

Minder antibiotica door interventie in FTO

Samenvatting

Vervloet M, Meulepas MA, Cals JWL, Eimers M, Van der Hoek LS, Van Dijk L. Minder antibiotica door interventie in FTO. *Huisarts Wet* 2016;59(12):546-50.

ACHTERGROND Irrationeel antibioticagebruik voor luchtweginfecties is een belangrijke risicofactor voor antibioticaresistentie. Het doel van dit onderzoek is het evalueren van het effect van een interventie met meer componenten gericht op het verminderen van het aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten in de huisartsenpraktijk.

METHODE Dit is een clustergerandomiseerde gecontroleerde trial met een voor- en nameting. We hebben de interventie geïmplementeerd via het Farmacotherapeutisch Overleg (FTO), waarin huisartsen met apothekers samenwerken om de farmacotherapie te optimaliseren. We hebben de interventie in vier FTO-groepen (met in totaal 39 huisartsen) uitgezet, bestaande uit de volgende componenten: 1) een communicatietraining voor huisartsen, onder andere betreffende het communiceren over een uitgesteld recept; 2) implementatie van formulariumafspraken over het voorschrijven van antibiotica in het Elektronisch Voorschrijf Systeem (EVS) van huisartsen; 3) elk kwartaal feedback op basis van voorschrijfcijfers voor huisartsen. Vier andere FTO-groepen (met in totaal 38 huisartsen) vormden gematchte controlegroepen. De primaire uitkomstmaat was het aantal antibioticavoorschriften na de interventie (gecontroleerd voor het aantal voorschriften in de voormeting), dat we hebben geanalyseerd met multilevel-regressieanalyses. We analyseerden het totale aantal voorschriften en het aantal voorschriften gestratificeerd naar leeftijd (afkappunt 12 jaar).

RESULTATEN Bij de voormeting was het gemiddeld aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten 207,9 en 176,7 per 1000 patiënten in respectievelijk de interventie-FTO-groepen en controle-FTO-groepen. Bij de nameting schreven huisartsen in zowel de interventie- als controlegroepen significant minder antibiotica voor. Voor adolescenten en volwassenen was de afname in het aantal antibioticavoorschriften significant groter in de interventiegroepen (-27,8 per 1000 patiënten) dan in de controlegroepen (-7,2 per 1000 patiënten; $p < 0,05$); voor kinderen was er geen verschil.

CONCLUSIE Deze uit meer componenten bestaande interventie was effectief in het terugdringen van het aantal antibioticavoor-

schriften voor luchtwegklachten voor adolescenten en volwassenen. Om het voorschrijfgedrag van huisartsen voor kinderen te veranderen zullen we naar andere methoden moeten zoeken.

INLEIDING

Irrationeel antibioticagebruik is een belangrijke risicofactor voor antibioticaresistentie.¹ Huisartsen schrijven antibiotica soms te snel voor, bijvoorbeeld aan patiënten die luchtwegklachten hebben. Er is echter weinig bewijs dat antibiotica bij luchtwegklachten werken.^{2,3} Huisartsen lijken zich ervan bewust dat zij soms te snel antibiotica voorschrijven.^{4,5} Als reden hiervoor noemen zij een aantal niet-klinische factoren, zoals tijdsdruk, verwachtingen van de patiënt en de wens om de arts-patiëntrelatie goed te houden.^{5,6} Patiënten lijken informatie en/of geruststelling echter belangrijker te vinden dan het krijgen van een antibioticum.^{4,7} Huisartsen hebben daarom vaardigheden nodig om erachter te komen wat de behoeften van de patiënt zijn, en om het gesprek aan te gaan over de klachten en de rol van antibiotica daarin. Relevante onderwerpen hierbij zijn bijvoorbeeld het natuurlijk beloop van de klachten, de voor- en nadelen van antibioticagebruik en de vraag wanneer de patiënt de huisarts moet consulteren.⁸

Verschillende interventies kunnen huisartsen ondersteunen bij het voorschrijven van antibiotica. Zo liet eerder onderzoek, zowel in Nederland als daarbuiten, zien dat het trainen van communicatievaardigheden kan leiden tot een daling van antibioticagebruik.^{8,9} Een andere veelbelovende interventie is het inzetten van een zogeheten uitgesteld recept. Hierbij schrijft de huisarts wel een recept uit, maar geeft de patiënt daarbij het advies dit pas op te halen als de klachten verergeren of aanhouden. Patiënten die een uitgesteld recept krijgen, blijken inderdaad minder geneigd de antibiotica op te halen dan mensen die een gewoon recept kregen, zelfs als ze meer klachten hadden.^{10,11} Dit duidt erop dat patiënten bereid zijn bepaalde klachten voor lief te nemen om geen antibiotica te hoeven gebruiken. Een andere mogelijkheid om huisartsen te ondersteunen is het stimuleren van het gebruik van het Elektronisch Voorschrijf Systeem (EVS) tijdens het consult.¹² Een ander voorbeeld van een interventie die kan helpen het gebruik van antibiotica te verminderen is het aanbieden van spiegelinformatie.¹³ Uit onderzoek blijkt dat interventies die uit meer componenten bestaan, waarvan zich er ten minste één richt op het verbeteren van de arts-patiëntcommunicatie, het effectiefst zijn in het verminderen van antibioticagebruik.¹⁴

De meeste interventies die het antibioticagebruik moeten verminderen richten zich op de individuele huisarts. Nederland kent met het Farmacotherapeutisch Overleg (FTO) echter ook een structuur die een goede basis biedt voor groepsinterventies. Wij wilden het effect evalueren die een op het FTO gerichte interventie heeft op het voorschrijven van antibiotica bij luchtwegklachten. Deze interventie bestond uit de volgende componenten:

NIVEL, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, Postbus 1568, 3500 BN, Utrecht; dr. M. Vervloet, onderzoeker; L.S. van der Hoek, statisticus; L. van Dijk, programmaleider. Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht; M.A. Meulepas, adviseur; Mariëtta Eimers, senior projectleider. Vakgroep Huisartsgeneeskunde, CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Universiteit Maastricht, Maastricht; dr. J.W.L. Cals, huisarts en universitair docent. Meetpunt Kwaliteit, Eindhoven; M.A. Meulepas, senior consultant • Correspondentie: M.Vervloet@nivel.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Vervloet M, Meulepas MA, Cals JW, Eimers M, Van der Hoek LS, Van Dijk L. Reducing antibiotic prescriptions for respiratory tract infections in family practice: results of a cluster randomized controlled trial evaluating a multifaceted peer-group-based intervention. *NPJ Prim Care Respir Med* 2016;26:15083. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

- het trainen van communicatievaardigheden, waaronder het communiceren over een uitgesteld recept;
- het implementeren van FTO-afspraken over het voorschrijven van antibiotica in het EVS;
- het elk kwartaal aanbieden van spiegelinformatie over het voorschrijven van antibiotica voor luchtwegklachten in vergelijking met andere voorschrijvers.

METHODE

Onderzoeksontwerp en deelnemers

Ons onderzoek betreft een clustergerandomiseerde gecontroleerde trial met een voor- en nameting. FTO-groepen uit Noord-Limburg namen deel aan het onderzoek. De deelnemers van deze FTO-groepen waren allen aangesloten bij Coöperatie Cohesie (huisartsen) en Samenwerkende Apotheken Noord-Limburg. Alle elf FTO-groepen van Cohesie kregen een uitnodiging voor deelname, acht deden daadwerkelijk mee. We verdeelden deze acht FTO-groepen in vier koppels. Deze koppels leken qua grootte en stedelijkheid op elkaar. Vervolgens wezen we op basis van toeval per koppel één FTO-groep toe aan de interventiegroep en de andere aan de controlegroep. Het onderzoek staat geregistreerd in het Nederlands Trial Register (nummer NTR2753).

Interventie

De interventie bestond uit verschillende onderdelen. In de eerste plaats gebruikten alle deelnemende huisartsen het EVS. Wanneer de huisarts een luchtwegklacht registreerde kreeg deze als eerste het advies 'niet voorschrijven'. Als de huisarts besloot toch een antibioticum voor te schrijven, kwam het uitgestelde recept als suggestie naar voren. Hierbij kreeg de huisarts via het EVS informatie over de situaties waarin het uitgestelde recept een goede optie is en welke informatie patiënten moeten krijgen. Pas na deze twee suggesties kon de huisarts een 'gewoon' recept uitschrijven. Alle deelnemende huisartsen ontvingen in FTO-verband een training om hiermee te leren werken. Vervolgens kregen de huisartsen tijdens een volgende FTO-bijeenkomst uitleg over twee belangrijke NHG-Standaarden voor luchtwegklachten: Acute hoest en Rhinosinusitis. De afspraken die de groepen maakten over het voorschrijven van antibiotica bij luchtwegklachten werden in het EVS gezet. In dezelfde FTO-bijeenkomst als waar de NHG-Standaarden werden besproken, kregen huisartsen een training in communicatieve vaardigheden. Tijdens het volgende FTO, drie maanden later, kregen de huisartsen feedback (op basis van voorschrijfcijfers) op hun voorschrijven van antibiotica.

Uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat van het onderzoek was het verschil in aan luchtwegklachten gerelateerde antibioticavoorschriften per 1000 patiënten tussen de interventie- en controlegroepen in de nameting (in vergelijking met de voormeting). Hiertoe selecteerden we uit de aflevergegevens van openbare apotheken antibiotica die huisartsen voorschrijven

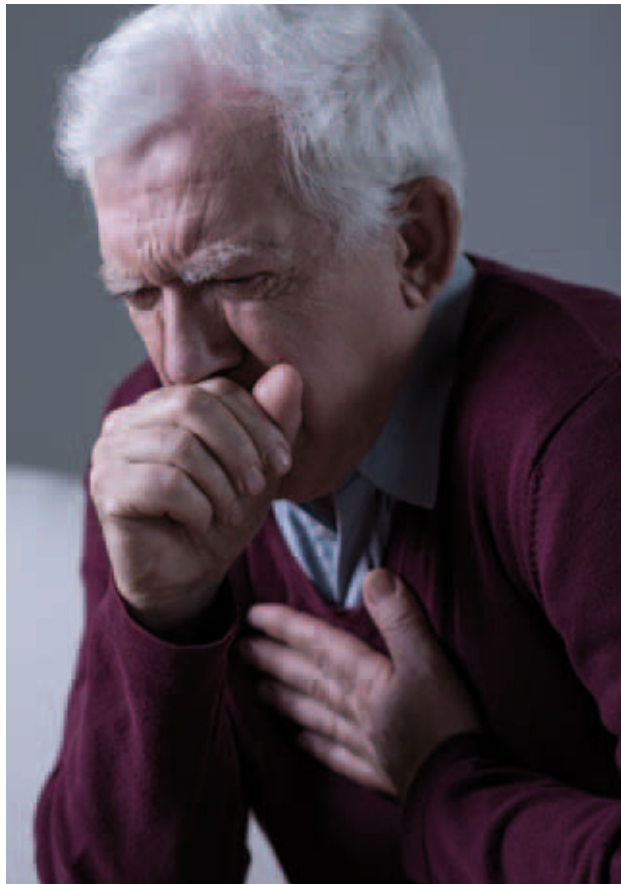


Foto: Photographee.eu

bij luchtwegklachten. Van elk voorschrift was bekend wie de voorschrijvende huisarts was. De voormeting bestond uit het jaar voor de FTO-bijeenkomst waarin de NHG-Standaarden werden besproken en de communicatietraining werd gegeven (inclusief de dag van deze bijeenkomst). De follow-upperiode bestond uit het jaar na die bijeenkomst. Daarnaast analyseerden we het aantal uitgestelde recepten in de interventiegroep die de huisartsen hadden voorgeschreven in de zes maanden na de interventie, inclusief de diagnoses waarvoor ze deze voorschreven.

Wat is bekend?

- Huisartsen schrijven antibiotica soms te snel voor aan patiënten met luchtwegklachten.
- Een uitgesteld recept kan het aantal antibioticavoorschriften verminderen.

Wat is nieuw?

- Een interventie in het FTO, bestaande uit een communicatietraining voor huisartsen (onder andere betreffende het communiceren over het uitgesteld recept), formulariumafspraken over antibiotica in het EVS en reguliere feedback op het voorschrijfgedrag, dringt het aantal antibioticavoorschriften terug voor patiënten van twaalf jaar en ouder, maar niet voor kinderen jonger dan twaalf jaar.

Tabel 1 Het gestandaardiseerde aantal aan luchtwegklachten gerelateerde antibioticavoorschriften (per 1000 patiënten op FTO-niveau per jaar) in de voor- en nameting in de interventie- en gematchte controlegroepen, en het verschil hierin tussen voor- en nameting

	Voormeting Antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten/ 1000 patiënten/jaar	Nameting Antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten/ 1000 patiënten/jaar	Verskil	%
<i>Interventie-FTO-groepen</i>				
Groep 1: 5 huisartsen; 5359 patiënten	185	118	-67	36
Groep 2: 5 huisartsen; 8826 patiënten	177	144	-33	19
Groep 3: 13 huisartsen; 19.822 patiënten	280*	243	-37	13
Groep 4: 16 huisartsen; 25.476 patiënten	170*	117	-53	31
<i>Gematchte controle-FTO-groepen</i>				
Groep 1: 6 huisartsen; 11.464 patiënten	173	138	-35	20
Groep 2: 5 huisartsen; 12.702 patiënten	205	199	-6	3
Groep 3: 11 huisartsen; 29.020 patiënten	190	190	0	0
Groep 4: 16 huisartsen; 41.581 patiënten	152	113	-39	26

*Eén huisarts had geen aan luchtwegklachten gerelateerde antibioticavoorschriften in de voormeting.

Statistische analyse

We voerden multilevel-analyses (MLA) uit om het effect van de interventie op het voorschrijfvolume van antibiotica te bepalen. We onderscheidde de drie volgende niveaus in het multilevel-lineaire regressiemodel: 1) meting (voor- of nameting), 2) huisarts en 3) FTO-groep. Als afhankelijke variabele gebruikten we het gestandaardiseerde aantal voorschriften (aantal recepten per 1000 patiënten in het FTO). De reden om op FTO-niveau en niet op artsniveau te standaardiseren was dat we niet op de hoogte waren van het aantal patiënten per huisarts. Of de FTO-groep in de interventie- of controlegroep zat, namen we als factor op in het model. We schatten de modellen ook voor twee subgroepen: patiënten jonger dan twaalf

jaar en patiënten van twaalf jaar en ouder. Dit deden we omdat de behandeling van luchtwegklachten voor kinderen kan verschillen van die voor volwassenen.

RESULTATEN

Omvang FTO-groepen

De interventie is uitgezet in vier FTO-groepen met in totaal 39 huisartsen; vier FTO-groepen met 38 huisartsen vormden de controlegroepen. [Tabel 1] geeft de omvang van de FTO-groepen weer en het aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten per 1000 patiënten per jaar in de voor- en nameting. In alle interventiegroepen daalde het aantal voorschriften. Twee van de vier controlegroepen lieten ook een

Tabel 2 Verschillen in gestandaardiseerd gemiddeld aantal aan luchtwegklachten gerelateerde antibioticavoorschriften (per 1000 patiënten per jaar) tussen de interventie- en controle-FTO-groepen voor het totaal aantal voorschriften en voor voorschriften gestratificeerd naar leeftijd (afkappunt: 12 jaar), geanalyseerd met multilevel-modeling

	Totaal aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten		
	Interventiegroepen n/1000 patiënten/jaar	Controlegroepen n/1000 patiënten/jaar	Verskil
Voormeting	207,9	176,7	31,1
Nameting	161,2	154,1	7,1
Verskil	-46,7 [‡]	-22,7 [*]	
	Aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten < 12 jaar		
	Interventiegroepen ¹ n/1000 patiënten/jaar	Controlegroepen ² n/1000 patiënten/jaar	Verskil
Voormeting	30,6	24,2	6,4
Nameting	21,6	19,2	2,7
Verskil	-8,9 [‡]	-5,0 [†]	
	Aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten ≥ 12 jaar		
	Interventiegroepen ¹ n/1000 patiënten/jaar	Controlegroepen ² n/1000 patiënten/jaar	Verskil
Voormeting	156,3	129,7	26,6
Nameting	128,4	122,5	6,0
Verskil	-27,8 [‡]	-7,2	

¹ Voor 5,3% van de patiënten was de leeftijd niet bekend.

² Voor 10,6% van de patiënten was de leeftijd niet bekend.

Significantie: * p < 0,05; † p < 0,01; ‡ p < 0,001

daling zien in aantal voorschriften, terwijl in de andere twee groepen sprake was van geen of een minimale daling.

Interventie-effecten op totaal aantal antibioticavoorschriften

In de voormeting verschilde het gemiddelde aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten tussen de interventie- en controlegroepen niet [tabel 2]. In de nameting zagen we een significante afname in het aantal voorschriften in zowel de interventie- als controlegroepen. De afname in de interventiegroepen was niet groter dan die in de controlegroepen ($p = 0,09$). De meeste variatie in het voorschrijven van antibiotica was toe te schrijven aan verschillen tussen huisartsen (81%) en niet aan verschillen tussen FTO-groepen.

Interventie-effecten gestratificeerd naar leeftijd

In de nameting schreven huisartsen in zowel de interventie- als de controlegroepen significant minder antibiotica voor luchtwegklachten voor aan patiënten jonger dan 12 jaar [tabel 2]. De afname in de interventiegroepen was niet groter dan die in de controlegroepen ($p = 0,08$). Voor patiënten van 12 jaar en ouder was de afname van het aantal antibioticavoorschriften wel significant groter in de interventiegroepen (-27,8 per 1000 patiënten) dan in de controlegroepen (-7,2 per 1000 patiënten) ($p < 0,05$). Ongeveer 79-82% van de variatie in het voorschrijven van antibiotica was toe te schrijven aan verschillen tussen huisartsen, 6-10% aan verschillen tussen FTO-groepen.

Uitgestelde recepten

Huisartsen in de interventiegroepen schreven 160 uitgestelde recepten voor in een periode van ongeveer zes maanden. Deze uitgestelde recepten werden meestal voorgeschreven voor rinosinusitis (43%), hoesten (34%), otitis media (17%) en keelpijn (6%). Het aantal uitgestelde recepten opgehaald bij de apotheek varieerde sterk tussen de FTO-groepen. Voor kinderen jonger dan 12 jaar varieerde dit tussen 9-61% (gemiddeld 43%). Voor adolescenten en volwassenen varieerde dit tussen 11-55% (gemiddeld 34%).

BESCHOUWING

Een groepsinterventie op FTO-niveau die uit meer componenten bestond (communicatietraining voor huisartsen, formulariumafspraken over antibiotica in het EVS en het geven van feedback aan huisartsen op basis van hun voorschrijfcijfers) leidde tot een significante afname van het aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten voor patiënten van twaalf jaar en ouder. De interventie had geen effect op het voorschrijven van antibiotica aan kinderen jonger dan twaalf jaar.

Ook in de controlegroepen schreven de huisartsen in de nameting significant minder antibiotica voor luchtwegklachten voor. Een verklaring hiervoor kan zijn dat de toenemende aandacht voor het resistentieprobleem op zich al leidt tot een daling in het aantal voorschriften.

Een eerder Nederlands onderzoek over een vergelijkbare interventie (communicatietraining voor huisartsen en feedback over het voorschrijfgedrag, maar geen formularium-

afspraken in het EVS of het uitgesteld recept) vond ook een afname in het aantal voorschriften.¹⁵ Dit onderzoek keek alleen naar de verandering in het totale aantal antibioticavoorschriften. Ons onderzoek toont aan dat het belangrijk is rekening te houden met de leeftijd van de patiënt, aangezien het aantal voorschriften alleen voor adolescenten en volwassenen daalde. Daarnaast heeft eerder onderzoek aangetoond dat huisartsen die tijdens het consult de beschikking hebben over beslissingsondersteuning, zoals de formulariumafspraken in onze interventie, vaker voorschrijven op basis van het gegeven advies.¹⁶ Dit suggereert dat het maken van formulariumafspraken en de implementatie daarvan in het EVS een sterke component van de onderzochte interventie is.

De twee diagnoses waarvoor de huisartsen in ons onderzoek het vaakst een uitgesteld recept gaven (rinosinusitis en hoesten) vormen daarnaast een aanzienlijk deel van het totaal aantal antibioticavoorschriften van huisartsen. Dit suggereert dat het voorschrijven van uitgestelde recepten kan worden gebruikt om het voorschrijven van antibiotica te verminderen. Dit komt overeen met de bevindingen van een recente review over uitgestelde recepten voor luchtwegklachten.¹¹

Onze interventie was niet succesvol in het verminderen van het aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten bij kinderen jonger dan twaalf jaar. Een verklaring hiervoor kan zijn dat onze interventie gericht was op de huisarts en diens samenwerking met de apotheker. Uit een recente review is gebleken dat interventies gericht op ouders en artsen samen het meest succesvol zijn in het terugdringen van het voorschrijven van antibiotica bij kinderen met luchtwegklachten.¹⁷ Naast het voorschrijven van een uitgesteld recept lijken het erbij betrekken van kinderen door bijvoorbeeld cartoons en illustraties in de informatie op te nemen en het geven van op specifieke symptomen gerichte informatie in plaats van algemene informatie, succesvolle strategieën te zijn.¹⁸ Onze interventie was voornamelijk gericht op acute hoest en rinosinusitis. Deze laatste aandoening is zeer zeldzaam bij jonge kinderen, terwijl deze groep wel het vaakst op consult komt met luchtwegklachten. Consulten over infecties bij kinderen kunnen daarnaast nog specifieke communicatievaardigheden vereisen vanwege verwachtingen die de ouders hebben en de publieke opvattingen over antibiotica bij kinderen met koorts.¹⁹ Momenteel loopt er een groot onderzoek op twintig Nederlandse huisartsenposten naar de effectiviteit van een interactief informatieboekje gericht op de ouders van kinderen met koorts.²⁰

Ons onderzoek laat een grote variatie zien in het voorschrijven van antibiotica tussen huisartsen, wat resultaten van eerder onderzoek naar het bestaan van de praktijkvariatie in voorschrijfgedrag onderschrijft.^{21,22} Deze bevindingen impliceren dat het FTO mogelijk niet de meest succesvolle setting is voor het implementeren van deze interventie, die gericht is op het veranderen van het individuele voorschrijfgedrag van huisartsen. De FTO-structuur zorgt echter wel voor een eenvoudige implementatie van de interventie omdat huisartsen en apothekers hier al samenkomen en toegewijd

zijn aan het optimaliseren van farmacotherapie – het doel van het FTO. Met meer dan 800 FTO-groepen in Nederland is dit netwerk zeer uitgebreid. Bovendien kunnen *peer review* (en *peer pressure*) en het maken van voorschrijfspraken tijdens het FTO gedragsverandering ondersteunen.

Beperkingen van ons onderzoek

We hebben het effect van de interventie mogelijk onderschat. Het kleine aantal FTO-groepen ($n = 8$) kan ertoe hebben geleid dat significante verschillen tussen de interventie- en controlegroepen onopgemerkt zijn gebleven. Ondanks het matchen van de controlegroepen met de interventiegroepen varieerde de praktijkgrootte sterk tussen de FTO-groepen. Over het algemeen bevatten de interventiegroepen kleinere huisartspraktijken dan hun gematchte controlegroep. Deze variatie in praktijkgrootte kan het interventie-effect maskeren. Door het standaardiseren van het aantal voorschriften (per 1000 patiënten) op FTO-niveau konden we echter een preciezere schatting van het interventie-effect maken.

Onze interventie bestond uit drie componenten die tegelijkertijd werden aangeboden. Daarom blijft het onduidelijk of het nu de combinatie was of een individuele component die het voorschrijfgedrag van de huisarts heeft beïnvloed. Hoewel interventies met meer componenten het meest veelbelovend zijn in het terugdringen van het aantal antibioticavoorschriften, is het interessant om na te gaan wat het effect van de afzonderlijke componenten is.

CONCLUSIE

Onze groepsinterventie met meer componenten, bestaande uit een communicatietraining voor huisartsen, implementatie van formulariumafspraken over antibiotica in het EVS en reguliere feedback op het voorschrijfgedrag, laat zien dat het aantal antibioticavoorschriften voor luchtwegklachten vermindert voor adolescenten en volwassenen, maar niet voor kinderen jonger dan twaalf jaar. Voor deze laatste groep zullen we moeten zoeken naar andere manieren om het voorschrijven van antibiotica terug te dringen.

DANKBETUIGING

Wij danken de acht FTO-groepen voor hun deelname aan ons onderzoek. Onze dank gaat ook uit naar Coöperatie Cohesie voor het faciliteren van dit onderzoek. ■

LITERATUUR

- 1 ECDC/EMEA. The bacterial challenge: time to react. A call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; September 2009.
- 2 Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;6:CD000247.
- 3 Zoorob R, Sidani MA, Fremont RD, Kihlberg C. Antibiotic use in acute upper respiratory tract infections. *Am Fam Physician* 2012;86:817-22.
- 4 Butler CC, Rollnick S, Pill R, Maggs-Rapport F, Stott N. Understanding the culture of prescribing: qualitative study of general practitioners' and patients' perceptions of antibiotics for sore throats. *BMJ* 1998;317:637-42.
- 5 Ackerman SL, Gonzales R, Stahl MS, Metlay JP. One size does not fit all: evaluating an intervention to reduce antibiotic prescribing for acute bronchitis. *BMC Health Serv Res* 2013;13:462.
- 6 Little P, Dorward M, Warner G, Stephens K, Senior J, Moore M. Importance of patient pressure and perceived pressure and perceived medical need for investigations, referral, and prescribing in primary care: nested observational study. *BMJ* 2004;328:444.
- 7 Welschen I, Kuyvenhoven M, Hoes A, Verheij T. Antibiotics for acute respiratory tract symptoms: patients' expectations, GPs' management and patient satisfaction. *Fam Pract* 2004;21:234-7.
- 8 Cals JW, Butler CC, Hopstaken RM, Hood K, Dinant GJ. Effect of point of care testing for C reactive protein and training in communication skills on antibiotic use in lower respiratory tract infections: cluster randomised trial. *BMJ* 2009;338:b1374.
- 9 Little P, Stuart B, Francis N, Douglas E, Tonkin-Crime S, Anthierens S, et al. Effects of internet-based training on antibiotic prescribing rates for acute respiratory tract infections: a multinational, cluster, randomised, factorial, controlled trial. *Lancet* 2013;382:1175-82.
- 10 Arroll B, Kenealy T, Kerse N. Do delayed prescriptions reduce antibiotic use in respiratory tract infections? A systematic review. *Br J Gen Pract* 2003;53:871-7.
- 11 Spurling GK, Del Mar CB, Dooley L, Foxlee R, Farley R. Delayed antibiotics for respiratory infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;4:CD004417.
- 12 McCullough JM, Zimmerman FJ, Rodriguez HP. Impact of clinical decision support on receipt of antibiotic prescriptions for acute bronchitis and upper respiratory tract infection. *J Am Med Inform Assoc* 2014;21:1091-7.
- 13 Forsetlund L, Bjorndal A, Rashidian A, Jamtvedt G, O'Brien MA, Wolf F, et al. Continuing education meetings and workshops: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003030.
- 14 Van der Velden AW, Pijpers EJ, Kuyvenhoven MM, Tonkin-Crime SK, Little P, Verheij TJ. Effectiveness of physician-targeted interventions to improve antibiotic use for respiratory tract infections. *Br J Gen Pract* 2012;62:e801-7.
- 15 Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJ. Effectiveness of a multiple intervention to reduce antibiotic prescribing for respiratory tract symptoms in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 2004;329:431.
- 16 De Jong JD, Groenewegen PP, Spreuwenberg P, Westert GP, De Bakker DH. Do decision support systems influence variation in prescription? *BMC Health Serv Res* 2009;9:20.
- 17 Vodicka TA, Thompson M, Lucas P, Heneghan C, Blair PS, Buckley DI, et al. Reducing antibiotic prescribing for children with respiratory tract infections in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 2013;63:e445-54.
- 18 Andrews T, Thompson M, Buckley DI, Heneghan C, Deyo R, Redmond N, et al. Interventions to influence consulting and antibiotic use for acute respiratory tract infections in children: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2012;7:e30334.
- 19 De Bont EC, Francis NA, Dinant GJ, Cals JW. Parents' knowledge, attitudes, and practice in childhood fever: an internet-based survey. *Br J Gen Pract* 2014;64:e10-6.
- 20 De Bont E. Kinderen met koorts op de HAP. *Huisarts Wet* 2015;58:457.
- 21 Van Dijk L, De Jong JD, Westert GP, De Bakker DH. Variation in formulary adherence in general practice over time (2003-2007). *Fam Pract* 2011;28:624-31.
- 22 De Bakker DH, Coffie DS, Heerdink ER, Van Dijk L, Groenewegen PP. Determinants of the range of drugs prescribed in general practice: a cross-sectional analysis. *BMC Health Serv Res* 2007;7:132.