



Therapietrouw bij antibioticagebruik voor hoestklachten in 13 Europese landen

Samenvatting

Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, Coenen S, Cals, JW, Goossens H, Butler CC; GRACE Project Group. *Therapietrouw bij antibioticagebruik voor hoestklachten in 13 Europese landen*. *Huisarts Wet* 2013;56(8):384-7.

ACHTERGROND Naast het correct indiceren van antibiotica door huisartsen, moeten patiënten deze middelen ook volgens het voorschrift van de behandelend arts gebruiken. Minder of korter innemen dan de arts heeft geadviseerd zou bacteriële resistentie kunnen bevorderen en kan tot gevolg hebben dat patiënten restanten bewaren en op een later tijdstip onjuist gaan gebruiken. In het kader van een groot observationeel onderzoek in 13 Europese landen onderzochten we het daadwerkelijke antibioticagebruik, al dan niet op recept verkregen, bij patiënten met een lagere luchtweginfectie voor wie de huisarts een antibioticum had voorgeschreven.

METHODEN Van 3398 volwassen patiënten met een lagere luchtweginfectie registreerde de huisarts tijdens het eerste bezoek de klinische gegevens en de behandeling. Tevens hielden deze patiënten gedurende vier weken een dagboek bij waarin ze onder andere het daadwerkelijke gebruik van antibiotica vastlegden.

RESULTATEN Twaalfhonderdnegentig patiënten kregen een antibioticum tijdens het eerste consult. Van hen hielden 570 (44,2%) zich volledig aan de voorgeschreven antibioticakuur, 532 (41,2%) namen niets van de voorgeschreven kuur en 392 (30,4%) namen zelfs totaal geen antibiotica tijdens de follow-upperiode van 28 dagen. Van de 1226 patiënten die tijdens het eerste consult geen antibioticavoorschrift hadden gekregen, nam 12% toch antibiotica op enig moment tijdens de follow-upperiode van 28 dagen. In Nederland kreeg 41% (80/195) van de patiënten een antibioticum. Maar liefst 38% (30/80) van de Nederlandse patiënten begon helemaal niet aan de kuur. Bij de patiënten die wel aan de kuur begonnen was de terapietrouw goed, 78% (39/50) gebruikte de volledige kuur.

CONCLUSIE Op grond van deze gegevens kunnen we concluderen dat als huisartsen antibiotica voorschrijven, ze met patiënten goed moeten communiceren over terapietrouw.

INLEIDING

Ongeveer 80% van alle antibiotica wordt in de eerste lijn voorgeschreven, het grootste deel voor luchtweginfecties. In Europa krijgt gemiddeld genomen meer dan 50% van de patiënten met een lagere luchtweginfectie een antibioticum voorgeschreven, in Nederland is dat 42%.¹ Naast de juiste indicatie voor het geven van antibiotica is ook terapietrouw van belang. Suboptimale terapietrouw heeft negatieve gevolgen voor patiënten die het voorgeschreven middel echt nodig hebben, kan mogelijk het ontstaan van bacteriële resistentie bevorderen en leidt tot het bewaren van restanten antibiotica waarvan bekend is dat mensen ze later naar eigen inzicht gaan gebruiken of aan anderen geven.² Terapietrouw heeft men vaak onderzocht bij patiënten met chronische aandoeningen, maar veel minder bij acute aandoeningen.³ Meer inzicht in de terapietrouw ten aanzien van antibiotica bij luchtweginfecties is ook belangrijk voor een beter begrip van de effecten en bijwerkingen van behandeling met antibiotica bij deze acute aandoeningen. Daarom hebben we de volgende onderzoeksvragen geformuleerd:

1. Hoeveel antibiotica, wel of niet op recept, gebruiken volwassenen met een lagere luchtweginfectie daadwerkelijk?
2. Hoe is de terapietrouw bij de patiënten die een antibioticum voorgeschreven hebben gekregen?
3. Welke factoren zijn gerelateerd aan terapietrouw?
4. Wat is de relatie tussen antimicrobiële behandeling, terapietrouw en het beloop van de klachten van de bewuste patiënten?

METHODEN

Onderzoeksopzet

Dit onderzoek was een onderdeel van het zogenaamde GRACE-project (Genomics to combat Resistance against Antibiotics in Community-acquired lower respiratory tract infection in Europe; www.grace-lrti.org). De gegevens voor dit onderzoek hebben we prospectief verzameld in het kader van een observationeel onderzoek in huisartsenpraktijken in veertien netwerken in dertien landen.¹

Wat is bekend?

- Terapietrouw heeft men vooral onderzocht bij chronische medicatie.
- We weten weinig over de relatie tussen voorschrijven en de daadwerkelijke inname van antibiotica.

Wat is nieuw?

- Een aanzienlijk deel van de patiënten die antibiotica voor hoestklachten krijgen, begint helemaal niet aan de kuur.
- De terapietrouw, gedefinieerd als de hele kuur afmaken, is in Nederland relatief hoog bij patiënten die wél aan de kuur beginnen.

Cochrane Institute of Primary Care and Public Health, Cardiff University, Heath Park, Cardiff: N.A. Francis, huisarts-onderzoeker; C.C. Butler, directeur en onderzoeker. South East Wales Trials Unit, Institute of TIME, School of Medicine, Cardiff University: D. Gillespie, onderzoeker en statisticus; J. Nuttall, onderzoeker; K. Hood, directeur. Primary Care Medical Group, University of Southampton School of Medicine: P. Little, docent. Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerste lijns Geneeskunde, UMC Utrecht: prof.dr. Th.J.M. Verheij, huisarts en hoogleraar Huisartsgeneeskunde. Centre for General Practice and Laboratory of Medical Microbiology (LMM), Vaccine & Infectious Disease Institute (VAXINFECTIO), Universiteit van Antwerpen: S. Coenen, senior onderzoeker; H. Goossens, microbioloog. CAPHRI School for Public Health and Primary Care, Maastricht University Medical Center: dr. J.W. Cals, huisarts en onderzoeker • Correspondentie: T.J.M.Verheij@umcutrecht.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:429-37. Publicatie gebeurt met toestemming van de uitgever.

Deelnemers

We vroegen huisartsen om patiënten uit te nodigen voor deelname wanneer ze ouder dan 17 jaar waren, op de praktijk kwamen met een aandoening waarbij acute hoest de hoofdklacht was of waarbij de huisarts om een andere reden aan een lagere luchtweginfectie dacht. Ten tijde van het eerste contact mochten de klachten ten hoogste 28 dagen aanwezig zijn.

Gegevensverzameling

De huisartsen registreerden de gegevens over anamnese en lichamelijk onderzoek, voorgeschiedenis, diagnostiek en behandeling. Ze vroegen de patiënten om gedurende vier weken een klachtendagboekje en gegevens omtrent het gebruik van de antibiotica bij te houden.

Analyse

We codeerden het door de patiënt geregistreerde dagelijkse gebruik van antibiotica dichotoom (wel of geen gebruik) door de vrije tekst in de dagboeken na te lopen. We maakten een onderverdeling van het gebruik in de volgende soorten antibiotica: amoxicilline, amoxicilline met clavulaanzuur, doxycycline, claritromycine, azitromycine, cefalosporines, quinolonen, fenoxymethylpenicilline, spiramycine, erytromycine en overige. We excludeerden de patiënten bij wie de arts een zogenaamd uitgesteld recept had uitgeschreven.

We definieerden therapietrouw als het volledig gebruik van het antibioticum zoals voorgeschreven.⁴ We gebruikten een hiërarchisch logistisch regressiemodel in twee niveaus om factoren te bestuderen die gerelateerd waren aan therapietrouw. Daarbij hielden we rekening met clustereffecten binnen de praktijken. De factoren die we onderzochten waren de volgende: patiëntkenmerken, duur van de klachten voor het eerste consult, ernst van de klachten tijdens het eerste consult, de diagnose van de huisarts, het soort antibioticum dat deze had voorgeschreven, de dosering, de verwachting van de patiënt dat deze een antibioticum zou krijgen, de ideeën van de huisarts over de verwachtingen van de patiënt, het voorschrijfgedrag van de huisarts en locatie (onderzoeksnetwerk) waar werd voorgeschreven.

Om de tijd tot herstel te onderzoeken gebruikten we een zogenaamd hiërarchisch Cox proportional hazards-model in twee niveaus (met gebruik van Stata, versie 10; StataCorp LP). De snelheid van het herstel hebben we geanalyseerd in relatie tot het gebruik van antibiotica. Het klinisch beloop corrigeerden we voor symptomen tijdens het eerste consult, de temperatuur, de leeftijd, de comorbiditeit, de rookgewoonte en de duur van de klachten voor het eerste consult. Voor uitgebreidere uitleg over de methodologie verwijzen wij naar de originele publicatie.⁵

RESULTATEN

In totaal hebben 387 huisartsen 3398 geschikte patiënten gerecruteerd. In Nederland hebben 34 huisartsen 195 patiënten gerecruteerd, in België ging het om 26 huisartsen en 164 pa-

tiënten; 1290 patiënten kregen een antibioticavoorschrift voor onmiddellijk gebruik en van hen beschikten we over de volledige follow-upgegevens. Van deze patiënten hielden slechts 570 (44,2%) zich volledig aan de voorgeschreven antibioticakuur, 532 (41,2%) namen niets van de voorgeschreven kuur en 392 (30,4%) namen totaal geen antibiotica tijdens de follow-upperiode van 28 dagen. Therapietrouw en inname varieerden per land [tabel].

Van de 1226 patiënten die tijdens het eerste consult geen antibioticavoorschrift hadden gekregen, namen er 142 (11,6%) toch antibiotica op een of ander moment tijdens de follow-upperiode van 28 dagen. In totaal namen 282 (11,2%) patiënten een antibioticum dat niet was voorgeschreven tijdens het eerste consult en 99 (38,1% van de 260 deelnemers met gegevens over herconsultatie) van die patiënten bezochten de huisarts niet tijdens de onderzoeksperiode.

Hoe korter de antibioticakuur, des te beter de therapietrouw werd, waarbij antibioticakuren van vijf dagen of minder geassocieerd waren met de grotere therapietrouw. De keuze van de antibiotica en het onderzoeksnetwerk in een specifiek land waren ook geassocieerd met verschillen in therapietrouw. De therapietrouw was het beste in Zweden en Finland (Jönköping en Helsinki) en het slechtst in Slowakije (Bratislava). Nederland (Utrecht) en België (Antwerpen) kwamen qua therapietrouw dicht bij het gemiddelde van de dertien Europese landen.

We vonden geen duidelijke associatie tussen het herstel van de patiënt en de verschillen in therapietrouw bij de vergelijking tussen patiënten met een antibioticumvoorschrift die zich volledig aan de kuur hielden, patiënten die zich gedeeltelijk aan de kuur hielden, patiënten die zich niet aan de kuur hielden en patiënten die geen antibioticavoorschrift hadden en gedurende de onderzoeksperiode geen antibiotica innamen. Er was daarentegen wel een opmerkelijk verband tussen patiënten met een antibioticavoorschrift die zich volledig aan de kuur hielden en patiënten die oorspronkelijk geen voorschrift hadden, maar tijdens de onderzoeksperiode wel antibiotica innamen: de laatste groep genas minder snel (hazardratio 0,54; 95%-BI 0,43-0,68, $p < 0,001$).

BESCHOUWING

Ongeveer 60% van de patiënten met een antibioticavoorschrift voor acute hoest op basis van een lagere luchtweginfectie hield zich niet volledig aan hun kuur en meer dan 40% gaf aan dat ze de voorgeschreven antibioticakuur niet gevolgd hadden. Therapietrouw was niet geassocieerd met een verschil in herstel.

Ofschoon Nederland in Europa te boek staat als een land met lage voorschrijfcijfers valt op dat 41% van de patiënten tijdens het eerste consult toch een antibioticumrecept kreeg.⁶ Het verschil met België – traditioneel toch een land met een hoge antibioticacconsumptie – is opvallend; in Antwerpen kreeg slechts 23% een kuur van de huisarts. Zeer opvallend is het aantal patiënten dat helemaal niet aan de voorgeschreven antibioticakuur begint: van de Nederlandse patiënten die an-

Tabel Antibiotica voorgeschreven tijdens het eerste consult, antibioticagebruik en therapietrouw, en antibioticagebruik gedurende de follow-up van 28 dagen per land (netwerk)

Netwerk	Aantal patiënten	Antibiotica voorgeschreven tijdens eerste consult		Van de patiënten die antibiotica kreeg tijdens het eerste consult:						Antibiotica gebruikt gedurende enig moment tijdens 28 dagen follow-up	
		n	%	Begonnen aan de antibioticakuur (ten minste 1 dag)	%	Ten minste 3 dagen antibiotica genomen	%	Volledige antibiotica kuur genomen	%	n	%
Nederland Utrecht	195	80	41,0	50	62,5	50	62,5	39	48,8	58/80	72,5
België Antwerpen	164	38	23,2	26	68,4	25	65,8	12	31,6	29/38	76,3
Hongarije Balatonfüred	320	208	65,0	165	79,3	164	78,8	139	66,8	190/208	91,3
Spanje Barcelona	169	29	17,2	18	62,1	18	62,1	10	34,5	26/29	89,7
Slowakije Bratislava	299	249	83,3	75	30,1	73	29,3	57	22,9	85/249	34,1
Wales Cardiff	181	124	68,5	57	46,0	54	43,5	47	37,9	67/124	54,0
Finland Helsinki	90	34	37,8	30	88,2	30	88,2	23	67,6	30/34	88,2
Zweden Jönköping	222	75	33,8	59	78,7	58	77,3	41	54,7	63/75	84,0
Polen Lodz	221	142	64,3	98	69,0	98	69,0	77	54,2	113/142	79,6
Spanje Mataró	179	57	31,8	24	42,1	24	42,1	18	31,6	47/57	82,5
Italië Milaan	153	102	66,7	64	62,7	62	60,8	43	42,2	80/102	78,4
Duitsland Rotenburg	181	58	32,0	32	55,2	32	55,2	23	39,7	41/58	70,7
Engeland Southampton	168	52	31,0	24	46,2	22	42,3	20	38,5	29/52	55,8
Noorwegen Tromsø	148	42	28,4	36	85,7	36	85,7	21	50,0	40/42	95,2
Totaal	2690*	1290/2690	48,0	758/1290	58,8	746/1290	57,8	570/1290	44,2	898/1290	69,6

* Het totale aantal patiënten met volledige gegevens is 2690. Van hen kregen 1290 patiënten antibiotica voor onmiddellijk gebruik; 1226 patiënten kregen geen antibiotica. De overige patiënten kregen een uitgesteld recept (n = 174) of hadden onvolledige gegevens (n = 4).

tibiotica voorgeschreven hadden gekregen, begon maar liefst 38% (30/80) patiënten helemaal niet aan de kuur. Bij de patiënten die wel aan de kuur begonnen was de therapietrouw redelijk goed, want 78% (39/50) gebruikte de volledige kuur.

In dit observationele onderzoek registreerden patiënten prospectief alle medicatie gedurende een periode van 28 dagen. Dit onderzoek geeft daardoor waarschijnlijk een betere schatting van de eigenlijke antibiotica-inname dan onderzoeken die enkel de therapietrouw onderzochten bij antibiotica die tijdens het eerste consult werd voorgeschreven. Door gebruik te maken van dagboeken die patiënten hebben bijgehouden geeft dit onderzoek waarschijnlijk ook een betere schatting van therapietrouw dan interviews die gebaseerd zijn op enkel de herinnering van patiënten. Deze methode heeft de therapietrouw waarschijnlijk ook minder sterk beïnvloed dan de elektronische controleapparatuur heeft gedaan in eerder Nederlands onderzoek.⁷ Er bestaat een kans op responsbias, aangezien het percentage geretourneerde dagboekjes varieerde van 60 tot 100% per netwerk. Het is echter onwaarschijnlijk dat de patiënten die hun dagboekje niet

terugstuurden juist wel een betere therapietrouw zouden hebben. De gepresenteerde cijfers zijn dus eerder een overschatting van de therapietrouw.

De gegevens bevestigen dat therapietrouw afneemt naarmate de voorgeschreven kuur langer is, maar we vonden geen lagere therapietrouw bij meer frequente dagelijkse doses. De onderzoeken die gebruikmaakten van elektronische controleapparatuur lieten wel allemaal zien dat therapietrouw lager is bij meer frequente dagelijkse doses.^{4,7,8} De gereviseerde NHG-Standaard Acute Hoesten beveelt sinds 2011 als eerste keus vijf dagen driemaal daags amoxicilline aan.⁹ Voordien was eenmaal daags doxycycline de eerste keus; dit middel is momenteel tweede keus in de zevendaagse vorm. De bevinding dat therapietrouw niet geassocieerd was met een versneld herstel strookt met het huidige bewijs dat antibiotica niet effectief zijn bij de meeste volwassen patiënten met acute hoestklachten.¹⁰

De bevindingen van dit onderzoek benadrukken eens te meer dat de communicatie tijdens een consult met een acute hoestpatiënt zich ook op therapietrouw mag richten. Daarbij

dient de huisarts aandacht te besteden aan de motivatie van de patiënt om zich aan de kuur te houden, strategieën om therapietrouw te verbeteren, en het bewaren en gebruiken van het antibioticaoverschot.

CONCLUSIE

De therapietrouw van patiënten die een antibioticum voorgeschreven krijgen voor een lagere luchtweginfectie is opvallend laag, ook in Nederland. De huisarts dient therapietrouw ter sprake te brengen tijdens het consult met deze patiënten. ■

LITERATUUR

- 1 Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J, 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.
- 2 Pechere JC. Patients' interviews and misuse of antibiotics. *Clin Infect Dis* 2001;15;33 Suppl 3:S170-3.
- 3 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
- 4 Llor C, Sierra N, Hernandez S, Moragas A, Hernandez M, Bayona C, et al. The higher the number of daily doses of antibiotic treatment in lower respiratory tract infection the worse the compliance. *J Antimicrob Chemother* 2009;63:396-9.
- 5 Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Antibiotics for acute cough: an international observational study of patient adherence in primary care. *Br J Gen Pract* 2012;62:429-37.
- 6 Goossens H, Ferech M, Vander Stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- 7 Cals JW, Hopstaken RM, Le Doux PH, Driessen GA, Nelemans PJ, Dinant CJ. Dose timing and patient compliance with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. *Int J Antimicrob Agents* 2008;31:531-6.
- 8 Kardas P. Comparison of patient compliance with once-daily and twice-daily antibiotic regimens in respiratory tract infections: results of a randomized trial. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:531-6.
- 9 Verheij T, Hopstaken R, Prins J, Salomé P, Bindels P, Ponsioen B, et al. NHG-Standaard Acute hoesten. *Huisarts Wet* 2011;54:68-92.
- 10 Little P, Stuart B, Moore M, Coenen S, Butler CC, Godycki-Cwirko M, et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2013;13:123-9.

Nico van Duijn

Krakers

Krakers willen niet zo genoemd worden. Het klinkt zo grof, vinden ze. Manueel therapeuten heten ze. Dit zijn gespecialiseerde fysiotherapeuten. Dit beroep moeten we onderscheiden van chiropractors, osteopaten, orthomaneuelen en craniosacralen. Manueel therapeuten manipuleren wervels. Mobiliseren noemen ze het ook wel, om het allemaal niet zo agressief te laten klinken. Ik verwijs graag naar manueel therapeuten omdat ze soms juist niet manipuleren. Daar houd ik van: eigenwijze professionals die hun eigen plan trekken, die verder

kijken dan de wervel scheef staat. Die hun handen thuishouden als een mens slappe spieren heeft, vele andere pijnen, ingewikkelde psychologie of complete uitputting. Zij hebben ook de zelfkraakmethode uitgevonden (MacKenzie). Ze hoeven namelijk niet zo nodig. Na een paar keer stoppen ze als het niet helpt. Of ze stoppen na een paar keer omdat de klachten over zijn. Dat lijkt me logisch.

Er is geen reden voor chronisch manipuleren. Geen halfjaarlijkse kraakbeurten, ter preventie. Geen ingewikkelde verhalen over het verband tussen wervelscheefstand en het totale lichamelijke, psychisch en sociaal functioneren.

Natuurlijk kan een pijnlijke wervel met uitstralingspijn allerlei effecten hebben op de rest van het functioneren. Want patiënten zijn meer dan een stapel wervels met een mens eraan vast. Maar we accepteren dat we niet alles begrijpen.

Werkt het, manuele therapie? Vaak genoeg, maar niet altijd. Kan het kwaad, voor nekproblemen bijvoorbeeld? Nee, niet bij manueel therapeuten. Snappen we hoe het werkt en wanneer niet? Nee, niet echt. Is dat erg? Nee, want met ervaring en voorzichtig uitproberen kom je een heel eind, met hulp van moedertje natuur en vadersje toeval. ■

