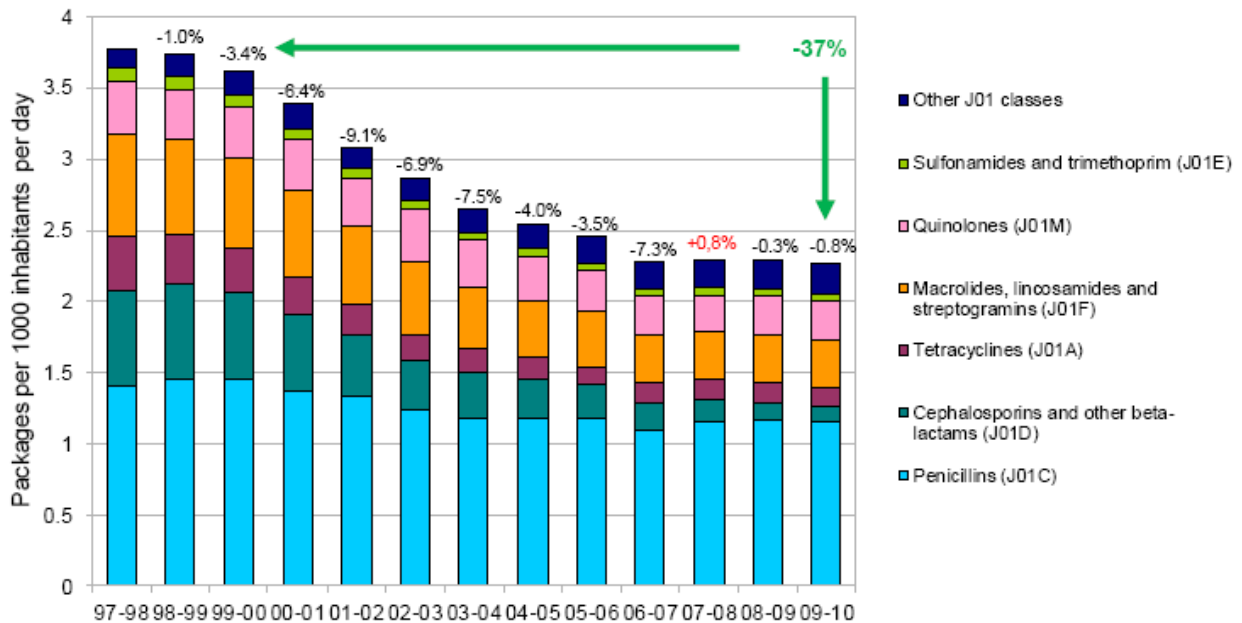
DDDⁱ: Defined Daily Doses; DID: DDD per 1000 inwoners per dag.

In België bleken tot hiertoe de publieke antibioticacampagnes via de media en de professionele interventies een positief effect te hebben op het antibioticavoorschrijfgedrag en de antibioticaconsumptie in de ambulante praktijk.^{7,8} Als we aannemen dat het aantal terugbetaalde verpakkingen een goede benadering is van het aantal antibioticavoorschriften daalde de consumptie (uitgedrukt in terugbetaalde verpakkingen per 1000 inwoners per dag - PID) met meer dan 30% sinds de start van de Belgische antibioticacampagnes (Figuur 2). Wanneer echter de internationaal aanbevolen uitkomstmaat, het aantal DDD (Defined Daily Doses) per 1000 inwoners per dag (DID), wordt gebruikt is de antibioticaconsumptie in België onveranderd

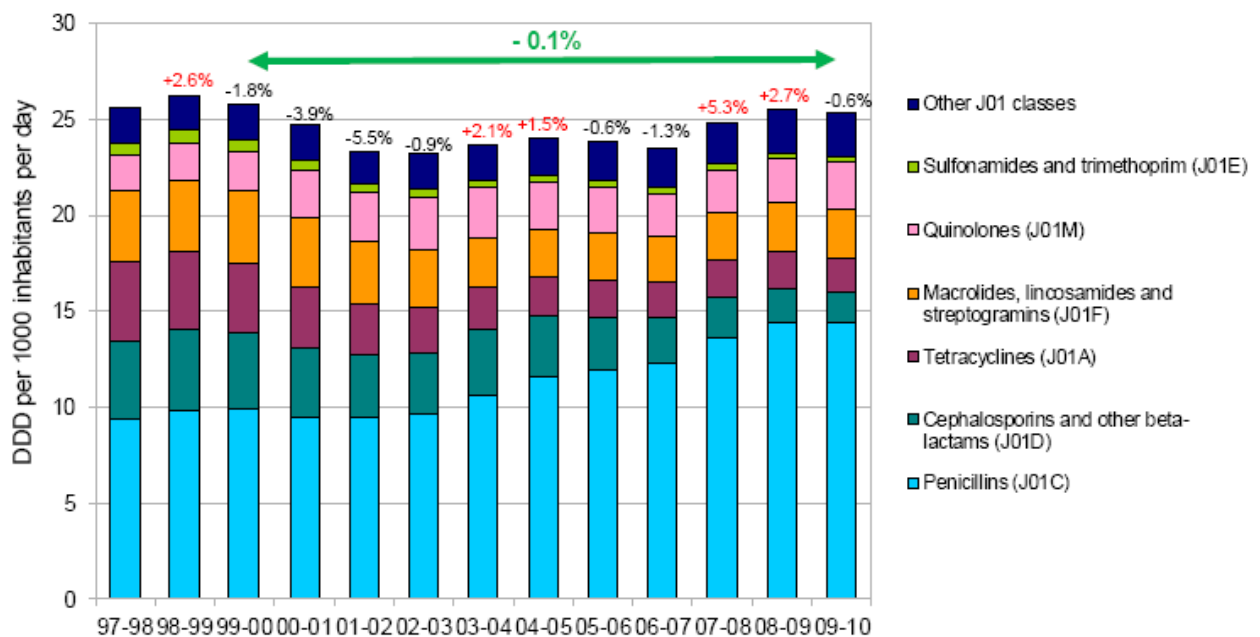
ⁱ De DDD, Defined Daily Dose, of standaard dagdosis is de aangenomen gemiddelde onderhoudsdosis per dag voor een geneesmiddel dat gebruikt wordt voor haar belangrijkste indicatie bij volwassenen (zie http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/).

sinds 2000 (Figuur 3).⁴ Nochtans beschouwt men het aantal DID als goed gecorreleerd met het aantal voorschriften.⁹

Figuur 2 Antibioticaconsumptie in België uitgedrukt in terugbetaalde verpakkingen per 1000 inwoners per dag in juli-juni jaren. Exclusief zelfstandigen, verzekerd voor kleine risico's in de verplichte ziekteverzekering sinds 1 januari 2008.



Figuur 3 Antibioticaconsumptie in België uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD) per 1000 inwoners per dag in juli-juni jaren. Exclusief zelfstandigen, verzekerd voor kleine risico's in de verplichte ziekteverzekering sinds 1 januari 2008



België is bovendien het land met de derde grootste consumptie in DID maar staat op de negende plaats (van 17 Europese landen met beschikbare data) wanneer de consumptie wordt uitgedrukt in PID⁴. Deze

tegenstrijdigheden werden verklaard door verschillen in DDD per verpakking tussen verschillende landen, maar ook doorheen de tijd binnen eenzelfde land. Tot op heden is er echter op dat vlak nog veel onduidelijkheid bij beleidsmakers, onderzoekers en klinici.

Niet alleen een correcte eenheid voor de teller (bv. DDD, verpakkingen) maar ook een correcte overeenkomstige noemer is belangrijk om het antibioticagebruik in tijd en plaats te kunnen vergelijken. Naast het aantal inwoners en rechthebbenden in België, zijn ook gegevens over het aantal contacten met (huis)artsen (per leeftijd, geslacht, woonplaats, tewerkstellingsstatus, GMD (Globaal Medisch Dossier) status, ... van de patiënt) nodig om het antibioticagebruik zinvol te kunnen interpreteren. Een daling van het aantal patiëntencontacten (huisbezoeken en/of raadpleging) werd immers al beschreven als een verklaring voor een daling in het antibioticagebruik in het Verenigd Koninkrijk.¹⁰⁻¹² De doelstelling van dit onderzoek is daarom het op vraag van minister Onkelinx beantwoorden van de schijnbaar eenvoudige vraag of het antibioticagebruik in de ambulante praktijk in België in het laatste decennium daalde. Er is namelijk onduidelijkheid over de trend van het antibioticagebruik in België en met name of de Belgische antibioticacampagnes sinds 2001 hier een gunstig effect op hebben gehad.

Gegevens over voorschriften van huisartsen zijn in de meeste landen niet beschikbaar op nationaal niveau en naar schatting 30% van de voorgeschreven behandelingen wordt niet opgevolgd.¹³ Gegevens over antibioticaconsumptie zijn wel beschikbaar en werden verzameld in het kader van het ESAC (European Surveillance of Antimicrobial Consumption; www.esac.ua.ac.be) Project.¹⁴⁻¹⁹ Gegevens van de ziekteverzekering over de terugbetaling van gezondheidsuitgaven voor antibiotica worden als de beste routinematig beschikbare nationale gegevens beschouwd als benadering voor het aantal antibioticavoorschriften en de antibioticaconsumptie. Deze gegevens kunnen echter het aantal voorschriften alsook het aantal verbruikte verpakkingen onderschatten. Dit laatste is bijvoorbeeld het geval bij aankoop van antibiotica zonder voorschrift.²⁰

Bij de analyse van het antibioticagebruik moet men ook rekening houden met het effect van de clustering van patiënten binnen de voorschrijvers – patiënten van één voorschrijver lijken meer op elkaar dan op patiënten van een andere voorschrijver.²¹ Ook patiëntkenmerken kunnen het antibioticagebruik bepalen.²² In deze context verdienen twee types van variabelen speciale aandacht. Enerzijds kan het inkomen van de patiënt een invloed hebben op de zorgconsumptie. Anderzijds en meer indirect kunnen de kosten van de zorg de consumptie beperken. Bovendien tonen talrijke studies het verband aan tussen gedrag betreffende gezondheid en het niveau van opleiding. Naast de gekende variabelen zoals geslacht, leeftijd, terugbetalingsregime, GMD-status ... zijn dus zowel het inkomensniveau als het niveau van opleiding noodzakelijke variabelen om variaties in het antibioticagebruik te verklaren. Tenslotte bestaat bij de analyse van geaggregeerde gegevens het risico op de zogenaamde ‘ecological fallacy’,²³ namelijk het trekken van foutieve conclusies over associaties op niveau van het individu op basis van gegevens van groepen individuen.

Twee patiëntengroepen verdienen speciale aandacht, de diabetici en zij die een griepvaccin kregen. Deze groepen patiënten zouden mogelijk meer voordeel hebben van een behandeling met antibiotica bij infecties dan andere patiënten. Daarom is het interessant om na te gaan of het antibioticagebruik gelijkaardig is aan dat van andere patiënten. Deze informatie zou bovendien eventuele ongelijkheden in antibioticagebruik kunnen verklaren.

3 Doelstelling

De huidige studie heeft als doel (1) de meest geschikte meeteenheid te identificeren om het antibioticagebruik in België uit te drukken, om vervolgens (2) het antibioticagebruik in België in het laatste decennium gedetailleerd te kunnen beschrijven, valide te kunnen vergelijken met andere Europese landen, en (3) het effect van de Belgische antibioticacampagnes sinds 2001 correct te kunnen nagaan. Tenslotte zal nagegaan worden wat (4) mogelijke oorzaken zijn van de eventuele ongelijkheden in antibioticagebruik tussen voorschrijvers en patiënten.

4 Methode

4.1 Beschikbare data

4.1.1 Databestanden van het Inter mutualistisch Agentschap

Het Inter mutualistisch Agentschap (IMA) is een vereniging zonder winstoogmerk die in oktober 2002 door de zeven Landsbonden van de verzekeringsinstellingen (VI) werd opgericht. De Landsbonden beschikken in het kader van de uitvoering van de verplichte ziekteverzekering over gegevens van hun leden (terugbetalinggegevens van medische kosten, gegevens over arbeidsongeschiktheid en invaliditeit, gegevens over leeftijd, geslacht, woonplaats en socio-economische kenmerken). Het IMA heeft als doelstelling deze gegevens vanuit de verschillende Landsbonden te verzamelen en te analyseren, en dit zowel in eigen beheer als in opdracht van onder meer de overheid. De wettelijke basis van het IMA vindt men terug in de Programmawet I van 24.12.2002, artikels 278-281. In dit kader beheert het IMA een aantal permanente en tijdelijke projectgebonden databestanden (DB).

4.1.1.1 Terugbetaalde antibiotica (Farmanet IMA)

Alle afgeleverde, terugbetaalde geneesmiddelen in openbare officina – sinds 2002 in testfase en sinds 2004 in een unieke stroom – worden geregistreerd in Farmanet.ⁱⁱ Alle terugbetaalde voorschriften voor een antibioticum (geneesmiddelen gelabeld met ATC (Anatomical Therapeutic Chemical, zie 3.2.2) codes J01, A02BD, A07A), griepvaccin (ATC J07BB) en antidiabetica (ATC A10) werden geselecteerd. Deze DB bevat ook gegevens over het terugbetaald geneesmiddel (Code National(e) Kode (CNK)) en gecodeerde gegevens over de patiënt en de voorschrijver.

4.1.1.2 Kenmerken van de patiënten (Populatie IMA)

Het IMA beschikt over een DB Populatie waarin alle socio-economische en demografische indicatoren van de populatie binnen de verplichte ziekteverzekering (dus quasi de totale Belgische bevolking) worden geregistreerd. Een selectie van variabelen werd opgevraagd voor personen met een terugbetaald antibioticumvoorschrift. Deze DB werd ook gebruikt om de populatie rechthebbenden te definiëren die als noemer werd gebruikt voor de berekening van antibioticaconsumptie.

4.1.1.3 Terugbetaalde contacten met voorschrijvers (Gezondheidszorg IMA)

Om de antibioticaconsumptie ook te kunnen uitdrukken in functie van het aantal contacten en type van contacten (i.e. raadplegingen en bezoeken van huisartsen en specialisten) werden geaggregeerde gegevens van het aantal jaarlijkse contacten ter beschikking gesteld.

4.1.2 Kenmerken van de voorschrijvers (RIZIV)

Het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) beschikt over persoonsgegevens van de voorschrijvers. Geslacht, leeftijdscategorie, informatie over het correspondentieadres (arrondissement) van de voorschrijvende huisartsen werd op anonieme wijze ter beschikking gesteld. Een databestand met de situatie in mei 2010 werd door het RIZIV ter beschikking gesteld.

4.1.3 Beschrijving van de statistische sectoren (FOD Economie, KMO, Middenstand en Energie)

Elke gemeente is onderverdeeld in een aantal statistische sectoren of "buurten" (in totaal zijn er in België iets minder dan 20 000 statistische sectoren). De indeling in statistische sectoren is gebaseerd op een aantal sociale, economische, morfologische en stedelijke karakteristieken. Het bestand "beschrijving van de statistische sectoren" is eigendom van de FOD Economie, KMO, Middenstand en Energie. In deze databank zijn talrijke gegevens beschikbaar, maar alleen de variabelen « hoogste opleidingsniveau »

ⁱⁱ Referentie Farmanet (RIZIV Instructies betreffende de gegevensinzameling van de farmaceutische verstrekkingen (Uniek spoor : factuur en statistiek) :

<http://www.inami.fgov.be/drug/nl/pharmacists/bill/index.htm>

(gebaseerd op de Algemene socio-economische enquête 2001) en « gemiddeld/mediaan inkomen» (gebaseerd op de fiscale gegevens van de inkomens per jaar) werden gebruikt.

De cijfers van de FOD Economie, KMO, Middenstand en Energie vormden ook de gegevensbron voor het aantal inwoners wanneer dit als alternatieve noemer werd gebruikt om de antibioticaconsumptie uit te drukken (<http://economie.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/bevolking/structuur/woonplaats/>).

4.1.4 CNK-referentiebestand (WIV)

Deze studie vereiste verder een gegevensbestand dat toelaat de zogenaamde CNK code te koppelen aan onder andere de ATC code en de hoeveelheid DDD. Dit bestand was afkomstig van het WIV (Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid; www.NSIH.be).

4.1.5 ILI-ARI

Ook afkomstig van het WIV, met name van de registraties door het huisartsenpeilnetwerk, zijn de incidentiegegevens over ILI en ARI (Influenza-like Illness of griepachtige aandoeningen, en Acute Respiratory Infections of acute luchtweginfecties) per week en per leeftijdsgroep met bijhorende peilpopulatie. Ook de (virologische) gegevens over de echte griepgevallen zijn beschikbaar.

4.1.6 Belgische antibioticacampagnes

Gegevens over de voorbije 11 Belgische antibioticacampagnes zijn afkomstig van BAPCOC (Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee; www.health.fgov.be/antibiotics). De eerste nationale mediacampagne dateert van de winter van 2000-2001. Het materiaal dat hiervoor werd ontwikkeld, een televisiespot en patiëntfolders en affiches voor huisartsen en apothekers werd ook in de twee daaropvolgende winters gebruikt. In november 2004 werd een campagne met nieuw materiaal gelanceerd die in totaal viermaal werd gehouden. Op de eerste Europese Antibioticadag, 18 november 2008, werd opnieuw een campagne met nieuw materiaal gelanceerd, ditmaal gefocust op gezinnen met jonge kinderen. Dit materiaal wordt tot hiertoe nog steeds gebruikt.

4.1.7 Europese antibioticaconsumptiegegevens

Voor de gegevens over antibioticagebruik van andere Europese landen konden we beroep doen op het European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC; www.esac.ua.ac.be) project, tot in 2011 gecoördineerd door de 'Vaccine & Infectious Disease Institute' (VAXINFECTIO) van de Universiteit Antwerpen.¹⁴⁻¹⁹

4.1.8 Privacy

Coderingen, extracties, aggregaties en analyses van de beschikbare data werden uitgevoerd conform de adviezen van het Sectoraal Comité van de Sociale Zekerheid en van de Gezondheid- afdeling Gezondheid en afdeling Sociale Zekerheid. Machtigingen (SCSZ/10/098 en SCSZ/10/103): zie bijlage documenten *Machtiging Afdeling Sociale Zekerheid.pdf* en *Machtiging Afdeling Gezondheid.pdf*.

4.2 Databeheer

4.2.1 Koppeling beschikbare data en cleaning

De koppeling, codering en aggregatie van de verschillende DB werd in detail beschreven in de machtigingsaanvraag (cf. machtigingsdocumenten). Voor een overzicht van de databestanden die door het IMA ter beschikking werden gesteld voor analyse: zie bijlage 2.

De facturatielijnen DB Farmanet werden gezuiverd volgens de methoden die standaard gebruikt worden door de IMA-analisten, tabel 1 bevat een overzicht van de verwijderde data.

Tabel 1 Overzicht van het aantal verwijderde datalijnen uit de oorspronkelijke DB Farmanet extractie per kalenderjaar

prestatiejaar	extractie	SOM per PATIENT CNK INN DATE DATE_PRES DATE_X VOORSCHRIJVER SPECIALISATIE_VOORSCHRIJVER PRESTATIECODE	CLEANING (#verpakkingen > 0, terugbetaald bedrag \geq 0, remgeld \geq 0, 3 uitschieters)	SOM per PATIENT VOORSCHRIJVER ATC INN DATE
2002	11617338	10397485	10389659	10389335
2003	10534912	9733329	9730742	9730678
2004	9853197	8827068	8822043	8665124
2005	9636824	8956914	8952475	8952414
2006	9201708	8598697	8595333	8595262
2007	9315733	8719777	8716695	8716640
2008	9968567	9293153	9290964	9290899
2009	7912096	7407956	7406609	7406603
2002-2009			Gemiddeld 0,04% records weg per jaar	71746955
1JUL2002- 30JUN2009	INCLUSIE van correcte periode, ATC = J01, cleaning: bekende voorschrijver en terugbetaald RIZIV-bedrag > 0			62748576
1JUL2002- 30JUN2010	INCLUSIE van rechthebbenden die ook in noemer voorkomen met recht op terugbetaling kleine risico's in verplichte ziekteverzekering (if PAT_INDEP in (1,4) and MINOR_RISK_CAT = 1 and PAT_AGE NE . and PAT_GENDER in (1,2)) --> 1,11% van de voorschriften uitgesloten			62054704

Om te weten of een persoon tijdens de winter van een specifieke juli-juni jaar beschermd was door een griepvaccin werd de variabele (PAT_VACCIN) toegevoegd. Een rechthebbenden met een terugbetaald antibioticumvoorschrift op een bepaalde datum, bv. 20 januari 2005, wordt beschouwd als beschermd door een griepvaccin wanneer het vaccin minstens 14 dagen voor het antibioticum werd terugbetaald (PAT_VACCIN = 1 als 30JUN2004 < datum terugbetaald voorschrift griepvaccin +14 < datum terugbetaald antibioticumvoorschrift, ander PAT_VACCIN = 0). De rechthebbenden in de algemene regeling die via hun werkgever gevaccineerd werden zijn niet opgenomen. Daarom werd het effect van het al of niet gevaccineerd zijn tegen griep op de antibioticaconsumptie enkel nagegaan voor rechthebbenden van 65 jaar of ouder. Voor het kalenderjaar 2002 en 2003 is geen informatie over griepvaccins beschikbaar.

Om de antibioticaconsumptie uit te drukken in functie van het aantal contacten werd de som van het aantal contacten (raadplegingen + bezoeken) met respectievelijk huisartsen en geneesheren specialisten (artikel 2 van de nomenclatuur van de geneeskundige verstrekkingen) per juli-juni jaar bepaald in functie van de terugbetalingsregime, geslacht, leeftijdscategorie, woonplaats en GMD-status van de rechthebbenden.

Patiënten werden toegewezen aan de huisarts waar het meest recente GMD geopend of verlengd werd (nomenclatuurcodes 102771 of 102793 openen het GMD-recht tot 31december van het 2^{de} kalenderjaar volgend op de prestatie). Een patiënt zonder GMD werd toegewezen aan de meest gecontacteerde huisarts (meest recent gecontacteerde ingeval van twijfel). Contacten waarvoor een aanvullend honorarium werd aangerekend (avond-weekend-feestdagen) werden buiten beschouwing gelaten om te vermijden dat een patiënt zou worden toegewezen aan een huisarts van wacht. Indien voor een patiënt meer maandforfaits medische huizen werden gefactureerd dan huisartscontacten, werd deze patiënt toegewezen aan een medisch huis.

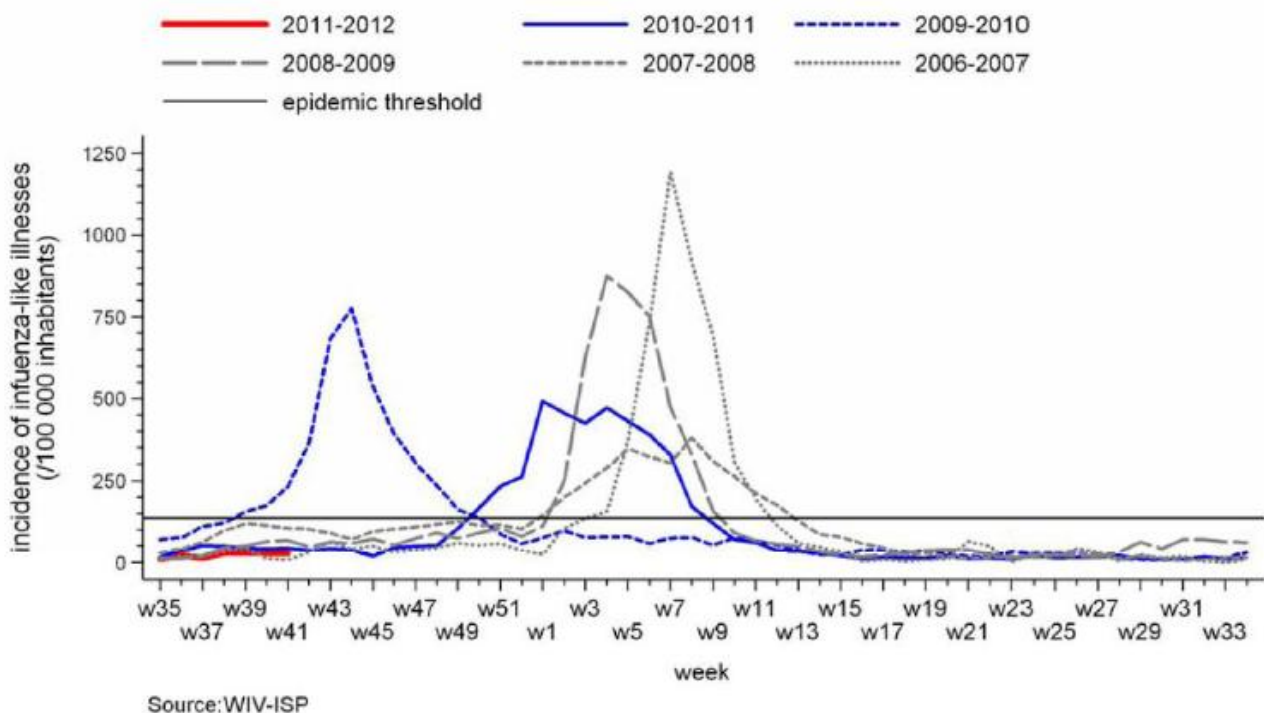
4.2.2 ATC-classificatie

De consumptiegegevens werden geaggregeerd op niveau van de actieve substantie volgens de Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classificatie and Defined Daily Dose (DDD) meeteenheid (WHO, version 2010).²⁴ Binnen de ATC-subgroep J01 (i.e. antibacteriële middelen voor systemisch gebruik met uitsluiting van topische antibiotica) werden 229 unieke chemische producten geklasseerd als antibiotica of hun combinaties (bv. J01CA04, i.e. amoxicilline), geaggregeerd in 33 chemische subgroepen (bv. J01CA, i.e. breedspectrum penicillines) en vervolgens in 10 farmaceutische subgroepen (bv. J01C, i.e. β -lactam antibacteriële middelen, penicillines).

4.2.3 Juli-juni jaren

Antibioticaconsumptie is gerelateerd aan de incidentie van acute luchtweginfecties, griep en griepachtige aandoeningen (met pieken en eventueel epidemieën) in de populatie. Omdat griepieken in het begin van de winter kunnen voorkomen in een kalenderjaar en pas op het einde van de winter in het volgende kalenderjaar, observeert men geen, één of twee griepieken per kalenderjaar. Om slechts één periode van verhoogd voorkomen van griep in te sluiten per jaar (12 maanden) wordt antibioticaconsumptie best uitgedrukt per juli-juni jaar (bv. 1 juli 2008 - 30 juni 2009) in plaats van per kalenderjaar (Figuur 4).

Figuur 4 De incidentie van griepachtige aandoening per week (2006-2012)



4.2.4 Dataselectie

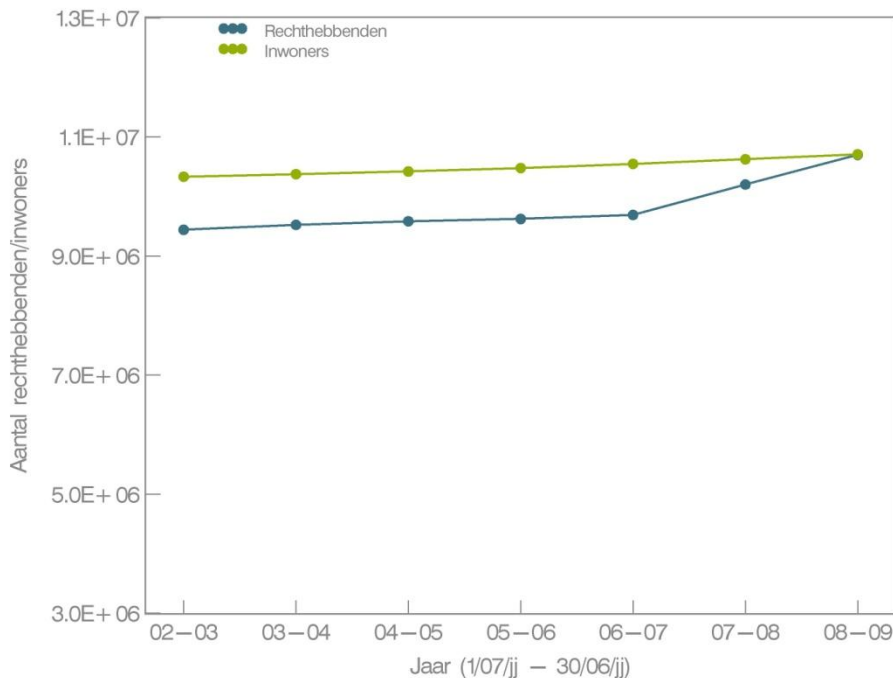
De studieperiode had betrekking op de beschikbare jaren in de IMA gegevensbank sinds de start van Belgische antibioticacampagnes in 2001. Op het ogenblik van extractie uit de IMA databestanden waren de gegevens van 2002 tot 2009 (eerste jaarhelft volledig) beschikbaar.

Tenzij anders vermeld, werden **rechthebbenden van het regime zelfstandigen uitgesloten** uit de analyse om vergelijking van antibioticaconsumptie over de jaren mogelijk te maken. Tot voor 2008 had slechts een specifieke groep zelfstandigen recht op terugbetaling van antibiotica (Figuur 5). De proportie facturielijnen van terugbetaalde verpakkingen aan deze rechthebbenden in het databestand was 3,5%.

Enkel voorschriften aan rechthebbenden met een gekend geslacht en leeftijd (i.e. personen komen zowel in teller als in noemer voor) werden ingesloten in de analyse. Daardoor werd 1,1% van de terugbetaalde voorschriften buiten beschouwing gelaten.

Alle resultaten hebben betrekking op ATC J01; ATC A02BD en A07A vertegenwoordigden 0,84% van alle voorschriften antibiotica en werden buiten beschouwing gelaten.

Figuur 5 Aantal rechthebbenden en inwoners per juli-juni jaar



4.3 Data analyse

4.3.1 Consumptie in verschillende eenheden

De IMA DB laat toe om antibioticagebruik uit te drukken in aantal voorgeschreven terugbetaalde DDD, verpakkingen, behandelingen en euro, maar ook het aantal terugbetaalde individuele rechthebbenden. Een of meer verpakkingen antibioticum met identieke CNK voorgeschreven door dezelfde voorschrijver en terugbetaald aan één rechthebbende op dezelfde dag werden beschouwd als één behandeling. We voerden ook sensitiviteitsanalyses uit op basis van behandelingen van een of meer verpakkingen antibioticum met identieke CNK voorgeschreven door dezelfde voorschrijver en terugbetaald aan één rechthebbende binnen de 7 en binnen de 14 dagen (Tabel 2). Door de groter geworden verpakkingen (zie verder) is de invloed van deze methodologische keuze vooral merkbaar in het begin van de studieperiode. Een daling van 1.09 naar 1.07 verpakkingen per behandeling over de studieperiode impliceert een daling in behandelingen vanaf een 2% daling in verpakkingen. De daling in aantal behandelingen (cf. supra Figuur 6) is iets minder uitgesproken dan die in verpakkingen als een behandeling staat voor alle identieke verpakkingen die binnen de zeven dagen werden voorgeschreven aan dezelfde patiënt door dezelfde voorschrijver in plaats van op dezelfde dag.

Tabel 2 Het aantal verpakkingen van hetzelfde antibioticum door dezelfde arts voorgeschreven aan dezelfde patiënt en terugbetaald op dezelfde dag, binnen de 7 of binnen de 14 dagen voor alle systemische antibiotica J01 (A) en voor de penicillines J01C (B).

(A) Antibiotica (J01)

	Dezelfde dag	Binnen 7 dagen	Binnen 14 dagen
2002-2003	1.09	1.13	1.15
2003-2004	1.11	1.14	1.15
2004-2005	1.08	1.10	1.12
2005-2006	1.07	1.09	1.11
2006-2007	1.07	1.09	1.10
2007-2008	1.07	1.08	1.10
2008-2009	1.07	1.08	1.09

(B) Penicillines (J01C)

	Dezelfde dag	Binnen 7 dagen	Binnen 14 dagen
2002-2003	1.12	1.17	1.20
2003-2004	1.12	1.15	1.17
2004-2005	1.08	1.12	1.13
2005-2006	1.07	1.10	1.11
2006-2007	1.06	1.08	1.09
2007-2008	1.05	1.07	1.08
2008-2009	1.05	1.07	1.08

Om te controleren voor veranderingen in aantal inwoners, aantal rechthebbenden en aantal contacten met ambulante voorschrijvers werd de antibioticacconsumptie berekend per 1000 inwoners, per 1000 rechthebbenden en per 1000 contacten per dag (zie Tabel 3). Ambulante voorschrijvers zijn huisartsen, pediaters, tandartsen en (in mindere mate) andere geneesheer specialisten. Ingeval van huisartscontacten als noemer werden enkel voorschriften van huisartsen weerhouden en voorschriften aan patiënten in medische huizen uitgesloten.

Tabel 3 Meeteenheden om antibioticacconsumptie in de ambulante praktijk uit te drukken en hun afkorting

Meeteenheid: teller	noemer	Afkorting
Defined Daily Doses (DDD; standaard dagdosissen)	Per 1000 inwoners per dag	DID
Defined Daily Doses (DDD; standaard dagdosissen)	Per 1000 rechthebbenden per dag	DIR
Defined Daily Doses (DDD; standaard dagdosissen)	Per 1000 contacten per dag	DIC
Verpakkingen	Per 1000 inwoners per dag	VID
Verpakkingen	Per 1000 rechthebbenden per dag	VIR
Verpakkingen	Per 1000 contacten per dag	VIC
Behandelingen	Per 1000 inwoners per dag	BID
Behandelingen	Per 1000 rechthebbenden per dag	BIR
Behandelingen	Per 1000 contacten per dag	BIC
Individuele rechthebbenden	Per 1000 inwoners per dag	IID
Individuele rechthebbenden	Per 1000 rechthebbenden per dag	IIR
Individuele rechthebbenden	Per 1000 contacten per dag	IIC
Euro	Per 1000 inwoners per dag	€ID
Euro	Per 1000 rechthebbenden per dag	€IR
Euro	Per 1000 contacten per dag	€IC

4.3.2 Effect van de Belgische antibioticacampagnes

4.3.2.1 *Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de hoeveelheid antibioticavoorschriften en antibioticaconsumptie*

We beschikten niet over een noemergegevens (aantal patiënten met GMD, aantal toegewezen patiënten, aantal contacten, ...) per voorschrijver, waardoor een analyse van het effect van de campagnes op niveau van de individuele voorschrijver rekening houdend met clustering van patiënten niet mogelijk was. Een voorschrijver met 4000 patiëntcontacten zal op jaarbasis meer antibiotica voorschrijven dan een voorschrijver met 2000 contacten, ongeacht zijn voorschrijfgedrag. Wat betreft de kans op een antibioticumvoorschrift lijken twee patiënten van eenzelfde voorschrijver meer op elkaar dan twee patiënten van verschillende voorschrijvers.

Toch wilden we nagaan of de campagnes een effect hadden op de antibioticaconsumptie. Het ontbreken van voldoende variatie van de campagnedruk in zowel tijd als ruimte binnen de studieperiode liet ons echter niet toe om een schatting te maken van causaal effect van de antibiotica campagnes op de antibioticaconsumptie.

Een mogelijke manier, waarop het causale effect van campagnes nagegaan kan worden is immers via een zogenaamde “interrupted time series analysis”. Hierbij wordt een periode voor campagne als referentie gebruikt en vergeleken met de periode na campagne. In de beschikbare dataset hebben we echter geen gegevens van de periode voor de eerste campagne. We vinden wel een sterke associatie van het antibioticagebruik per tijdseenheid en het voorkomen van “griep achtige ziektes” (ILI) en “acute respiratoire infecties” (ARI). Aangezien de Belgische campagnes nationaal georganiseerd werden, is er ook geen directe geografische variatie in campagnes die we kunnen correleren aan verschillen in antibioticagebruik voor en na campagne. Een dergelijke regionale analyse was dus eveneens niet mogelijk.

Beschrijvende analyses laten wel toe de evolutie van de antibioticaconsumptie nauwkeurig te beschrijven. Voor die evolutie zijn dan weliswaar ook alternatieve verklaringen dan de campagnes mogelijk. In Sectie 5.1 vergelijken we de antibioticaconsumptie uitgedrukt in verschillende uitkomstmaten (DID, VID, BID; zie Tabel 3) met gegevens over de incidentie van griepachtige aandoeningen (ILI's) en van acute respiratoire infecties (ARI's).

4.3.2.2 *Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de hoeveelheid door het RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibiotica*

Om het effect van de antibioticacampagnes op de door het RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibioticaverpakkingen los te koppelen van prijsveranderingen per verpakking en het gewijzigd aandeel generieke verpakkingen, werden werkelijk terugbetaalde bedragen vergeleken met gesimuleerde terugbetaalde bedragen. Voor de gesimuleerde terugbetaalde bedragen gebruikten we voor alle antibioticavoorschriften 2002-2003 (steeds juli-juni jaren) per actief bestanddeel (ATC5-niveau) het gemiddeld door het RIZIV terugbetaald bedrag bepaald per DDD en per verpakking, gewogen voor het aantal verpakkingen per farmaceutisch product (CNK). We hielden hierbij rekening met het recht op verhoogde tegemoetkoming van de rechthebbende. De terugbetaling op basis van gesimuleerde bedragen per DDD was een slechte schatter voor de werkelijke terugbetaling (overschatting van 5% in 2002-2003), een simulatie met verpakkingsprijzen kwam wel overeen met de werkelijke terugbetaalde bedragen in 2002-2003. Vervolgens werden deze fictieve eenheidsprijzen toegepast op de databestanden van de andere jaren. Een sensitiviteitsanalyse werd uitgevoerd door de terugbetaalde bedragen te simuleren op basis van een ander referentiejaar dan 2002-2003. Telkens werd het percentuele verschil tussen de werkelijk terugbetaalde bedragen en de gesimuleerde terugbetaalde bedragen beschouwd als het resultaat van prijsveranderingen per verpakking en het gewijzigd aandeel generieke verpakkingen. Dit percentage werd voor de sensitiviteitsanalyse telkens gewogen voor de werkelijk terugbetaalde bedragen. Zoals hoger vermeld, zijn we echter niet in staat het causaal verband tussen de antibioticacampagnes en de antibioticaconsumptie te schatten. Daarom kunnen we enkel het effect van de evolutie van de antibioticaconsumptie op door het

RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibiotica schatten. Uiteraard is deze evolutie mogelijk wel het gevolg van de campagnes.

4.3.2.3 *Het effect van het verplichte voorschrift op stofnaam (VOS) voor antibiotica op de hoeveelheid door het RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibiotica*

Aangezien tijdens de onderzoeksperiode het voorschrift op stofnaam (VOS) beleid ingevoerd werdⁱⁱⁱ, alsook het verplichte VOS voor antibiotica, wilden we nagaan welke impact dit soort beleid kan hebben op de uitgaven voor antibioticagebruik.

Een volledige analyse moet rekening houden het effect van de prijs op het consumptiegedrag voor antibiotica. Hier beperken we ons echter tot het effect van de prijsreductie door de VOS-maatregel en houden het consumptiegedrag onveranderd. Dit is niet realistisch, maar dit is de enige mogelijkheid met de beschikbare data. Bovendien geeft deze analyse inzicht in de maximale opbrengst van deze maatregel op zichzelf, en binnen welke antibioticagroepen potentieel het grootste effect te realiseren is.

Hiervoor gebruiken we alle voorschriften van rechthebbenden binnen het algemene regime opgenomen in de IMA-populatie voor het laatste volledig beschikbare kalenderjaar, 2008. Aantal verpakkingen en DDD's werden berekend per stofnaam. Proporties generieke producten werden berekend per ATC3 categorie. De omzet werd berekend door het aantal verpakkingen te vermenigvuldigen met de gemiddeld prijs per jaar voor elk product en gesommeerd per ATC-klasse (Tabel in bijlage 3). Aangezien prijzen gedurende het jaar kunnen verschillen werd de consumptie-gewogen gemiddelde jaarprijs gebruikt. De prijs bevat het gedeelte ten laste van de patiënt en het gedeelte ten laste van het RIZIV.

Vervolgens werd de omzet onder de VOS-maatregel berekend als hetzelfde volume, vermenigvuldigd met de prijs van de goedkoopste alternatieve verpakking met de zelfde samenstelling en dezelfde hoeveelheid DDD's per verpakking (op één DDD nauwkeurig).

We hebben dit impact bovendien ook vergeleken met het impact van een toename van het aandeel J01CA (vnl. amoxicilline, het aanbevolen antibioticum in België voor de meeste luchtweginfecties) ten opzicht van dat van twee groepen van antibiotica met een breder spectrum, nl. J01CR (amoxicilline met clavulaanzuur) en J01MA (fluorochinolonen, waaronder voornamelijk moxifloxacin). Hiervoor bepaalden we het aandeel van de verschillende antibioticagroepen (zowel in verpakkingen als in DDD) zoals ze worden weergegeven in de tabel in bijlage 3. Daarvoor lieten we het aandeel J01CA toenemen van 25% tot 40% ten koste van J01CR en J01MA. Bij deze aanpassing werd het totaal volume gelijk (dus niet meer of minder verpakking of DDD) en het chinolonegebruik onder de 5% gehouden. De kosten zonder VOS maatregel ('no policy') werden vervolgens gedeeld door de bestaande aandelen voor alle antibioticagroepen en vermenigvuldigd met de aangepaste aandelen om het impact van deze kwaliteitsverbetering op de kosten voor antibiotica te bepalen.

4.3.3 *Exploratie van antibioticaconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken*

De antibioticaconsumptie uitgedrukt in verschillende meeteenheden werd geëxploreerd in functie van een aantal patiënt- en voorschrijverkenmerken die mogelijk het consumptiepatroon zouden kunnen beïnvloeden. De belangrijkste verklarende factor – diagnose – is echter niet beschikbaar in de IMA databestanden. Men moet er dus bij de interpretatie van de resultaten rekening mee houden dat een deel van de geobserveerde verschillen tussen patiëntgroepen terug te brengen is tot verschillen in case-mix. Een doorgedreven statistische analyse van het voorschrijfgedrag in termen van kwantiteit (bv. 'schrijven pas afgestudeerde huisartsen significant minder antibiotica voor dan huisartsen van 50 jaar of ouder?') kon niet uitgevoerd worden omdat de onderzoekers niet over gegevens beschikten van het aantal en type patiënten

ⁱⁱⁱ Naast de verplichte aflevering door de apotheker van een van de goedkoopste geneesmiddelen bij een voorschrift op stofnaam (VOS) vanaf 1 april, moet de apotheek vanaf 1 mei 2012 een voorschrift op merknaam van antibiotica of antimycotica voor een acute behandeling uitvoeren volgens dezelfde regels als bij een VOS. Voor de verplichte aflevering van één van de goedkoopste geneesmiddelen voor de voorgeschreven antibiotica en antimycotica gelden evenwel uitzonderingen van therapeutische aard in het belang van de patiënt.
(zie http://www.inami.fgov.be/drug/nl/drugs/general-information/prescription/pdf/brochure_VOS_subst_web.pdf)

of patiëntcontacten per voorschrijver (cf. supra). Ook het profiel van de patiënten bepaalt het voorschrijfgedrag van een individuele voorschrijver. Zo zijn ook eventueel geobserveerde effecten van patiëntkenmerken (bv. 80+'ers consumeren significant meer antibiotica dan 40-50 jarigen) enkel reëel als het effect van het individueel voorschrijfgedrag van de voorschrijver verwaarloosbaar zou zijn of voldoende wordt ondervangen. Statistische analyse van het voorschrijfgedrag in termen van kwaliteit (type voorgeschreven antibioticum) was echter wel mogelijk. Het doel van deze analyse was onderzoeken welke factoren van voorschrijver en patiënt geassocieerd zijn met het gebruik van amoxicilline in plaats van breedsppectrumantibiotica. Amoxicilline is in de Belgische richtlijnen het aanbevolen antibioticum voor de meeste luchtweginfecties indien antibiotica nodig zijn.

4.3.4 Statistische analyse

Aangezien antibioticacconsumptie van de volledige populatie rechthebbenden werd geanalyseerd, werd voor de resultaten onder punt 5.1 geen beschrijvende statistische analyse uitgevoerd. Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de antibioticacconsumptie en de hoeveelheid door het RIZIV terugbetaalde bedragen kon enkel worden beschreven zonder bewijs van een causaal verband (cf. supra). Wat betreft de exploratie van antibioticacconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken kon, zoals hierboven uitgelegd, enkel een statistische analyse in termen van kwaliteit worden uitgevoerd.

In deze laatste analyse modelleerden we daarom de proportie amoxicilline (ATC J01CA04) ten opzichte van een grotere groep antibiotica. Voor volwassenen en kinderen van 1-5 jaar, werd de proportie amoxicilline gemodelleerd ten opzichte van amoxicilline (ATC J01CA04) en amoxicilline met clavulaanzuur (ATC J01CR02). Voor volwassenen werd additioneel gekeken naar de proportie amoxicilline (ATC J01CA04) ten opzichte van amoxicilline (ATC J01CA04) en amoxicilline met clavulaanzuur (ATC J01CR02) en moxifloxacin (ATC J01MA14). Beide laatste antibiotica zijn breedsppectrumantibiotica die geen eerste keuze zijn in de ambulante praktijk.

De proporties werden gemodelleerd door middel van Generalized Estimating Equations (GEE),^{25 26} gebaseerd op een binomiaal model. Deze GEE kan beschreven worden als een regressiemodel dat een consistente schatter geeft voor het populatiegemiddelde in het geval van geclusterde of longitudinale data. Hierbij wordt de correlatie tussen observaties niet expliciet gespecificeerd maar als een ruis parameter behandeld.

Aangezien observaties geclusterd zijn zowel binnen voorschrijver als binnen patiënt, waarbij patiënt en voorschrijver niet genest zijn - patiënten wisselen namelijk soms van voorschrijver - moest de standaard GEE-methode aangepast worden. Miglioretti en Heagerty²⁷ hebben deze aanpassing gemaakt en geïmplementeerd in een SAS-macro. Deze werkt via de 'working independence' correlatiematrix. Gebruikmakend van deze SAS-macro, zochten we het meest geschikte model om de data te beschrijven. We startten hierbij van het model met alle hoofdeffecten en gebruikten het QIC-informatiecriterium,²⁸ om na te kijken welke interactie-effecten opgenomen moesten worden; een model met een lagere QIC-waarde geniet de voorkeur.

5 Resultaten

5.1 Consumptie van antibiotica (J01) in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in verschillende eenheden

Gedetailleerde gegevens over antibioticaconsumptie in de ambulante praktijk in België waren beschikbaar voor de juli-juni jaren 2002-2003 tot 2008-2009. Consumptie werd in verschillende meeteenheden uitgedrukt op basis van onderstaande teller- (Tabel 4) en noemergegevens (Tabel 5). Consumptie moet namelijk steeds uitgedrukt worden ten opzichte van een geschikte noemer. Zowel het aantal inwoners en rechthebbenden, als het aantal patiëntencontacten met artsen nam toe tijdens de studieperiode (Tabel 5). Door een daling van het aantal huisbezoeken, daalde echter het aantal huisartscontacten (bezoeken + raadplegingen).

Tabel 4 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België per juli-juni jaar uitgedrukt in het aantal terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD; standaard dagdosissen), verpakkingen, behandelingen, individuele rechthebbenden en euro die werden terugbetaald

	Het aantal terugbetaalde DDD						
	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009
J01	81924194	87639073	88323885	88192507	89838778	96391416	95858595
- J01A	8423223	8098873	7460265	6946840	6996761	7579366	7469251
- J01C	34028435	39622290	42748613	44177435	47031614	53121766	53346953
- J01CA04	11926124	13725578	16039982	18076384	19873886	23395968	22173643
- J01CR02	20640597	24474216	25384388	24815000	25899401	28491726	29964879
- J01D	11203484	12546166	11726239	10138550	8868210	8010199	6633269
- J01E	1412117	1364835	1296515	1255172	1308320	1378367	1297385
- J01F	10650648	9637615	9105786	9334941	9185042	9731374	9931050
- J01FA09	5045397	4703057	4805785	5150261	5162108	5574888	5601871
- J01FA10	2344193	1979320	1578642	1618201	1753923	2128641	2469244
- J01M	9796953	9599690	9081397	8909474	8419838	8156983	8736491
- J01MA14	2527880	2347925	2187460	2288365	2075450	1927495	2473400
- J01X	6283011	6610954	6755597	7287782	7896721	8282541	8355901
	Het aantal terugbetaalde verpakkingen						
	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009
J01	10103757	9810760	9361867	9024294	8673989	8913201	8745659
- J01A	660943	618695	550714	500016	493564	517483	497239
- J01C	4369070	4329114	4301536	4272112	4157999	4467426	4379589
- J01CA04	1678533	1822963	1988888	2075601	1992569	2200567	2074871
- J01CR02	2379514	2204185	2020725	1907697	1876803	1985279	2034476
- J01D	1204974	1235095	1080214	883439	752805	603874	518539
- J01E	203171	197058	179115	172668	174155	185725	171110
- J01F	1821120	1600825	1460522	1423749	1326383	1347590	1330113
- J01FA09	602227	539139	532519	518135	461083	473420	456478
- J01FA10	513808	429310	342537	353477	372876	411931	438013
- J01M	1287210	1225597	1143550	1109730	1038733	995740	1053423
- J01MA14	318256	289652	266370	276743	247620	228127	290772
- J01X	460106	512215	560785	584151	655162	719122	748274

Het aantal terugbetaalde behandelingen							
	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009
J01	9231700	8842511	8681135	8430673	8127229	8362543	8201057
- J01A	615349	560147	513889	466375	456770	475960	453304
- J01C	3913346	3877064	3966848	3990777	3929922	4246285	4167622
- J01CA04	1495579	1602513	1799103	1922324	1886728	2101453	1984634
- J01CR02	2158429	2029703	1927669	1831123	1808810	1917647	1965987
- J01D	1101706	1120184	1018691	840849	713573	570640	486093
- J01E	195716	185016	172956	166891	168361	179237	165080
- J01F	1711710	1468157	1368065	1335902	1246002	1267487	1247085
- J01FA09	569586	499688	503690	494419	445674	460185	444265
- J01FA10	492075	398889	324079	333080	350937	391856	417177
- J01M	1235185	1148431	1104574	1075389	1005841	963829	1019186
- J01MA14	313743	277094	263477	274053	244825	225362	287821
- J01X	408625	436290	488745	510268	565829	617751	639473
Het aantal terugbetaalde individuele rechthebbenden							
	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009
J01	4192522	4114742	4071974	4014172	3933031	4028042	3978648
- J01A	412478	374108	341734	309271	301700	313234	297098
- J01C	2352069	2377732	2438126	2466343	2462484	2627757	2593510
- J01CA04	1079539	1159153	1294434	1386578	1384182	1527858	1448102
- J01CR02	1418662	1381533	1326565	1272757	1269591	1337218	1373884
- J01D	821777	844284	772676	642601	551096	453064	385183
- J01E	147577	139269	128692	124742	125911	133998	122732
- J01F	1255293	1090451	1015732	990454	931057	940560	926776
- J01FA09	461855	409551	409476	403880	368917	381356	369495
- J01FA10	415890	337007	272524	276440	290550	320871	339944
- J01M	862553	806362	778634	765128	720140	691027	728988
- J01MA14	257098	226293	212749	220805	196815	179651	228293
- J01X	231256	246961	270827	289311	322085	351665	363675
Het aantal terugbetaalde euro							
	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009
J01	125555454	125126435	121208909	106345408	101205233	104763181	104529213
- J01A	6674696	6276362	5741422	4955249	5059528	5473454	5409646
- J01C	37964374	40405130	41330493	38657706	40820131	45494713	45002974
- J01CA04	11395241	12484014	14326553	15164760	16270982	18923745	17479984
- J01CR02	23468944	24894220	24091340	21073455	21767605	23699457	24717910
- J01D	17837888	18776111	17317486	11154556	8262830	7735452	6427339
- J01E	655025,8	607800,2	560848,9	469956,9	496000,9	525395,5	488775,2
- J01F	29174474	26618291	25331474	21658611	19086215	18396593	17998613
- J01FA09	10955392	10110844	10410230	6956993	6624883	6969820	6877042
- J01FA10	6968309	5855288	4748288	4887396	3716918	3791677	4287879
- J01M	28984041	26409382	24964569	23330149	20730478	19952285	22222221
- J01MA14	9390783	8636227	8098375	8347352	7553788	7011545	8977380
- J01X	3158908	3395320	3547236	3701875	4490164	5013149	5225865

J01: Antibacteriële middelen voor systemisch gebruik (antibiotica); J01A: Tetracyclinen; J01C: Penicillinen; J01CA04: Amoxicilline; J01CR02: Amoxicilline met clavulaanzuur; J01D: Cephalosporinen; J01E: Sulphonamiden; J01F: Macroliden; J01FA09: Clarithromycine; J01FA10: Azithromycine; J01M: Chinolonen; J01MA14: Moxifloxacin; J01X: Urinaire antiseptica

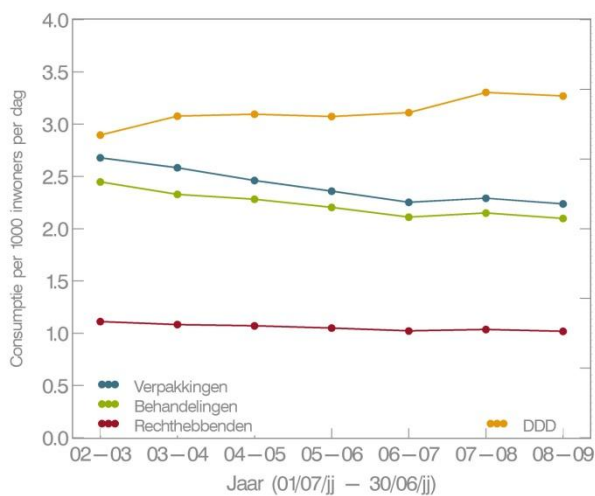
Tabel 5 Het aantal inwoners, individuele rechthebbenden en contacten met ambulante voorschrijvers in België per juli-juni jaar.

	2002-2003	2003-2004	2004-2005	2005-2006	2006-2007	2007-2008	2008-2009
Inwoners	10332784	10376132	10421136	10478617	10547958	10625700	10709973
Individuele rechthebbenden	9294865	9379211	9441391	9476001	9509881	9565221	9625815
Contacten	66216966	66434179	66840253	66515418	No data available		
- met huisartsen	44224149	43661803	43402483	42619576	42281607	No data available	
- Raadplegingen	26959418	27101802	27504532	27693679	28049113	No data available	
- Bezoeken	17264731	16560001	15897951	14925897	14232494	No data available	
- met andere voorschrijvers	21992817	22772376	23437770	23895842	No data available		

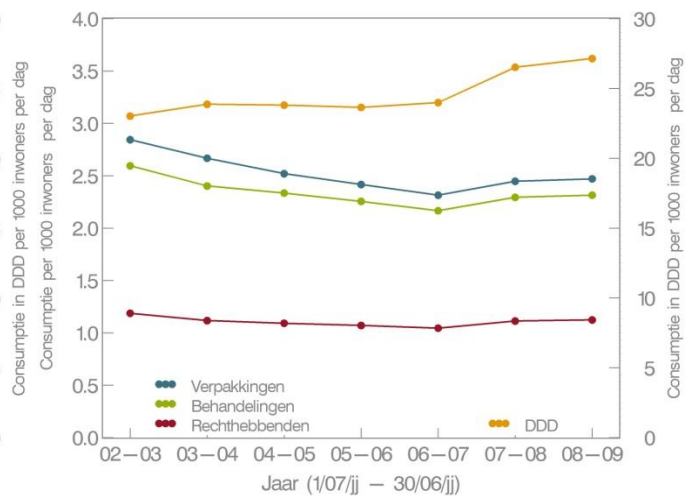
Uitgedrukt per 1000 inwoners per dag nam de consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België tussen 2002-2003 en 2008-2009 toe in terugbetaalde DDD, terwijl deze daalde in terugbetaalde verpakkingen, behandelingen en individuele rechthebbenden (Figuur 6). Hetzelfde geldt voor de consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België uitgedrukt per 1000 rechthebbenden (Figuur 7), per 1000 contacten (bezoeken en raadplegingen van huisartsen en specialisten) per dag (Figuur 8) en per 1000 huisartscontacten per dag (Figuur 9). Ook in terugbetaalde euro daalde de consumptie steeds (Figuur 10). Deze daling deed zich echter vooral voor tot 2006, vanaf 2007 stabiliseerde de consumptie.

Figuur 6 A-C Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD: standaard dagdosissen), verpakkingen, behandelingen, individuele rechthebbenden per 1000 inwoners per dag.

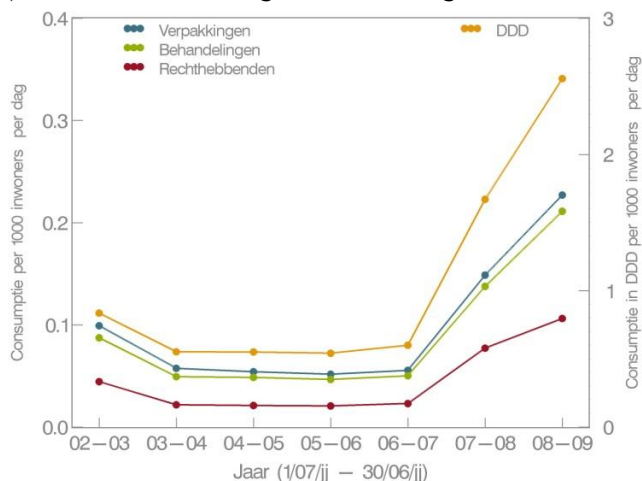
(A) Rechthebbenden algemeen regime



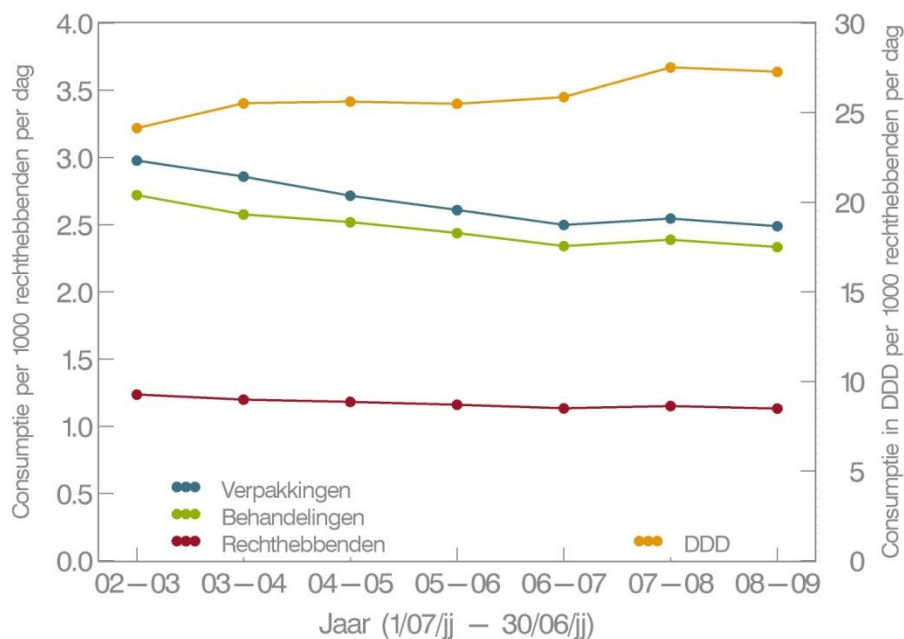
(B) Alle rechthebbenden (algemeen regime en regime zelfstandigen)



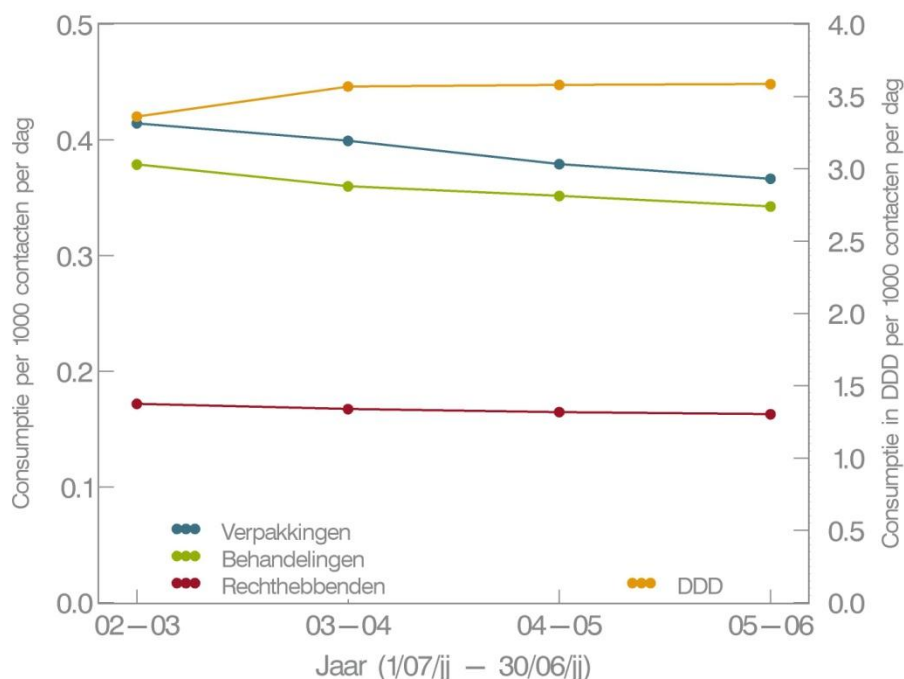
(C) Rechthebbenden regime zelfstandigen



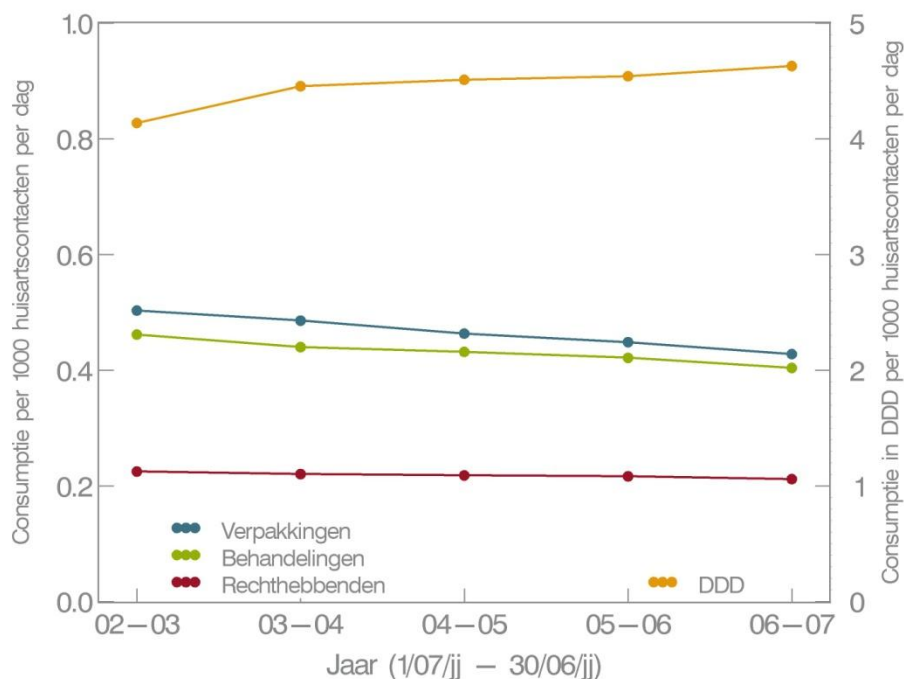
Figuur 7 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD: standaard dagdosissen), verpakkingen, behandelingen, individuele rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag.



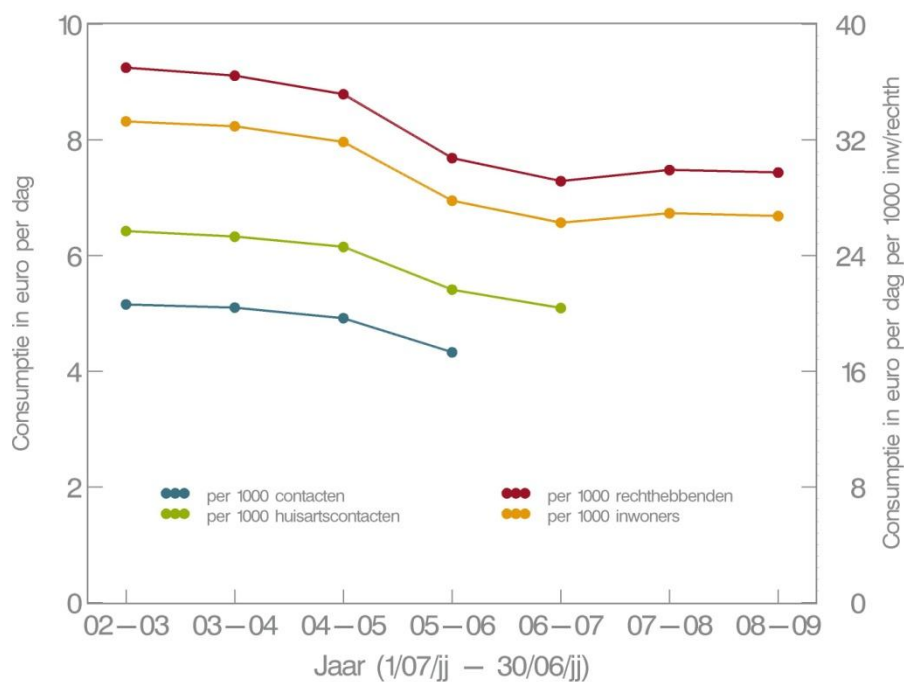
Figuur 8 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD: standaard dagdosissen), verpakkingen, behandelingen, individuele rechthebbenden per 1000 contacten (bezoeken en raadplegingen van huisartsen en specialisten) per dag.



Figuur 9 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD; standaard dagdosissen), verpakkingen, behandelingen, individuele rechthebbenden per 1000 huisartscontacten per dag. Consumptie voorgeschreven door specialisten werd uitgesloten.



Figuur 10 Consumptie van antibiotica (J01) in de ambulante praktijk België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde euro per dag per 1000 rechthebbenden; per 1000 inwoners; per 1000 contacten; per 1000 huisartscontacten

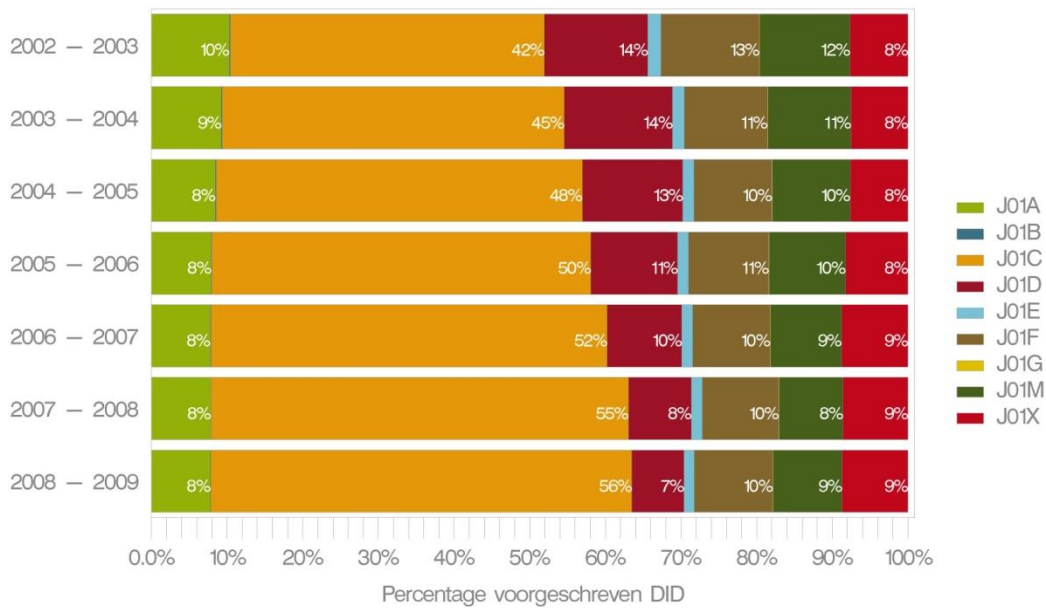


Van de totale antibioticacconsumptie maken de penicillines het grootste aandeel uit van de antibioticacconsumptie ongeacht de gebruikte meeteenheid (Figuur 11). Hun aandeel nam ook toe sinds 2002-2003 zodat de penicillines in 2008-2009 afhankelijk van de gebruikte meeteenheid net meer of minder dan de helft van de totale antibioticacconsumptie vertegenwoordigen. De toename is het duidelijkst zichtbaar in terugbetaalde DDD.

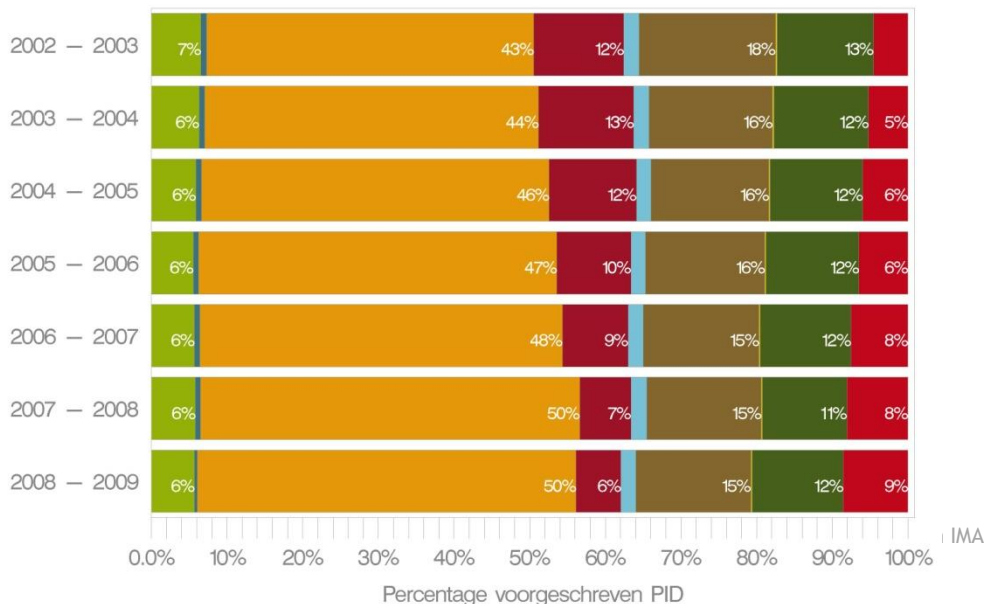
Deze klasse van antibiotica vertoont geen dalende trend in antibioticacconsumptie, noch in terugbetaalde DDD, noch in terugbetaalde verpakkingen, behandelingen en individuele rechthebbenden (Figuur 12 A). Daarnaast is de stijgende trends in consumptie uitgedrukt in terugbetaalde DDD veel meer uitgesproken dan die in terugbetaalde verpakkingen, behandelingen en individuele rechthebbende. Voor alle andere klassen van antibiotica lopen deze trends eerder parallel (Figuren 12 B-G). Met uitzondering van de urinaire antisepctica (ATC J01X) zijn de trends voor alle andere klassen bovendien dalende.

Figuur 11 A-D Procentueel aandeel van de verschillende J01-groepen in de totale consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde (A) Defined Daily Doses (DDD, standaard dagdosissen), (B) verpakkingen, (C) behandelingen, (D) individuele rechthebbenden, per 1000 rechthebbenden per dag.

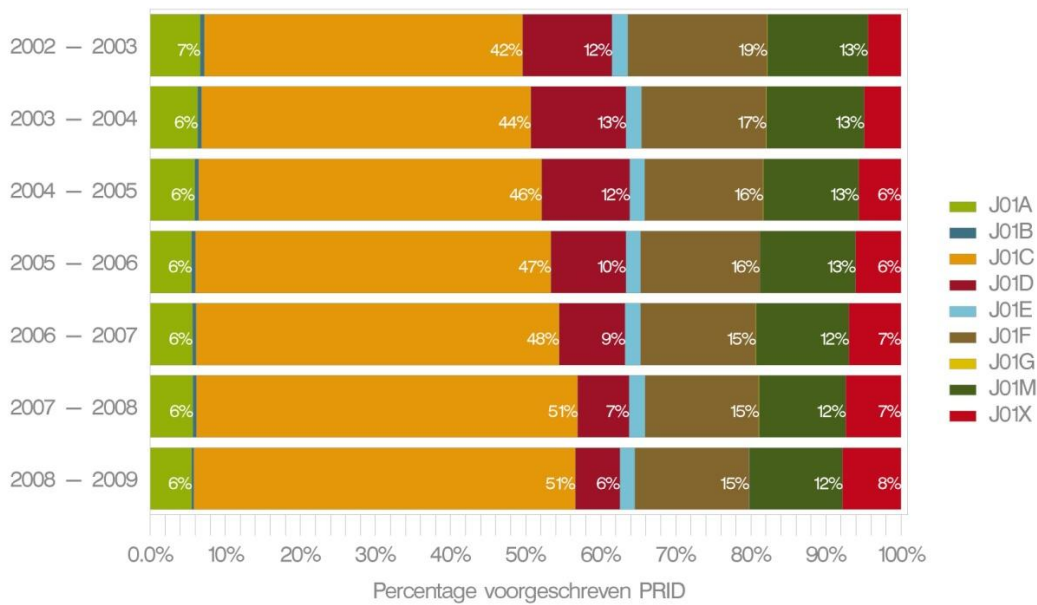
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses.



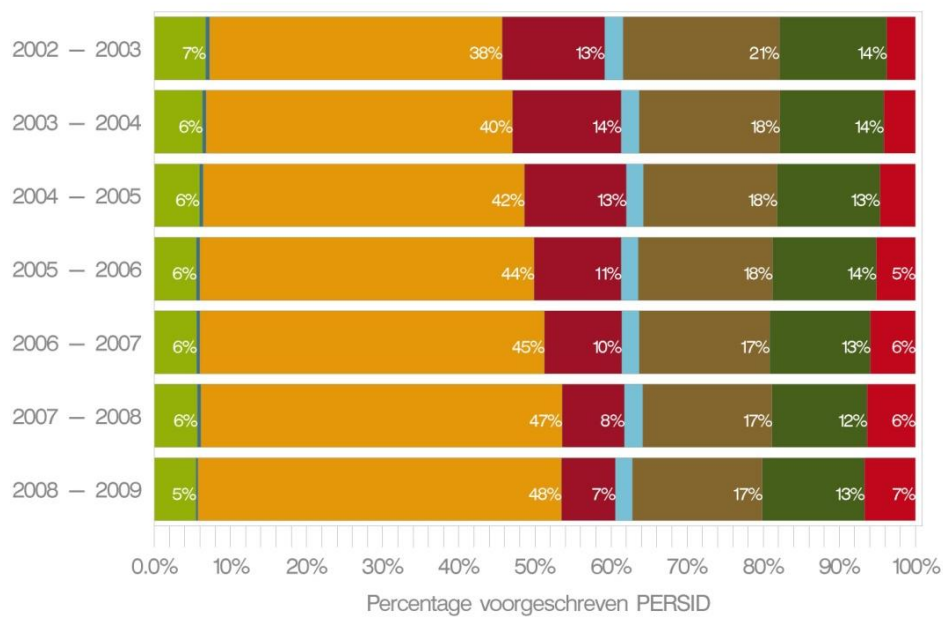
(B) Terugbetaalde verpakkingen



(C) Terugbetaalde behandelingen

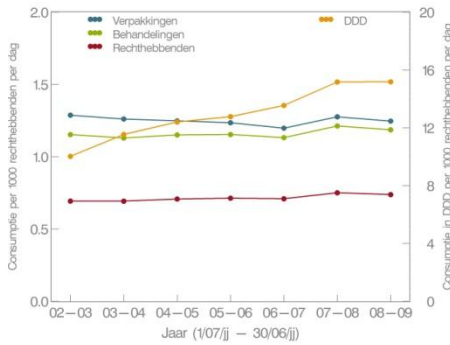


(D) Terugbetaalde rechthebbenden

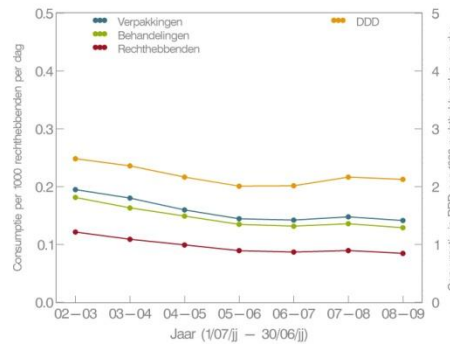


Figuur 12 A-G Consumptie in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD), verpakkingen, behandelingen en rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag van (A) penicillines (J01C), (B) tetracyclinen (J01A), (C) cephalosporinen (J01D), (D) trimethoprim-sulphonamides (J01E), (E) macroliden, lincosamiden en streptograminen (J01F), (F) chinolonen (J01M) en (G) andere antibiotica (J01X).

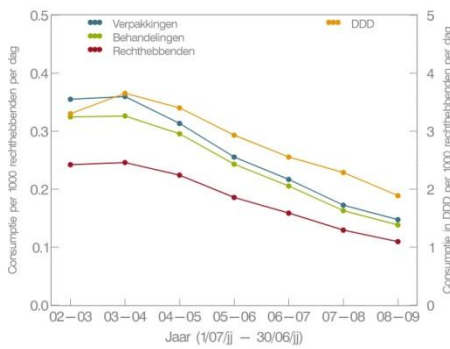
(A) J01C



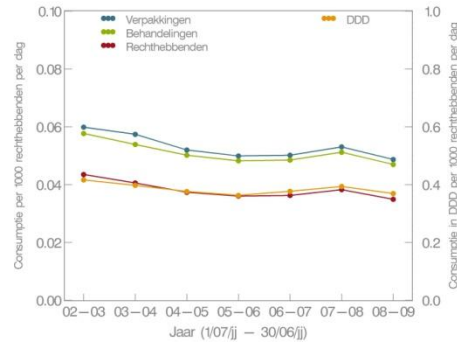
(B) J01A



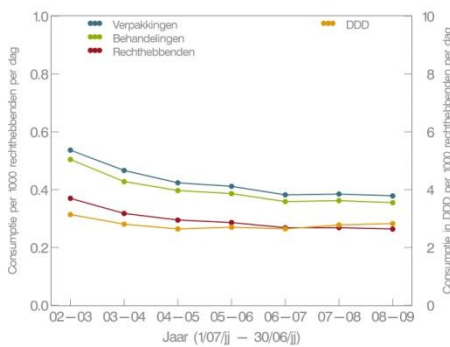
(C) J01D



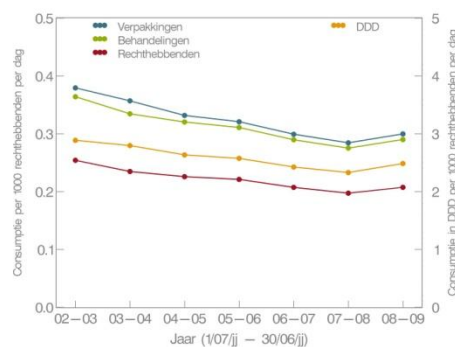
(D) J01E



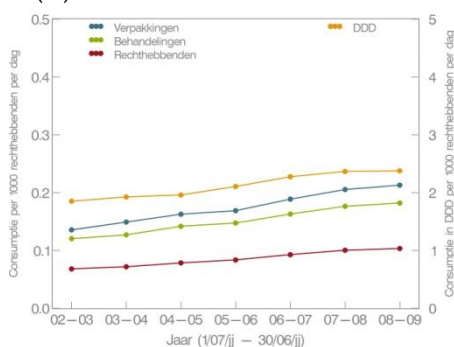
(E) J01F



(F) J01M

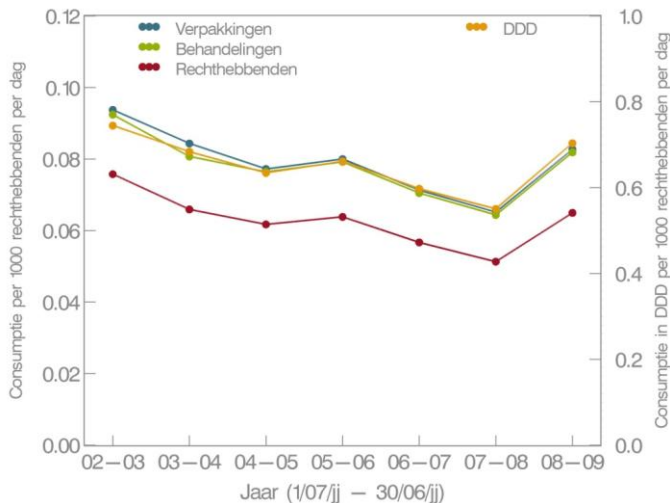


(G) J01X



De stijging van het chinolonegebruik in 2008-2009 komt overeen met een stijging van de consumptie van een recent geïntroduceerd chinolone, nl. moxifloxacin (Figuur 13). Dit chinolone is werkzaam tegen verwekkers van zowel urineweg- als luchtweginfecties.

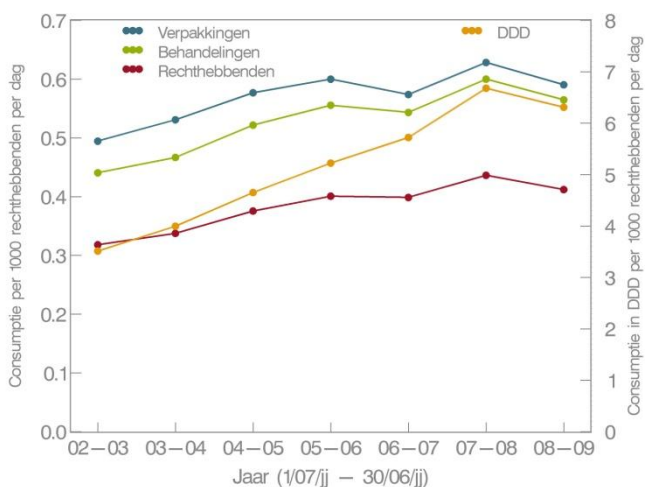
Figuur 13 Consumptie in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD), verpakkingen, behandelingen en rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag van Moxifloxacin (J01MA14).



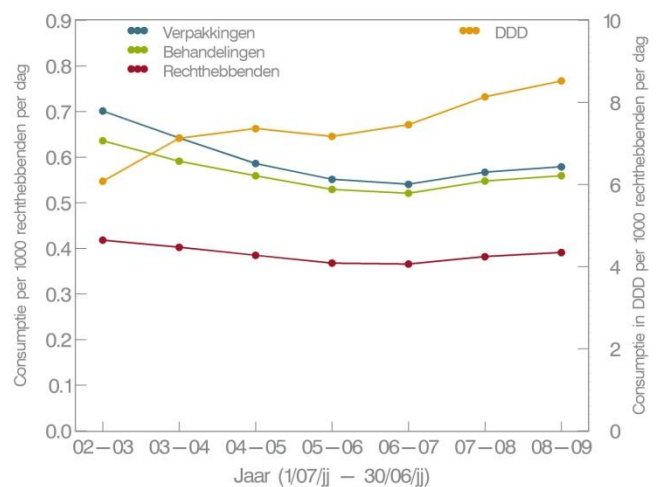
De klasse van de penicillines wordt grotendeels vertegenwoordigd door de actieve bestanddelen amoxicilline (ATC J01CA04) en amoxicilline met clavulaanzuur (J01CR02). Samen maken ze ongeveer de helft uit van de totale antibioticagebruik. De consumptie van amoxicilline neemt toe in terugbetaalde DDD, verpakkingen, behandelingen en individuele rechthebbenden (Figuur 14 A), maar in het bijzonder in terugbetaalde DDD, terwijl voor amoxicilline met clavulaanzuur er alleen in terugbetaalde DDD een toename is, niet in terugbetaalde verpakkingen, behandelingen en individuele rechthebbende (Figuur 14 B).

Figuur 14 A, B Consumptie in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (DDD), verpakkingen, behandelingen en rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag van (A) Amoxicilline (J01CA04), (B) Amoxicilline met clavulaanzuur (J01CR02).

(A) Amoxicilline (J01CA04)



(B) Amoxicillines met clavulaanzuur (J01CR02)



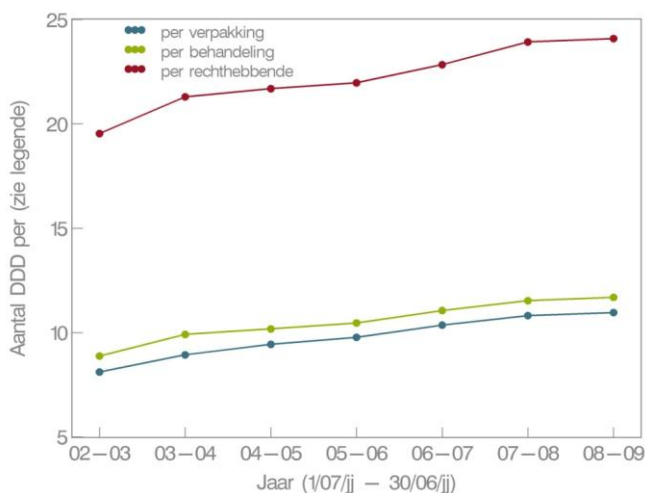
Het aantal DDD per terugbetaalde verpakking, behandeling en individuele rechthebbende neemt toe voor alle antibiotica samen en voor de verschillende antibioticaklassen, met uitzondering van de urinaire

antiseptica (ATC J01X) (Figuur 15). Vooral de trend van de penicillines is bepalend voor de trend van alle antibiotica samen. Deze evolutie verklaart de tegengestelde trends in enerzijds terugbetaalde DDD en anderzijds terugbetaalde verpakkingen, behandelingen en individuele rechthebbenden voor de totale antibioticaconsumptie, de consumptie van penicillines, alsook de minder uitgesproken verschillen in trends voor andere antibioticaklassen zoals bijvoorbeeld de macroliden (ATC J01F) (Figuur 12).

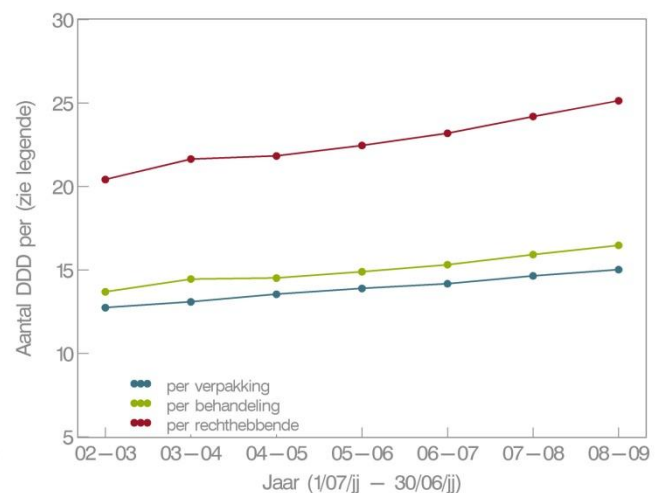
Er zijn ook subtiele verschillen tussen de trends in terugbetaalde behandelingen en die in terugbetaalde individuele rechthebbenden. Deze kunnen verklaard worden door de evolutie van het aantal behandelingen per individuele rechthebbende (Figuur 16). Deze trend stijgt enkel voor de tetracyclines (ATC J01A) en de trimethoprim-sulfonamiden (ATC J01E).

Figuur 15 Evolutie van het aantal Defined Daily Doses (DDD; standaard dagsdosissen) per terugbetaalde verpakking, behandeling, individuele rechthebbende voor (A) alle antibiotica (J01), (B) penicillines (J01C), (C) tetracyclinen (J01A), (D) cephalosporinen (J01D), (E) trimethoprim-sulphonamiden (J01E), (F) macroliden, lincosamiden en streptograminen (J01F), (G) chinolonen (J01M) en (H) andere antibiotica (J01X).

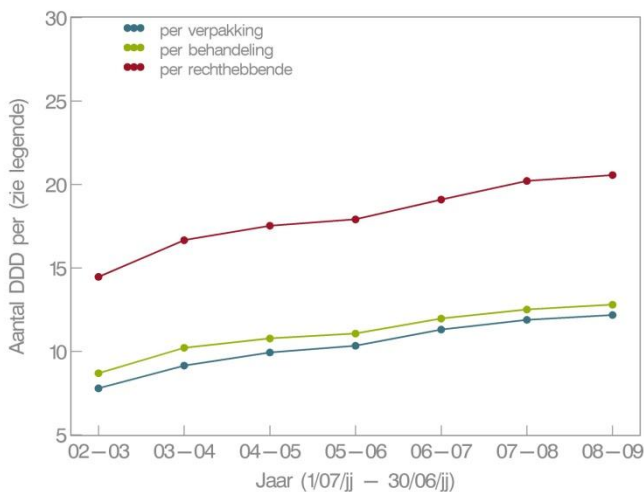
(A) J01



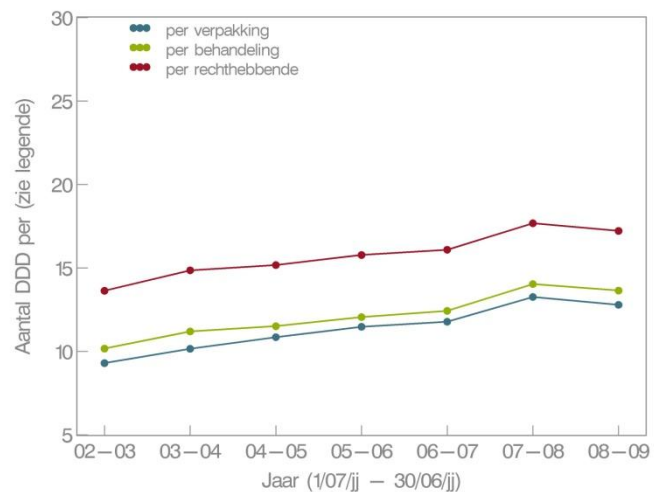
(B) J01A



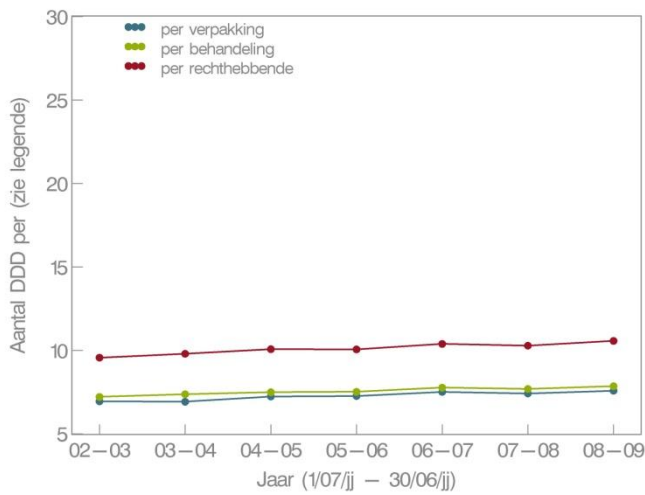
(C) J01C



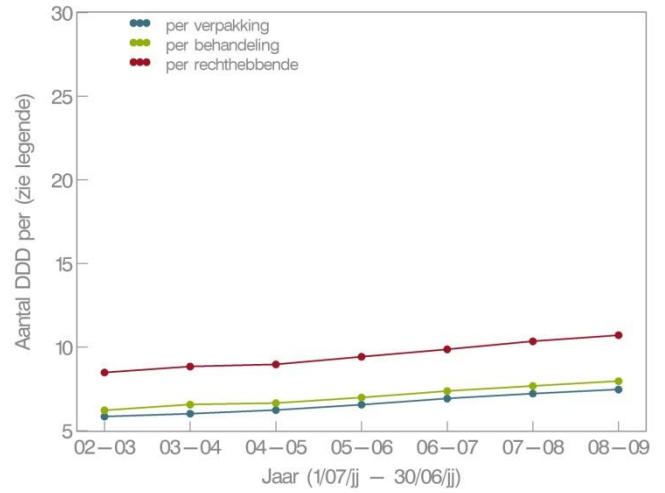
(D) J01D



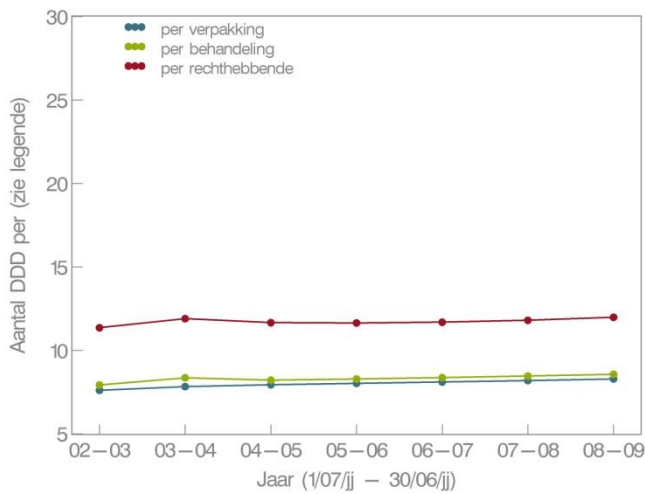
(E) J01E



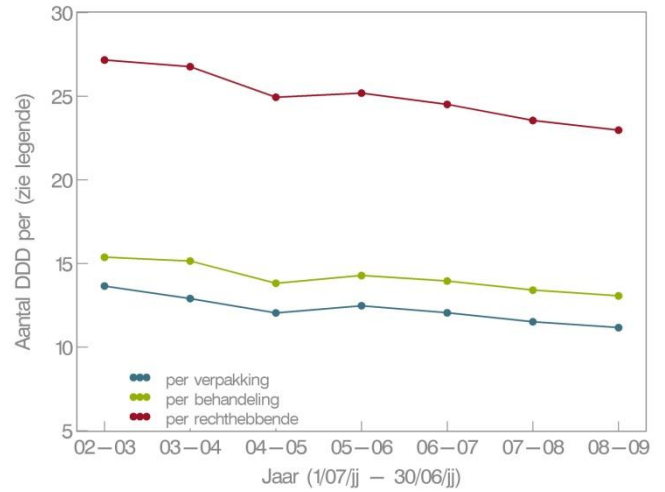
(F) J01F



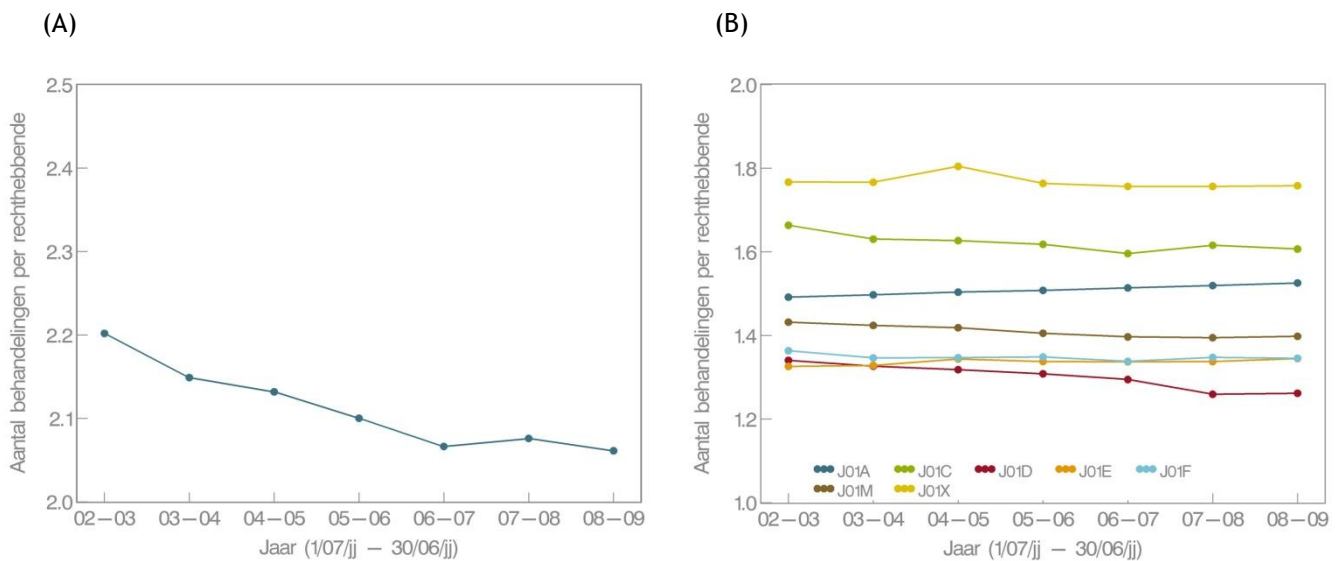
(G) J01M



(H) J01X

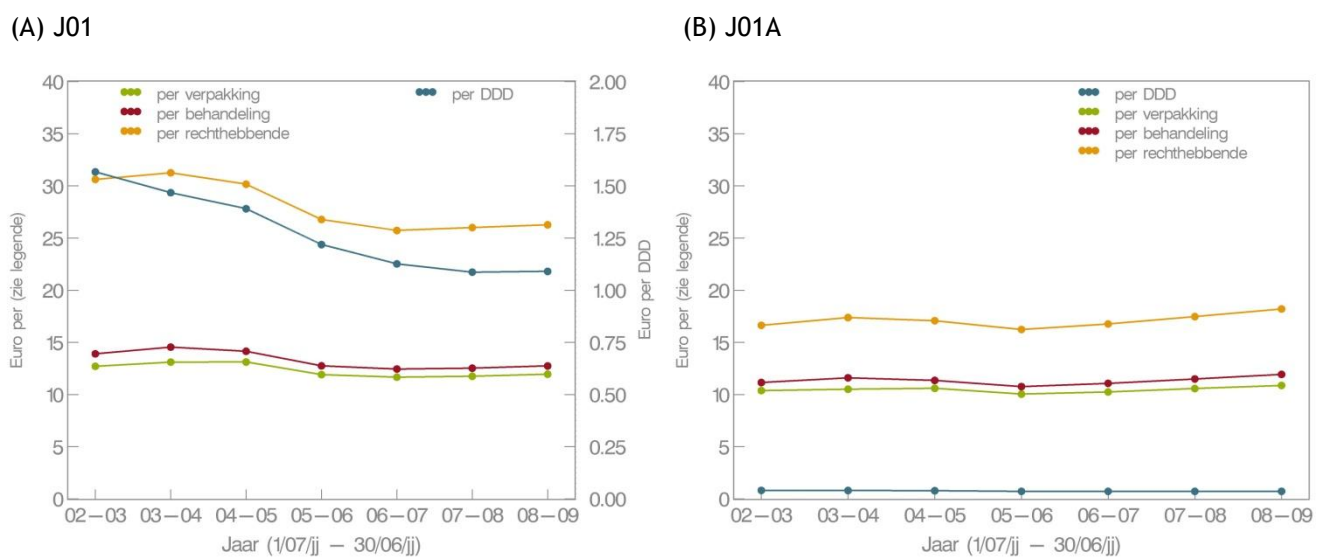


Figuur 16 Globale evolutie van het gemiddeld aantal behandelingen per rechthebbende (met minstens één behandeling) voor (A) alle antibiotica (J01) en (B) de verschillende farmaceutische subgroepen: tetracyclinen (J01A), penicillines (J01C), cephalosporinen (J01D), trimethoprim-sulphonamides (J01E), macroliden, lincosamiden en streptograminen (J01F), chinolonen (J01M) en andere antibiotica (J01X).

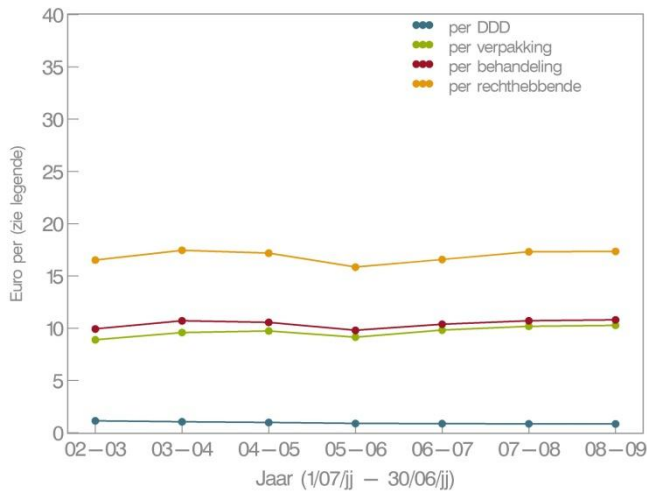


De terugbetaalde bedragen dalen voor de totale antibioticacconsumptie (Figuur 17). De daling is groter per DDD dan per verpakking, behandeling of individuele rechthebbende. De bijdrage aan de totale kost aan antibiotica is het grootste per eenheid voor macroliden (J01F) en chinolonen (J01M). Het bedrag per eenheid voor penicillinen bleef nagenoeg constant.

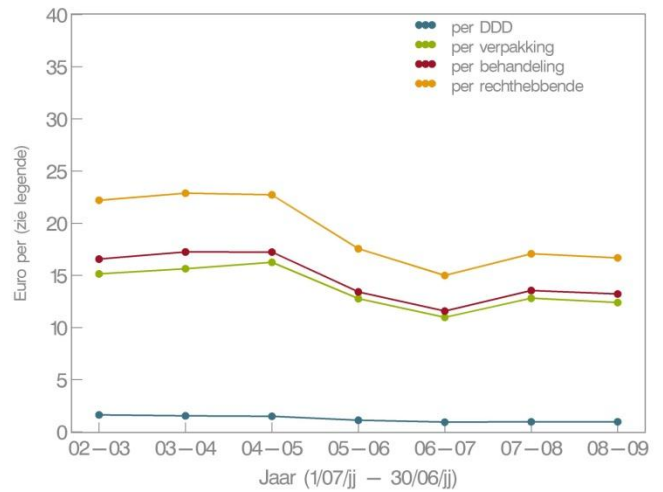
Figuur 17 Globale evolutie van de terugbetaalde bedragen voor antibioticacconsumptie per terugbetaalde DDD, verpakking, behandeling en rechthebbende voor (A) alle antibiotica (J01), (B) penicillines (J01C), (C) tetracyclinen (J01A), (D) cephalosporinen (J01D), (E) trimethoprim-sulphonamides (J01E), (F) macroliden, lincosamiden en streptograminen (J01F), (G) chinolonen (J01M) en (H) andere antibiotica (J01X).



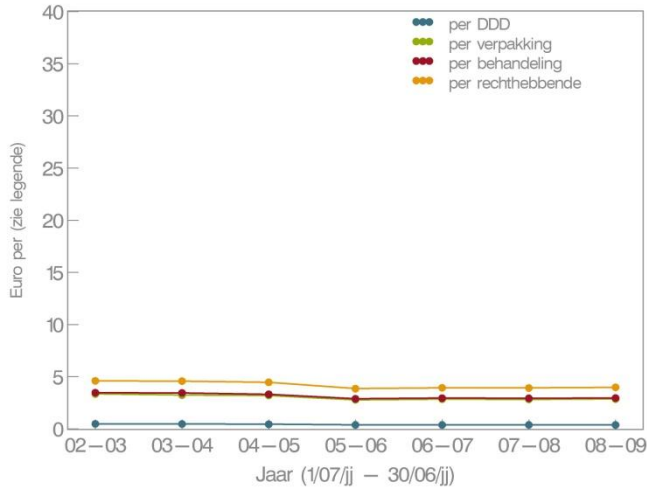
(C) J01C



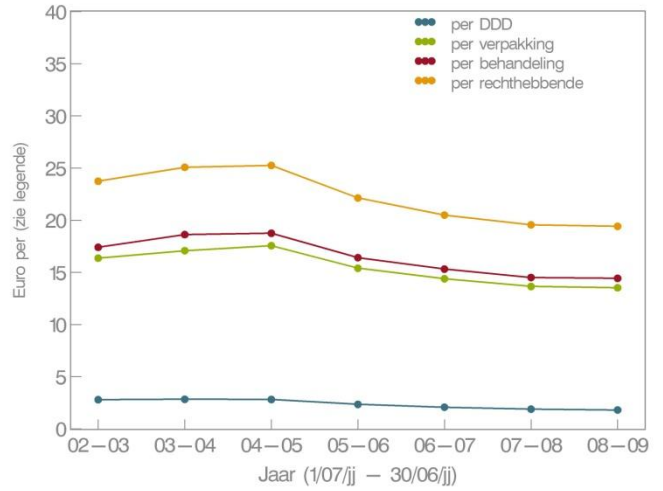
(D) J01D



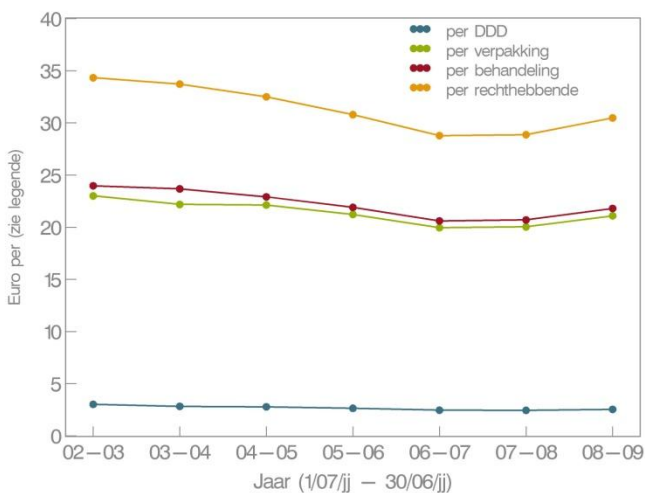
(E) J01E



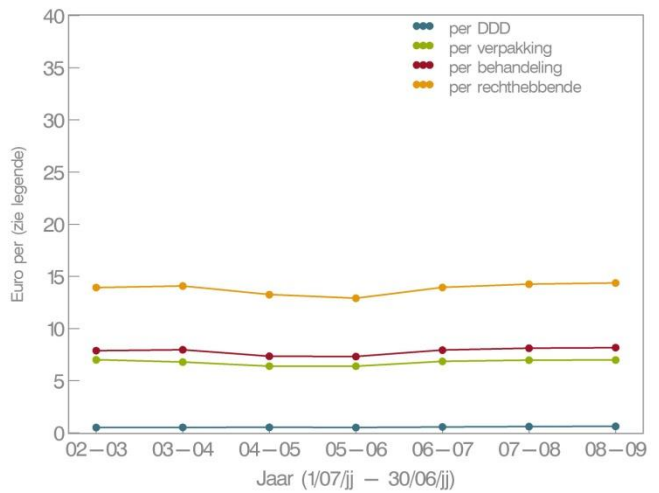
(F) J01F



(G) J01M



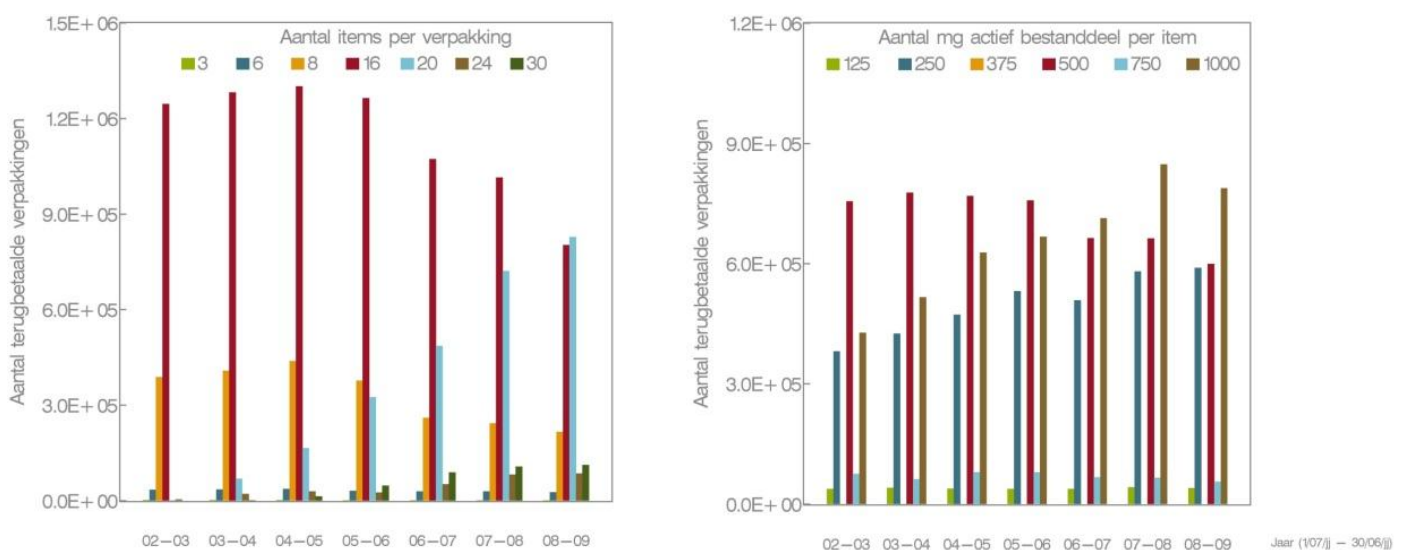
(H) J01X



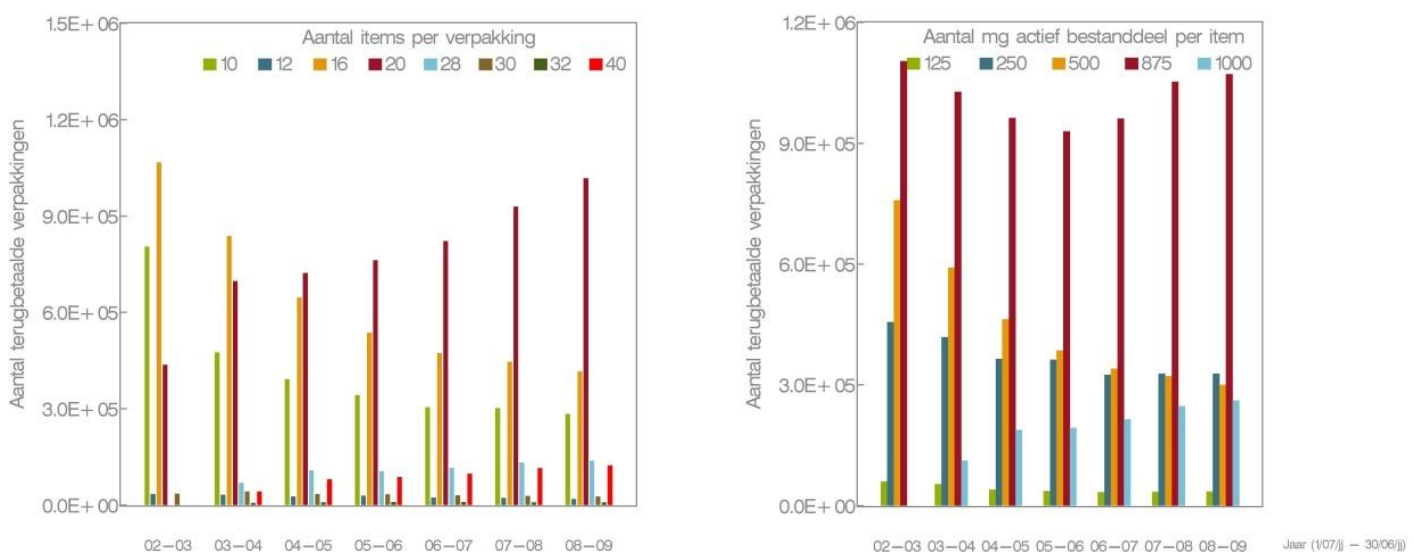
De toename van het aantal DDD per verpakking, en bijgevolg ook per behandeling en individuele verzekerde, kan verklaard worden door de toename van het aantal items per verpakking en de hoeveelheid actief bestanddeel per item. Ter illustratie worden deze gegevens gepresenteerd voor de twee antibiotica die het grootste aandeel hebben in de totale consumptie (Figuur 18). Zoals hoger aangegeven zijn dat amoxicilline (ATC J01CA04) en amoxicilline met clavulaanzuur (J01CR02). Hiervoor stijgt de hoeveelheid DDD per verpakking respectievelijk met 50% (van 7,11 in 2002-2003 tot 10,69 in 2008-2009) en 70% (van 8,67 in 2002-2003 tot 14,23 in 2008-2009). Samengevat was er voor allebei een verschuiving van 16 naar 20 items per verpakking en van 500mg naar 1000mg actief bestanddeel per item.

Figuur 18 Het aantal terugbetaalde verpakkingen per type verpakking in termen van aantal items per verpakking (links) en de hoeveelheid actieve substantie per item (rechts) voor amoxicilline (J01CA04) en amoxicilline met clavulaanzuur (J01CR02) in de ambulante praktijk in België per juli-juni jaar.

Amoxicilline (J01CA04)



Amoxicilline met claculaanzuur (J01CR02)

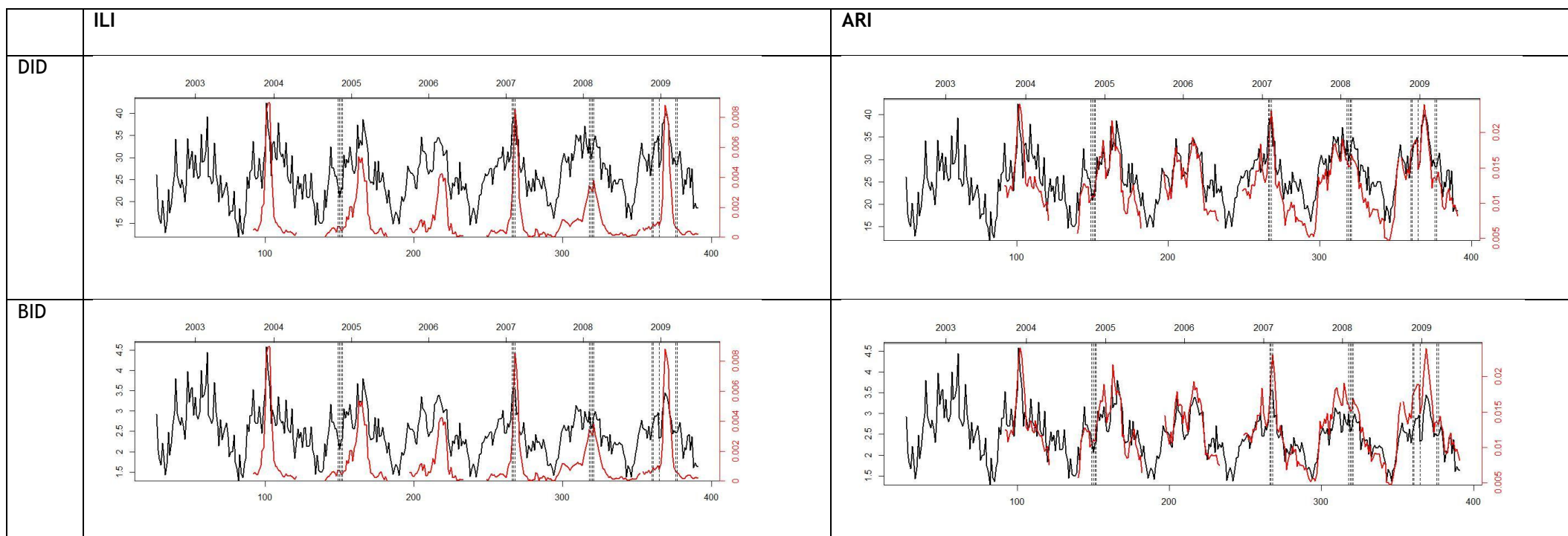


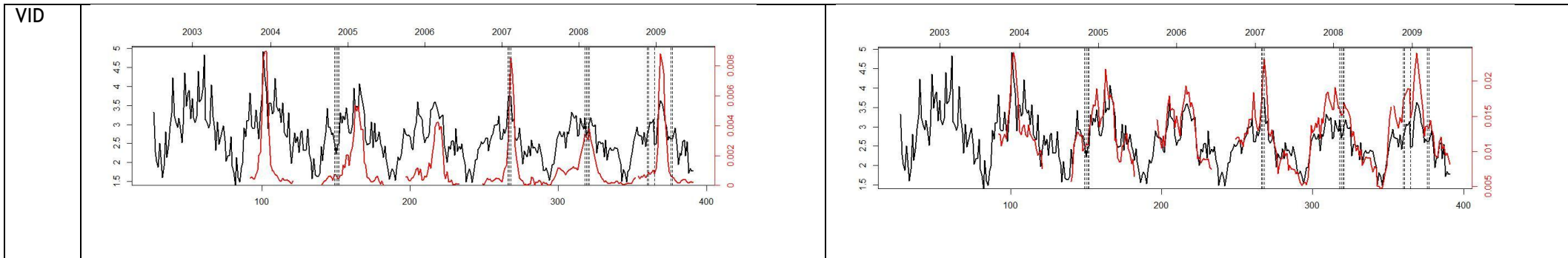
5.2 Effect van de Belgische antibioticacampagnes

5.2.1 Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de hoeveelheid antibioticavoorschriften en antibioticaconsumptie

Figuur 19 geeft de wekelijkse antibioticaconsumptie en incidentie van griepachtige aandoeningen (ILI) en acute luchtweginfecties (ARI) weer van juli 2002 tot en met juni 2009, alsook wanneer er campagnes gehouden werden. De trend van antibioticaconsumptie is duidelijk dalend sinds de start van de antibioticacampagnes, mits men rekening houdt met de meest geschikte meeteenheden (cf. supra). Een causaal verband met de campagnes is echter moeilijk te bewijzen.

Figuur 19 De wekelijkse antibioticaconsumptie uitgedrukt in dosissen per 1000 inwoners per dag (DID), behandelingen per 1000 inwoners per dag (BID) en verpakkingen per 1000 inwoners per dag (VID) vergeleken met een schatting van de incidentie van griepachtige symptomen (ILI's) en acute respiratoire infecties (ARI's). De horizontale as boven geeft de jaren weer, onder de weken, waarbij week 1 de eerste week van 2002 is. De volle zwarte lijn drukt de antibioticaconsumptie uit, de rode lijn de ARI of ILI incidentie. De verticale stippellijn geeft de campagnes weer.





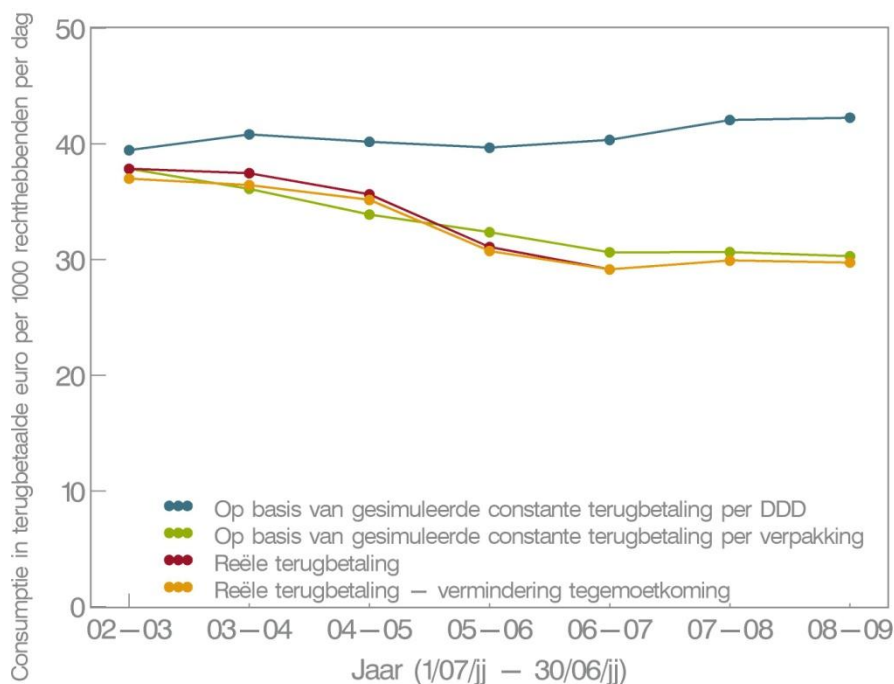
5.2.2 Het effect van de Belgische antibioticacampagnes op de hoeveelheid door het RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibiotica

Uit figuur 10 blijkt dat ook de door het RIZIV terugbetaalde bedragen voor antibioticavoorschriften daalden tussen 2002 en 2009. Deze daling is echter gedeeltelijk veroorzaakt door de toename van het aantal generieke verpakkingen en het goedkoper worden van een eenheid DDD (zie Figuur 17).

In juli 2008-juni 2009 werd er 23,88 miljoen euro minder terugbetaald door het RIZIV in vergelijking met juli 2002-juni 2003, een relatieve besparing van 18,6% (Figuur 20). Uitgaande van ongewijzigde terugbetalingen per verpakking sinds 2002-2003 zou er 21,95 miljoen euro minder terugbetaald zijn geweest, een besparing van 17,1%. Op basis daarvan zou 8% van de besparingen te wijten zijn aan een verminderde terugbetaling per verpakking. In 2002-2006 waren echter maatregelen van verminderde terugbetaling van kracht (bedrag van de vermindering van de verzekeringstegemoetkoming opgelegd bij K.B. van 29 maart 2002, variërend van 1,33% tot 12,6 % van het persoonlijk aandeel tussen 1 april 2002 en 30 juni 2006). Omdat de terugbetaling daardoor tijdelijk minder was (grootste % in 2002 en 2003) kozen we ervoor om daarmee geen rekening te houden in de simulatie. Wanneer we dat toch deden was de besparing dankzij goedkoper geworden verpakkingen onbestaande.

Een sensitiviteitsanalyse waarbij 2003-2004, 2004-2005 en 2005-2006 als referentiejaar werd gebruikt, leverde echter percentages op groter dan 8%. Op basis van een gewogen gemiddelde van de vier simulaties schatten we dat drie vierde van de gerealiseerde besparing tussen 2002-2003 en 2008-2009 kan toegeschreven worden aan een daling van de antibioticacconsumptie en een vierde aan goedkopere verpakkingen. Een mogelijke verklaring voor de discrepantie tussen de schatting op basis van 2002-2003 (8%) en 2003-2004 (26%) is dat de gemiddelde verpakkingsprijs (terugbetaald door RIZIV + persoonlijk aandeel voor de patiënt) in 2003-2004 gestegen was ten opzichte van 2002-2003.

Figuur 20 Vergelijking van de antibioticacconsumptie (J01) in de ambulante praktijk België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in reëel terugbetaalde euro's per dag per 1000 rechthebbenden met een simulatie waarbij de verpakkingsprijzen onveranderd zouden geweest zijn tussen 2002-2009.



5.2.3 Invloed voorschrift op stofnaam

Het invoeren van de VOS-maatregel zou potentieel het grootste effect hebben binnen de penicillines, met name voor amoxicilline (ATC J01CA04) en amoxicilline met clavulaanzuur (ATC J01CR02), ook voor macroliden (ATC J01FA) en in mindere mate voor de fluoroquinolones (ATC J01MA) is op die manier een omzetreductie mogelijk.

We vinden een maximale besparing van ongeveer 11% of een besparing van 15 437 125 euro per jaar, waarvan 9 285 737 euro ten voordele van het RIZIV en de rest ten voordele van de patiënten.

Merk op dat deze bedragen geen voorspelling zijn voor wat zou gebeuren indien de VOS-maatregel ingevoerd wordt. Op lange termijn zullen zowel prijzen als hoeveelheden veranderen onder invloed van de maatregel.

De VOS maatregel is niet bedoeld om een kwaliteitsverbetering van het antibioticagebruik te realiseren. Een kwaliteitsverbetering door een toename van het aandeel J01CA (vnl. amoxicilline, het aanbevolen antibioticum in België voor de meeste luchtweginfecties) van 25% tot 40% ten opzicht van dat van twee klassen van antibiotica met een breder spectrum, nl. J01CR (amoxicilline met clavulaanzuur) en J01MA (fluorochinolonen, waaronder voornamelijk moxifloxacin) waarbij het totale volume gelijk blijft (dus niet meer of minder verpakking of DDD), het chinolonegebruik onder de 5% en zonder de VOS maatregel in rekening te brengen, zou een vergelijkbare besparing opleveren dan de VOS maatregel (Tabel in bijlage 3; nieuwe versie onderaan dit bericht). Een dergelijke verschuiving in het antibioticagebruik zou naast de kwaliteit ook het impact van de VOS maatregel aanzienlijk vergroten omwille van het grootste effect bij amoxicilline en veel minder effect bij fluorochinolonen.

5.3 Exploratie van antibioticaconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken

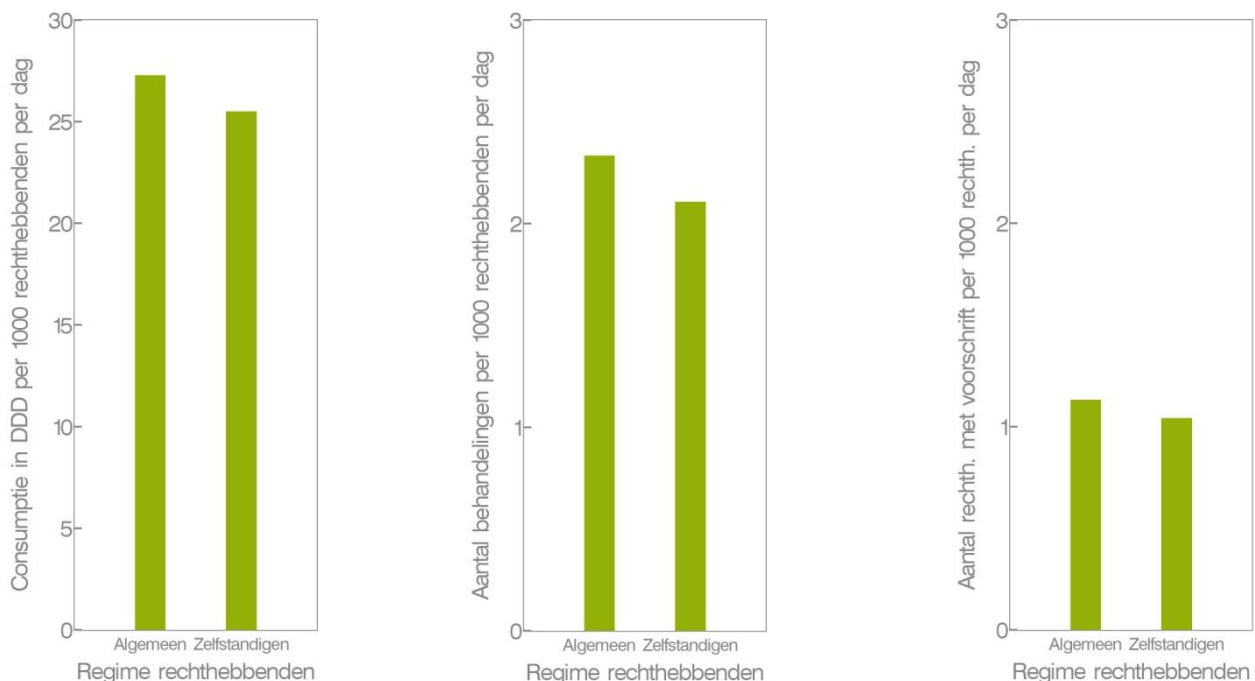
5.3.1 Kwantitatief

In deze sectie wordt de antibioticaconsumptie beschreven in functie van een aantal patiëntkenmerken. We beperkten ons tot een uni/bi/trivariate exploratie van mogelijk relevante patiëntkenmerken. De interpretatie van onderstaande cijfers moet met grote voorzichtigheid gebeuren aangezien onderliggende factoren (bv. verschillende case mix van pathologie, leeftijd ...) de waargenomen verschillen kunnen vertekenen. Zoals beschreven in sectie 4.3.3 was een doorgedreven statistische analyse van deze verschillen niet mogelijk. Wegens het ontbreken van gegevens over het aantal patiënten of contacten per individuele voorschrijver kon het volume voorgeschreven behandelingen in functie van voorschrijverkenmerken niet weergegeven worden.

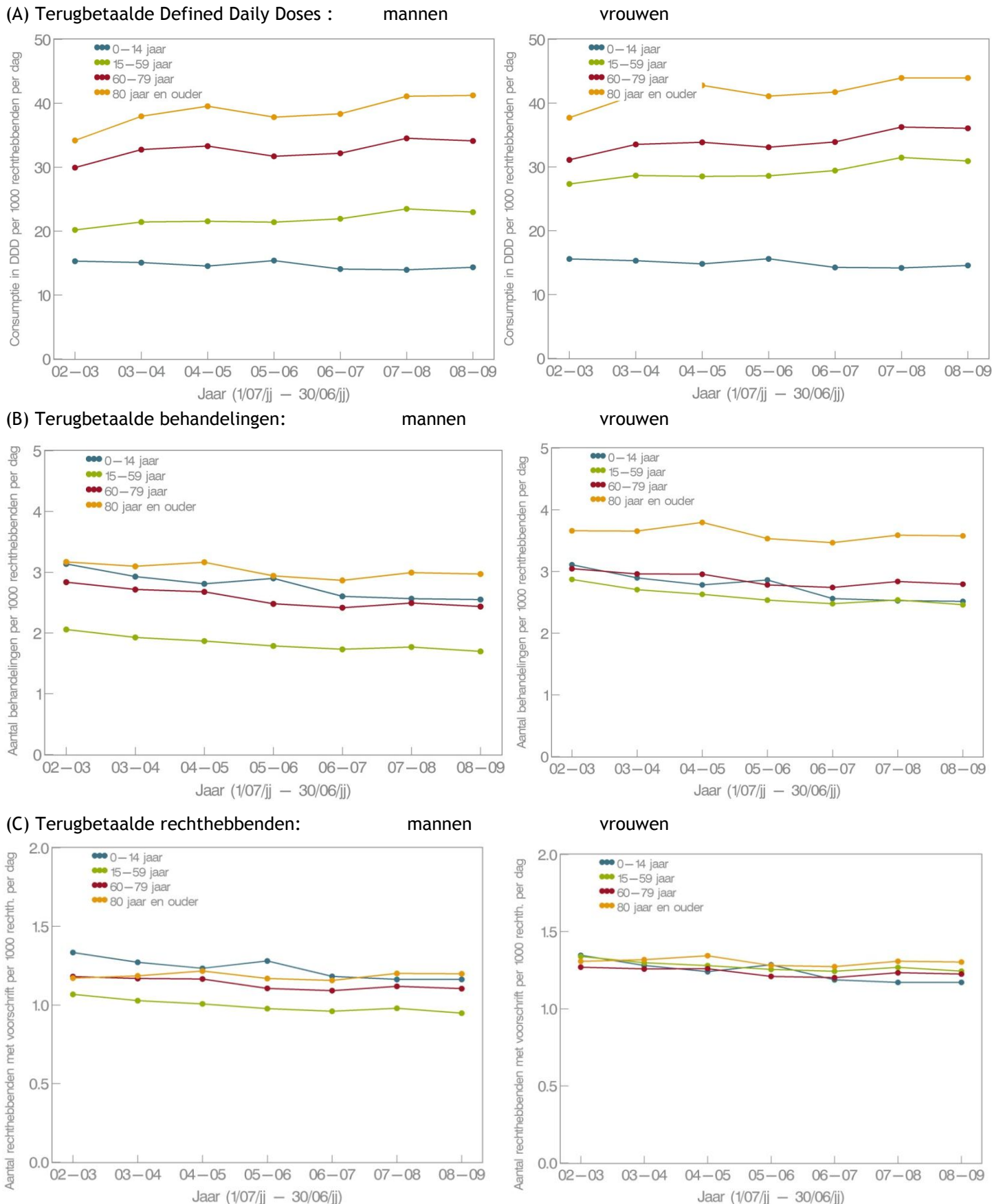
5.3.1.1 Terugbetalingsregime, leeftijd en geslacht van de patiënt

Volgens verschillende meeteenheden stellen we globaal vast dat rechthebbenden van het algemeen regime meer antibiotica krijgen voorgeschreven dan zelfstandigen (Figuur 21), vrouwen meer dan mannen en 80+'ers meer dan de jongere bevolking (Figuur 22). Kinderen krijgen ook meer antibiotica voorgeschreven dan 15 tot 59-jarigen (Figuur 22), maar niet in DDD. DDD is geen geschikte uitkomstmaat om antibioticaconsumptie te vergelijken tussen kinderen en andere leeftijdsgroepen. De gebruikte dosissen zijn gekoppeld aan het lichaamsgewicht en bijgevolg lager per verpakking, behandeling en individuele rechthebbende. Een van de niet-pathologie gerelateerde verklaringen waarom vrouwen meer antibiotica consumeren, zou het groter aantal contacten met artsen kunnen zijn. Uit figuur 24 blijkt dat de verschillen tussen mannen en vrouwen inderdaad kleiner zijn wanneer we consumptie uitdrukken per 1000 huisartscontacten.

Figuur 21 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België in de periode 1 juli 2008-30 juni 2009 uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / terugbetaalde behandelingen / terugbetaalde rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag voor rechthebbenden in het algemeen regime versus regime van de zelfstandigen.

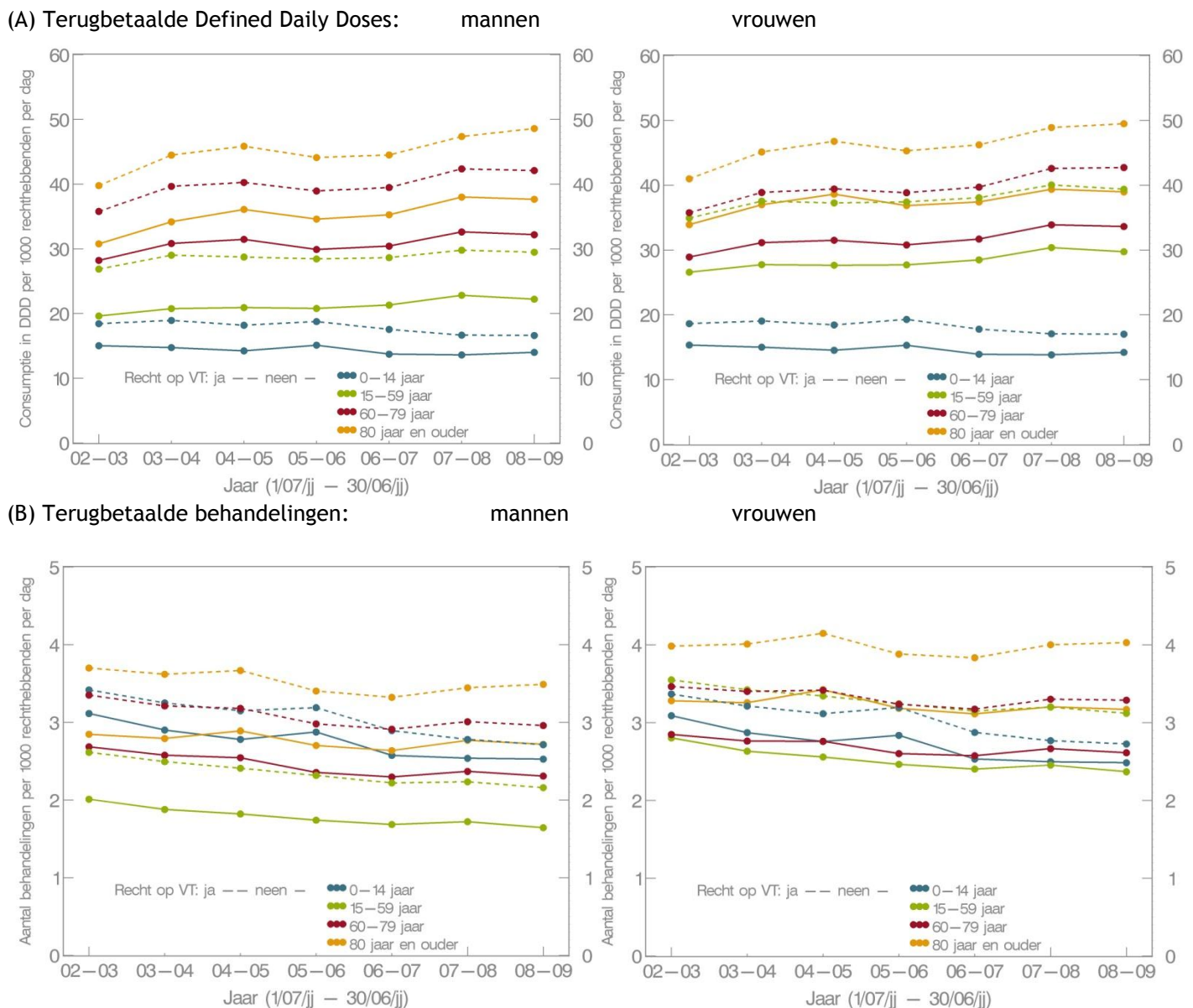


Figuur 22 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A), terugbetaalde behandelingen (B), terugbetaalde rechthebbenden (C) per 1000 mannelijke (links) / vrouwelijke (rechts) rechthebbenden per dag i.f.v. leeftijds categorie van de patiënt.



Figuur 23 is identiek aan figuur 22 maar uitgesplitst volgens het recht op verhoogde tegemoetkoming. Ongeacht leeftijd en geslacht, krijgen rechthebbenden met verhoogde tegemoetkoming meer antibiotica voorgeschreven dan rechthebbenden zonder verhoogde tegemoetkoming. Een mogelijke verklaring is dat personen met een verhoogde tegemoetkoming meer contact hebben met voorschrijvers zoals huisartsen. Uitgedrukt per 1000 huisartscontacten is het verschil in consumptie tussen rechthebbenden met en zonder verhoogde tegemoetkoming inderdaad kleiner en zelfs omgekeerd: rechthebbenden met verhoogde tegemoetkoming kregen minder antibiotica voorgeschreven (Figuur 24). De verklaring hiervoor is wellicht de aard van de contacten, namelijk een groter aandeel zogenaamde niet overdraagbare aandoeningen.

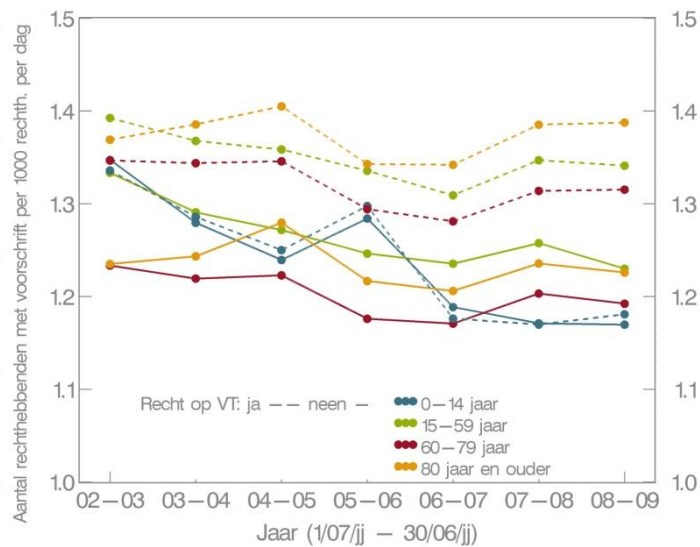
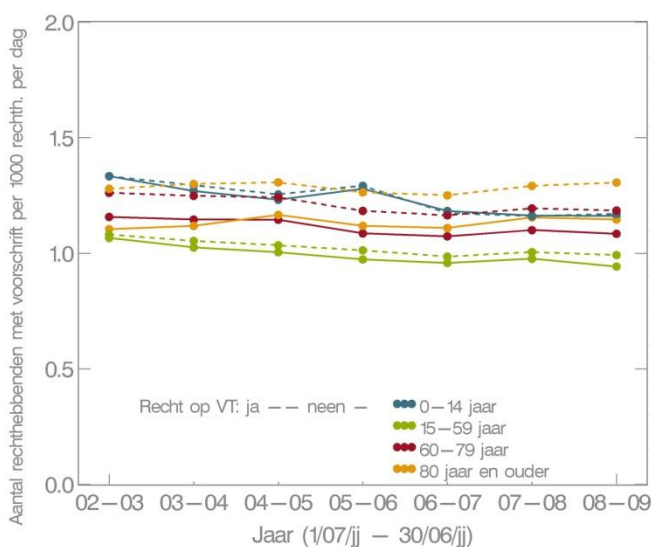
Figuur 23 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A), terugbetaalde behandelingen (B), terugbetaalde rechthebbenden (C) per 1000 mannelijke (links) / vrouwelijke (rechts) rechthebbenden per dag i.f.v. leeftijdscategorie en recht op verhoogde tegemoetkoming van de patiënt.



(C) Terugbetaalde rechthebbenden:

mannen

vrouwen

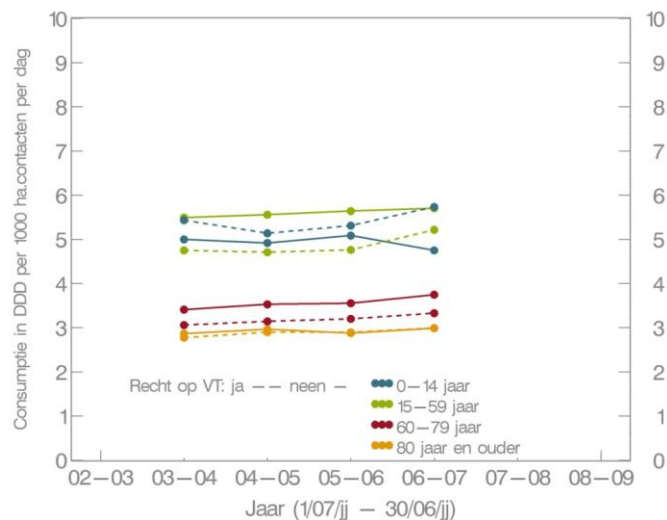
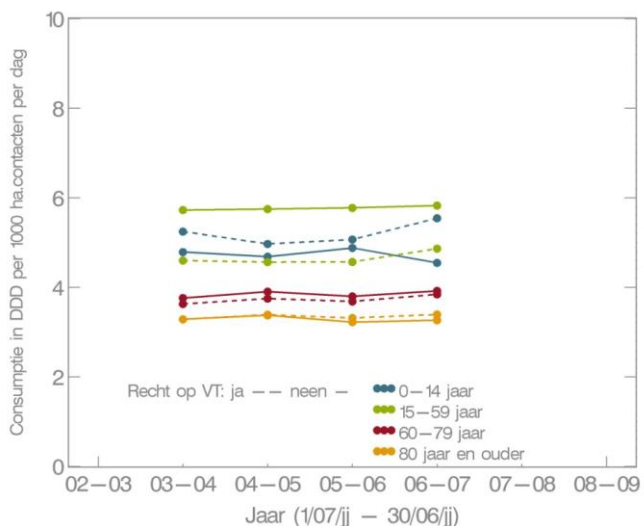


Figuur 24 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A), terugbetaalde behandelingen (B), terugbetaalde rechthebbenden (C) per 1000 huisartscontacten van mannelijke (links) / vrouwelijke (rechts) rechthebbenden per dag i.f.v. leeftijdscategorie en recht op verhoogde tegemoetkoming van de patiënt.

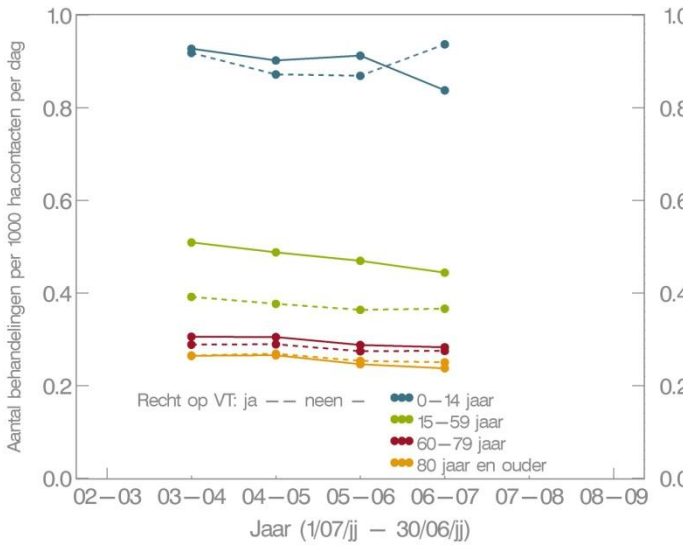
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses:

mannen

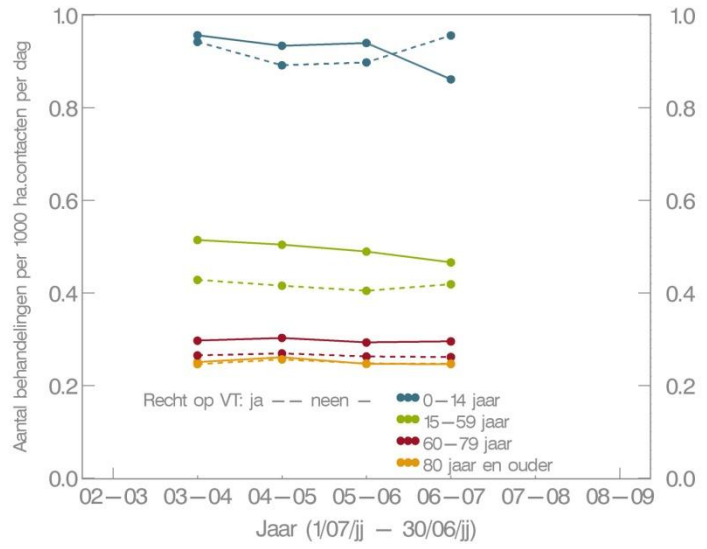
vrouwen



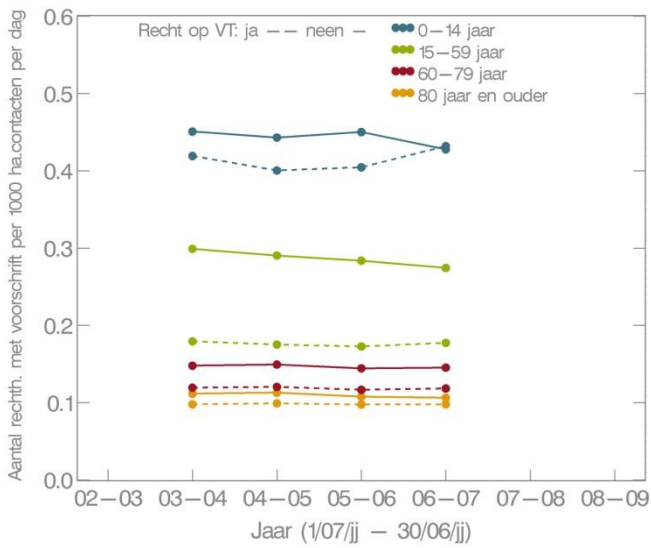
(B) Terugbetaalde behandelingen: mannen



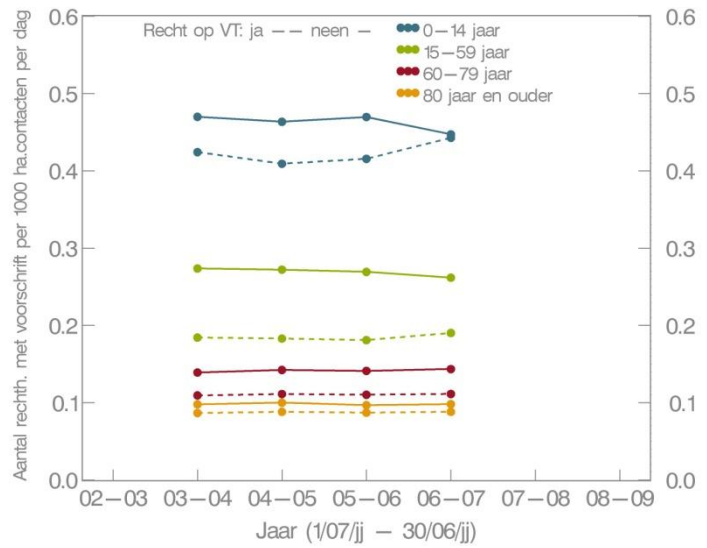
vrouwen



(C) Terugbetaalde rechthebbenden: mannen



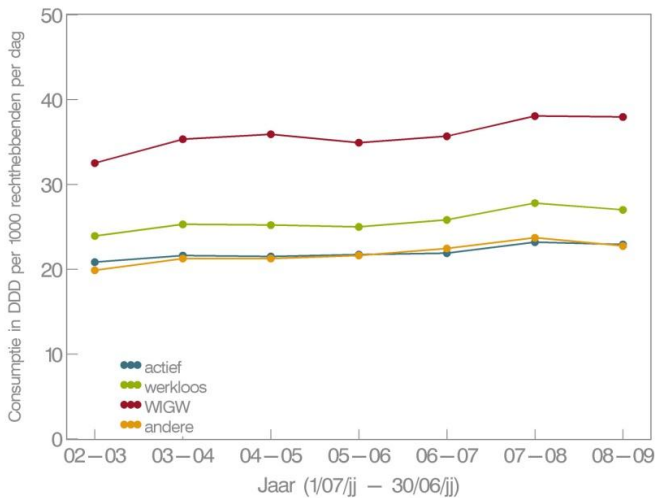
vrouwen



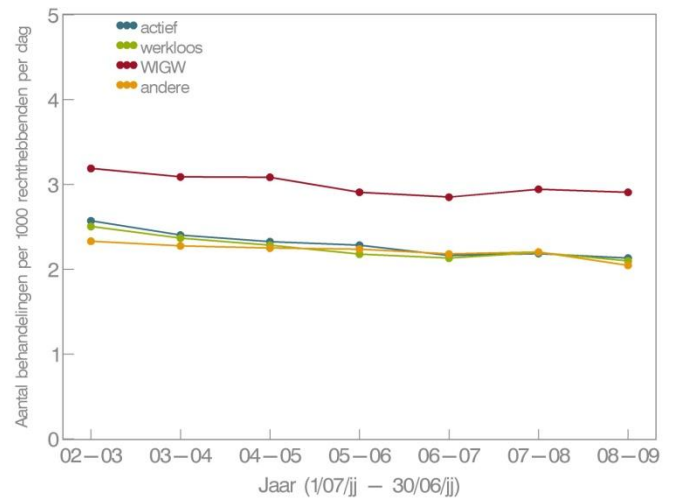
Uit onderstaande figuur blijkt dat ‘weduwen, invaliden, gepensioneerden en wezen’ (WIGW) relatief meer antibiotica krijgen voorgeschreven (Figuur 25). Omdat deze groep uiteraard veel ouderen bevat, is het bij de interpretatie belangrijk het effect van leeftijd in rekening te brengen. Een afzonderlijke figuur voor de actieve leeftijdsgroep bevestigt de trend dat ‘weduwen, invaliden, gepensioneerden en wezen’ (WIGW) meer antibiotica kregen voorgeschreven. Daarnaast blijkt de antibioticagebruik van werklozen hoger te liggen in vergelijking met de actieven.

Figuur 25 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A) / behandelingen (B)/ rechthebbenden (C) per 1000 rechthebbenden per dag voor verschillende categorieën van rechthebbenden uit het algemeen regime. Figuur E toont de consumptie in terugbetaalde behandelingen voor de leeftijdscategorie 15-59 jaar.

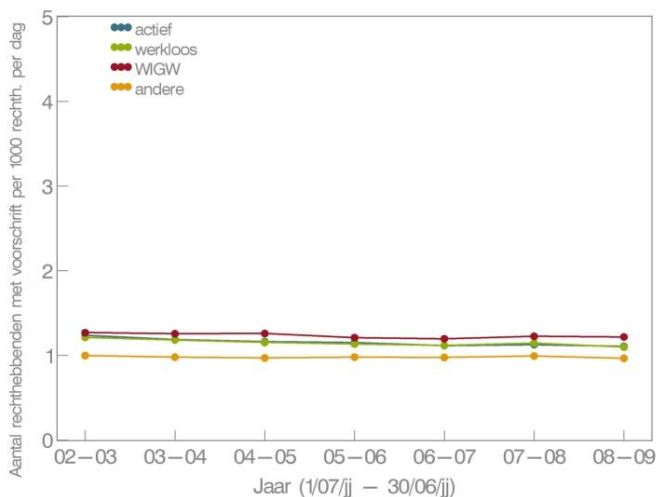
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses



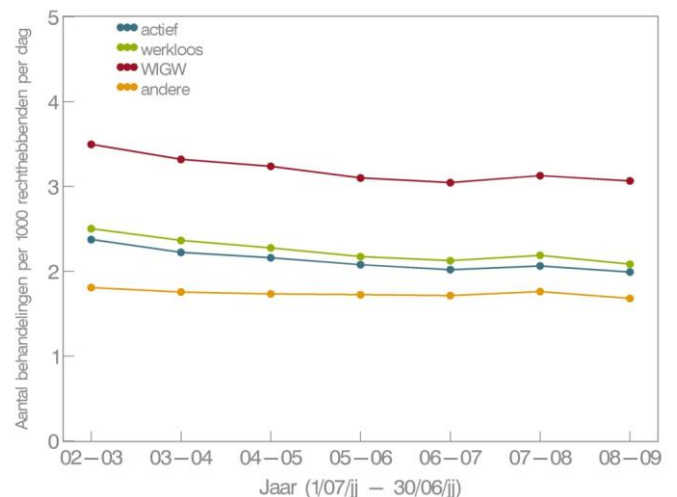
(B) Terugbetaalde behandelingen



(C) Terugbetaalde rechthebbenden



(E) Terugbetaalde behandelingen, 15-59 jarigen



5.3.1.2 Woonplaats van de patiënt

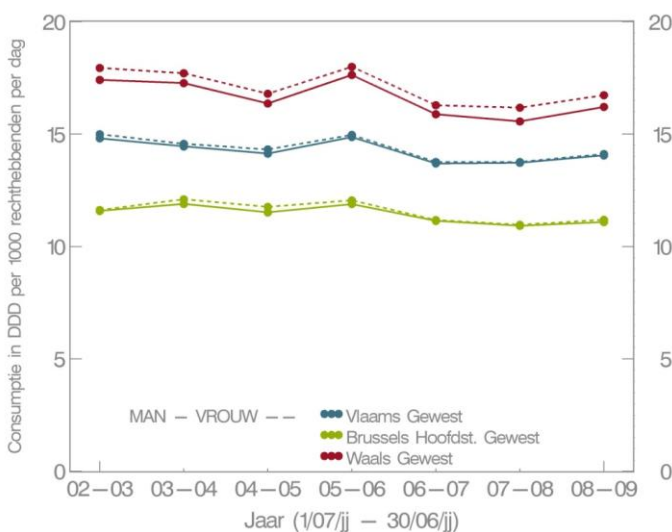
De woonplaats van de patiënt blijkt een effect te hebben op de antibioticacumulatie (in DDD/behandelingen) en dit voor alle leeftijdscategorieën bij mannen en vrouwen (Figuur 26). Een standaardisatie (correctie voor verschil in leeftijd- en geslachtsverdeling en % rechthebbenden met verhoogde tegemoetkoming van de populatie in de verschillende gewesten) van de consumptiegegevens zal de verschillen in consumptie dus niet opheffen. Ook de figuren met de gemiddelde leeftijd en met het percentage rechthebbenden verhoogde tegemoetkoming per arrondissement ondersteunen dit (Bijlage 4). Andere patiëntkenmerken en eerder voorschrijver gerelateerde kenmerken, spelen waarschijnlijk mee. De consumptie is het laagst in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest, gevolgd door het Vlaams en het Waals Gewest.

Binnen elk gewest zijn er ook nog verschillen in antibioticacumulatie op niveau van de arrondissementen (Figuur 27). De verschillen zijn ook duidelijk wanneer we consumptie uitdrukken in verpakkingen, behandelingen of rechthebbenden (Figuur 27). Telkens werd de situatie voor 2002-2003 vergeleken met deze voor 2008-2009. In alle arrondissementen stelden we een daling vast van de antibioticacumulatie (een stijging in DDD). De relatieve verschillen in antibioticacumulatie tussen de arrondissementen blijven wel grotendeels behouden (arrondissementen met een lage consumptie in 2002-2003 blijven dit ook in 2008-2009). Toch daalde de antibioticacumulatie niet in alle arrondissementen met dezelfde grootteorde (Figuur 28). Verschillen in patiëntkenmerken kunnen aan de grondslag liggen van een groter aantal huisartscontacten met een grotere kans op een antibioticumvoorschrift tot gevolg (cf. supra). Om dit te ondervangen werden de figuren ook weergegeven per 1000 huisartscontacten. Verschillen in aantal huisartscontacten tussen de arrondissementen werden geïllustreerd (Bijlage 4). Het is belangrijk op te merken dat wij enkel beschikten over ambulante antibioticavoorschriften. Voorschriften van rusthuisbewoners zijn dus niet altijd opgenomen in de analyse. De impact van dit effect werd nog nooit in detail onderzocht. We weten dat bijvoorbeeld in Antwerpen verschillende woonzorgcentra bevoorrad worden via een ziekenhuisapotheek. Die informatie ontbreekt dus in de consumptiecijfers.

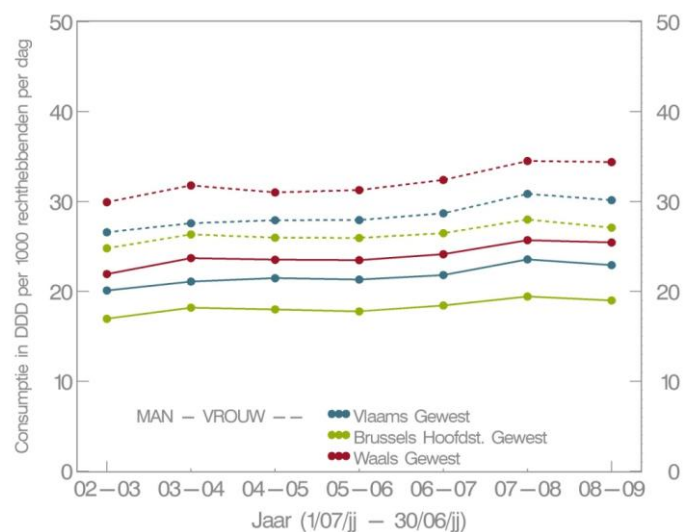
Figuur 26 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A) en behandelingen (B) per 1000 rechthebbenden per dag i.f.v. de leeftijdscategorie en de woonplaats (gewest) van de patiënt.

(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses

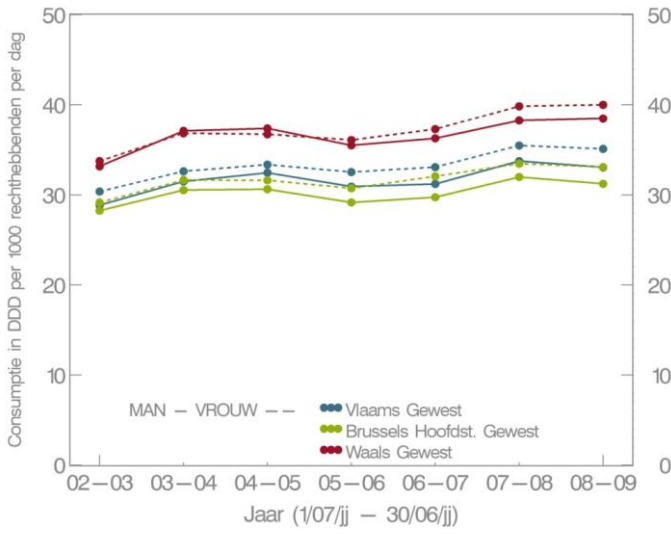
0-14 jaar



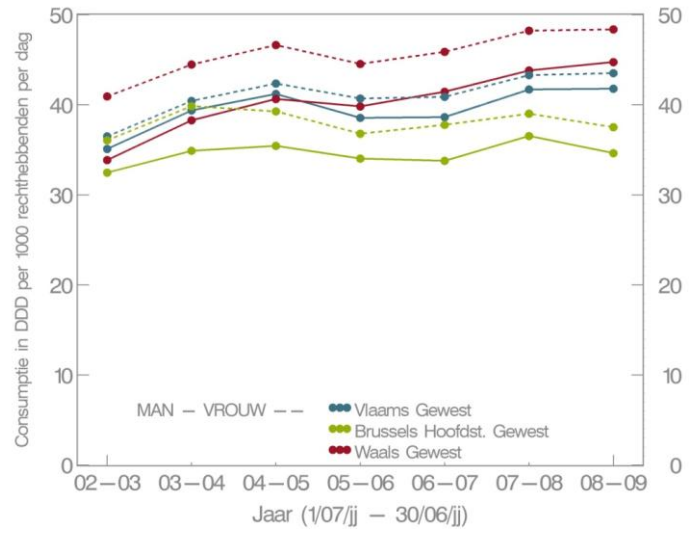
15-59 jaar



60-79 jaar

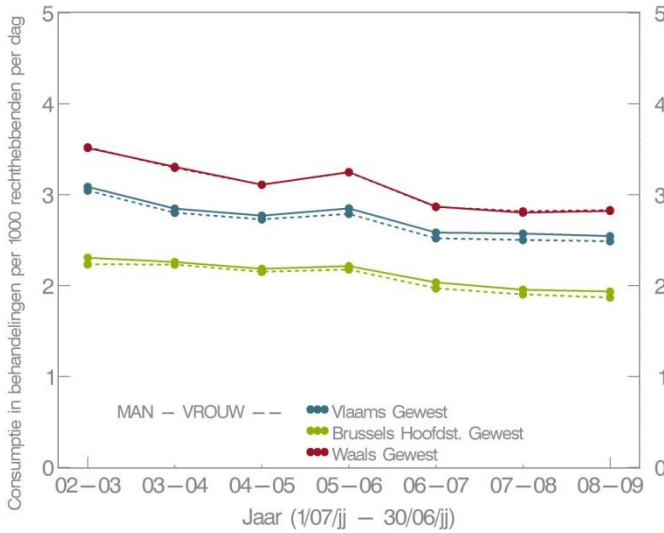


80 jaar en ouder

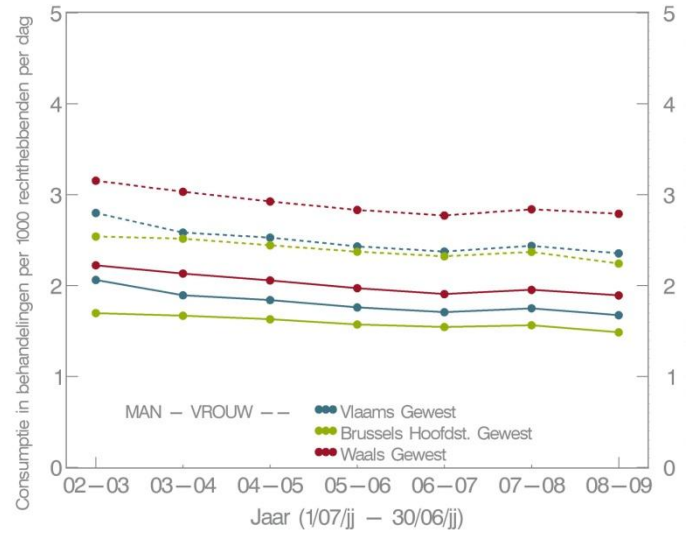


(B) Terugbetaalde behandelingen

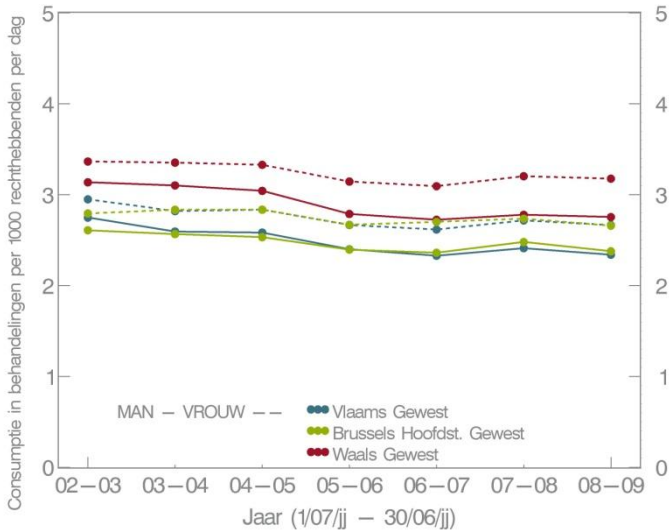
0-14 jaar



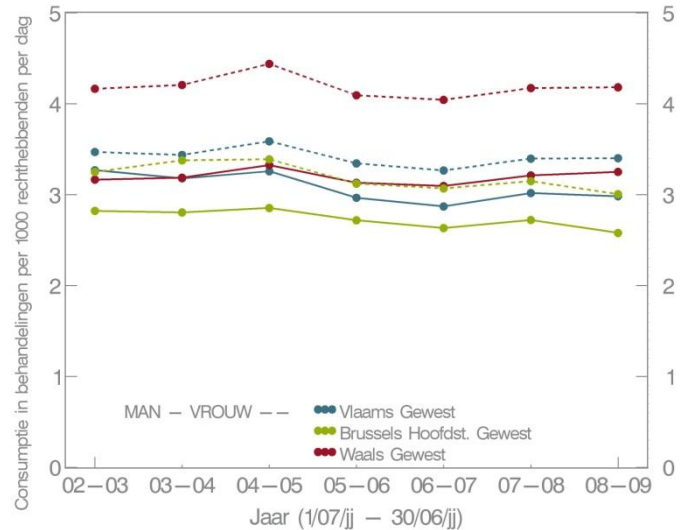
15-59 jaar



60-79 jaar

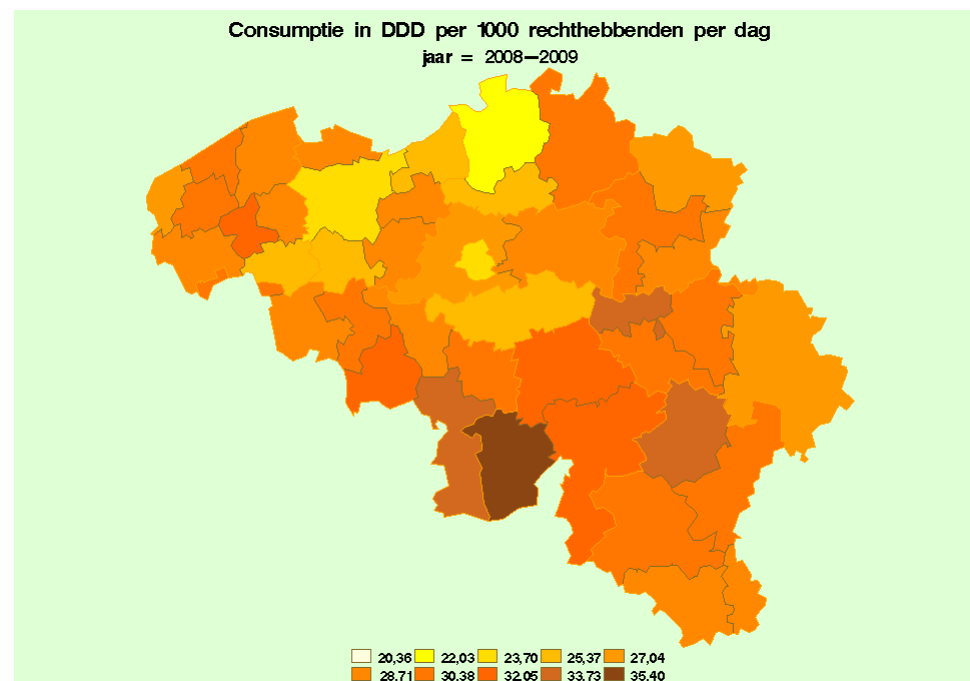
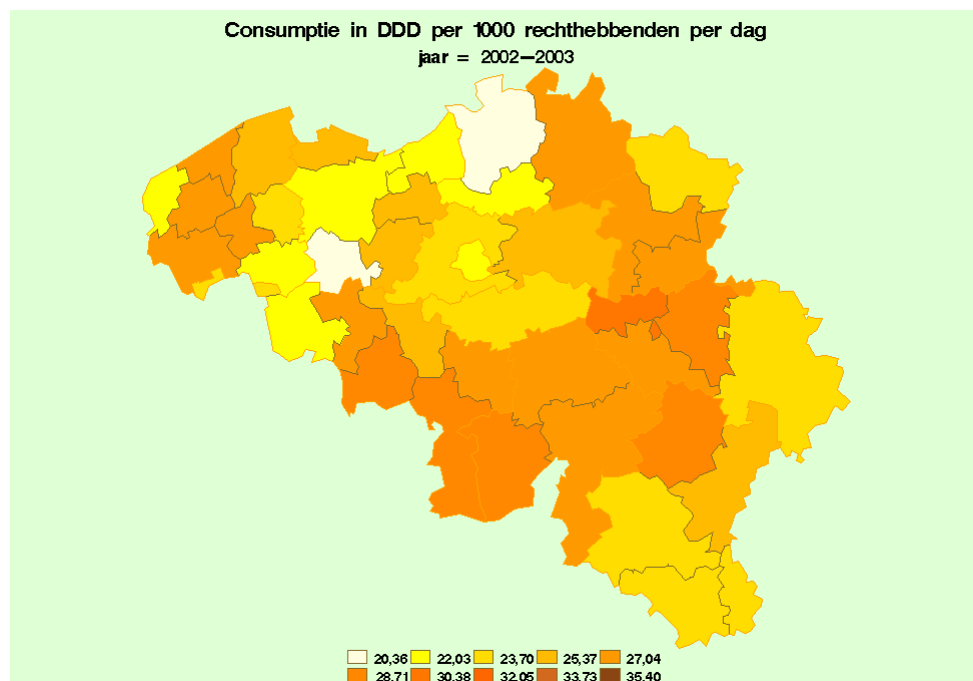


80 jaar en ouder

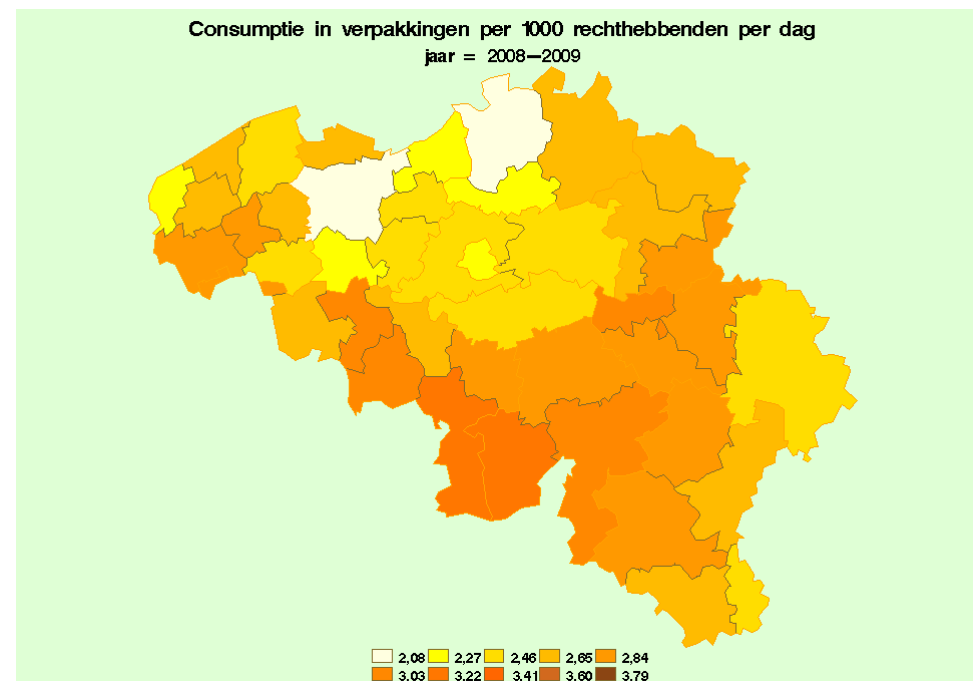
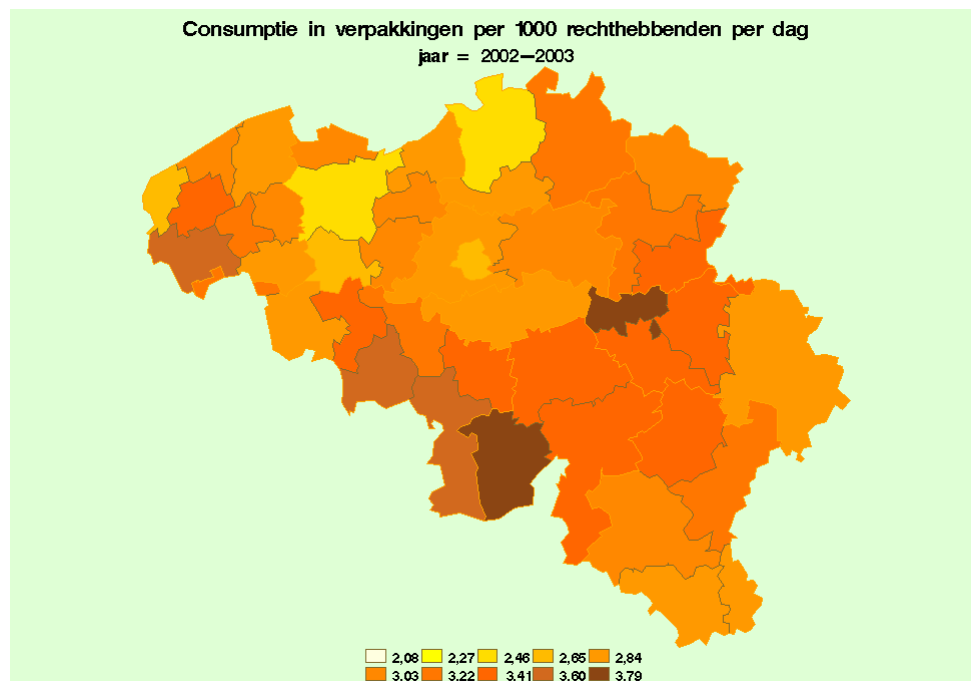


Figuur 27 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België in juli 2002-juni 2003 (links) versus juli 2008-juni 2009 (rechts) uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A), terugbetaalde verpakkingen (B), terugbetaalde behandelingen (C), terugbetaalde rechthebbenden (D) per 1000 rechthebbenden per dag i.f.v. de woonplaats (arrondissement) van de patiënt zonder correcties voor leeftijd, geslacht en terugbetalingsregime van de rechthebbenden in een arrondissement.

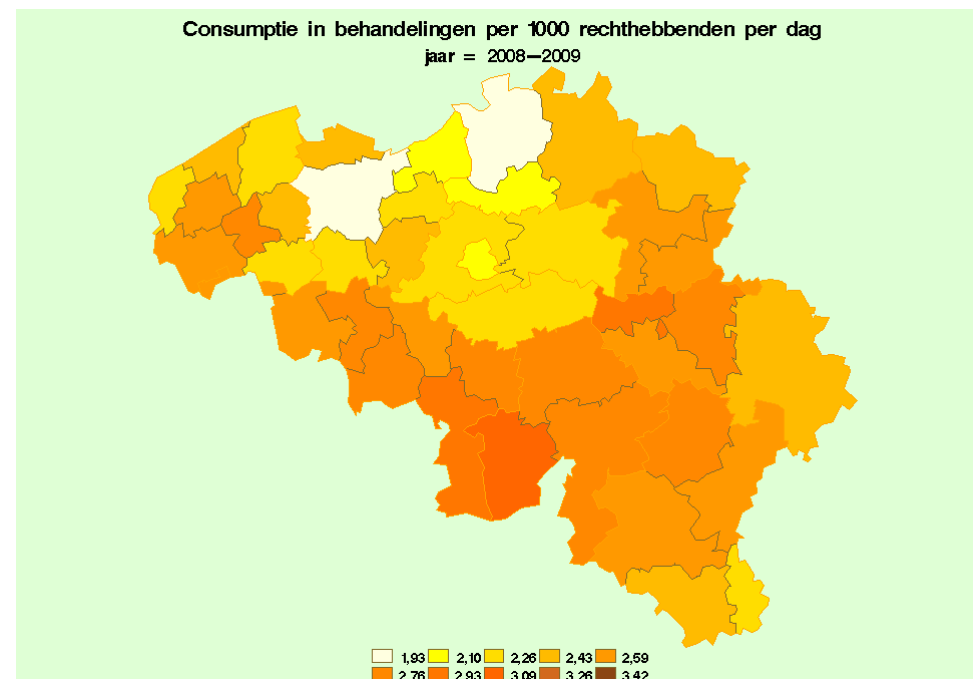
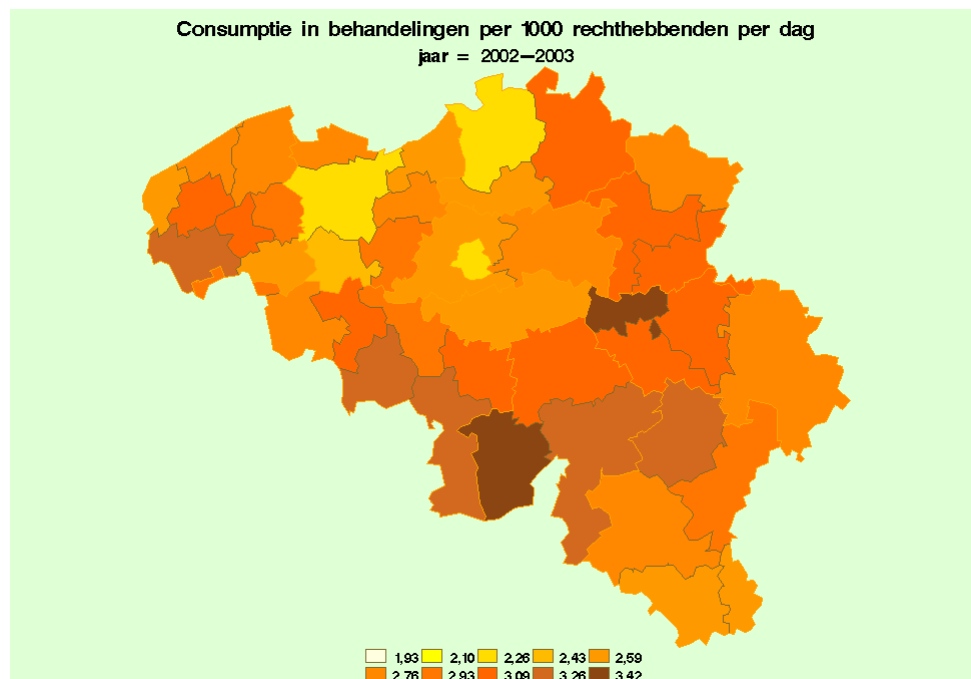
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses



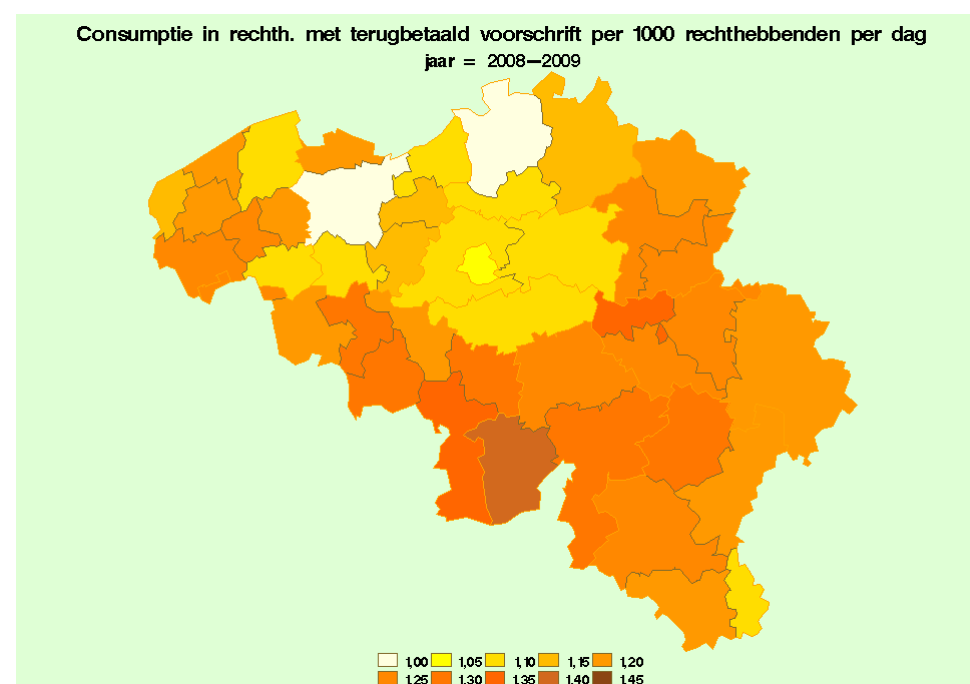
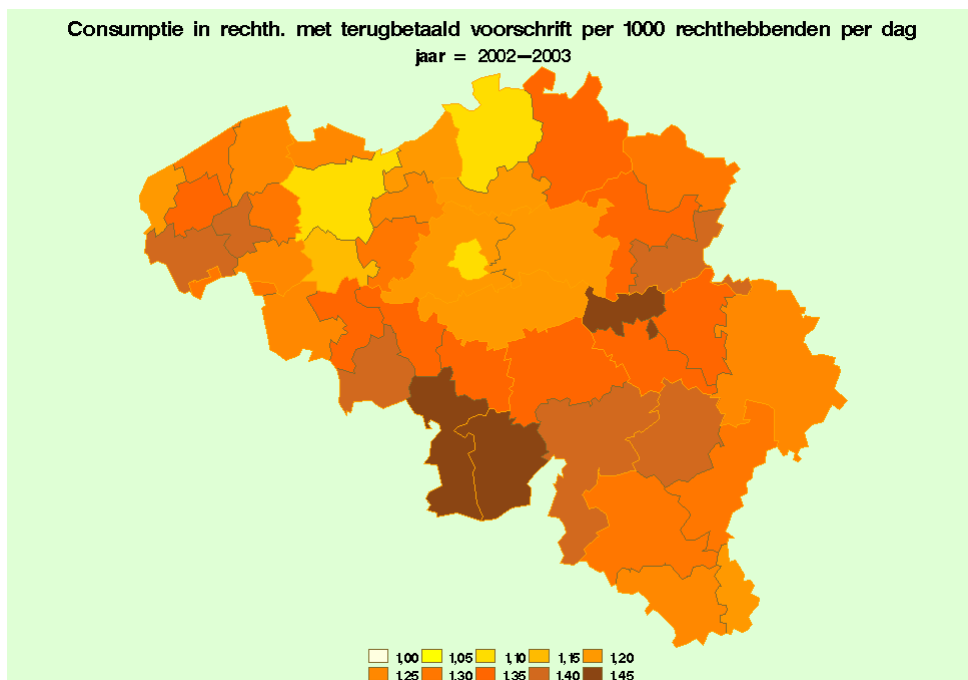
(B) Terugbetaalde verpakkingen



(C) Terugbetaalde behandelingen

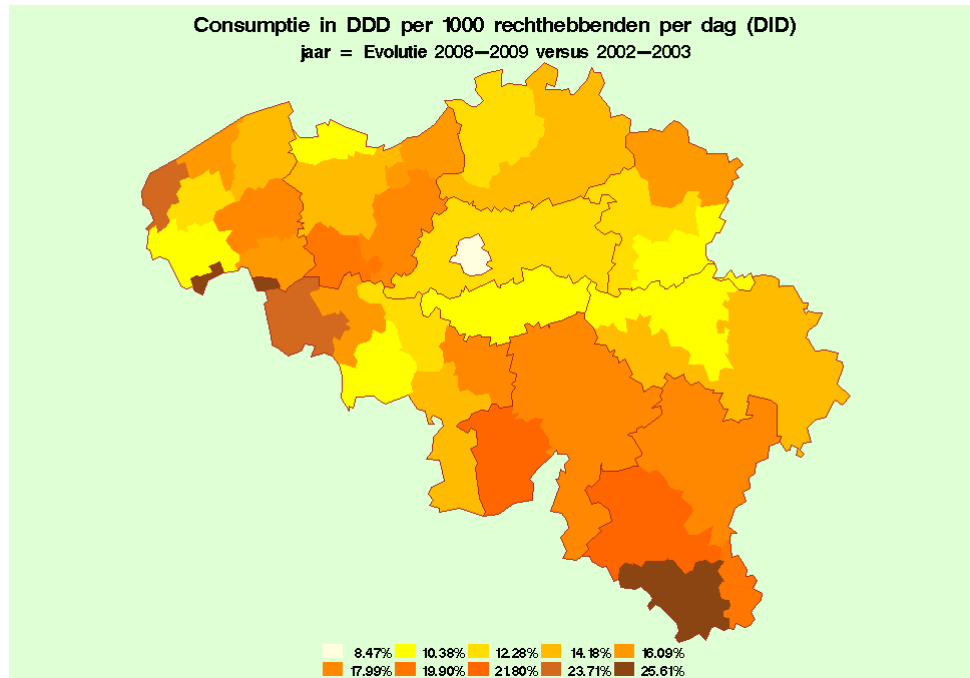


(D) Terugbetaalde rechthebbenden

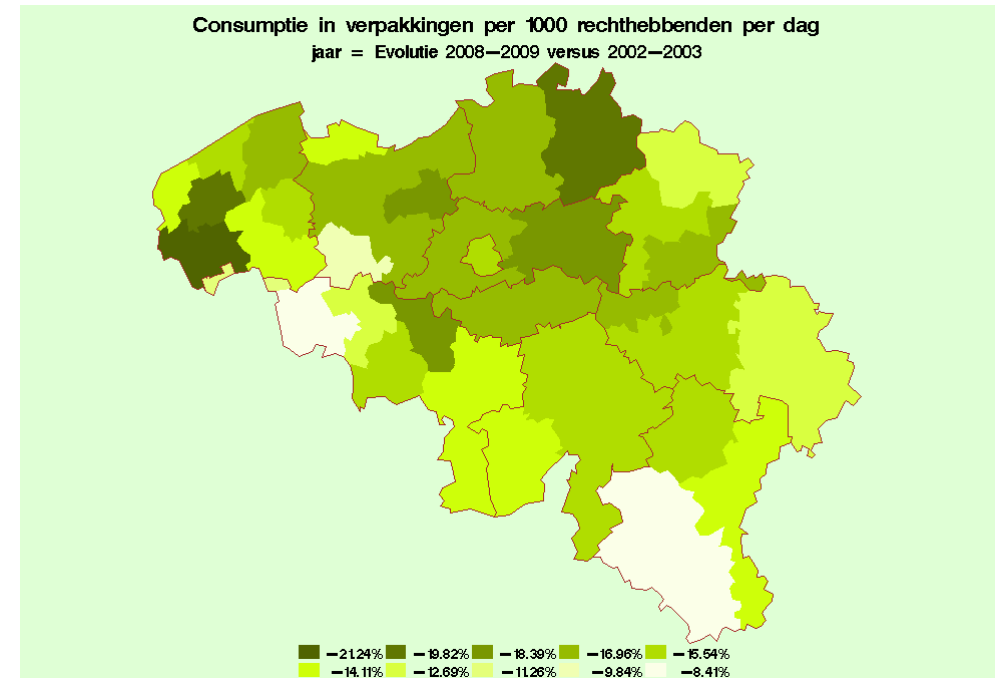


Figuur 28 Evolutie $((2008_2009 - 2002_2003)/2002_2003 \cdot 100\%)$ van consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A), terugbetaalde verpakkingen (B), terugbetaalde behandelingen (C), terugbetaalde rechthebbers (D) per 1000 rechthebbers per dag i.f.v. de woonplaats (arrondissement) van de patiënt zonder correcties voor leeftijd, geslacht en terugbetalingsregime van de rechthebbers in een arrondissement.

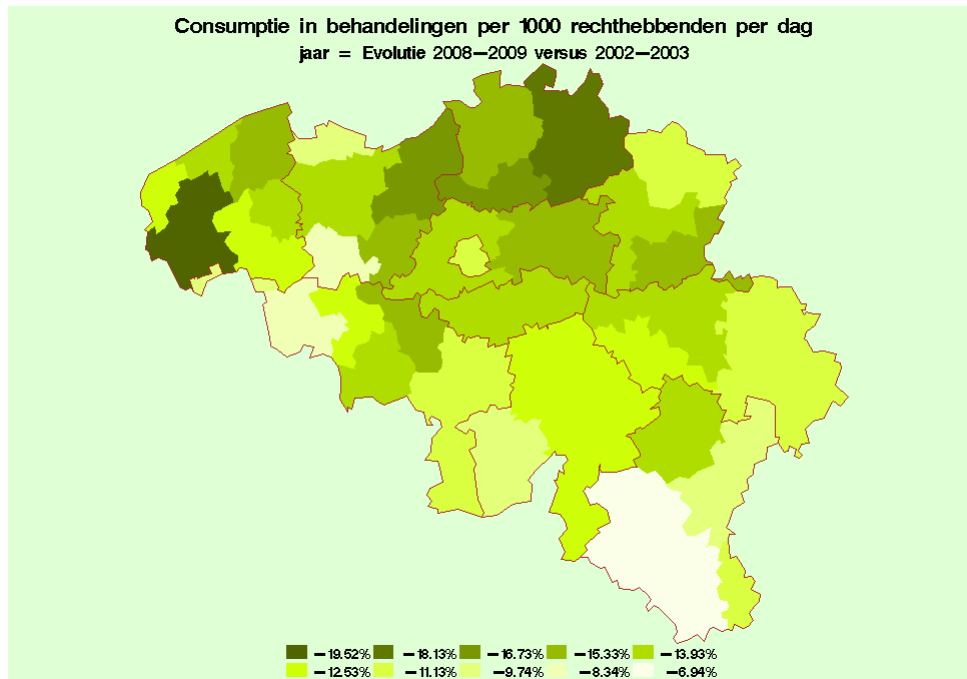
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses



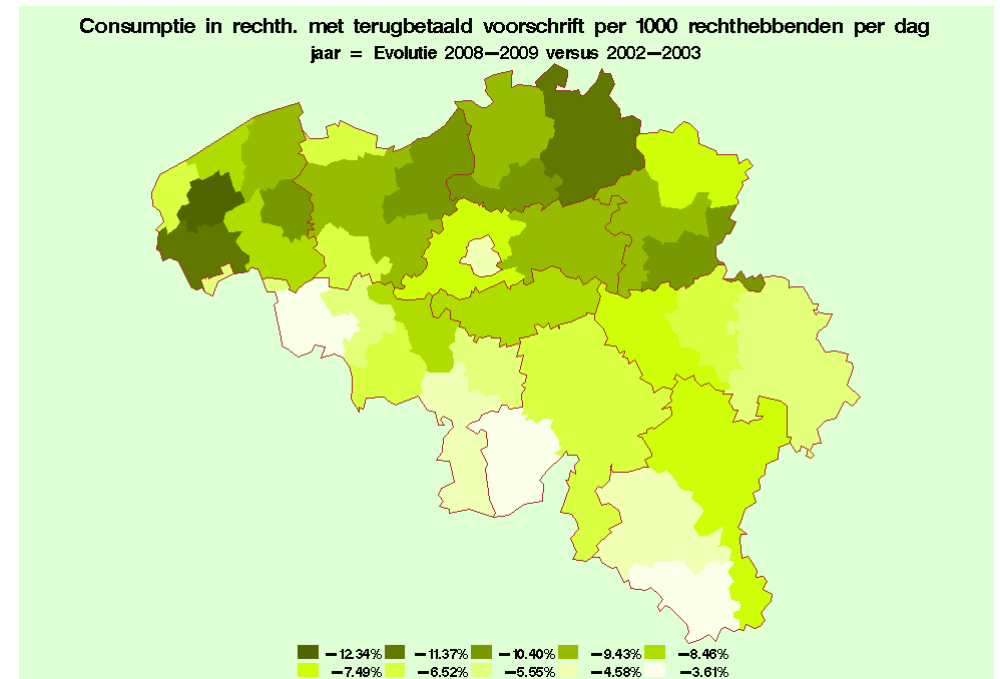
(B) Terugbetaalde verpakkingen



(C) Terugbetaalde behandelingen



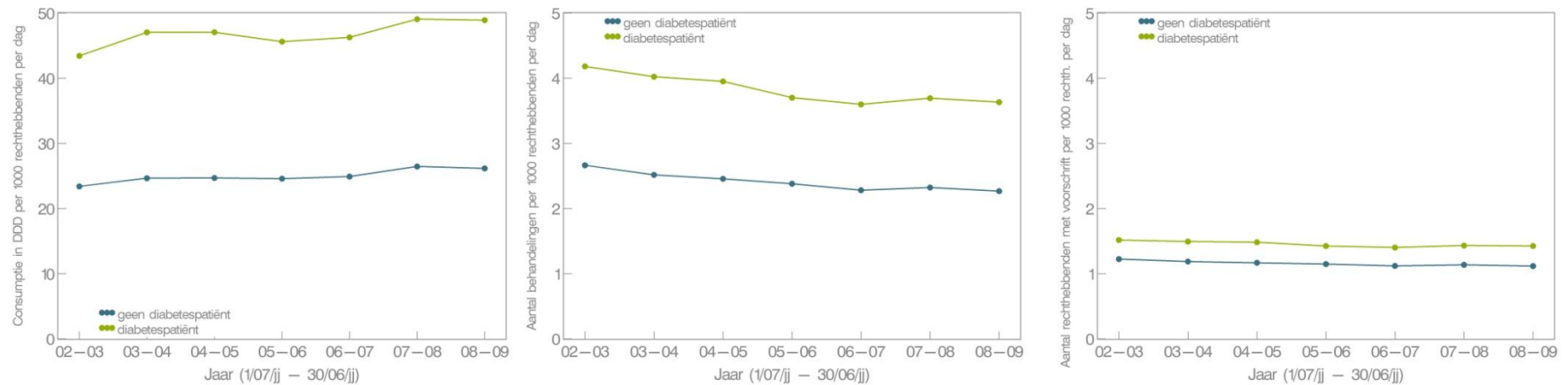
(D) Terugbetaalde rechthebbenden



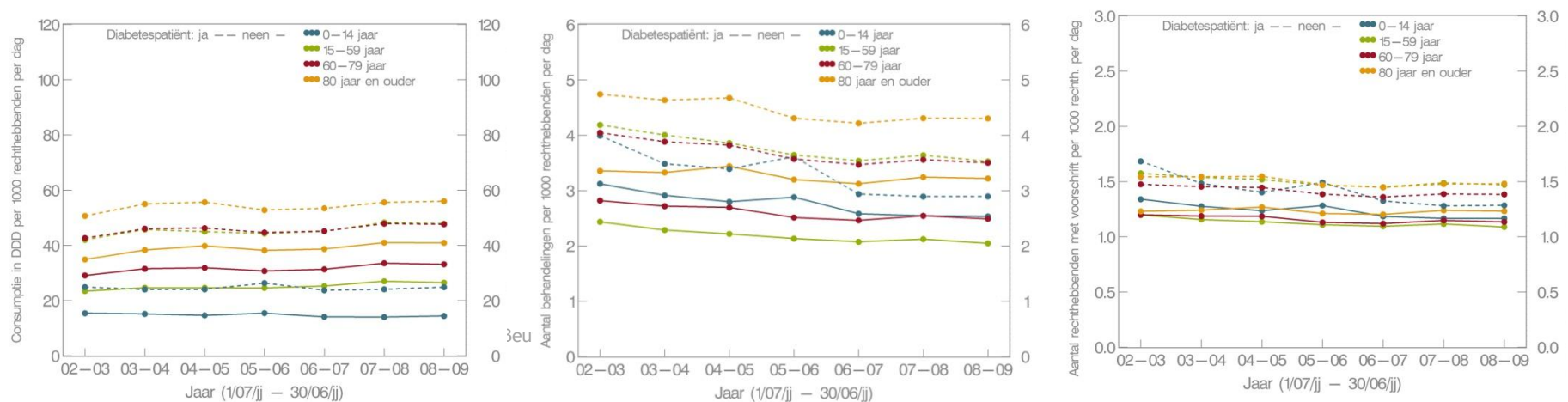
5.3.1.3 Gezondheidstoestand van de patiënt

De consumptie van antibiotica wordt beïnvloed door de gezondheidstoestand van de patiënt. Patiënten met diabetes worden vaker behandeld met antibiotica dan andere patiënten (Figuur 29 en 30). Bij patiënten ouder dan 64 jaar is de antibioticacumulatie groter bij patiënten die een griepvaccin kregen (Figuur 31). De verklaring is waarschijnlijk dat vooral de kwetsbare patiënten oververtegenwoordigd zijn in de groep van gevaccineerden.

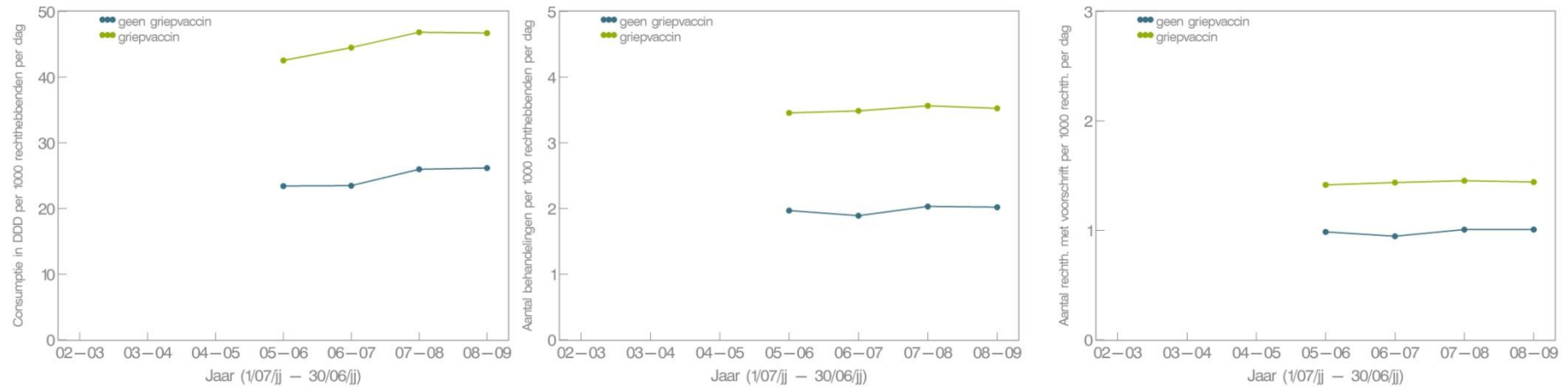
Figuur 29 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / behandelingen / rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag voor diabetespatiënten en anderen.



Figuur 30 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / behandelingen / rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag voor diabetespatiënten en anderen i.f.v. leeftijdscategorie van de patiënt.



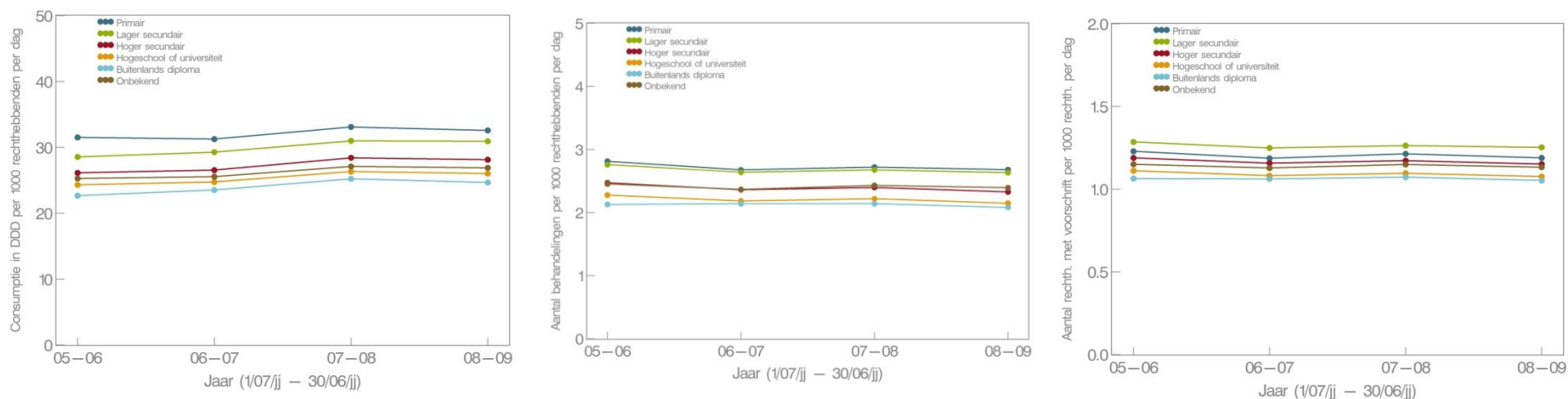
Figuur 31 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / behandelingen / rechthebbenden per 1000 rechthebbenden van 65 jaar of ouder per dag i.f.v. vaccinatiestatus van de rechthebbende (1 = terugbetaald griepvaccin ten laatste 14 dagen vóór AB-voorschrift en ten vroegste op 1 juli van het vorige kalenderjaar).



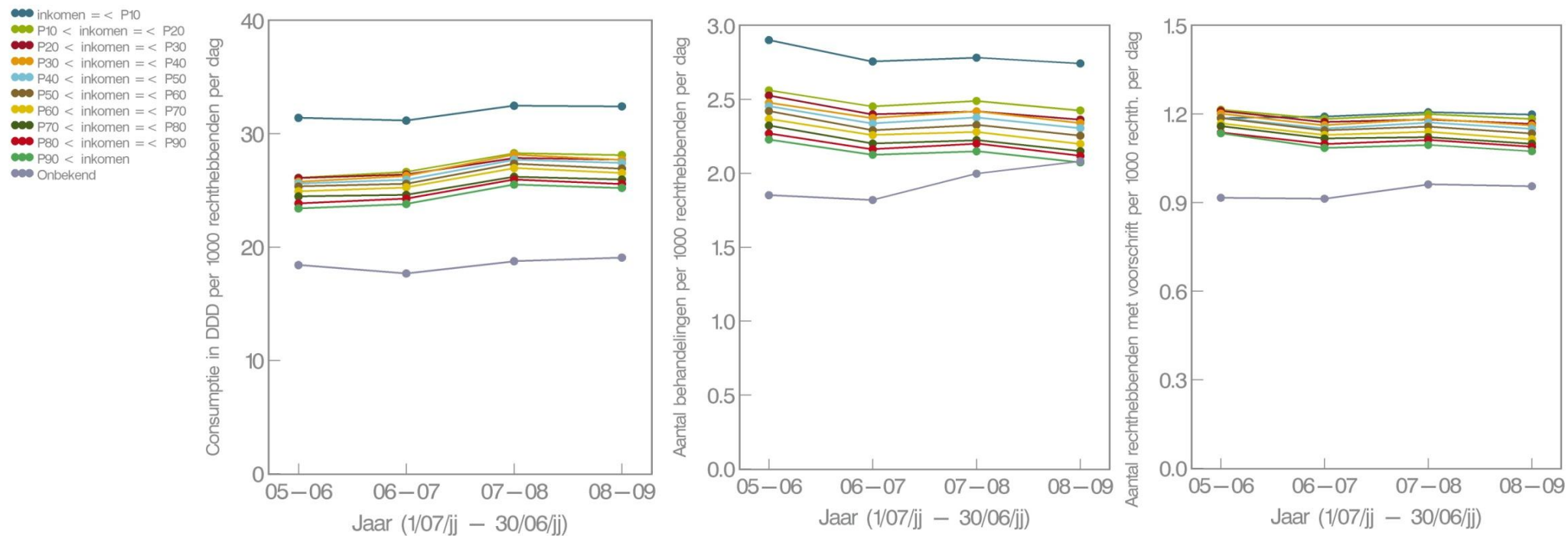
5.3.1.4 Opleidingsniveau en categorie inkomen van de patiënt

Onderstaande figuur (Figuur 32) toont een trend van dalende antibioticaconsumptie met stijgend opleidingsniveau. Deze resultaten geven slechts een indicatie dat opleidingsniveau mogelijk een invloed heeft op antibioticaconsumptie. Het opleidingsniveau van de patiënten in deze studie is slechts bij benadering bekend (via statistische sector van de woonplaats, gegevens van de gezondheidsenquête 2001). Het aantal patiënten met benaderd opleidingsniveau “primair” is slechts 20475. Voor 43% van de populatie daarentegen is het opleidingsniveau zelfs niet bij benadering bekend. Inkomen beïnvloedt mogelijk ook de antibioticaconsumptie zoals bevestigd wordt door de trends in Figuur 33.

Figuur 32 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / behandelingen / rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag i.f.v. het meest voorkomende hoogste opleidingsniveau in de statistische sector van de rechthebbende (enquête 2001).



Figuur 33 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / behandelingen / rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag i.f.v. het inkomen van de rechthebbende of diens statistische sector.

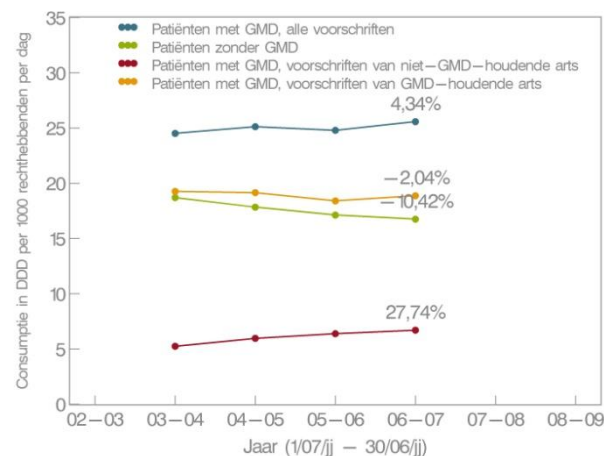


5.3.1.5 Globaal medisch dossier van de patiënt

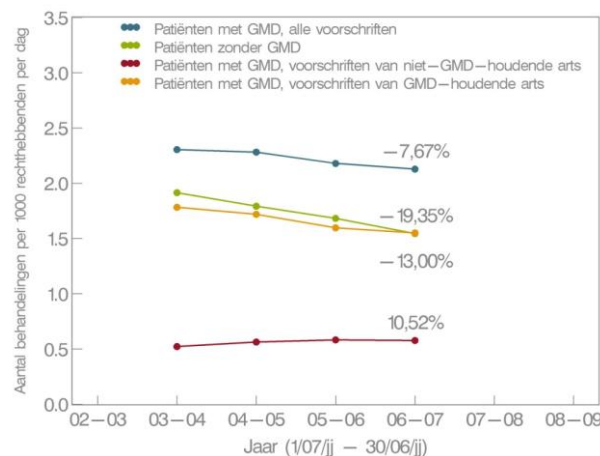
Bekijken we de antibioticagebruik in functie van de GMD-status van de patiënt en de huisarts, dan stellen we vast dat de algemeen dalende trend van consumptie (in behandelingen en rechthebbenden) niet geldt voor behandelingen van de niet-GMD houdende artsen voorgeschreven aan patiënten met een GMD (Figuur 34). De resultaten suggereren dat GMD houdende artsen de richtlijnen beter volgen bij hun GMD-patiënten, dan bij patiënten met een GMD waarvan ze het GMD niet zelf beheren. In dit verband kunnen we ons afvragen of het minder bekend zijn met de patiënt hiervoor een verklaring is, of dat sommige patiënten bewust naar een andere huisarts dan hun GMD-houdende arts gaan voor een antibioticumvoorschrift. Het aandeel contacten met een niet-GMD houdende arts tijdens wachtdiensten is te beperkt om deze bevindingen te verklaren. Anderzijds hebben oudere patiënten en patiënten die vaak een huisarts raadplegen vaker een GMD. Dit verklaart waarom de consumptie van GMD-patiënten deze van niet-GMD patiënten overstijgt. Drukken we echter de consumptie uit per 1000 huisartscontacten dan keert de orde om: patiënten zonder GMD krijgen vaker een antibioticum voorgeschreven (Figuur 35).

Figuur 34 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses / terugbetaalde behandelingen / terugbetaalde rechthebbenden per 1000 rechthebbenden per dag voor patiënten zonder GMD enerzijds en patiënten met GMD anderzijds. Voor deze laatste wordt een onderscheid gemaakt tussen voorgeschreven behandelingen van de GMD-houdende arts en andere huisartsen. Het procentuele verschil in consumptie tussen 2006-2007 versus 2003-2004 werd weergegeven.

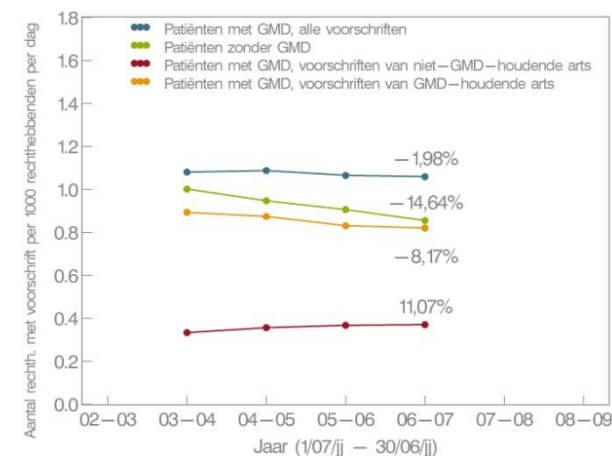
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses



(B) Terugbetaalde behandelingen

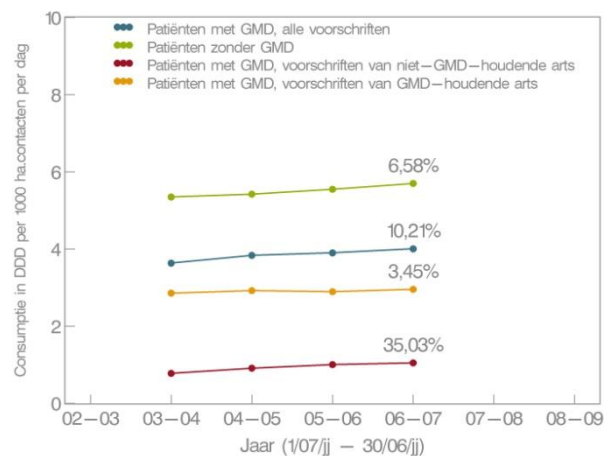


(C) Terugbetaalde rechthebbenden

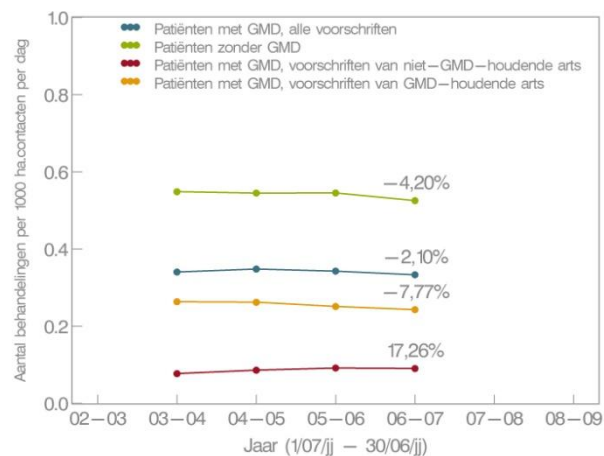


Figuur 35 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A)/ terugbetaalde behandelingen (B)/ terugbetaalde rechthebbenden (C) per 1000 huisartscontacten per dag voor patiënten zonder GMD enerzijds en patiënten met GMD anderzijds. Voor deze laatste wordt een onderscheid gemaakt tussen voorgeschreven behandelingen van de GMD-houdende arts en andere huisartsen. Het procentuele verschil in consumptie tussen 2006-2007 versus 2003-2004 werd weergegeven.

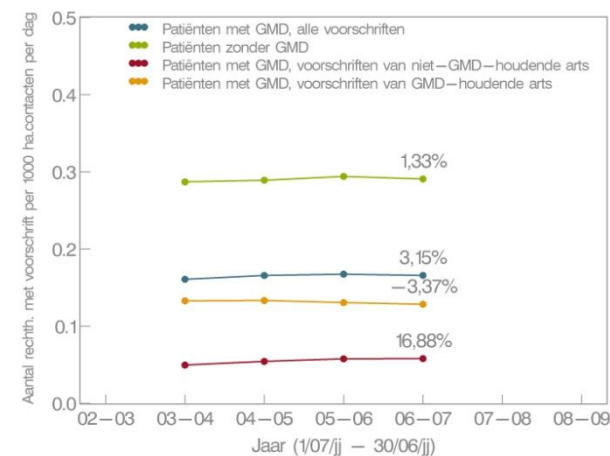
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses



(B) Terugbetaalde behandelingen



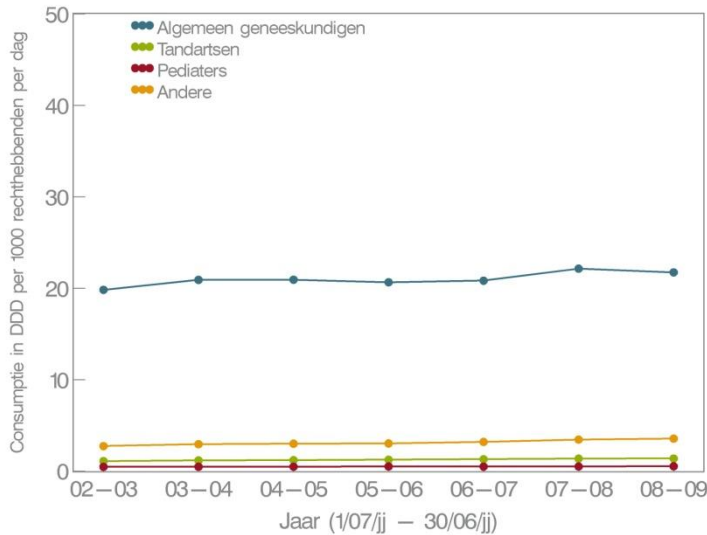
(C) Terugbetaalde rechthebbenden



5.3.1.6 Type voorschrijver

Algemeen geneeskundigen (= voornamelijk erkende huisartsen (zie bijlage 7)) zijn de belangrijkste voorschrijvers van antibiotica, maar realiseerden ook de grootste daling in het aantal voorgeschreven behandelingen (Figuur 36).

Figuur 36 Consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A)/ behandelingen (B)/ rechthebbenden (C) per 1000 rechthebbenden per dag i.f.v. specialiteit van de voorschrijver.



(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses

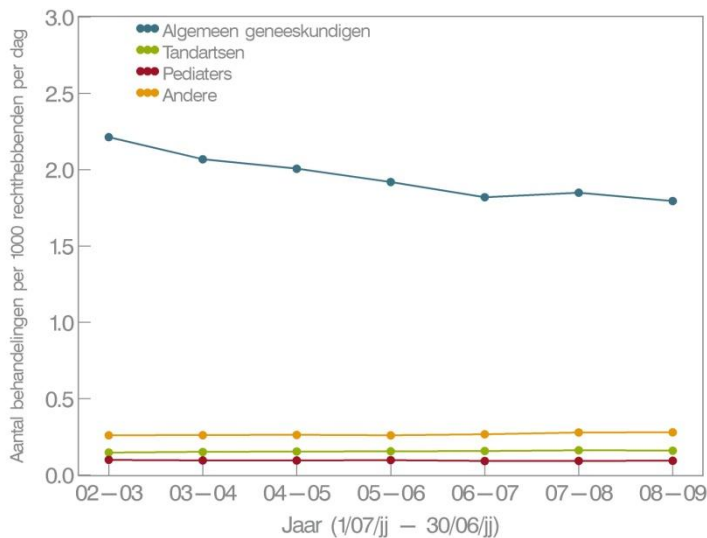
$$\frac{(\text{consumptie}_{08-09} - \text{consumptie}_{02-03})}{\text{consumptie}_{02-03}} * 100\% =$$

Algemeen geneeskundigen: +9,64%

Tandartsen: +25,34%

Pedieters: +12,43%

Andere: +29,91%



(B) Terugbetaalde behandelingen

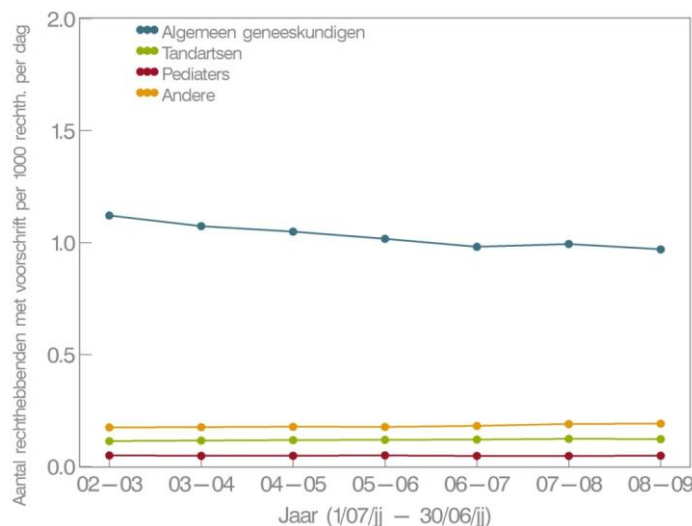
$$\frac{(\text{consumptie}_{08-09} - \text{consumptie}_{02-03})}{\text{consumptie}_{02-03}} * 100\% =$$

Algemeen geneeskundigen: -18,90%

Tandartsen: +7,94%

Pedieters: -6,13%

Andere: +7,45%



(C) Terugbetaalde rechthebbenden

$$\frac{(\text{consumptie}_{08-09} - \text{consumptie}_{02-03})}{\text{consumptie}_{02-03}} * 100\% =$$

Algemeen geneeskundigen: -13,49%

Tandartsen: +7,85%

Pedieters: -2,45%

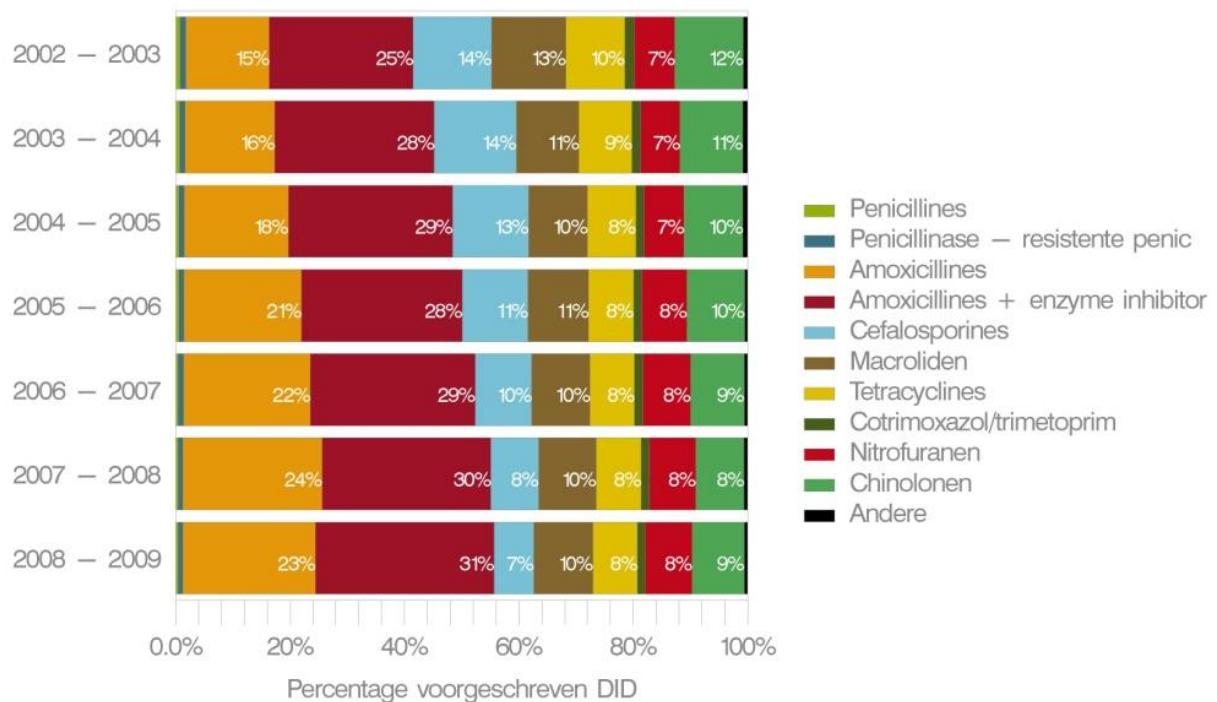
Andere: +9,66%

5.3.2 Kwalitatief: type voorgeschreven antibioticum

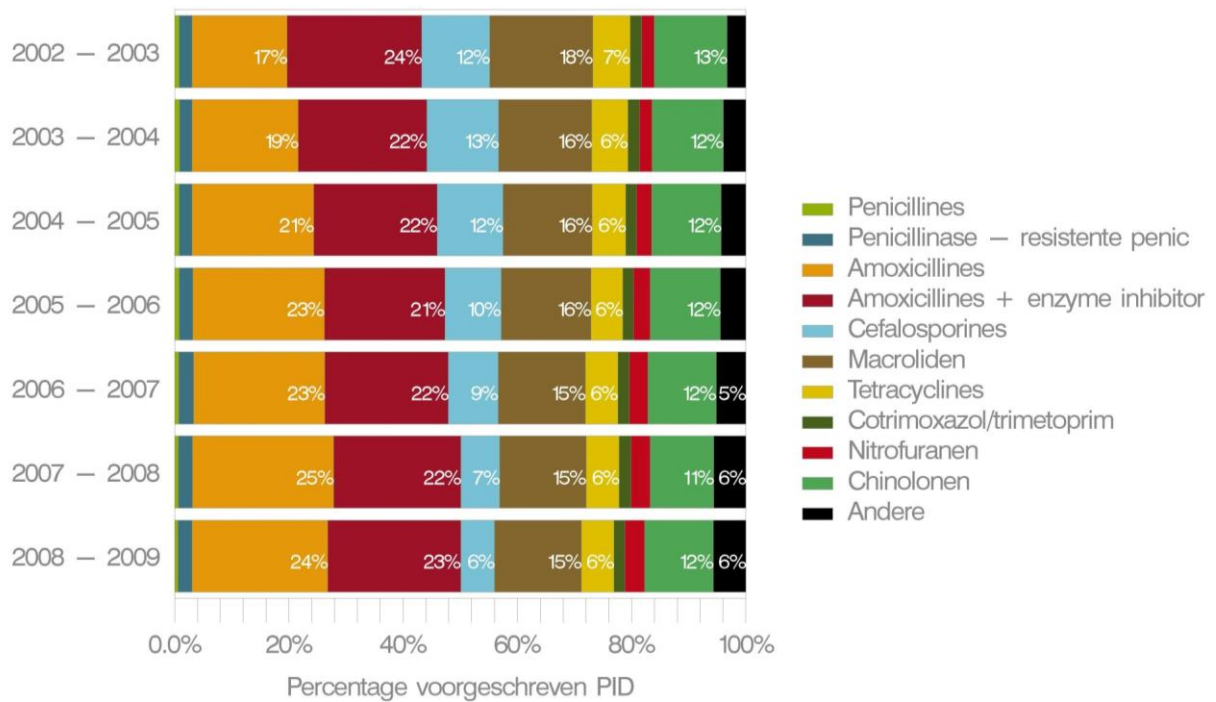
Figuur 37 illustreert het relatieve aandeel van de verschillende subgroepen van antibiotica tussen 2002 en 2009. Ongeacht de uitkomstmaat steeg de proportie amoxicilline tijdens de studieperiode. Amoxicilline is het aanbevolen antibioticum in België voor de meeste luchtweginfecties. In deze analyse modelleerden we daarom de proportie amoxicilline (ATC J01CA04) ten opzichte van een grotere groep antibiotica.

Figuur 37 Procentueel aandeel van de verschillende J01-groepen in de totale consumptie van antibiotica in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in terugbetaalde Defined Daily Doses (A), terugbetaalde verpakkingen (B), terugbetaalde behandelingen (C), terugbetaalde rechthebbenden (D) per 1000 rechthebbenden per dag.

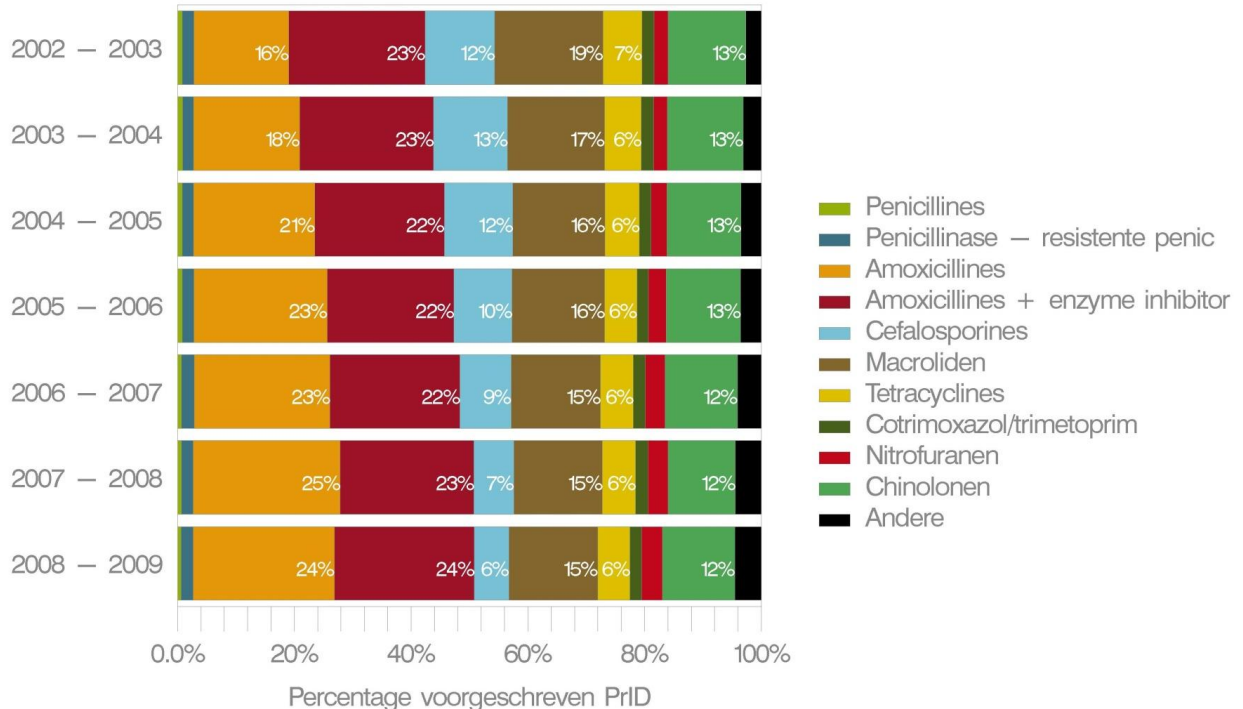
(A) Terugbetaalde Defined Daily Doses



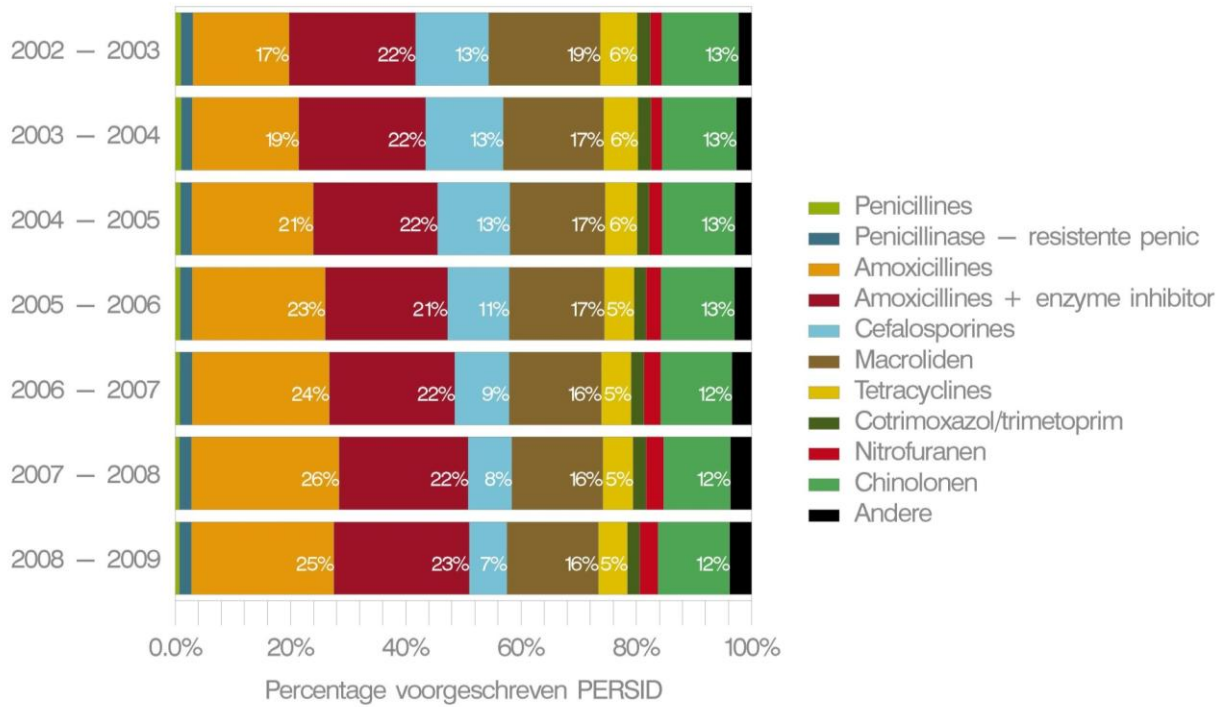
(B) Terugbetaalde verpakkingen



(C) Terugbetaalde behandelingen



(D) Terugbetaalde rechthebbenden

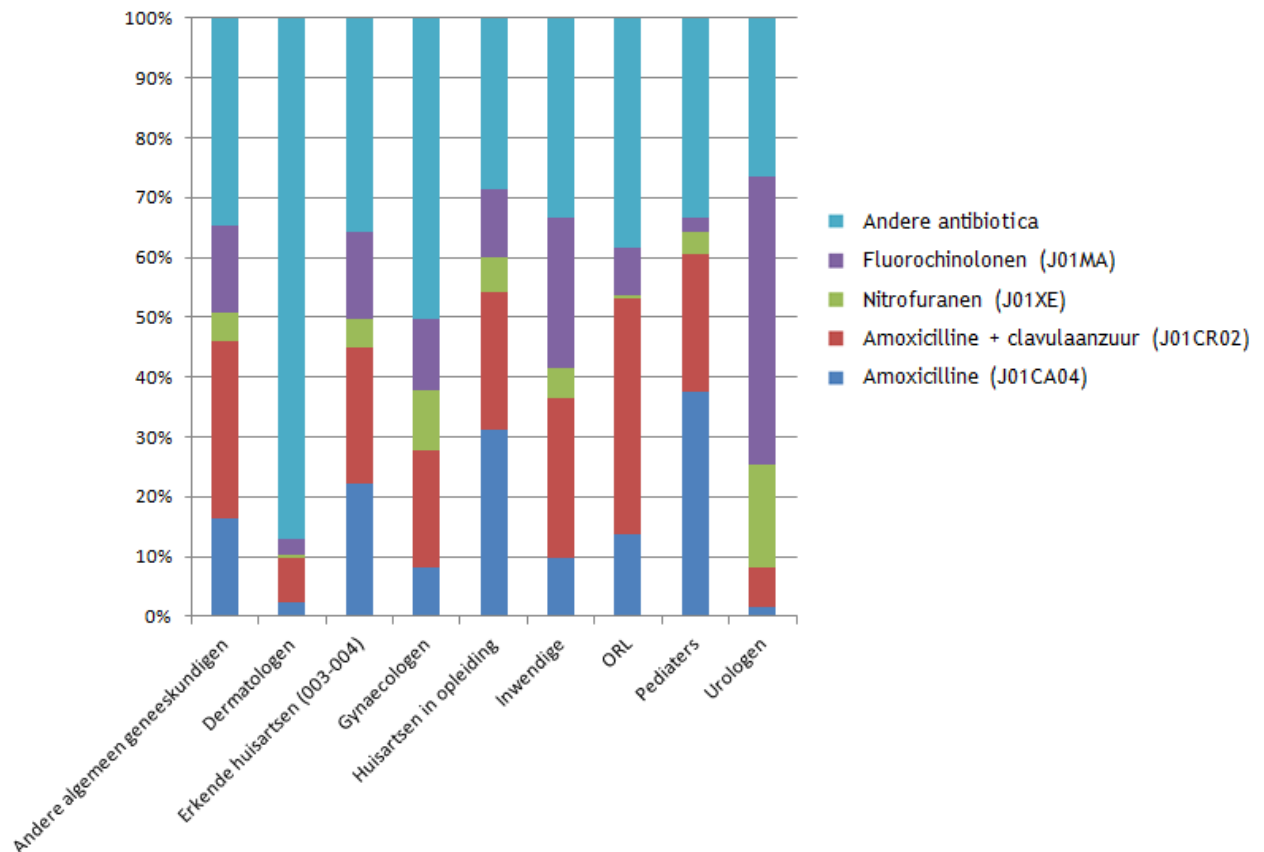


Penicillines (=J01CE), Penicillinase-resistente penicillines (= J01CF), Amoxicillines (= J01CA), Amoxicillines + enzyme inhibitor (= J01CR), cephalosporines (= J01D), macroliden (= J01F), tetracyclines (= J01A), Cotrimoxazol/trimetoprim (= J01E), nitrofuranen (= J01XE)

De verdeling van een aantal specifieke antibioticagroepen volgens de kwalificatie van de voorschrijver voor alle voorgeschreven behandelingen voor de periode juli 2008-juni 2009 wordt weergegeven in Figuur 38.

Om het effect van onderliggende pathologie, voorschrijver kwalificatie en ook leeftijd van de patiënt te beperken, zal gewerkt worden met specifieke voorschrijver - patiënten groepen.

Figuur 38 Verdeling van de keuze van een aantal specifieke antibioticagroepen binnen de ATC-klasse J01 volgens de kwalificatie van de voorschrijver voor de periode juli 2008- juni 2009



5.3.2.1 Univariate analyse

In deze sectie bestuderen we de verschillende voorschrijver- en patiëntkenmerken die mogelijk een invloed hebben op de keuze van het te gebruiken antibioticum. Tevens wordt het aandeel van de verschillende categorieën voorschrijvers en patiënten vergeleken met hun aandeel in het aantal voorgeschreven behandelingen. Voor volwassenen, patiënten tussen 30 en 60 jaar, focussen we op amoxicilline (ATC J01CA04), amoxicilline met clavulaanzuur (ATC J01CR02) en moxifloxacin (ATC J01MA14). Voor kinderen van 1 tot 5 jaar beperken we ons tot de eerste twee groepen. Voor de kinderen wordt de analyse herhaald voor elke leeftijdsgroep afzonderlijk, omdat er grote verschillen zijn in de proporties van deze antibioticagroepen volgens de leeftijd van de patiënt (zie bijlage 5, 6).

Elke tabel uit bijlage 7 geeft voor iedere voorschrijver- of patiëntencategorie: het aantal voorgeschreven behandelingen antibiotica (J01); het aantal voorgeschreven behandelingen van de specifieke antibioticagroep (bv. J01CA04/J01CR02/J01MA14); de proportie van een specifieke antibioticagroep t.o.v. alle systemische antibiotica (bv. J01CA04/J01CR02/J01MA14 t.o.v. J01); het aantal unieke voorschrijvers of patiënten binnen de categorie; de proportie voorschrijvers/patiënten van de categorie op het totaal en hun aandeel in het aantal voorgeschreven behandelingen.

Opmerkelijk is de verdeling van het aantal voorgeschreven behandelingen volgens de kwalificatie van de voorschrijver. Huisartsen in opleiding maken ongeveer 10% uit van de voorschrijvers, maar staan slechts in voor 1% van het aantal behandelingen voorgeschreven aan volwassenen tussen 30 en 60 jaar. Dit wijst mogelijk op een gematigder voorschrijfgedrag bij huisartsen in opleiding. Een alternatieve verklaring is dat huisartsen in opleiding ook minder patiënten zien. Bij gebrek aan een specifieke noemer per arts kunnen we hier geen precieze uitspraken over doen.

Wat de kinderen betreft, is er voor de jongste groep een groot aandeel in antibioticabehandelingen voor de ambulante praktijk voor rekening van de pediaters. Hoewel pediaters maar ongeveer 9% van de voorschrijvers uitmaken in de groep huisartsen-pediaters, staan ze in voor ongeveer 35% van de voorgeschreven behandelingen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur. Het aandeel van de pediaters in deze voorgeschreven behandelingen neemt af met de leeftijd van het kind, tot ongeveer 17% bij kinderen van 5 jaar. Pediaters behandelen dus relatief veel jonge kinderen in de ambulante praktijk met antibiotica.

Het aandeel van de pediaters is ook afhankelijk van de regio. Het Brussels hoofdstedelijk gewest verschilt sterk van zowel het Vlaams Gewest als het Waals Gewest. In Brussel staan pediaters in voor 60% van de behandelingen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur voorgeschreven aan kinderen van 1 jaar. In Vlaanderen en Wallonië is deze verhouding omgekeerd. Het overwicht van Brusselse pediaters in de voorgeschreven behandelingen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur is minder sterk voor oudere kinderen.

5.3.2.2 *Multivariate analyse*

De volgende tabellen geven de finale fit weer van een GEE model op de complete dataset. We tonen de odds ratio en het 95% betrouwbaarheidsinterval van deze odds ratio (LCL OR; UCL OR); alsook een indicatie van significantie op het 5% niveau. Er werd niet gecorrigeerd voor meervoudig testen. Dit wil zeggen dat het significantieniveau enkel geldt voor een individuele test. De schatting van het intercept werd opgenomen in het model, maar niet weergegeven in de tabel. De categorische variabelen zijn gecodeerd via een referentiecategorie die benoemd wordt in de omschrijving van elke variabele. Bijvoorbeeld, in de variabele geslacht van de voorschrijver (v: Vrouwen t.o.v. mannen) is de odds ratio de odds van een voorgeschreven behandeling amoxicilline door een vrouwelijke voorschrijver gedeeld door de odds van een voorgeschreven behandeling amoxicilline door een mannelijke voorschrijver. Een odds ratio gelijk aan één duidt op een gelijke kans op een voorgeschreven behandeling amoxicilline door een vrouwelijke als door een mannelijke voorschrijver. Een odds ratio groter dan één duidt op een grotere kans op een behandeling amoxicilline voorgeschreven door een vrouwelijke voorschrijver. Een odds ratio tussen nul en één duidt op een kleinere kans op een behandeling amoxicilline voorgeschreven door een vrouwelijke voorschrijver (oftewel een grotere kans op een voorgeschreven behandeling amoxicilline door een mannelijke voorschrijver). Het betrouwbaarheidsinterval van deze odds ratio is een indicatie van de onzekerheid over deze oddsratio en geeft aan of het effect significant is of niet. Significant betekent dat het betrouwbaarheidsinterval de waarde één niet bevat. We interpreteren enkel de significante effecten. Voor een snelle interpretatie van de tabellen is een kolom toegevoegd die aanduidt of het effect significant is of niet (Sign. 5% level). Opmerkelijke effecten die verder verduidelijkt worden in de tekst worden in het vet aangeduid.

In het geval van interactie-effecten wordt de interpretatie van beide variabelen opgenomen in de kolommen (Level1) en (Level2). Bij een interactie-effect staat in de kolom (Odds ratio) een ratio van odds ratio's. Bij de aanwezigheid van een interactie-effect moeten de individuele effecten niet afzonderlijk geïnterpreteerd worden. Significante interactie-effecten worden verduidelijkt in de tekst.

Tabel 6 Amoxicilline versus Amoxicilline en Amoxicilline met Clavulaanzuur, behandelingen voorgeschreven aan volwassenen tussen 30 en 60 jaar door algemeen geneeskundigen

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sign. 5% level
Kwalificatie voorschrijver	Algemeen geneeskundigen (excl. 003 tem 006) t.o.v. huisartsen		0,5675	0,2994	1,0759	Neen
	Huisartsen in opleiding t.o.v. huisartsen		0,6847	0,5009	0,9359	Ja
Leeftijd patiënt	Lineair effect leeftijd patiënt/30		0,1034	0,0857	0,1247	Ja
	kwadratisch effect leeftijdpatiënt/30		1,8170	1,7066	1,9344	Ja
Geslacht patiënt	Vrouwen t.o.v. mannen		1,2582	1,2427	1,2738	Ja
Terugbetalingscategorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0142	0,9871	1,0421	Neen
Geslacht voorschrijver	Vrouwen t.o.v. mannen		1,0696	1,0179	1,1239	Ja
Gewest voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Vlaanderen		0,9302	0,8522	1,0152	Neen
	Waals Gewest t.o.v. Vlaanderen		0,8456	0,8093	0,8837	Ja
Actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,9492	0,8871	1,0155	Neen
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,6416	1,4549	1,8522	Ja
	30-34 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,2112	1,1113	1,3201	Ja
	35-39 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1336	1,0470	1,2274	Ja
	45-49 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,0399	0,9622	1,1237	Neen
	50-54 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,0196	0,9431	1,1023	Neen
	55-59 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1803	1,0889	1,2793	Ja
	60-64 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,2007	1,0913	1,3210	Ja
	65-69 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1894	1,0270	1,3775	Ja
	70 jaar en ouder t.o.v. 40-44 jaar		1,3162	1,1299	1,5332	Ja
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		0,8741	0,8466	0,9024	Ja
Sociale categorie patiënt	Andere t.o.v. actieven		0,9582	0,8791	1,0444	Neen
	WIGW t.o.v. actieven		0,7829	0,7592	0,8073	Ja

	Werkloos t.o.v. actieven		0,9147	0,8938	0,9361	Ja
Laag inkomen patiënt	Indicatie laag inkomen		1,0894	1,0082	1,1772	Ja
Interactie terugbetalingscategorie patiënt met geslacht van de voorschrijver	Patiënt: Verhoogde terugbetaling of niet	Voorschrijver: Vrouwen t.o.v. Mannen	1,0359	0,9881	1,0860	Neen
Interactie geslacht patiënt en diabetes	Vrouwen t.o.v. mannen	Diabetes t.o.v. Geen diabetes	0,9831	0,9413	1,0267	Neen
Interactie geslacht voorschrijver met kwalificatie van de voorschrijver	Voorschrijver: algemeen geneeskundigen (excl. 003 tem 006) t.o.v. huisartsen	Voorschrijver: vrouwen t.o.v.	1,0387	0,6644	1,6239	Neen
	Voorschrijver: huisartsen in opleiding t.o.v. huisartsen	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	1,2062	0,9920	1,4666	Neen
Interactie geslacht voorschrijver met sociale categorie patiënt	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: andere t.o.v. actieven	1,0346	0,9385	1,1406	Neen
	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: WIGW t.o.v. actieven	0,9817	0,9450	1,0199	Neen
	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: werklozen t.o.v. actieven	0,9954	0,9619	1,0301	Neen
Interactie geslacht patiënt met sociale categorie patiënt	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: andere t.o.v. actieven	0,9792	0,8986	1,0670	Neen
	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: WIGW t.o.v. actieven	1,0626	1,0296	1,0966	Ja
	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: werklozen t.o.v. actieven	1,0292	1,0015	1,0578	Ja
Interactie inkomen patiënt met geslacht patiënt	Patiënt: laag inkomen of niet	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	0,9324	0,8928	0,9738	Ja

Wat voorschrijverkarakteristieken betreft zijn er een paar merkwaardige verschillen in voorschrijfgedrag waar te nemen (Tabel 6). De kwalificatie van de voorschrijver speelt een belangrijke rol. Huisartsen in opleiding hebben een kleinere kans om amoxicilline voor te schrijven i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan huisartsen. Dit lijkt in tegenspraak met Figuur 38, waar we voor huisartsen in opleiding een opmerkelijk hoger aandeel amoxicilline waarnemen dan huisartsen en andere algemeen geneeskundigen. Merk op dat we in deze multivariate analyse controleren voor zowel geslacht als leeftijd van de voorschrijver. De leeftijdsgroep van 20 tot 29, waarin huisartsen in opleiding typisch vallen, hebben de grootste voorkeur voor amoxicilline versus amoxicilline met clavulaanzuur. Het effect van leeftijd is sterker dan dat van huisarts in opleiding. In het model is ook een interactie-effect geselecteerd tussen de kwalificatie van de voorschrijver en het geslacht van de voorschrijver. De verhoogde voorkeur van vrouwelijke voorschrijvers voor amoxicilline is sterker voor huisartsen in opleiding dan voor huisartsen, hoewel de significantiegrens van 5% net niet bereikt wordt.

Artsen uit het Waals Gewest hebben een kleinere voorkeur voor amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan artsen uit het Vlaams Gewest. Het verschil tussen het Vlaams gewest en het Brussels Hoofdstedelijk Gewest is niet significant. Verder hebben vrouwelijke artsen een grotere voorkeur voor amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan mannen.

De leeftijd van de voorschrijver beïnvloedt hun keuze tussen amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur. De leeftijdsgroep 40-44 heeft een kleinere voorkeur voor amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan zowel alle jongere als sommige oudere (>54j) groepen voorschrijvers. Het verschil is het sterkst met de jongste leeftijdscategorie van 20-29 jaar. In Sectie 5.3.2.3 onderzoeken we of dit gevonden leeftijdsverschil te verklaren is door de leeftijd op zich, dan wel dat het om een cohort effect gaat.

Vrouwen hebben een grotere kans dan mannen om een behandeling amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur voorgeschreven te krijgen. Dit verschil in kans op amoxicilline tussen vrouwelijke en mannelijke patiënten is nog groter indien de patiënt in de categorie WIGW (Weduwen, Invaliden, Gehandicapten en Wezen) of werklozen valt, versus in de actieve bevolking. De kans op een voorgeschreven behandeling amoxicilline is veel kleiner voor patiënten in de categorie WIGW dan de actieve bevolking, net als in mindere mate dit ook voor werklozen kleiner is. Deze verkleinde kans op amoxicilline voor patiënten in de categorie WIGW is meer uitgesproken voor mannen.

Het verschil tussen vrouwen en mannen is minder uitgesproken bij mensen met een laag inkomen. Een laag inkomen van de patiënt verhoogt de kans op amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dus vooral voor mannen.

Een patiënt met diabetes heeft een kleinere kans om amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur voorgeschreven te krijgen.

Tabel 7 Amoxicilline versus Amoxicilline, *Amoxicilline met Clavulaanzuur en Moxifloxacin*, behandelingen voorgeschreven aan volwassenen tussen 30 en 60 jaar door algemeen geneeskundigen

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sign. 5% level
Kwalificatie voorschrijver	Algemeen geneeskundigen (excl. 003 tem 006) t.o.v. huisartsen		0,5557	0,2898	1,0657	Neen
	Huisartsen in opleiding t.o.v. huisartsen		0,7340	0,5398	0,9981	Ja
Leeftijd patiënt	Linear effect leeftijd patiënt/30		0,0969	0,0807	0,1163	Ja
	kwadratisch effect leeftijdpatiënt/30		1,7944	1,6881	1,9075	Ja
Geslacht patiënt	Vrouwen t.o.v. mannen		1,2100	1,1958	1,2245	Ja
Terugbetalings-categorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0301	1,0065	1,0542	Ja
Geslacht voorschrijver	Vrouwen t.o.v. mannen		1,0975	1,0447	1,1529	Ja
Gewest van de voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Vlaanderen		0,9894	0,9084	1,0777	Neen
	Waals Gewest t.o.v. Vlaanderen		0,8894	0,8509	0,9296	Ja
Actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,8797	0,8220	0,9415	Ja
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,5797	1,4020	1,7799	Ja
	30-34 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,2129	1,1122	1,3228	Ja
	35-39 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1297	1,0431	1,2236	Ja
	45-49 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,0609	0,9811	1,1471	Neen
	50-54 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,0278	0,9505	1,1114	Neen
	55-59 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1964	1,1036	1,2969	Ja
	60-64 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1951	1,0862	1,3150	Ja

	65-69 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1941	1,0341	1,3789	Ja
	70 jaar en ouder t.o.v. 40-44 jaar		1,3137	1,1232	1,5367	Ja
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		0,8152	0,7135	0,9314	Ja
Sociale categorie patiënt	Andere t.o.v. actieven		0,9992	0,9194	1,0859	Neen
	WIGW t.o.v. actieven		0,7717	0,7492	0,7950	Ja
	Werkloos t.o.v. actieven		0,9243	0,9035	0,9456	Ja
Laag inkomen patiënt	Indicatie laag inkomen		0,9752	0,9495	1,0016	Neen
Interactie leeftijd patiënt/30 en diabetes	Linear effect leeftijd patiënt/30	Diabetes of niet	1,0418	0,9629	1,1270	Neen
Interactie geslacht voorschrijver met kwalificatie van de voorschrijver	Voorschrijver: algemeen geneeskundigen (excl. 003 tem 006) t.o.v. huisartsen	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	1,0370	0,6658	1,6151	Neen
	Voorschrijver: huisartsen in opleiding t.o.v. huisartsen	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	1,1591	0,9591	1,4008	Neen
Interactie geslacht voorschrijver met sociale categorie patiënt	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: andere t.o.v. actieven	1,0619	0,9588	1,1760	Neen
	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: WIGW t.o.v. actieven	1,0000	0,9630	1,0383	Neen
	Voorschrijver: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: werklozen t.o.v. actieven	0,9955	0,9616	1,0307	Neen
Interactie geslacht patiënt met sociale categorie patiënt	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: andere t.o.v. actieven	0,9386	0,8666	1,0165	Neen
	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: WIGW t.o.v. actieven	1,0496	1,0187	1,0814	Ja
	Patiënt: vrouwen t.o.v. mannen	Patiënt: werklozen t.o.v. actieven	1,0166	0,9900	1,0439	Neen

Als we de analyse uitbreiden met een extra antibiotica categorie: moxifloxacin, zijn de gevonden effecten vergelijkbaar en de interpretatie van de tekens hetzelfde (Tabel 7). We vinden echter geen significant interactie-effect meer van werklozen en het geslacht van de patiënt.

Merkwaardig is dat we in deze analyse wel een significant effect vinden van het al dan niet actief zijn van de voorschrijver. Niet actieve voorschrijvers zijn voorschrijvers met minder dan 200 toegewezen patiënten. Deze voorschrijverscategorie schrijft proportioneel meer amoxicilline voor i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur of moxifloxacin, dan de actieve voorschrijvers. In de analyse amoxicilline versus amoxicilline met clavulaanzuur vonden we hetzelfde teken, maar werd het significantieniveau van 5% niet bereikt. Dit is indicatief voor een verhoogd voorschrijven van moxifloxacin door actieve artsen.

Tabel 8 Amoxicilline versus Amoxicilline en Amoxicilline met Clavulaanzuur, behandelingen voorgeschreven aan kinderen van 1 jaar door huisartsen en pediaters

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sign. 5%level
Kwalificatie voorschrijver	Pediaters t.o.v. huisartsen		0,8348	0,6833	1,0199	Neen
Geslacht patiënt	Vrouwen t.o.v. mannen		1,1213	1,0913	1,1521	Ja
Terugbetalingscategorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0793	1,0098	1,1535	Ja
Geslacht voorschrijver	Vrouwen t.o.v. mannen		1,0784	0,9703	1,1984	Neen
Gewest van de voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals gewest		0,9873	0,8009	1,2172	Neen
	Vlaams Gewest t.o.v. Waals gewest		0,9725	0,9052	1,0448	Neen
Voorschrijver actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,6824	0,5998	0,7764	Ja
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,4158	1,1052	1,8137	Ja
	30-34 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,3290	1,1491	1,5370	Ja
	35-39 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,2342	1,0889	1,3988	Ja
	45-49 jaar t.o.v. 40-44 jaar		0,9659	0,8304	1,1235	Neen
	50-54 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,1670	1,0217	1,3330	Ja
	55-59 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,2348	1,0628	1,4347	Ja
	60-64 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,7759	1,3179	2,3931	Ja
	65-69 jaar t.o.v. 40-44 jaar		1,5674	1,1555	2,1263	Ja
	70 jaar en ouder t.o.v. 40-44 jaar		1,2536	0,8299	1,8937	Neen
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		0,6741	0,3018	1,5056	Neen
Interactie gewest voorschrijver en kwalificatie voorschrijver	Pediaters t.o.v. huisartsen	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals gewest	2,5765	1,7121	3,8773	Ja
	Pediaters t.o.v. huisartsen	Vlaams Gewest t.o.v. Waals gewest	1,1865	0,9173	1,5348	Neen

De kans op het voorschrijven van amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur aan kinderen van 1 jaar lijkt niet te verschillen tussen pediaters en huisartsen (Tabel 8). Er is echter een significante interactie

tussen gewest en kwalificatie van de voorschrijver. Het interactie-effect wijst er op dat de kans op het voorschrijven van amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur sterk verschillend is voor het Brussels gewest t.o.v. het Waals gewest (de referentiecategorie). In het Brussels gewest is de kans op amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur groter bij pediaters t.o.v. huisartsen dan in het Waalse gewest. De grootte van het interactie-effect wijst erop dat Brusselse pediaters een significant hogere proportie amoxicilline voorschrijven dan de Brusselse huisartsen. Pediaters uit het Waals en Vlaamse gewest schrijven niet meer amoxicilline voor i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan de huisartsen van die gewesten. De univariate analyse wees op een additioneel verschil tussen Brussel en de rest van het land in het aandeel van pediaters in behandelingen voorgeschreven aan jonge kinderen in de ambulante praktijk. Brusselse pediaters zijn dus zowel afwijkend in hun aandeel in de voorgeschreven behandelingen in de ambulante praktijk als in de keuze van het antibioticum.

Niet-actieve voorschrijvers hebben een grotere voorkeur voor amoxicilline dan actieve voorschrijvers. We vinden ook net als bij volwassenen een sterk leeftijdsverschil in de voorkeur tussen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur. De leeftijdsgroep van 40 tot 49 jaar schrijft proportioneel minder amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur voor dan zowel jongere als oudere leeftijdsgroepen. In tegenstelling tot behandelingen voorgeschreven aan volwassen patiënten is het verschil het grootst met de 60 tot 64 jarige voorschrijvers.

Wat de patiënten karakteristieken betreft, blijkt dat kinderen met een verhoogde terugbetaling, een grotere kans hebben op een voorgeschreven behandeling amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan kinderen die niet genieten van verhoogde terugbetaling.

Meisjes hebben ook een grotere kans om een behandeling amoxicilline voorgeschreven te krijgen i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur dan jongens.

Tabel 9 Amoxicilline versus Amoxicilline en Amoxicilline met Clavulaanzuur, behandelingen voorgeschreven aan kinderen van 2 jaar door huisartsen en pediaters

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sign. 5% level
Kwalificatie voorschrijver	Pediaters		0,8524	0,6883	1,0555	Neen
Geslacht patiënt	Vrouw		1,1181	1,0823	1,1550	Ja
Terugbetalingscategorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0643	1,0031	1,1292	Ja
Geslacht voorschrijver	Vrouw		1,1004	0,9973	1,2142	Neen
Gewest voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals gewest		1,0465	0,8535	1,2832	Neen
	Vlaams Gewest t.o.v. Waals gewest		1,0140	0,9470	1,0857	Neen
Actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,6358	0,5584	0,7238	Ja
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar		1,6457	1,3043	2,0765	Ja
	30-34 jaar		1,4562	1,2632	1,6788	Ja
	35-39 jaar		1,3377	1,1891	1,5049	Ja

	45-49 jaar		0,9887	0,8665	1,1281	Neen
	50-54 jaar		1,1638	1,0313	1,3135	Ja
	55-59 jaar		1,2591	1,1048	1,4350	Ja
	60-64 jaar		1,6973	1,3124	2,1951	Ja
	65-69 jaar		1,6527	1,2734	2,1449	Ja
	70 jaar en ouder		1,4522	1,0287	2,0501	Ja
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		0,6647	0,3779	1,1692	Neen
Interactie gewest voorschrijver en kwalificatie voorschrijver	Pedieters	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals Gewest	2,3821	1,5923	3,5638	Ja
	Pedieters	Vlaams Gewest t.o.v. Waals Gewest	1,1157	0,8427	1,4771	Neen
Interactie geslacht patiënt geslacht voorschrijver	Vrouwen t.o.v. mannen	Vrouwen t.o.v. mannen	0,9433	0,8934	0,9960	Ja

Voor patiënten van twee jaar krijgen we vergelijkbare determinanten in de keuze tussen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur (Tabel 9). Brusselse pediaters schrijven proportioneel meer amoxicilline voor i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur t.o.v. de huisartsen dan Waalse pediaters. Terwijl pediaters in het Vlaamse en Waalse gewest voor deze kinderen wel significant meer amoxicilline voor i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur voorschrijven t.o.v. de huisartsen.

Tabel 10 Amoxicilline versus Amoxicilline en Amoxicilline met Clavulaanzuur, behandelingen voorgeschreven aan kinderen van 3 jaar door huisartsen en pediaters

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sig. 5% level
Kwalificatie voorschrijver	Pedieters		0,7575	0,6187	0,9274	Ja
Geslacht patiënt	Vrouw		1,0848	1,0565	1,1137	Ja
Terugbetalingscategorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0280	0,9749	1,0839	Neen
Geslacht voorschrijver	Vrouw		1,1022	1,0130	1,1993	Ja
Gewest voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals gewest		1,1634	0,9637	1,4044	Neen
	Vlaams Gewest t.o.v. Waals gewest		1,0275	0,9619	1,0977	Neen
Actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,5941	0,5249	0,6724	Ja
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar		1,7701	1,4067	2,2274	Ja
	30-34 jaar		1,4149	1,2338	1,6224	Ja
	35-39 jaar		1,2696	1,1310	1,4253	Ja
	45-49 jaar		0,9853	0,8694	1,1166	Neen

	50-54 jaar		1,0791	0,9619	1,2107	Neen
	55-59 jaar		1,2628	1,1151	1,4301	Ja
	60-64 jaar		1,6161	1,2945	2,0175	Ja
	65-69 jaar		1,7065	1,3247	2,1982	Ja
	70 jaar en ouder		1,5615	1,1887	2,0513	Ja
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		1,2707	0,8042	2,0077	Neen
Interactie gewest voorschrijver en kwalificatie voorschrijver	Pediater	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals Gewest	2,4791	1,6307	3,7690	Ja
	Pediater	Vlaams Gewest t.o.v. Waals Gewest	1,2059	0,9130	1,5928	Neen

Bij behandelingen voorgeschreven aan driejarigen is de interpretatie in de verschillen tussen de gewesten dezelfde als bij de tweejarigen (Tabel 10). Anderzijds is de terugbetalingscategorie van de patiënt niet langer significant. We vinden in tegenstelling tot patiënten van een lagere leeftijd een significant effect van het geslacht van de voorschrijver op de keuze tussen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur. Vrouwelijke voorschrijvers schrijven proportioneel meer amoxicilline voor aan kinderen van drie jaar. Bij kinderen van twee jaar verschilt de odds ratio niet zo sterk, maar valt de schatting is net niet significant op het 5% significantieniveau.

Alle andere determinanten hebben een vergelijkbaar effect op de keuze tussen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur als bij de behandelingen voorgeschreven aan jongere kinderen.

Voor de leeftijd van de voorschrijver vinden we echter het grootste verschil in voorschrijfgedrag tussen de 20 tot 29 jarigen en de referentiecategorie 40-44 jaar. Dit verschil is vergelijkbaar met dat tussen de leeftijdscategorie 65 tot 69 en de referentiecategorie. De jongste en oudste artsen hebben de grootste proportie amoxicilline t.o.v. amoxicilline met clavulaanzuur.

Tabel 11 Amoxicilline versus Amoxicilline en Amoxicilline met Clavulaanzuur, behandelingen voorgeschreven aan kinderen van 4 jaar door huisartsen en pediaters

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sign. 5% level
Kwalificatie voorschrijver	Pediater		0,7212	0,5775	0,9007	Ja
Geslacht patiënt	Vrouw		1,0816	1,0489	1,1152	Ja
Terugbetalingscategorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0261	0,9651	1,0910	Neen
Geslacht voorschrijver	Vrouw		1,1260	1,0361	1,2238	Ja
Gewest voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals Gewest		1,1560	0,9730	1,3733	Neen
	Vlaams Gewest t.o.v. Waals Gewest		1,0546	0,9849	1,1293	Neen

Actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,6733	0,5963	0,7602	Ja
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar		2,0983	1,6641	2,6457	Ja
	30-34 jaar		1,4248	1,2419	1,6347	Ja
	35-39 jaar		1,2926	1,1484	1,4550	Ja
	45-49 jaar		1,0211	0,9049	1,1523	Neen
	50-54 jaar		1,1085	0,9867	1,2453	Neen
	55-59 jaar		1,2583	1,1108	1,4254	Ja
	60-64 jaar		1,6492	1,3427	2,0257	Ja
	65-69 jaar		1,7805	1,4144	2,2414	Ja
	70 jaar en ouder		1,6269	1,1924	2,2197	Ja
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		1,4985	0,9273	2,4215	Neen
Interactie gewest voorschrijver en kwalificatie voorschrijver	Pediater	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals Gewest	2,4252	1,6032	3,6688	Ja
	Pediater	Vlaams Gewest t.o.v. Waals Gewest	1,1699	0,8667	1,5792	Neen

Bij antibiotica behandelingen voorgeschreven aan kinderen van 4 jaar vinden we een verhoogd effect van de kwalificatie van de voorschrijver op de keuze tussen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur (Tabel 11). Dit effect is ook hier sterk gewestafhankelijk. Pediaters in het Waals gewest hebben een sterkere voorkeur voor amoxicilline met clavulaanzuur dan huisartsen uit dat gewest en verschillen hiervan zeer sterk met pediaters uit Brussel die proportioneel meer amoxicilline voorschrijven dan de huisartsen uit dat gewest.

Opmerkelijk is ook de uitgesproken voorkeur voor amoxicilline i.p.v. amoxicilline met clavulaanzuur voor de jongste voorschrijverscategorie t.o.v. de referentiecategorie 40 tot 44 jaar.

Ook het effect van het geslacht van de voorschrijver is groter dan bij behandelingen voorgeschreven aan jongere leeftijdsgroepen. Vrouwelijke artsen schrijven proportioneel meer amoxicilline voor.

Tabel 12 Amoxicilline versus Amoxicilline en Amoxicilline met Clavulaanzuur, behandelingen voorgeschreven aan kinderen van 5 jaar door huisartsen en pediaters

Variabele	Level1	Level2	Odds ratio	LCL OR	UCL OR	Sign. 5% level
Kwalificatie voorschrijver	Pediater		0,6895	0,5429	0,8758	Ja
Geslacht patiënt	Vrouw		1,0733	1,0360	1,1119	Ja
Terugbetalingscategorie	Verhoogde terugbetaling of niet		1,0399	0,9745	1,1097	Neen
Geslacht voorschrijver	Vrouw		1,1459	1,0533	1,2466	Ja

Gewest voorschrijver	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals Gewest		1,1428	0,9689	1,3478	Neen
	Vlaams Gewest t.o.v. Waals Gewest		1,0240	0,9531	1,1002	Neen
Actief	Actieve voorschrijver versus niet actieven		0,6541	0,5745	0,7448	Ja
Leeftijd voorschrijver	20-29 jaar		2,0456	1,6247	2,5755	Ja
	30-34 jaar		1,4221	1,2316	1,6421	Ja
	35-39 jaar		1,2715	1,1237	1,4386	Ja
	45-49 jaar		1,0321	0,9124	1,1676	Neen
	50-54 jaar		1,0682	0,9510	1,1998	Neen
	55-59 jaar		1,1805	1,0396	1,3404	Ja
	60-64 jaar		1,5373	1,2463	1,8961	Ja
	65-69 jaar		1,8545	1,4726	2,3355	Ja
	70 jaar en ouder		1,6542	1,2400	2,2069	Ja
Diabetes	Diabetes t.o.v. geen Diabetes		0,9356	0,5069	1,7270	Neen
Interactie gewest voorschrijver en kwalificatie voorschrijver	Pediateren t.o.v. huisartsen	Brussels Hoofdst. Gewest t.o.v. Waals Gewest	2,4008	1,5446	3,7318	Ja
	Pediateren t.o.v. huisartsen	Vlaams Gewest t.o.v. Waals Gewest	1,0846	0,7794	1,5094	Neen

De determinanten van voorschrijfgedrag aan vijfjarigen en hun effect op de keuze tussen amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur is vergelijkbaar met dat van vierjarigen. Opmerkelijk is een sterker effect van geslacht en kwalificatie van de voorschrijver (Tabel 12).

5.3.2.3 *Onderzoek cohort effect*

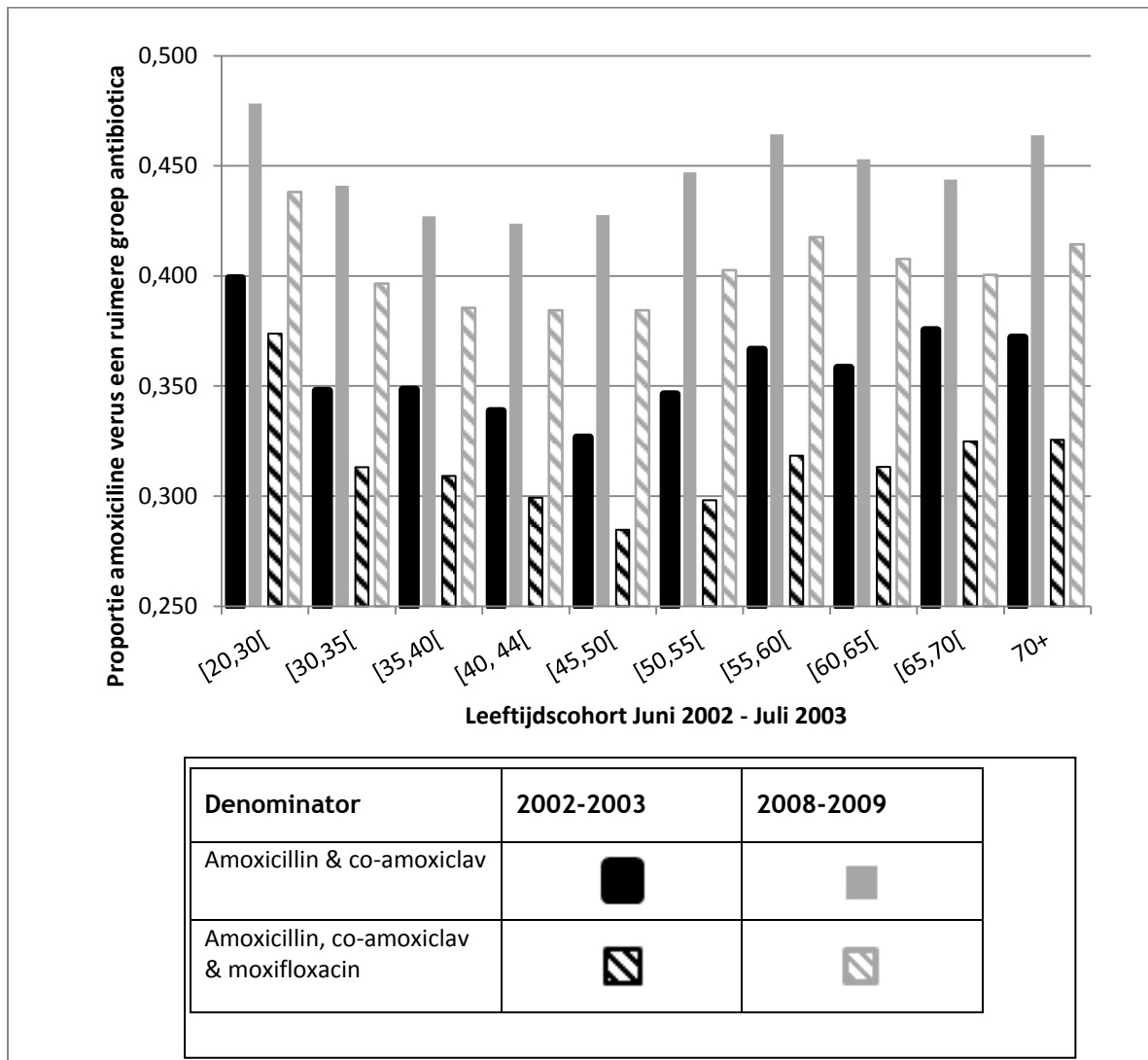
De multivariate analyses duiden op een significant leeftijdseffect op de keuze van het antibioticum. In deze sectie gaan we hier dieper op in. We vragen ons af of dit effect eerder een cohort effect dan wel een zuiver leeftijdsverschil weerspiegelt. Een leeftijdseffect zou betekenen dat de resultaten erop duiden dat jonge beginnende artsen naarmate zij ouder werden een steeds lagere proportie amoxicilline t.o.v. amoxicilline met clavulaanzuur voorschreven tot aan hun 49^{ste} waarna deze proportie weer toenam. Een cohort effect zou betekenen dat artsen naarmate ze ouder werden hun oorspronkelijk voorschrijfgedrag aanhielden t.o.v. artsen van andere leeftijden.

De gegevens waarover we beschikken bevatten geen exacte leeftijd van de artsen, enkel een leeftijdscategorie. Bovendien bestaan de leeftijdscategorieën niet over gelijke intervallen. Om toch te kunnen nagaan of een cohort effect speelt zullen we twee tijdspunten vergelijken. We beperken ons tot behandelingen voorgeschreven door algemeen geneeskundigen aan patiënten van 30 tot 60 jaar, voor de antibioticagroepen amoxicilline, amoxicilline met clavulaanzuur en moxifloxacin. Om een volledig onderscheid te maken tussen cohort en leeftijdseffecten is de tijdsperiode te beperkt. De resultaten moeten dus eerder als indicatief beschouwd worden.

Voor het juli-juni jaar 2002-2003 nemen we voor iedere voorschrijver, m.b.t. de eerste voorgeschreven antibioticabehandeling, de leeftijdscategorie van de voorschrijver. Dit noemen we het leeftijdscohort van de voorschrijver en houden dit vast over de tijd. We vergelijken de gemiddelde proporties antibioticagroepen voor de verschillende leeftijdscohorten met deze van de periode juli 2008 - juni 2009.

Analoog aan de multivariate analyse splitsen we deze proporties op in twee delen. Eerst bekijken we de proportie amoxicilline t.o.v. amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur. Vervolgens bekijken we de proportie amoxicilline t.o.v. amoxicilline, amoxicilline met clavulaanzuur en moxifloxacin.

Figuur 39 Proportie amoxicilline relatief t.o.v. een grotere groep antibiotica per leeftijdscohorte van de voorschrijver. Vergelijking 2008-2009 versus 2002-2003. Behandelingen voorgeschreven aan patiënten tussen 30 en 60 jaar oud door algemeen geneeskundigen (huisartsen).



We zien in elk leeftijdscohort een sterke stijging van de proportie amoxicilline, die groter is dan het verschil tussen de verschillende leeftijdscohorten. Als we kijken naar de verschillen per cohort, zien we geen grote verschillen in de tijdsevolutie tussen de leeftijdscohorten. De cohorten 20-29, 35-39 en 65-69 hebben een minder grote stijging in proportie amoxicilline dan gemiddeld. Dit is een indicatie dat er een relatief klein leeftijdseffect speelt. Het cohort effect lijkt echter belangrijker dan het leeftijdseffect, aangezien de rangschikking van de leeftijdsgroepen los van het tijdseffect behouden blijft (Figuur 39).

We kunnen concluderen dat er een sterke stijging merkbaar is in de tijd en dat het cohort effect waarschijnlijk belangrijker is dan het leeftijdseffect, hoewel een potentieel leeftijdseffect niet uitgesloten is. Ook als we in de noemer moxifloxacin extra opnemen, zien we een sterke stijging van de proportie amoxicilline in de tijd, voor alle leeftijdscohorten. De groep van 20-29 jaar is afwijkend van de andere cohorten in de periode 2002-2003 in deze analyse. Dit wijst erop dat er door deze leeftijdscategorie proportioneel minder moxifloxacin voorgeschreven wordt. De rangschikking van de proportie voorgeschreven behandelingen wordt behouden, dus het cohort effect is belangrijker dan het

leeftijdsverschil. Potentieel speelt er wel een leeftijdsverschil in het voorschrijven van moxifloxacin voor het jongste leeftijdscohort.

6 Discussie

6.1 Consumptie van antibiotica (J01) in de ambulante praktijk in België van 2002 tot 2009 in juli-juni jaren uitgedrukt in verschillende eenheden

Op basis van gedetailleerde gegevens van het aantal terugbetaalde antibioticaverpakkingen in de Belgische ambulante praktijk tussen 2002 en 2009, beschreven we de antibioticaconsumptie in verschillende meeteenheden. De schijnbare tegenstrijd tussen een stijgende consumptie van antibiotica uitgedrukt in DDD en een dalende consumptie van antibiotica uitgedrukt in verpakkingen kon verklaard worden door een toename in de tijd van het aantal DDD per verpakking. Grotere verpakkingen (meer items per verpakking) en meer actief bestanddeel per item van de meest gebruikte penicillines amoxicilline en amoxicilline met clavulaanzuur bepaalden deze stijging. De penicillines maken namelijk het grootste aandeel uit van de totale antibioticaconsumptie en dit aandeel nam nog toe tijdens de studieperiode tot ongeveer de helft (afhankelijk van de gebruikte meeteenheid) in 2008-2009. Trends in de tijd van antibioticaconsumptie uitgedrukt in aantal verpakkingen zijn vergelijkbaar met deze in aantal behandelingen of rechthebbenden. Rekening houdend met de toename van het aantal inwoners of rechthebbenden en met het dalend aantal huisartscontacten, daalde de antibioticaconsumptie in de ambulante praktijk tussen 2002 en 2009 voor alle uitkomstmaten behalve DDD. Ook in terugbetaalde euro daalde de consumptie steeds. De daling in antibioticaconsumptie in de ambulante praktijk deed zich echter vooral voor tot 2006, vanaf 2007 stabiliseerde de consumptie. In vergelijking met andere Europese landen, bv. buurland Nederland of Scandinavische landen als Denemarken en Zweden, is er nog aanzienlijke ruimte voor verbetering, zowel wat betreft de totale antibioticaconsumptie als de keuze van de voorgeschreven antibiotica.^{4 29-34}

Men zou een daling in antibioticaconsumptie in verpakkingen kunnen bekritisieren als ze volledig verklaard kon worden door het voorschrijven van minder verpakkingen met meer items per behandeling. Nochtans was de daling in behandelingen nagenoeg gelijklopend met deze van verpakkingen. Het aantal verpakkingen per behandeling daalde wel enigszins van 1.09 in 2002-2003 naar 1.07 in 2008-2009. Dit betekent dat het aantal verpakkingen een nog betere schatter werd van het aantal behandelingen en dat antibioticaconsumptie in verpakkingen het aantal antibioticabehandelingen gemiddeld overschat met 7% in 2008-2009. Ook het aantal rechthebbenden dat behandeld werd met antibiotica wordt overschat door de consumptie uit te drukken in terugbetaalde verpakkingen. Rechthebbenden met een antibioticabehandeling hebben er gemiddelde 2 per jaar. Hoewel het exact aantal behandelde individuen een erg relevante uitkomstmaat zou kunnen zijn, zijn alle uitkomstmaten – aantal behandelde individuen, aantal behandelingen, hoeveelheid actieve substantie – op hun eigen manier relevant om antibioticaconsumptie te relateren aan antibioticumresistentie. Men zou kunnen stellen dat er nog steeds substantiële hoeveelheden actieve substantie geconsumeerd worden. Nochtans had een stijgende hoeveelheid actieve substantie bij minder frequente behandelingen van minder individuen geen negatief effect op de selectie van antimicrobiële resistentie in België. Integendeel zelfs. De daling van antibioticaconsumptie tussen 1999-2000 en 2006-2007 van 3.6 PID naar 2.3 PID ging gepaard met een daling van de proportie pneumokokken resistent aan penicillines, tetracyclines en macroliden tussen 2000 en 2007 van 18% naar 10%, van 32% naar 23% en van 36% naar 25%, respectievelijk.⁸ Pneumokokken vertegenwoordigen een van de belangrijkste bacteriële veroorzakers van luchtwegeninfecties zoals longontsteking.

Vergelijking met bestaande literatuur

Het is niet de eerste keer in België dat trends in antibioticaconsumptie werden bestudeerd. Bauraind et al. en ESAC gebruikten DDD als uitkomstmaat.^{4 30-35} Wij gebruikten vroeger ook al verpakkingen.^{20 30} Davey et al. gebruikten beide om trends in antibioticaconsumptie in het Verenigd Koninkrijk te vergelijken met deze in België.³⁶ Ook zij toonden tegenstrijdige trends in DDD en verpakkingen. In Frankrijk beschreven Sabuncu

et al. de trend in antibioticacconsumptie op basis van terugbetalinggegevens.³⁷ Het is echter niet duidelijk of het aantal voorschriften overeenkomt met het aantal verpakkingen of met het aantal behandelingen (zoals in onze studie), of beide. Zij gebruikten geen andere uitkomstmaten in hun analyse. Met uitzondering van Bauraind et al. gebruikte men in de voorgaande studies het aantal inwoners als noemer om consumptie uit te drukken, niet het aantal rechthebbenden. Verder hield men geen rekening met het aantal artscontacten. In Frankrijk bestuurde men de impact van campagnes op het aantal voorschriften en het aantal raadplegingen voor luchtwegeninfecties.³⁸ Zij werkten echter met een steekproef zonder de betrouwbaarheidsintervallen rond de resultaten te tonen. Ook werd er niet gecontroleerd voor clustering van patiënten binnen voorschrijvers of voor de longitudinale aard van de data. Schattingen geven aan dat intracluster correlatiecoëfficiënten 0.20 kunnen bedragen.³⁹ Wij werkten met populatiegegevens maar konden voorschriften niet relateren aan de indicatie. Hoewel we via juli-juni jaren winterpieken van griepactiviteit altijd in dezelfde periode van 12 maanden vatten, corrigeerden we niet formeel voor griepactiviteit. Men heeft echter aangetoond dat dit de schattingen van de evolutie in antibioticacconsumptie slechts weinig zou veranderen.³⁷ Een daling van het aantal raadplegingen voor luchtwegeninfecties verklaart mogelijk een daling in antibioticacconsumptie.^{12 38} We beschikken echter niet over gegevens over dit aantal raadplegingen, tenzij via Intego (www.intego.be) voor de Vlaamse huisartspraktijk en via de griepsurveillance door het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (<http://influenza.wiv-isp.be>) voor het hele land. Deze geven geen duidelijke dalingen van het aantal raadplegingen voor luchtwegeninfecties. Ook de trend in antibioticacconsumptie voor luchtweginfecties konden we niet beschrijven zoals Chahwakilian et al. dit deden. Al weten we wel op basis van Integogegevens dat het aantal patiënten die antibiotica kregen voorgeschreven voor luchtweginfecties daalde tijdens onze studieperiode.⁴⁰ Als we rekening hielden met het totaal aantal huisartscontacten, stelden we ook nog steeds een daling vast in antibioticacconsumptie in België ondanks een verminderd aantal contacten. Antibioticacconsumptie voorgeschreven door huisartsen en uitgedrukt per 1000 huisartscontacten per dag daalde tussen 2002 en 2007 in verpakkingen, behandelingen en aantal terugbetaalde rechthebbenden met 15%, 12% en 6% respectievelijk, niet in DDD (+12%). De geobserveerde daling in antibioticacconsumptie in België zou zelfs een proportioneel grotere daling van het aantal antibioticavoorschriften in de ambulante praktijk kunnen betekenen. Men toonde namelijk vroeger aan dat therapietrouw kleiner is in settings waar veel wordt voorgeschreven.¹³

6.2 Effect van de Belgische antibioticacampagnes

De evolutie van antibioticacconsumptie in de Belgische ambulante praktijk is dus duidelijk dalend sinds de start van de acties van BAPCOC, in het bijzonder de sensibilisatiecampagnes voor het grote publiek: minder mensen gebruikten minder verpakkingen, weliswaar met hogere dosissen. Sinds 2007 bleef de consumptie nagenoeg stabiel. Hoewel de beschikbare gegevens strikt genomen niet toelaten om te spreken van een oorzakelijk verband tussen de acties van BAPCOC en deze daling, is dit meer dan waarschijnlijk het geval. Ondanks het feit dat er in ons land nog te veel chinolonen en amoxicilline gecombineerd met clavulaanzuur (breedspectrumantibiotica) worden voorgeschreven, werd een tweede positieve evolutie vastgesteld: het aandeel amoxicilline nam toe tijdens de studieperiode, en amoxicilline is het aanbevolen antibioticum voor de meeste luchtweginfecties volgens de Belgische richtlijnen.

6.3 Exploratie van antibioticacconsumptie in functie van patiënt- en voorschrijverkenmerken

De antibioticacconsumptie wordt beïnvloed door patiënt- en voorschrijverkenmerken en dit zowel kwantitatief (aantal voorgeschreven behandelingen), als kwalitatief (type antibioticum). Voor een beschrijving en (voorzichtige) interpretatie van de kwantitatieve verschillen in functie van patiëntkenmerken verwijzen we naar sectie 5.3.1. Hier beperken we ons tot de analyse van de kwalitatieve verschillen, die wel mogelijk was met de beschikbare gegevens. Voor de periode juli 2008 - juni 2009 analyseerden we de belangrijkste patiënt- en voorschrijvergerelateerde kenmerken geassocieerd met de keuze tussen smal- (amoxicilline) en breedspectrumantibiotica (amoxicilline met clavulaanzuur en moxifloxacin).

We vonden significante effecten van voorschrijverkenmerken op de keuze van antibioticum in een multivariate analyse waarin we konden controleren voor patiëntkenmerken. Vrouwelijke en niet-actieve voorschrijvers schreven bijvoorbeeld meer amoxicilline voor dan breedspectrumantibiotica voor kinderen en volwassenen. Gewest en kwalificatie van de voorschrijver beïnvloedden de keuze van het voorgeschreven antibioticum op een complexe manier en afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. Ook de leeftijd van de voorschrijver bleek bepalend. Voor kinderen en volwassen schreven artsen tussen 40 en 44 jaar een kleinere proportie amoxicilline voor dan zowel oudere (> 54 jaar) als jongere (20-40 jaar) artsen. Uit een vergelijking met de periode juli 2002 - juni 2003 leidden we af dat dit verschil vooral te wijten is aan een cohorteneffect. Dit betekent dat voorschrijvers vasthielden aan hun voorschrijfgewoonten. Mogelijk kwamen die gewoonten tot stand onder invloed van hun opleiding. Voor de verschillende leeftijdscohorten steeg echter de voorkeur voor amoxicilline ten opzichte van breedspectrum antibiotica tussen 2002 en 2009. Dit zou verklaard kunnen worden door de impact van de zogenaamde professionele interventies, i.e. gericht op de voorschrijvers, waaronder het verspreiden van richtlijnen voor goed gebruik van antibiotica, een zogenaamde antibioticagids en de individuele feedback naar de voorschrijvers tijdens deze periode.⁷

Patiëntkenmerken zoals geslacht, sociale categorie en terugbetalingsregime hadden een effect op de keuze van het voorgeschreven antibioticum. Merkwaardig was dat vrouwelijke patiënten, zelfs als kind, meer kans hebben om amoxicilline voorgeschreven te krijgen dan mannelijke patiënten. Volwassenen van een minder gunstige sociale categorie kregen ook minder vaak amoxicilline voorgeschreven. Dit laatste effect verschilde ook afhankelijk van hun geslacht.

Sterke en zwakke punten

Patiënt- en voorschrijverkenmerken werden in rekening gebracht op niveau van individuele voorgeschreven behandelingen en de gepaste statistische methodologie werd gebruikt om rekening te kunnen houden met zowel clustering binnen patiënten als binnen voorschrijvers.

Omdat de gegevens volledig waren voor heel België, was statistisch testen niet altijd nodig. Indien dit wel het geval was, had de analyse meer 'statistische power' om kleine verschillen in voorschrijfgedrag te detecteren dan selectieve steekproeven. Kleine verschillen in voorkeur voor de hier bestudeerde antibiotica kunnen echter wel relevant zijn aangezien ze een groot volume antibioticabehandelingen vertegenwoordigen.

Het is waarschijnlijk de eerste keer dat dit soort analyse werd uitgevoerd. Deze methodologie kan bovendien ook toegepast worden op consumptiegegevens van andere landen of om effecten van patiënt- en voorschrijverkenmerken op het aantal voorgeschreven behandelingen te bestuderen. Men zou kunnen zoeken naar voorschrijvergroepen met een afwijkend aantal voorgeschreven antibioticabehandelingen. Artsspecifieke noemergegevens ontbraken echter in onze databank (cf. supra).

Een nadeel van het gebruik van terugbetalinggegevens is de afwezigheid van informatie over de onderliggende pathologie waarop het voorschrift betrekking heeft. Sommige effecten gerelateerd aan patiëntkenmerken kunnen mogelijk toegewezen worden aan verschillen in onderliggende pathologie tussen verschillende patiëntgroepen. We controleerden in deze studie echter wel al voor belangrijke covariaten zoals leeftijd, geslacht, sociale categorie en inkomen van de patiënt, en diabetes.

Vergelijking met bestaande literatuur

Slechts enkele studies evalueerden de impact van voorschrijver- en patiëntkenmerken op de keuze van het type antibioticum. Steinman et al.⁴¹ bijvoorbeeld bestudeerden de keuze tussen het voorschrijven van breedspectrum antibiotica voor acute luchtwegeninfecties bij volwassenen in de eerstelijns gebaseerd op steekproefgegevens. In deze data van de Verenigde Staten werd ook al aangetoond dat niet-klinische factoren zoals specialiteit en regio van de voorschrijver het voorschrijfgedrag beïnvloedden.

Vooroordelen van patiënten en voorschrijvers zoals de overtuiging van de patiënt dat het gebruik van antibiotica aangewezen is⁴², verwachtingen van ouders ingeval van voorschriften voor hun kind⁴³, de wens om de patiënt tevreden te stellen^{44,45} en angst van de arts voor complicaties bij de patiënt⁴⁶ werden in de literatuur beschreven als de belangrijkste onderliggende verklaringen voor respectievelijk het zelf toedienen van antibiotica, voorschrijfgedrag van pediaters, voorschrijfgedrag van huisartsen en het verkeerd voorschrijven van antibiotica. Deze factoren vormen mogelijk een onderliggende verklaring voor sommige geobserveerde effecten in onze analyse.

7 Besluit en aanbevelingen

7.1 Implicaties voor politiek en praktijk

De resultaten van dit onderzoek laten een consensus toe over indicatoren om jaarlijks de antibioticacconsumptie in ons land op te volgen. Om evoluties in antibioticacconsumptie betrouwbaar te kunnen vergelijken binnen hetzelfde land of tussen landen onderling moet men ernaar streven een combinatie van uitkomstmaten te gebruiken. Dit is des te belangrijker in geval van gekende verschillen in het aantal DDD per verpakking en/of in het aantal verpakkingen per behandeling. Als in dat geval enkel DDD en verpakkingen beschikbaar zijn, lijkt verpakkingen de te verkiezen proxy voor antibioticacconsumptie. Het aantal rechthebbenden is een betere noemer voor terugbetalinggegevens dan het aantal inwoners. Nochtans wordt internationaal het aantal inwoners gebruikt als noemer om antibioticacconsumptie op basis van terugbetalinggegevens uit te drukken. We raden verder aan om juli-juni jaren te gebruiken om jaarlijkse antibioticacconsumptie uit te drukken. Zo wordt alle seizoensgriepactiviteit in eenzelfde periode van 12 maanden gevat. In verband met de relatie tussen antibioticagebruik en -resistentie lijkt het aantal individuen kennen dat werkelijk is blootgesteld aan een antibioticabehandeling een zeer relevante uitkomstmaat. Het is vooralsnog onbekend welke uitkomstmaat deze relatie het best beschrijft en welke het impact is van het aantal DDD per behandeling en het aantal behandelingen per individu. Naast het aantal DDD, verpakkingen, behandelingen en rechthebbenden behandeld met antibiotica is ook het type voorgeschreven antibioticum een belangrijk aspect voor antibioticumresistentie,² en dus ook van de kwaliteit van antibioticagebruik.⁴⁷⁻⁴⁹

Controlerend voor relevante patiëntkenmerken, identificeerden we grote voorschrijvergroepen met opportuniteiten om het voorschrijfgedrag te verbeteren. In combinatie met informatie over het aantal voorgeschreven behandelingen kunnen interventies ontwikkeld worden waarbij men rekening houdt met de belangrijkste kenmerken van deze voorschrijvers. Toekomstige analyses kunnen voorschrijvers identificeren met opportuniteiten op gebied van het aantal voorgeschreven behandelingen en/of het type voorgeschreven antibiotica. Naast individuele feedback naar voorschrijvers over hun voorschrijfgedrag vergeleken met dat van hun collega's, kan deze analyse acties naar bepaalde doelgroepen vergemakkelijken. Bijkomende analyses en opvolging van het antibioticagebruik zou nog krachtiger worden wanneer voor elk voorschrift ook de diagnose bekend zou zijn. Kwaliteitsindicatoren die voor individuele voorschrijvers relevant zijn, vereisen immers inderdaad een koppeling tussen het voorschrift en de diagnose. Dat is voor de huisarts mogelijk via het elektronisch medisch dossier (EMD). In dit verband zijn al zogenaamde ziekte-specifieke indicatoren beschikbaar om de kwaliteit van het voorschrijven van antibiotica in huisartspraktijk na te gaan.⁴⁷ Deze kwaliteitsindicatoren toepassen op EMD gegevens van Vlaamse huisartsen is bovendien haalbaar.⁴⁰ Voorschrijvers die informatie verplicht doen registreren voor nationale gegevensverzameling zou in Kroatië al gebeuren en in Nederland stonden ook initiatieven op stapel.

Hoewel het vermijden van een stijging van de antibioticacconsumptie ondanks een verouderende populatie op zichzelf een succes is – wat wellicht te danken is aan de BAPCOC acties – is een verdere daling en verbetering van de consumptie nog steeds wenselijk en mogelijk. De sensibilisatiecampagnes dienen hiervoor aangevuld met hulpmiddelen voor de voorschrijvers die verdergaan dan het publiceren van

richtlijnen. De medische opleidingen hebben een grote verantwoordelijkheid om toekomstige voorschrijvers goed te blijven vormen en te wapenen tegen slechte gewoonten.

7.2 Besluit

We besluiten dat het aantal DDD moet aangevuld worden met andere uitkomstmaten om trends in antibioticagebruik betrouwbaar op te volgen. In België werden sinds de start van de campagnes minder individuen minder frequent behandeld met hogere dosissen actieve substantie. Daarnaast werden ook grotere proporties van de aanbevolen antibiotica voorgeschreven. Deze evoluties gingen gepaard met een daling in antibioticumresistentie, maar er is nog ruimte voor verbetering.

8 Referenties

1. Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M, and the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
2. Malhotra-Kumar S, Lammens C, Coenen S, Van Herck K, Goossens H. Impact of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci among healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2007;369:482-90.
3. Costelloe C, Metcalfe C, Lovering A, Mant D, Hay AD. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c2096-.
4. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(suppl 6):vi3-vi12.
5. Goossens H, Guillemot D, Ferech M, Schlemmer B, Costers M, van Breda M, et al. National campaigns to improve antibiotic use. *Eur J Clin Pharmacol* 2006 62:373-9.
6. Huttner B, Goossens H, Verheij T, Harbarth S, on behalf of the CHAMP consortium. Characteristics and outcomes of public campaigns aimed at improving the use of antibiotics in outpatients in high-income countries. *The Lancet Infectious Diseases* 2010;10:17-31.
7. Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Goossens H. The first European Antibiotic Awareness Day after a decade of improving outpatient antibiotic use in Belgium. *Acta Clin Belg* 2008;63 296-300.
8. Goossens H, Coenen S, Costers M, De Corte S, De Sutter A, Gordts B, et al. Achievements of the Belgian Antibiotic Policy Coordination Committee (BAPCOC). *Eurosurveillance* 2008;13:10-13.
9. Monnet DL, Mölstad S, Cars O. Defined daily doses of antimicrobials reflect antimicrobial prescriptions in ambulatory care. *J Antimicrob Chemother* 2004;53:1109-11.
10. Ashworth M, Charlton J, Ballard K, Latinovic R, Gulliford M. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005;603-8.
11. Ashworth M, Cox K, Latinovic R, Charlton J, Gulliford M, Rowlands G. Why has antibiotic prescribing for respiratory illness declined in primary care? A longitudinal study using the General Practice Research Database. *J Public Health* 2004;26(3):268-74.
12. Fleming D, Ross A, Cross K, Kendall H. The reducing incidence of respiratory tract infection and its relation to antibiotic prescribing. *Br J Gen Pract* 2003;53:778-83.
13. Francis N, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Adherence to antibiotic prescriptions for acute cough: an international observational study. *Br J Gen Pract* 2012;62:304-5.
14. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu Ayele G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi3-12.
15. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi13-23.
16. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi25-35.
17. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu Ayele G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi37-45.

18. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu Ayele G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi47-56.
19. Coenen S, Adriaenssens N, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6:vi57-70.
20. Campos J, Ferech M, Lazaro E, de Abajo F, Oteo J, Stephens P, et al. Surveillance of outpatient antibiotic consumption in Spain according to sales data and reimbursement data. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:698-701.
21. Wears R. Advanced statistics: Statistical methods for analyzing cluster and cluster-randomized data. *Academic Emergency Medicine* 2002;9:330-41.
22. Filippini M, Masiero G, Moschetti K. Socioeconomic determinants of regional differences in outpatient antibiotic consumption: Evidence from Switzerland. *Health Policy* 2006;78 77-92.
23. Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *Am J Public Health* 1994;84(5):819-24.
24. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Oslo.
25. Liang K, Zeger S. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13-22.
26. Zeger S, Liang K. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986;42(1):121-30.
27. Miglioretti D, Heagerty P. Marginal modeling of nonnested multilevel data using standard software. *Am J Epidemiol* 2007;165(4):453-63.
28. Pan W. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics* 2001;57(1):120-5.
29. Adriaenssens N. Oupatient antimicrobial use in Europe [Proefschrift]. University of Antwerp, 2012.
30. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient penicillin use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(suppl 6):vi13-vi23.
31. Versporten A, Coenen S, Adriaenssens N, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient cephalosporin use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(suppl 6):vi25-vi35.
32. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient macrolide, lincosamide and streptogramin (MLS) use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(suppl 6):vi37-vi45.
33. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe (1997-2009). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(suppl 6):vi47-vi56.
34. Coenen S, Adriaenssens N, Versporten A, Muller A, Minalu G, Faes C, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient use of tetracyclines, sulphonamides and trimethoprim, and other antibacterials in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66(suppl 6):vi57-vi70.
35. Bauraind I, Lopez-Lozano J-M, Beyaert A, Marchal J-L, Seys B, Yane F, et al. Association between antibiotic sales and public campaigns for their appropriate use. *JAMA* 2004;292:2468-70.
36. Davey P, Ferech M, Ansari F, Muller A, Goossens H, on behalf of the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in the four administrations of the UK: cross-sectional and longitudinal analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:1141-7.
37. Sabuncu E, David J, Bernè de-Bauduin C, Pépin S, Leroy M, Boëlle P-Y, et al. Significant Reduction of Antibiotic Use in the Community after a Nationwide Campaign in France, 2002 à 2007. *PLoS Med* 2009;6(6):e1000084.
38. Chahwakilian P, Huttner B, Schlemmer B, Harbarth S. Impact of the French campaign to reduce inappropriate ambulatory antibiotic use on the prescription and consultation rates for respiratory tract infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2011;66(12):2872-79.
39. Coenen S, Michiels B, Renard D, Denekens J, Van Royen P. Antibiotics for coughing in general practice: the effect of perceived patient demand. *Br J Gen Pract* 2006;56:183-90.
40. Bartholomeeusen S, Adriaenssens N, Coenen S. Toetsing van antibioticavoorschriften aan ziektespecifieke kwaliteitsindicatoren. Onderzoek met gegevens uit de Intego-databank. *Huisarts Nu (MINERVA)* 2011;40:392-5.
41. Steinman MA, Landefeld CS, Gonzales R. Predictors of broad-spectrum antibiotic prescribing for acute respiratory tract infections in adult primary care. *JAMA* 2003;289:719 - 25.
42. Grigoryan L, Burgerhof JG, Degener JE, Deschepper R, Lundborg CS, Monnet DL, et al. Determinants of self-medication with antibiotics in Europe: the impact of beliefs, country wealth and the healthcare system. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:1172 - 79.

43. Mangione-Smith R, McGlynn E, Elliot M, Krogstad P, Brook R. The relationship between perceived parental expectations and pediatrician antimicrobial prescribing behaviour. *Pediatrics* 1999;103:711-8.
44. Avorn J, Solomon DH. Cultural and economic factors that (mis)shape antibiotic use: the nonpharmacologic basis of therapeutics. *Ann Intern Med* 2000;133:128 - 35.
45. Coenen S, Michiels B, Renard D, Denekens J, Van Royen P. Antibiotic prescribing for acute cough: the effect of perceived patient demand. *BJGP* 2006;56(524):183-90.
46. Lopez-Vazquez P, Vazquez-Lago J, Figueiras A. Misprescription of antibiotics in primary care: a critical systematic review of its determinants. *J Eval Clin Pract* 2012;18(2):473-84.
47. Adriaenssens N, Coenen S, Tonkin-Crine S, Verheij TJM, Little P, Goossens H. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): disease-specific quality indicators for outpatient antibiotic prescribing. *BMJ Quality & Safety* 2011;20(9):764-72.
48. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, Muller A, Vankerckhoven V, Goossens H, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality appraisal of outpatient antibiotic use in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 2011;66 Suppl 6:vi71-77.
49. Coenen S, Ferech M, Haaijer-Ruskamp FM, Butler CC, Vander Stichele RH, Verheij TJM, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe. *Qual Saf Health Care* 2007;16:440-5.