

ANTIBIOTICA VOOR ACUTE HOEST

Het voorschrijfgedrag van huisartsen in dertien Europese landen

C.C. BUTLER, K. HOOD, T. VERHEIJ, P. LITTLE, H. MELBYE, J. NUTTALL, M.J. KELLY, S. MÖLSTAD, M. GODYCKI-CWIRKO, J. ALMIRALL, A. TORRES, D. GILLESPIE, U. RAUTAKORPI, S. COENEN, H. GOOSSENS

DOEL

Het doel van deze studie was in kaart te brengen hoe vaak huisartsen in verschillende Europese landen antibiotica voorschrijven voor acute hoest en welk effect dit heeft op het ziektebeloop.

METHODE

Wij verrichtten een cross-sectioneel prospectief observationeel onderzoek onder volwassen patiënten in dertien Europese landen die met een nieuwe of verergerende hoest bij de huisarts kwamen of bij wie de huisarts een infectie van de lage luchtwegen vermoedde. De huisartsen noteerden de symptomen bij presentatie en welk beleid zij volgden; de patiënten hielden 28 dagen een symptoomdagboek bij. Onze primaire uitkomstmaten waren het voorschrijven van antibiotica en het beloop van de symptomen in de tijd.

RESULTATEN

Aan het onderzoek namen 384 huisartsen deel die 3 402 patiënten includeerden. Van 3 296 (97%) patiënten ontvingen de onderzoekers een volledig registratieformulier en van 2 560 (75%) patiënten een compleet symptoomdagboek. De ernst van de symptomen bij presentatie (gescoord door de huisarts op een schaal van 0 tot 100) varieerde van 19 in Spanje en Italië tot 38 in Zweden. In gemiddeld 53% van de episoden schreven de artsen antibiotica voor, maar dit varieerde per land van 20% tot bijna 90% (België 25,9% en Nederland 41,5%). Ook na correctie voor klinische presentatie en demografische kenmerken bleven de verschillen aanzienlijk. Noorse huisartsen schreven het minst vaak antibiotica voor (OR 0,18; 95%-BI 0,11 tot 0,30), Slowaakse het vaakst (OR 11,2; 95%-BI 6,20 tot 20,27). Ook het soort antibioticum varieerde sterk. Amoxicilline, het meest voorgeschreven middel, werd in Noorwegen het minst vaak gegeven (3% van de voorgeschreven antibiotica) en in Engeland het vaakst (83%). Fluorochinolonen werden in sommige landen helemaal niet voorgeschreven, maar in Italië aan 18% van de patiënten. Patiënten die geen antibiotica kregen, herstelden nagenoeg even snel als patiënten die wel antibiotica kregen.

BESLUIT

De variatie in de klinische presentatie biedt geen verklaring voor de grote verschillen in het voorschrijven van antibiotica bij

lageluchtweginfecties en/of hoest in Europa. Antibiotica hebben nauwelijks invloed op het herstel van de hoestklachten.

Dit artikel is een samenvatting van: Butler CC, Hood K, Verheij T, et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009;338:b2242. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

C.C. Butler, Department of Primary Care and Public Health, School of Medicine, Cardiff University, Wales;

K. Hood, J. Nuttall, M.J. Kelly, D. Gillespie, South East Wales Trials Unit (SEWTU), School of Medicine, Cardiff University, Wales;

T. Verheij, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns-Geneskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederland;

P. Little, University of Southampton, Engeland;

H. Melbye, Institutt for samfunnsmedisin, Universitetet Tromsø, Noorwegen; S. Mölstad, Institutionen för medicin och hälsa (IMH), Linköpings Universitet, Linköping, Zweden;

M. Godycki-Cwirko, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polen;

J. Almirall, Unitat de Cures Intenses, Hospital de Mataró, Barcelona, Spanje;

A. Torres, Servei de Pneumologia i Allèrgia Respiratoria, Institut Clínic del Tòrax, Hospital Clínic de Barcelona, Spanje;

U. Rautakorpi, Finnish Office for Health Technology Assessment Fiohta, Tampere, Finland;

S. Coenen en H. Goossens, Vaccin & Infectieziekten Instituut (VAXINFECTIO), Universiteit Antwerpen.

Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, Kelly MJ, Mölstad S, Godycki-Cwirko M, Almirall J, Torres A, Gillespie D, Rautakorpi U, Coenen S, Goossens H. Antibiotica voor acute hoest. Het voorschrijfgedrag van huisartsen in dertien Europese landen. *Huisarts Nu* 2009; 38:305-9.

Dit artikel verschijnt ook in *Huisarts & Wetenschap* 2009, nummer 13.

INLEIDING

Resistentie tegen antibiotica is wereldwijd een groeiend probleem. Een onderzoek in dertig landen toonde in 2007 aan dat 10% van de isolaten van *Streptococcus pneumoniae* niet langer gevoelig was voor penicilline¹. Er is aanzienlijke variatie in het voorschrijven van antibiotica aan ambulante patiënten in Europa², maar we weten niet of dit ligt aan verschillen in de klachtenpresentatie of aan andere omstandigheden. Acute hoest is een van de meest voorkomende redenen om de huisarts te bezoeken. We onderzochten hoe snel huisartsen in verschillende Europese landen geneigd zijn antibiotica voor te schrijven aan patiënten met acute hoest of een mogelijke lageluchtweginfectie en of dit effect heeft op het herstel van de patiënt.

METHODE

Netwerken

Aan dit cross-sectionele, prospectieve observationele onderzoek namen veertien eerstelijns onderzoeksnetwerken in dertien landen deel. Dit gebeurde in het kader van het Europese 'Network of Excellence' GRACE (*Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired LRTI in Europe*; www.grace-lrti.org). Elk van de veertien netwerken had toegang tot minimaal twintigduizend patiënten en elk netwerk had ervaring met onderzoek.

Patiënten

Patiënten kwamen in aanmerking als ze 18 jaar of ouder waren, op het spreekuur kwamen met een acute of verergerende hoest als voornaamste klacht en/of als de huisarts van mening was dat de patiënt een lageluchtweginfectie (LRTI) had. Het consult moest het eerste zijn in de betreffende ziekte-episode en de patiënt moest een normale afweer hebben.

In twee perioden, van begin oktober tot eind november 2006 en van eind januari tot maart 2007, rekruteerden de deelnemende huisartsen opeenvolgende patiënten die in aanmerking kwamen. De steekproef moest zo groot zijn dat de kans op een bepaalde uitkomst, zoals het voorschrijven van een antibioticum, 50% kon zijn (in statistische termen is dit de meest conservatieve schatting, een grotere of kleinere kans zou meer power geven). Daaruit volgde dat wij per netwerk 270 patiënten nodig hadden om rond die 50% een 95%-BI van 44 tot 56% te krijgen. Weliswaar hadden we geen informatie over de mate waarin het voorschrijven van antibiotica geclusterd was binnen de verschillende netwerken, maar we gingen ervan uit dat onze conservatieve benadering voldoende power zou geven om de netwerken te vergelijken, rekening houdend met die eventuele clustering.

Gegevensverzameling

Alle gegevens werden online ingevoerd in een beveiligde database, het GRACE Online Systeem (GOS). De artsen registreerden per patiënt de demografische gegevens en de gegevens van anamnese, lichamelijk onderzoek, comorbiditeit en aanvullend onderzoek. Op een vierpuntsschaal scoorden zij

WAT IS BEKEND?

Acute hoest is één van de klachten waarvoor huisartsen het vaakst antibiotica voorschrijven. Het klinische resultaat is meestal echter mager.

In Europa verschilt het voorschrijfgedrag van huisartsen sterk per land. Het is niet voldoende duidelijk of dit samenhangt met verschillen in de klinische presentatie van de hoestklachten.

WAT IS NIEUW?

Zelfs gecorrigeerd voor ernst en duur van de klachten, comorbiditeit, lichaamstemperatuur, leeftijd en rookgedrag blijven de verschillen tussen de Europese landen groot.

Deze verschillen hebben geen significante invloed op het herstel van de hoestklachten.

de aan- of afwezigheid van veertien symptomen (hoest, sputumproductie, kortademigheid, piepen, verstopte neus, koorts tijdens de ziekte, thoracale pijn, spierpijn, hoofdpijn, gestoorde slaap, algemeen ziek zijn, verstoring van de normale activiteiten, verwarring/desoriëntatie en diarree). Tevens noteerden zij welk beleid zij volgden en of zij antibiotica voorschreven. Zij vroegen de patiënten om in een speciaal ontworpen dagboekje dagelijks op een zevenpuntsschaal dertien symptomen te scoren (dezelfde als de artsen, behalve verwarring/desoriëntatie en diarree, met daaraan toegevoegd de mate waarin de ziekte hun sociale activiteiten verstoort), en dit gedurende 28 dagen of tot de klachten verdwenen waren. De patiënten noteerden gedurende deze 28 dagen ook hun rookgedrag, inname van medicatie en contact met gezondheidsdiensten (inclusief ziekenhuisopname). We rekenden de symptoomscores van de artsen en de patiënten om tot scores op een schaal van 0 tot 100, zodat we ze konden interpreteren als percentage van de maximaal mogelijke ernst van de symptomen.

Analyse

Voor onze analyse van het voorschrijfgedrag van de huisartsen clusterden wij de patiënten per huisarts in een hiërarchisch logistisch model. Wij corrigeerden dit model voor de verschillen in klinische presentatie, op basis van dertien van de veertien symptomen (hoest telde niet mee omdat die in 99,8% van de gevallen aanwezig was), plus sputumtype, temperatuur, leeftijd en comorbiditeit.

De dagelijkse symptoomscores uit de dagboeken van de patiënten, eveneens geclusterd per huisarts, brachten wij na een logtransformatie onder in een tweede hiërarchisch model. Dit model corrigeerden wij voor herhaalde metingen van de symptoomscores bij dezelfde patiënt, voor verschillen in klinische presentatie en ook voor het rookgedrag van de patiënt en de duur van de ziekte voor het consult. Meer informatie is te vinden in het originele artikel op www.bmj.com.

RESULTATEN

Patiëntkenmerken

Aan het onderzoek namen 384 artsen deel die in totaal 3402 patiënten includeerden. Na exclusie van de patiënten van wie

gegevens ontbraken, resteerden 3296 (97%) patiënten met volledige gegevens van het registratieformulier en 2560 (75%) met complete dagboekgegevens. De patiënten die het symptoomdagboek invulden, kwamen in het algemeen vaker uit Oost-Europa en waren ouder dan degenen die het dagboek niet invulden: hun mediane leeftijd was 45 jaar (interkwartielbereik 33-58) versus 36 jaar (27-48). Overigens maakte het al dan niet invullen van het dagboek niets uit voor de kans om antibiotica te krijgen.

Voorschrijfgedrag

In totaal kregen 1776 (53%) patiënten antibiotica voorgeschreven, met een mediane duur van zeven dagen per kuur. Het voorschrijfgedrag verschilde aanzienlijk tussen de netwerken: de huisartsen in Bratislava (Slowakije), Milaan (Italië), Balatonfüred (Hongarije), Łódź (Polen) en Cardiff (Wales) gaven significant vaker antibiotica dan gemiddeld. *Figuur 1* toont welke middelen zij voorschreven. Negenentwintig procent van de recepten was voor amoxicilline. Dit middel werd het minst vaak voorgeschreven in Tromsø (Noorwegen; 3% van de recepten) en het vaakst in Southampton (Engeland; 83% van de recepten).

De verschillen in voorschrijfgedrag tussen de netwerken bleven ook na correctie voor de klinische presentatie statistisch significant (*tabel 1*). Elke extra ziektedag voor het consult vergrootte de kans om een antibioticum te krijgen met 2% [odds ratio (OR) 1,02; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI) 1,01 tot 1,04]. Roken vergrootte deze kans zelfs met 38% (OR 1,38; 95%-BI 1,09 tot 1,76). Roken en ziekteduur hadden echter geen effect op de variatie tussen de netwerken. Het voorschrijfgedrag was in beide rekruteringsperiodes hetzelfde.

Prognose

De snelheid waarmee patiënten herstelden, varieerde aanzienlijk tussen de landen. De mediane tijd tussen het consult en het

moment dat patiënten aangaven zich hersteld te voelen was elf dagen; de mediane tijd totdat alle symptoomscores tot nul waren teruggevallen, was vijftien dagen (*zie figuur 2*). Patiënten die langer wachtten voordat zij de huisarts bezochten, hadden gemiddeld een hogere symptoomscore evenals patiënten met respiratoire comorbiditeit.

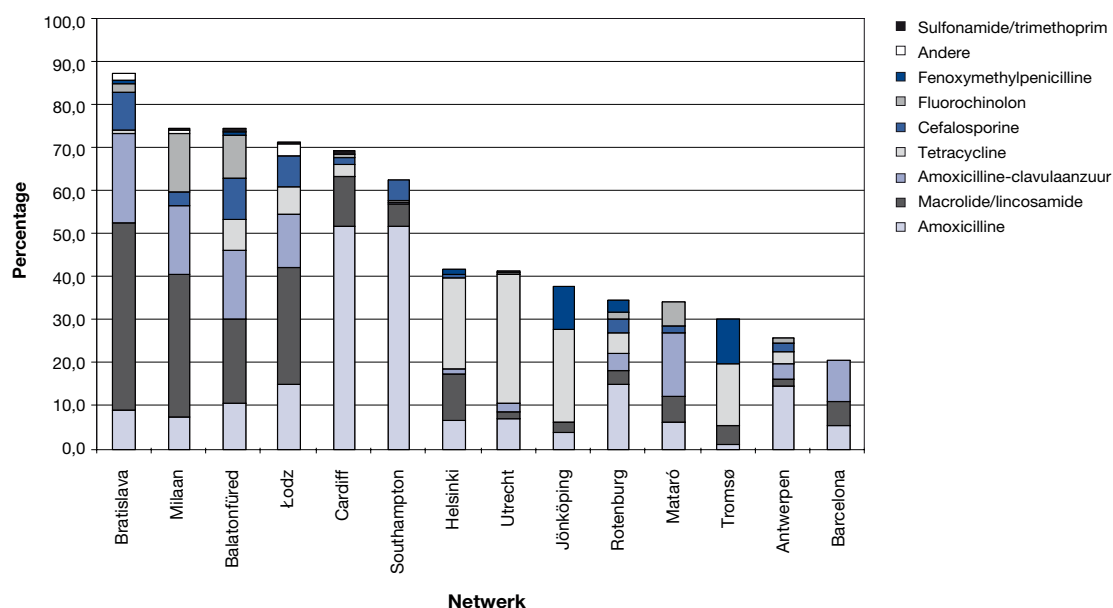
Tussen de landen bleven ook na correctie voor de klinische presentatie significante verschillen bestaan (*zie tabel 2*). In Balatonfüred en Mataró (Spanje) waren de symptomen bij aanvang significant minder ernstig dan gemiddeld. In Balatonfüred, Mataró en Antwerpen (België) gaven de patiënten signi-

Tabel 1: De kans om een antibioticum voorgeschreven te krijgen.*

Netwerk	OR	(95%-BI)	p
Antwerpen	0,22	(0,12-0,38)	<0,001
Balatonfüred	5,69	(2,88-11,26)	<0,001
Barcelona	0,29	(0,16-0,51)	<0,001
Bratislava	11,20	(6,20-20,27)	<0,001
Cardiff	2,44	(1,42-4,19)	<0,01
Helsinki	0,58	(0,31-1,09)	0,09
Jönköping	0,25	(0,16-0,38)	<0,001
Łódź	4,14	(2,4-7,16)	<0,001
Mataró	0,66	(0,37-1,18)	0,16
Milaan	6,81	(3,49-13,27)	<0,001
Rotenburg	0,50	(0,27-0,92)	0,03
Southampton	0,84	(0,47-1,5)	0,55
Tromsø	0,18	(0,11-0,30)	<0,001
Utrecht	0,50	(0,29-0,85)	0,01

* Schatting op basis van gegevens van 3296 patiënten van 384 huisartsen. Patiëntgegevens per huisarts geclusterd in een logistisch regressiemodel en gecorrigeerd voor door de arts gescoorde symptoomscores en klinische presentatie. Intracusterrelatiecoëfficiënt (clinician level variance component), berekend met de $\pi^2/3$ -schatting: 23,3%.

Figuur 1: Voorgeschreven antibiotica per netwerk.



ficant sneller dan gemiddeld aan dat zij zich hersteld voelden. In Cardiff (Wales), Milaan (Italië) en Jönköping (Zweden) rapporteerden de patiënten juist een significant trager herstel. Bijna alle verschillen in de symptoomscores bij presentatie waren na één week verdwenen. Als de arts een antibioticum had voorgeschreven, namen de symptoomscores iets sneller af, zoals de interactie tussen de variabelen 'voorschrijven van een antibioticum' en 'dag' aangeeft (zie tabel 2). Het effect van de antibiotica was weliswaar statistisch significant, maar erg klein: het verschil in de symptoomscores was slechts een tiende procent.

Ziekenhuisopname

In totaal moesten 28 (1,1%) patiënten na inclusie in een ziekenhuis worden opgenomen in verband met de hoestklachten. Het hoogste percentage ziekenhuisopnames (4,3%) kwam voor in Jönköping (Zweden).

BESPREKING

In de dertien onderzochte landen vonden wij, zelfs na correctie voor klinische presentatie, aanzienlijke verschillen in de snelheid waarmee huisartsen antibiotica voorschrijven aan volwassen patiënten met acute hoest en/of een vermoede lageluchtweginfectie. Ook de keuze van antibiotica verschilde duidelijk per land. Deze verschillen zijn toe te schrijven aan verschillen in richtlijnen en gewoonten³⁻⁵. Wij deden twee belangrijke bevindingen aangaande het herstel van de patiënten: ten eerste dat zij in alle landen even goed herstellen, ten tweede dat het voorschrijven van een antibioticum niet leidt tot een klinisch relevant sneller herstel (zie figuur 3).

Sterke en zwakke punten

We hebben ons onderzoek uitgevoerd in een zorgvuldig omschreven patiëntenpopulatie, in een groot aantal landen en op basis van prospectief en in dezelfde periodes verzamelde

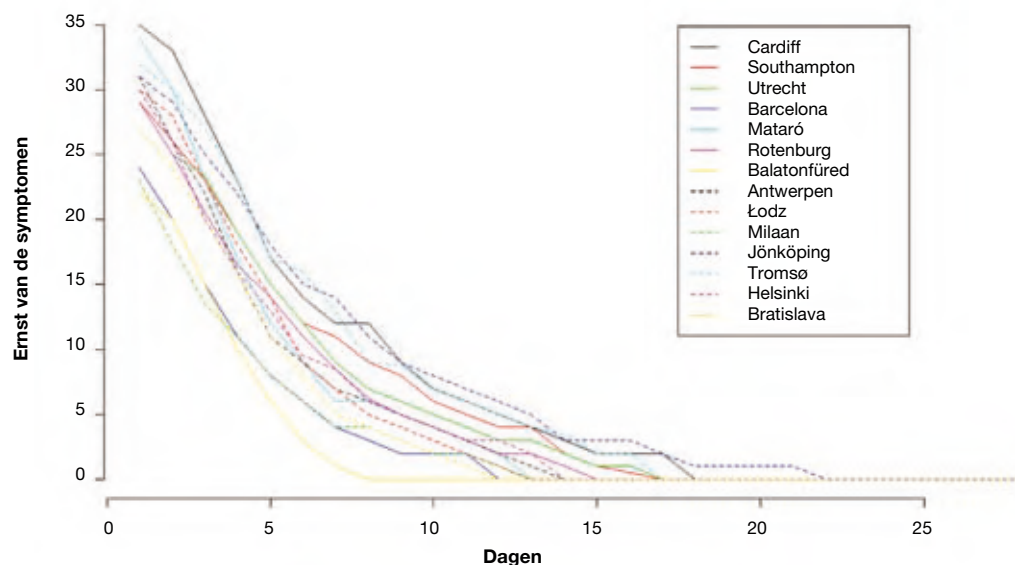
Tabel 2: Symptoomscores in de tijd.*

	Parameter-schatting	p	Interactie met tijd (dag)	p
Beleid				
Antibioticum voorgeschreven	0,05	0,26	-0,01	<0,01
Netwerk				
Antwerpen	0,05	0,52	-0,01	0,03
Balatonfüred	-0,27	<0,001	-0,01	0,02
Barcelona	-0,07	0,32	0,00	0,84
Bratislava	-0,04	0,50	-0,00	0,29
Cardiff	0,09	0,17	0,01	0,02
Helsinki	0,03	0,72	0,00	0,62
Jönköping	0,02	0,78	0,01	<0,001
Kodz	-0,05	0,38	-0,01	0,07
Mataró	0,28	<0,001	-0,02	<0,001
Milaan	-0,13	0,08	0,01	<0,01
Rotenburg	0,02	0,77	0,00	0,98
Southampton	0,01	0,90	0,01	0,08
Tromsø	0,11	0,14	0,00	0,42
Utrecht	-0,05	0,52	0,00	0,88

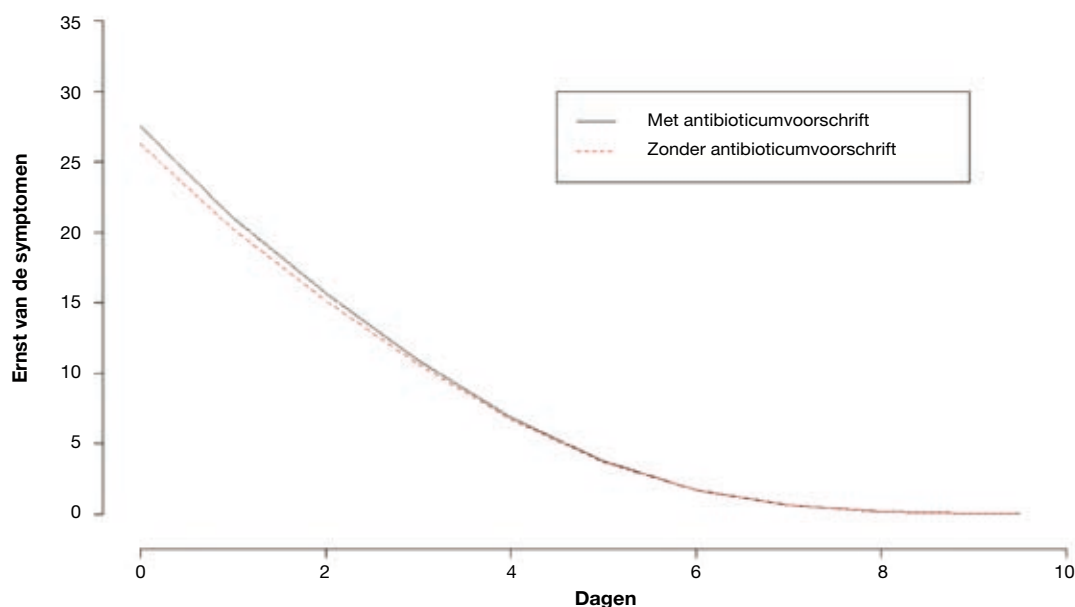
* Schattingen op basis van 65 541 observaties bij 2560 patiënten van 364 huisartsen. Patiëntgegevens per huisarts geclusterd in een logistisch regressiemodel, gecontroleerd voor herhaalde meting van symptoomscores bij dezelfde patiënt en gecorrigeerd voor de klinische presentatie zoals door de artsen gescoord. Dit model houdt rekening met het feit dat patiënten van dezelfde huisarts meer op elkaar lijken (wat gemeten en niet-gemeten variabelen betreft) dan op patiënten van een andere huisarts, én met het feit dat symptoomscores op opeenvolgende dagen (bijvoorbeeld op dag 4 en 5) meer samenhang hebben dan symptoomscores die verder uit elkaar liggen (bijvoorbeeld dag 4 en 18).

gegevens. De deelnemende artsen waren echter alle verbonden met een onderzoeksnetwerk en daardoor mogelijk niet representatief voor de huisartsen in hun land.

Figuur 2: Mediane symptoomscores in de tijd per netwerk.



Figuur 3: Beloop van de klachten met en zonder antibioticumvoorschrift.



Voorspelde waarden op basis van patiëntgegevens per huisartsennetwerk geclusterd in een logistisch regressiemodel, gecontroleerd voor herhaalde meting van symptoomscores bij dezelfde patiënt en gecorrigeerd voor de klinische presentatie zoals door de artsen gescoord. Dit model houdt rekening met het feit dat patiënten van dezelfde huisarts meer op elkaar lijken (wat gemeten en niet gemeten variabelen betreft) dan op patiënten van een andere huisarts, én met het feit dat symptoomscores op opeenvolgende dagen (bijvoorbeeld op dag 4 en 5) meer samenhang hebben dan symptoomscores die verder uit elkaar liggen (bijvoorbeeld dag 4 en 18).

Aangezien het onderzoek in dertien verschillende landen plaatsvond, is er geen garantie dat het inschatten van de gezondheid en het rapporteren van symptomen consistent gebeurden. We weten niet hoe culturele verschillen onze resultaten hebben beïnvloed. Hiernaar loopt momenteel een kwalitatief onderzoek.

Vergelijking met ander onderzoek

Een onderzoek in vijf Europese landen wees in 1996 uit dat huisartsen voor 83% van de lageluchtweginfecties een antibioticum voorschreven⁶. Dit was echter een retrospectief onderzoek. In een ander vergelijkend onderzoek bleek in 2004 dat Spaanse huisartsen bij luchtweginfecties meer antibiotica voorschreven dan Deense huisartsen, maar in dit onderzoek werd niet gecorrigeerd voor ernst en duur van de ziekte of voor roken⁷.

Implicaties voor praktijk en onderzoek

Er zijn duidelijke verschillen tussen de verschillende Europese regio's in het gebruik van antibiotica bij acute hoest en/of lageluchtweginfecties. We vonden echter ook dat deze grote verschillen zich niet vertalen in klinisch belangrijke ver-

schillen in het herstel van patiënten. Het beleid bij acute hoest zou in Europa meer geharmoniseerd kunnen worden, waarbij een terughoudender gebruik van antibiotica aanbeveling verdient.

Literatuur

- 1 Grundmann H. EARSS annual report 2006. Bilthoven: Netherlands: European Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2006: p.162.
- 2 Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: A crossnational database study. *Lancet* 2005;365:579-87. [vertaling in *Huisarts Nu* 2005;34:265-74]
- 3 Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
- 4 Verheij T, Salomé P, Bindels P, et al. NHG-Standaard Acute hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
- 5 Art B, Coenen S, De Meyere M. Aanbeveling voor goed gebruik van antibiotica. Acute lageluchtweginfecties bij volwassenen. *Huisarts Nu* 2006;35:526-44.
- 6 Huchon GJ, Gialdroni-Grassi G, Leophonte P, et al. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1590-5.
- 7 Bjerrum L, Boada A, Cots JM, et al. Respiratory tract infections in general practice: Considerable differences in prescribing habits between general practitioners in Denmark and Spain. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:23-8.

Dankwoord en financiering

Aan dit eerste GRACE-onderzoek werkten mee: Zseraldina Arvai, Zuzana Bielicka, Francesco Blasi, Alicia Borrás, Curt Brugman, Jo Coast, Mel Davies, Kristien Dirven, Peter Edwards, Iris Hering, Judit Holczerné, Helena Hupkova, Kristin Alise Jakobsen, Bernadette Kovaks, Chrisina Lannering, Frank Leus, Katherine Loens, Michael Moore, Magdalena Muras, Carol Pascoe, Tom Schaberg, Matteu Serra, Richard Smith, Jackie Swain, PaoloTarsia, Kirsí Valve, Robert Veen en Tricia Worby. Wij danken alle artsen en de patiënten die toestemden in deelname. Zonder hen zou dit onderzoek niet mogelijk geweest zijn.

Mogelijke belangenvermenging: niets aangegeven.

Dit onderzoek werd gefinancierd door het Zesde Kaderprogramma van de Europese Commissie (Ishm-ct-2005-518226). De South East Wales Trials Unit wordt gefinancierd door het Wales Office for Research and Development. Alle auteurs verklaren dat zij onafhankelijk zijn van de financiers. Ethische commissies in elk land gaven toestemming voor het onderzoek.