

# Evolutie van terugbetaalde antibiotica van 2015 tot 2021

De impact van recente overheidsmaatregelen en COVID-19 op het antibioticagebruik en eigenaardigheden bij tandartsen

Jesse Berwouts en Rose-Marie Ntahonganyira — Studiedienst  
Kris Van haecht en Denis Delvenne — Directie Beleid

## Samenvatting

Het overdadige gebruik van antibiotica in België vormt een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid. Antibiotica geven immers aanleiding tot resistente bacteriën, wat de behandeling van bepaalde ziektes steeds moeilijker maakt. Daarom moet het gebruik ervan worden beperkt tot gevallen waarin antibiotica absoluut noodzakelijk zijn. Om dit probleem van antimicrobiële resistentie in te perken, werden in 2017 en 2018 de terugbetalingsregels verstrengd, en lanceerden overheden in 2019 een actieplan om aan te zetten tot minder en beter antibioticagebruik.

In deze studie gaan we de effectiviteit van deze initiatieven na door de evolutie van het aantal gebruikers en volume van (gefactureerde) antibiotica in kaart te brengen. Tevens kijken we naar de impact die de coronapandemie op het antibioticagebruik heeft gehad, en besteden we bijzondere aandacht aan enkele specifieke groepen antibiotica. Tot slot analyseren we specifiek het voorschrijfgedrag van tandartsen omtrent enkele antibiotica die niet voor tandheelkundig gebruik worden aanbevolen.

Uit de resultaten van onze analyses blijkt dat louter financiële prikkels niet voldoende zijn om minder en correcter antibioticagebruik te stimuleren. Bovendien blijkt dat de dalingen in terugbetaalde antibiotica veel sterker waren na de lockdownmaatregelen tijdens de coronapandemie dan de dalingen volgend op beleidsmaatregelen. Ten slotte merken we dat er bij tandartsen nog steeds flink wat niet-aanbevolen antibiotica worden voorgeschreven. Verdere sensibilisering van zowel artsen als eindgebruikers is dan ook noodzakelijk.

Sleutelwoorden: antibiotica, overconsumptie, antimicrobiële resistentie, beleidsmaatregelen, chinolonen, spiramycine, COVID-19, tandartsen

## 1. Inleiding

In een welvarend en hoogtechnologisch land als België hebben we voor vrijwel elk kwaaltje wel een passend medicijn. Helaas nemen we dat iets te letterlijk, waardoor we wel eens vaker dan nodig naar antibiotica durven te grijpen. We staan daarom ook berucht als een van de grootste antibioticagebruikers van de Europese Unie (Tyrstrup et al., 2017). Het aloude adagium ‘baat het niet, dan schaadt het niet’ is echter niet overdraagbaar van grootmoeders muurspreuk naar ons overdadige antibioticagebruik: wanneer je met een antibioticum bijna alle bacteriën die je ziek maken kan doden, kunnen de weinige overlevende bacteriën hun resistentie tegen dit geneesmiddel doorgeven aan een nieuwe generatie bacteriën die veel moeilijker met antibiotica kan worden bestreden. Door ondoordacht gebruik van antibiotica werken we dus *antimicrobiële resistentie* in de hand, en lopen we het risico een leger ‘superbacteriën’ te creëren waartegen onze beschikbare geneesmiddelen veel minder effectief zijn (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2022). Hoewel de Belgische Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid (BAPCOC, 2020) aangeeft dat zowel het antibioticamisbruik als de antimicrobiële resistentie het afgelopen decennium zijn afgenomen in België, geven ze aan dat resistente bacteriën nog steeds een ernstig probleem vormen in Europa. Jaarlijks zorgt dit voor zo’n 33.000 doden ten gevolge van een niet te behandelen bacteriële infectie – een ziektelast die vergelijkbaar is met die van de griep, tuberculose en AIDS samen. Om het tij van toenemende antimicrobiële resistentie te doen keren, zetten de gezondheidsorganisaties van ons land sterk in op *antimicrobial stewardship*, een gecoördineerde reeks strategieën om voorzichtig antibioticagebruik te bevorderen met het oog op het aan banden leggen van antimicrobiële resistentie (Leroy et al., 2019). Deze initiatieven hebben het afgelopen decennium vorm gekregen door bijvoorbeeld gewijzigde terugbetalingsregels en sensibiliseringscampagnes door instanties als BAPCOC.

Het doel van deze studie is om een exploratieve stand van zaken op te stellen van het antibioticagebruik na drie zulke stewardship-maatregelen:

- 1) de overheveling van antibiotica naar een strengere terugbetalingscategorie in 2017,
- 2) de gewijzigde terugbetalingsregels voor chinolonen in 2018,
- 3) de implementatie van het *One Health*-actieplan in 2019 (Leroy et al., 2019).

Tegelijk willen we de impact op het antibioticagebruik evalueren van een periode waar we minder controle over

hadden: de coronapandemie vanaf maart 2020 en de bijhorende lockdowns. Tot slot besteden we bijzondere aandacht aan enkele specifieke groepen antibiotica die frequent worden gebruikt (amoxicilline met/zonder clavulaanzuur en tweedelijnsantibiotica) en aan het gebruik van niet-aanbevolen antibiotica binnen de tandheelkunde op basis van recente aanbevelingen van het KCE (Leroy et al., 2020). Onze algemene onderzoeksvraag blijft dan ook vrij breed, exploratief en samengesteld: wat is de impact van recente overheidsmaatregelen en de coronapandemie op het Belgische antibioticagebruik, en in hoeverre treffen we onregelmatigheden aan binnen de tandheelkunde?

## 2. Methodologie

Om de hierboven vermelde onderzoeksvragen te kunnen beantwoorden, beschouwen we antibioticagegevens tussen 1 januari 2015 en 31 december 2021. De geneesmiddelen die deel uitmaken van de analyse zijn afgebakend met de ATC-code (*Anatomical Therapeutic Chemical Classification*, een classificatiesysteem voor geneesmiddelen) J01; deze code staat voor antibacteriële middelen voor systemisch gebruik. Een uitzondering op deze afbakening is metronidazol in de analyses bij tandartsen, een geneesmiddel dat strikt genomen geen antibioticum is maar desalniettemin vermeld wordt in de richtlijnen voor rationeel antibioticagebruik in de tandheelkunde van KCE (2020). Deze afbakeningen in tijd en type zijn van toepassing op alle hieronder vermelde analyses.

Voor een evaluatie van het globale antibioticagebruik en specifieke groepen gebruiken we gegevens van aan CM-leden terugbetaalde antibiotica die werden afgeleverd in openbare apotheken. Voor de specifiekere analyses van types antibiotica en opsplitsing per specialisme wordt enkel gekeken naar de ATC-code overeenstemmend met het antibioticum in kwestie of wordt gefilterd op de aard van de voorschrijver (tandarts, huisarts of specialist). Ook wordt de analyse hier waar relevant opgesplitst volgens kenmerken van gebruiker of voorschrijver, zoals regio of leeftijd. De analysevariabelen om gebruik te evalueren zijn het aantal gebruikers met minstens 1 door de Christelijke Mutualiteit terugbetaald voorschrift binnen de beschouwde tijdsperiode (maand, trimester of jaar), het volume in gedefinieerde dagdosissen (DDD) binnen die periode en het totale bedrag ten laste van de patiënt en/of de verplichte verzekering. Door onze focus op gebruik beschouwen we meestal aantal gebruikers en volume.

Aangezien onze facturatiegegevens van in openbare apotheken verkochte geneesmiddelen geen diagnostische gegevens bevatten, maken we voor een grondige analyse van de terugbetaalde chinolonen gebruik van onze databank van de machtigingen tot terugbetaling voor de geneesmiddelen in hoofdstuk IV<sup>1</sup>, waarin wel diagnostische gegevens worden geregistreerd (RIZIV, 2018).

## 3. Resultaten

### 3.1. Globale cijfers

In Tabel 1 en Figuur 1 zien we een algemeen dalende trend van het Belgische antibioticagebruik door de jaren heen, wat ook door Bruyndonckx en anderen (2020) werd vastgesteld. Tevens zien we dat het aantal gebruikers en het volume gelijkaardige evoluties kenden. Daarnaast zien we dat de kosten voor de verplichte verzekering buitenproportioneel gedaald zijn en de kosten ten laste van de

patiënt net stegen. Deze verschillen hoeven niet te verbazen, aangezien er door de wijzigingen in terugbetaling inderdaad meer kosten worden gedragen door de patiënt. We zien sterkere dalingen na 2018 en vooral in 2020, wat respectievelijk door de gewijzigde terugbetalingsregels voor chinolonen en de COVID-19-crisis zou kunnen komen. In de analyses hieronder gaan we dieper in op specifieke antibiotica en periodes.

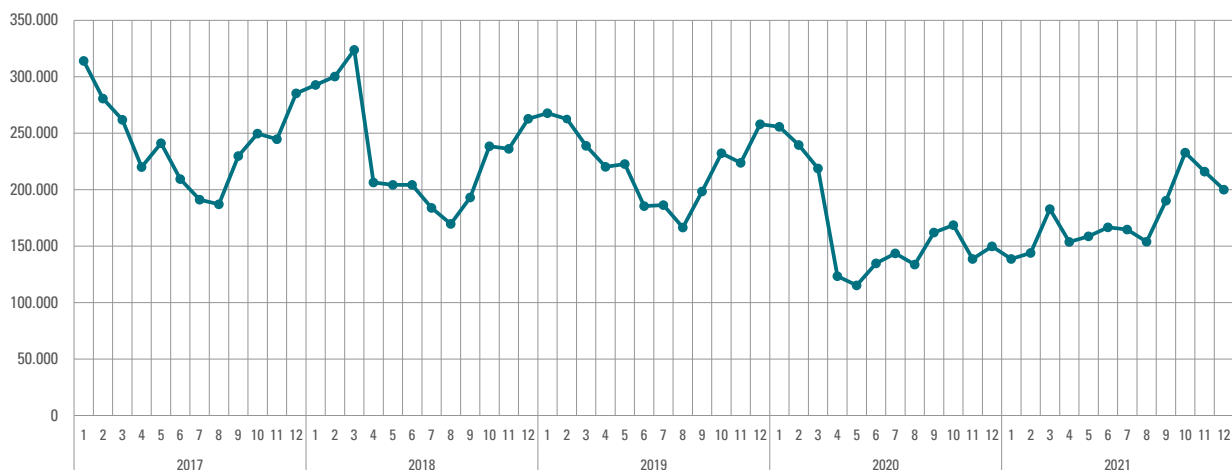
Bij de evaluatie van de globale cijfers zullen we ons in de eerste plaats in Figuur 1 en Figuur 2 baseren op de evolutie van de gegevens voor terugbetaalde antibiotica die in openbare apotheken werden afgeleverd. Een algemene trend die hier meteen opvalt zijn de seizoensgebonden schommelingen die ook door Martinez en anderen (2020) worden beschreven: in het najaar zijn we vatbaarder voor (luchtweg)infecties, waardoor ook vaker antibiotica worden ingezet om deze te bestrijden. Het is belangrijk om rekening te houden met deze seizoensgebonden trends wanneer we hieronder respectievelijk de impact van de overheveling van antibiotica naar terugbetalingscategorie C, het *One Health*-actieplan en de COVID-19-crisis evalueren.

**Tabel 1: Evolutie van antibioticagebruik bij CM-leden tussen 2015 en 2021 (openbare officina/CM-gegevens)**

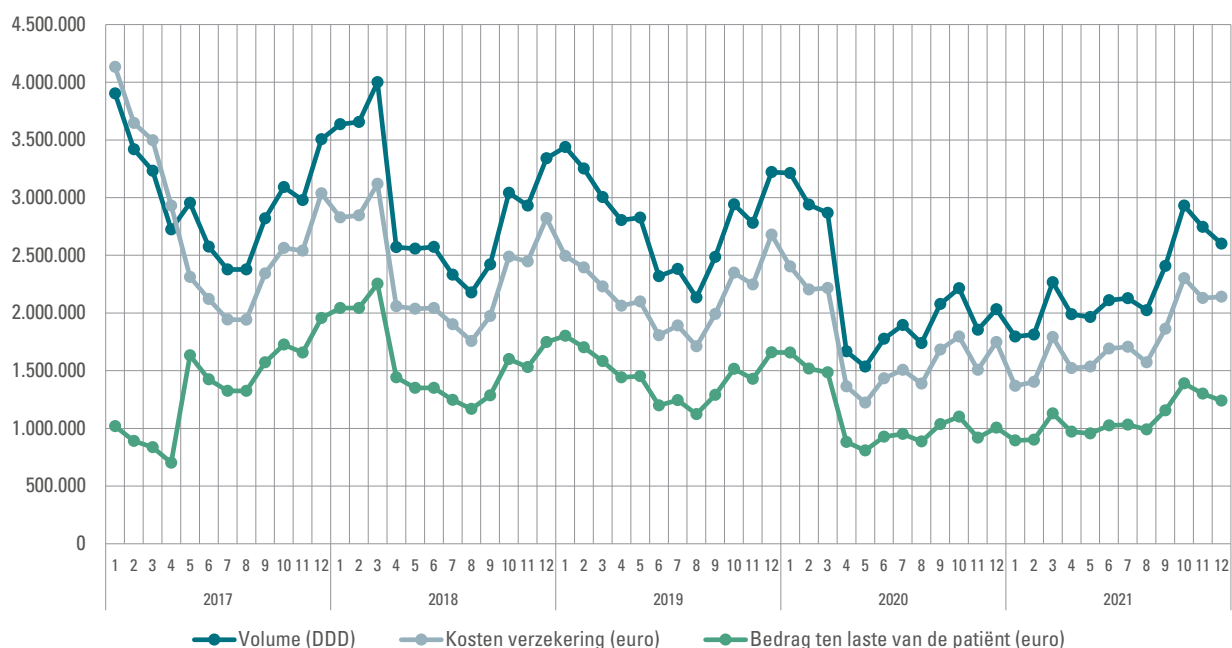
| Jaar               | Aantal gebruikers | Volume (DDD) | Bedrag ten laste van de verplichte verzekering, in euro | Bedrag ten laste van de patiënt, in euro |
|--------------------|-------------------|--------------|---|--|
| 2015               | 1.853.437         | 39.972.350   | 43.570.134  | 10.902.230                               |
| 2016               | 1.820.566         | 38.135.797   | 41.611.249  | 9.941.159                                |
| 2017               | 1.730.477         | 35.957.140   | 33.010.736  | 16.068.476                               |
| 2018               | 1.703.262         | 35.235.233   | 28.315.645  | 19.064.308                               |
| 2019               | 1.620.859         | 33.588.588   | 25.956.362  | 17.444.689                               |
| 2020               | 1.262.192         | 25.811.359   | 20.472.629  | 13.178.464                               |
| 2021               | 1.311.892         | 26.779.053   | 21.027.110  | 12.985.610                               |
| Evolutie 2015-2018 | -8,1%             | -11,9%       | -35,0%  | 74,9%                                    |
| Evolutie 2015-2019 | -12,5%            | -16,0%       | -40,4%  | 60,0%                                    |
| Evolutie 2015-2021 | -29,2%            | -33,0%       | -51,7%  | 19,1%                                    |

1 Het RIZIV categoriseert farmaceutische specialiteiten in 'hoofdstukken', volgens terugbetalingsvoorwaarden. Een hoger hoofdstuk wijst op strengere terugbetalingsvoorwaarden voor het medicijn in kwestie. Hoofdstuk IV houdt in dat chinolonen pas zullen worden terugbetaald indien een terugbetalingsaanvraag met legitieme reden voor voorschrijven wordt ingediend (zie 3.4 voor meer details).

**Figuur 1: Evolutie van aantal gebruikers van antibiotica tussen 2017 en 2021 op maandbasis (openbare officina/CM-gegevens)**



**Figuur 2: Evolutie van antibioticagebruik tussen 2017 en 2021 op maandbasis: volume en uitgaven (openbare officina/CM-gegevens)**



### 3.1.1. Overheveling van antibiotica naar terugbetalingscategorie C in 2017

Een eerste recente maatregel die trachtte het antibioticagebruik te minderen, was de overheveling van antibiotica van terugbetalingscategorie B naar C: vanaf 1 mei 2017 worden antibiotica niet langer gecategoriseerd onder

therapeutisch belangrijke farmaceutische specialiteiten, maar onder geneesmiddelen bestemd voor symptomatische behandeling (RIZIV, 2017). Met deze maatregel vallen antibiotica onder een minder ‘noodzakelijke’ klasse van medicatie, zodat de kosten ten laste van de gebruiker tweemaal zo hoog liggen als ervoor. Het RIZIV rechtvaardigt deze maatregel als onderdeel van het aan banden

leggen van de overconsumptie van antibiotica in België en van de daaropvolgende antimicrobiële resistentie.

In Figuren 1 en 2 vinden we niet meteen aanwijzingen dat deze maatregel effectief zou zijn geweest: het volume en aantal gebruikers daalt in de maanden volgend op de maatregel niet sterker dan wat de jaren ervoor kon worden toegeschreven aan de seizoenen en de algemeen dalende trend (in het tweede en derde trimester van 2016 daalde het aantal gebruikers immers al met respectievelijk 12% en 33%). Deze bevinding werd reeds gerapporteerd in een eerdere studie van CM (Van haecht et al., 2019), waarin werd geconcludeerd dat de maatregel vooral gunstig was voor het budget van het RIZIV. De enige substantiële impact die de overheveling had, leek op de kosten voor de gebruiker en de verplichte ziekteverzekering te zijn (respectievelijk een toe- en afname), wat uiteraard een vanzelfsprekend gevolg is van een dergelijke maatregel. Ook Bruyndonckx et al. (2020) stelden in de eerste plaats een afname in de kosten voor de ziekteverzekering vast na deze maatregel, en niet zozeer in het totale gebruik of aantal voorschriften. De overheveling van antibiotica naar terugbetalingscategorie C lijkt dus niet zijn doel te hebben bereikt: de kosten voor de verplichte verzekering zijn weliswaar gedaald, maar deze daling mist het doel om de antimicrobiële resistentie in te dijken.

### 3.1.2. Evolutie van het antibioticagebruik in de eerste maanden na het One Health-actieplan

In samenwerking met het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (Leroy et al., 2019) werkte de Belgische Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid (BAPCOC, 2019) een nationaal actieplan uit met een geïntegreerde, holistische *One Health*-benadering tegen antimicrobiële resistentie, om vanaf eind 2019 te implementeren in de medische, farmaceutische en veterinaire wereld. Deze *One Health*-benadering wil de aanpak van irrationeel antibioticagebruik in de 'menselijke' geneeskunde afstemmen met die van de diergeneeskunde en acties rond de voedselketen en het milieu. De betrokken actoren kaarten samen de problematiek aan van de moeilijk te beheersen antimicrobiële resistentie in België, kaderen het probleem binnen een setting die breder is dan enkel de menselijke geneeskunde (bijvoorbeeld resistente bacteriën in ons drinkwater), definiëren doelstellingen voor de periode 2020-2024, bespreken aanbevelingen voor de gewenste holistische aanpak en vertalen deze aanbevelingen in concretere operationele voorstellen met de nodige kritieke prestatie-indicatoren ter evaluatie. Zo leggen de aanbevelingen van het KCE (Leroy et al., 2019) de nadruk

op preventie, sensibilisering en transparantie: ze pleiten onder andere voor het voorkomen van infecties die tot antibioticagebruik zouden aanzetten, het implementeren van kennis omtrent bewust antibioticagebruik in de vorming van (dieren)artsen, transparante informatie over dosissen/verpakkingen en extra waakzaamheid in 'broeihaarden' voor overconsumptie zoals in ziekenhuizen, rusthuizen en op boerderijen.

In Figuren 1 en 2 was reeds te zien dat er in de eerste maanden na implementatie niet echt verbetering merkbaar was: in de maanden na november 2019 zijn geen substantiële verschillen merkbaar. De piek in december volgt normale seizoenstrends, en de dalingen begin 2020 leunen dicht aan bij de seizoenstrends en willekeurige fluctuaties van de vorige jaren. We moeten er ook rekening mee houden dat de eerste lockdown in het midden van maart 2020 plaatsvond, en er mogelijks al onmiddellijke gevolgen voor het antibioticagebruik merkbaar waren binnen het venster van de eerste twee weken. Om die reden lijkt het ook niet zo zinvol om verder dan maart te kijken om het *One Health*-actieplan te kunnen evalueren: in de volgende subsectie zullen we zien dat de cijfers vanaf april 2020 volkomen gedomineerd worden door de coronamaatregelen, zodat een 'netto-effect' van *One Health* nagenoeg onmogelijk te identificeren valt. Het zou echter fout zijn het actieplan als ineffectief te bestempelen omdat er geen merkbare verbetering optrad in de eerste maanden erna. Een dergelijk actieplan is een werk van lange adem, en zal doorgaans veel trager voelbaar zijn dan een disruptieve gebeurtenis zoals de coronacrisis en de bijhorende lockdowns. We kunnen enkel besluiten dat het actieplan de pech heeft gehad samen te vallen met een veel dominantere determinant van het antibioticagebruik, en kunnen de beleidsmakers enkel aanmoedigen om de doelstellingen, actiepunten en prestatie-indicatoren vol te houden om een objectievere evaluatie in 'normale' tijden toe te laten.

### 3.1.3. Impact van de coronacrisis op antibioticagebruik

Nadat de hierboven besproken maatregelen en interventies doorgaans minder effectief bleken dan gehoopt (bijvoorbeeld de doelstelling van het BAPCOC om het totale antibioticagebruik tegen 2020 te reduceren naar 600 voorschriften per 1000 inwoners), zorgde de natuur begin 2020 voor een veel disruptievere interventie waar niemand op voorzien was. Vanaf februari 2020 begon het coronavirus zich als een lopend vuur door België te verspreiden, waardoor het land noodgedwongen op slot moest op 18 maart – besmettingen en maatregelen waar we tot op vandaag nog

een ernstige impact van voelen. Ondanks de ongunstige gevolgen van deze pandemie op onze levens, lijkt in veel landen een sterke daling van het antibioticagebruik een wenselijk bijproduct te zijn. Naast de geobserveerde daling van het aantal voorschriften voor antibiotica in België (Colliers et al., 2021) werden vergelijkbare globale dalingen van het aantal voorschriften, aantal gebruikers of het volume vastgesteld in onder andere het Verenigd Koninkrijk (Armitage & Nellums, 2021; Hussain, Paudyal & Hadi, 2021; Zhu et al., 2021a), Nederland (van de Pol et al., 2021), Italië (Gagliotti et al., 2021) en de Verenigde Staten (King et al., 2020). In de Engelse eerstelijnszorg stelde men bijvoorbeeld een globale daling van 13,5% ten opzichte van 2019 vast in het aantal voorgeschreven antibiotica met de sterkste dalingen in antibiotica die hoofdzakelijk worden gebruikt tegen luchtweginfecties (Hussain, Paudyal & Hadi, 2021). Ook omschrijven Colliers en anderen (2021) dat het antibioticagebruik een 'herstel' kende in de zomer, maar weer afnam bij het uitbreken van de tweede coronagolf. In het begin van de pandemie werd hier en daar een toename van antibioticagebruik vastgesteld, bijvoorbeeld een lichtere stijging van breed spectrumantibiotica<sup>2</sup> (Zhu et al., 2021b). Deze stijging werd door de auteurs toegeschreven aan de initiële verwarring rond diagnose en behandeling bij coronasymptomen: artsen waren in het begin van de pandemie ook zoekende naar de meest passende therapie, waardoor het inzetten van een breed spectrumantibioticum nog enigszins verantwoordbaar is wanneer men patiënten behandelt die symptomen van een longontsteking vertonen. Een antibioticum dat in het begin van de pandemie een stijging kende was azitromycine (Gagliotti et al., 2021; Hussain, Paudyal & Hadi, 2021; King et al., 2020), als gevolg van een initiële maar nadien niet bevestigde hypothese dat dit antibioticum een nut zou kunnen hebben bij de behandeling van COVID-19.

Aangezien de eerste en meest disruptieve lockdown op 18 maart 2020 werd geïmplementeerd, lijkt een vergelijking tussen het eerste en tweede trimester van 2020 de meest informatieve manier om de impact van de coronacrisis te evalueren. Figuren 1 en 2 suggereren al dat de grootste schok plaatsvond tussen maart en april, wat zou impliceren dat het slechts een tot twee weken duurde vooraleer de invloed van de lockdown op het antibioticagebruik voelbaar was. We zien dat het globale antibioticagebruik in het tweede trimester van 2020 gedaald is met 47% (aan-

tal gebruikers) en 45% (volume), wat volgens Figuren 1 en 2 in de eerste plaats toe te schrijven valt aan een vrijwel onmiddellijke daling na de eerste lockdown gevolgd door een geleidelijk 'herstel'. In tegenstelling tot de vorige jaren kent het antibioticagebruik een aanzienlijke stijging in het derde trimester van 2020; het valt op dat deze pieken en dalen in 2020 een soort 'omgekeerde' seizoenstrend vertonen gekenmerkt door stijgend gebruik in de zomermaanden en dalingen in het najaar. Deze trends lijken intuïtief aangezien ze de versoepelingen rond juni en de nieuwe lockdown midden oktober 2020 volgen. De cijfers van door CM terugbetaalde antibiotica uit openbare apotheken lijken dus sterk aan te sluiten bij de hierboven besproken bevindingen. Ook het door Colliers et al. (2021) omschreven herstel is merkbaar in de omgekeerde seizoenstrends, maar uiteraard valt een stijging van bepaalde types antibiotica niet af te leiden uit deze globale cijfers.

Aangezien onze cijfers overeenstemmen met evaluaties van de pandemie door andere onderzoekers, lijken hun verklaringen ook voor het Belgische antibioticagebruik aannemelijk. Een eerste voor de hand liggende verklaring zou zijn dat het gereduceerde sociaal contact door de lockdown en de striktere hygiëne voorgeschreven door de preventiemaatregelen (bijvoorbeeld het dragen van een mondkapje en het ontsmetten van de handen) niet enkel de verspreiding van het coronavirus hebben helpen in te dijken, maar als 'bijproduct' ook andere besmettelijke aandoeningen minder opportuniteiten hebben geboden om zich te verspreiden (Colliers et al., 2021; Gagliotti et al., 2021; Hussain, Paudyal & Hadi, 2021; King et al., 2020; Subramanya et al., 2021). Een logisch gevolg van deze beperkende maatregelen is dan ook dat er minder infecties optreden, en er dus ook minder antibiotica zullen moeten worden voorgeschreven. Een tweede verklaring ligt niet zozeer bij een lagere prevalentie van bacteriële aandoeningen, maar eerder bij het gebrek aan opportuniteiten om hiervoor een voorschrift te halen bij een arts (Colliers et al., 2021; van de Pol et al., 2021). Door de toenemende druk door de pandemie kampte de gezondheidszorg met ernstige capaciteitsproblemen. Hierdoor werd niet-reguliere zorg soms uitgesteld of aarzelden sommige patiënten medische hulp te zoeken. Hierdoor waren er minder opportuniteiten om antibiotica voorgeschreven te krijgen. In de werkelijkheid zal de daling van het antibioticagebruik hoogstwaarschijnlijk toe te schrijven vallen aan een samenspel van deze

2 Breed spectrumantibiotica zijn antibiotica gericht op het remmen van de groei van verschillende soorten bacteriën (zowel ziekte-makende als "goede" bacteriën belangrijk voor de endogene flora), waardoor ze effectief zijn in het bestrijden van een breed scala aan bacteriële aandoeningen, maar ook resistentie en bijwerkingen in de hand werken.



twee verklaringen: mensen liepen door het volgen van de maatregelen minder snel besmettingen op – wat uiteraard voor veel meer dan enkel het coronavirus geldt – en indien ze toch ziek werden, lag de drempel om naar de dokter te gaan en een antibioticum voorgeschreven te krijgen hoger dan in ‘normale’ tijden. Deze verklaringen worden verder ondersteund door de latere fases van onze gegevens: bij de versoepelingen in de zomermaanden van 2020 werden sociaal contact en medische hulpverlening bereikbaarder, wat gepaard ging met een stijging van het antibioticagebruik. Het omgekeerde patroon was merkbaar in de laatste maanden van 2020, wanneer een nieuwe lockdown werd afgekondigd (hoewel dit patroon tegenovergesteld is aan ‘normale’ seizoenstrends). In de veronderstelling dat de pandemie onder controle zal blijven, lijkt het waarschijnlijk dat ook het antibioticagebruik zich zal herstellen tot het ‘nieuwe normaal’ – wat bijvoorbeeld al gesuggereerd wordt door de cijfers van eind 2021.

### 3.2. Amoxicilline en de combinatie met clavulaanzuur

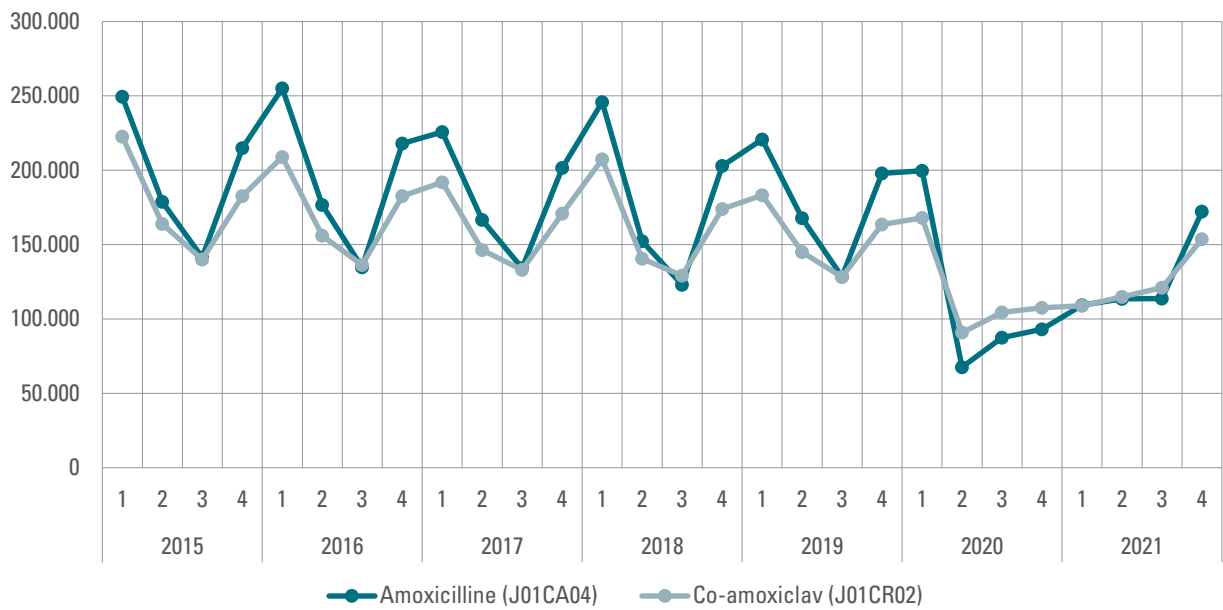
Na de bespreking van de globale cijfers gaan we dieper in op enkele specifieke antibiotica. Een eerste antibioticum dat bijzondere aandacht verdient is amoxicilline, een veelvoorkomend geneesmiddel uit de penicilline-antibiotica dat wordt voorgeschreven bij een breed scala aan aandoeningen zoals luchtweg- of urineweginfecties. Voor deze studie is amoxicilline vooral interessant vanwege de vaak gebruikte combinatie met clavulaanzuur. Deze combinatie – ook wel ‘co-amoxiclav’ genoemd – kan als breed-spectrumantibioticum worden ingezet tegen bredere groepen bacteriën indien deze resistent zijn tegen amoxicilline. De kracht van deze combinatie heeft echter ook nadelige gevolgen voor antimicrobiële resistentie, waardoor het BAPCOC als doelstelling voor 2018 had uitgetekend dat er per vier voorschriften voor amoxicilline slechts één voorschrift voor co-amoxiclav zou zijn – een evolutie van de toenmalige 50/50-verhouding naar 80/20 (Leroy et al., 2019).

Hoewel we in de eerste plaats geïnteresseerd zijn in de hierboven vermelde verhoudingen tussen amoxicilline en co-amoxiclav, beschouwen we in Figuur 3 eerst even de absolute aantallen gebruikers. De evolutie lijkt in zekere mate vergelijkbaar met de globale cijfers: het aantal gebruikers kent systematisch pieken in het eerste en vierde trimester, terwijl vooral amoxicilline daalt in het voorjaar. De impact van de coronacrisis lijkt veel sterker voor amoxicilline dan voor co-amoxiclav met dalingen van respectievelijk 66% (van ongeveer 200.000 naar 68.000 gebruikers) en 46% (van ongeveer 160.000 naar 91.000 gebruikers). Door dit verschil in COVID-19-schokken<sup>3</sup> stijgt het aantal gebruikers van co-amoxiclav voor het eerst uit boven dat van amoxicilline, wat zich pas op het einde van 2021 weer lijkt te herstellen. De geobserveerde daling van amoxicilline tijdens de COVID-19-periode is identiek aan de daling die Colliers et al. (2021) rapporteerden, terwijl ze voor co-amoxiclav een daling van slechts 38,1% vaststelden, in vergelijking met de daling van 66% in het algemene aantal gebruikers in figuur 1.

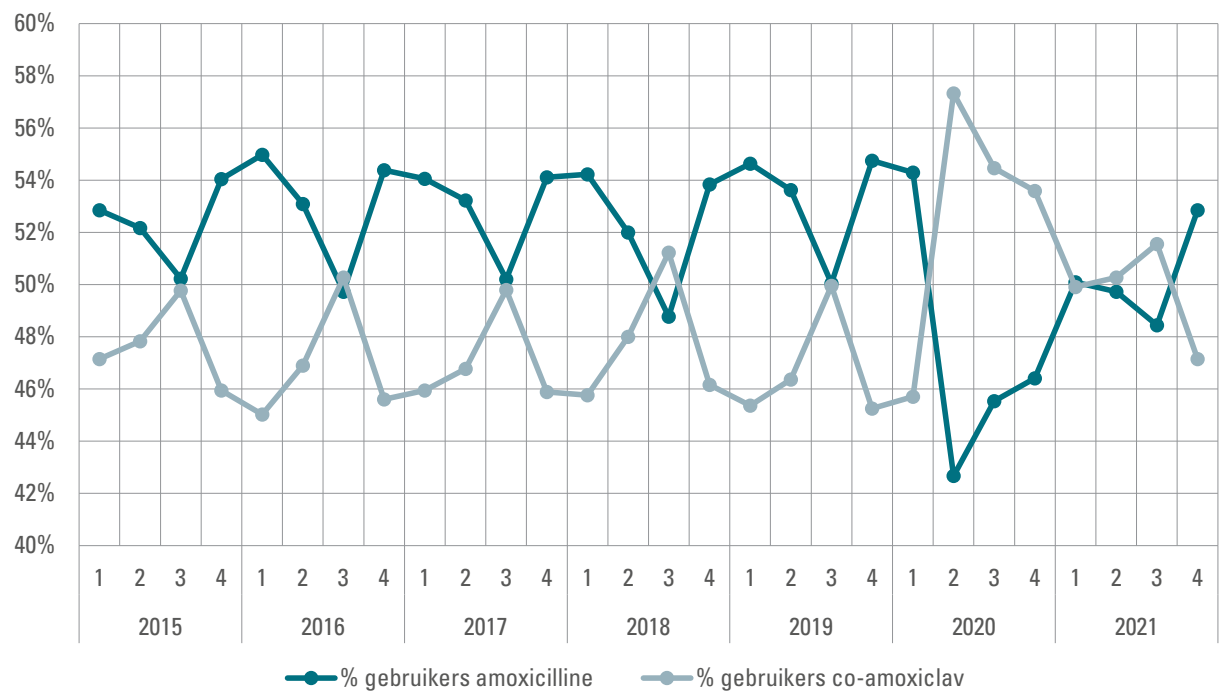
De ‘robuustheid’ van co-amoxiclav voor de COVID-19-schok is ook zichtbaar in Figuur 4. Opvallend is dat de verhouding voor de coronacrisis systematisch 50/50 werd in de zomer, met een dominantie van amoxicilline in de andere trimesters. Na de eerste lockdown ligt de proportie co-amoxiclav boven 50%, en pas op het einde lijkt amoxicilline weer lichtjes dominant te worden. Hoewel deze evolutie binnen de coronacontext goed te kaderen valt door de status van co-amoxiclav als relatief zwaar breed-spectrumantibioticum bij mogelijks ernstige infecties, is deze dominantie van de combinatie met clavulaanzuur eerder verontrustend: de na te streven verhouding van 80% amoxicilline en 20% co-amoxiclav lijkt nog een heel eind buiten zicht. Een belangrijke nuance hierbij is wel dat het absolute gebruik van beide antibiotica nog steeds lager ligt dan voor de pandemie het geval was, en dat het absolute gebruik van co-amoxiclav reduceren uiteraard een fundamenteel doel is dan de verhouding met amoxicilline.

3 Met de term ‘COVID-19-schok’ bedoelen we in dit artikel een abrupte daling in het antibioticagebruik in het begin van de lockdown. Deze daling situeert zich telkens tussen maart en april 2020, of tussen het eerste en tweede trimester van 2020.

**Figuur 3: Evolutie van aantal gebruikers van amoxicilline en co-amoxiclav tussen 2015 en 2021 op trimesterbasis (openbare officina/CM-gegevens)**



**Figuur 4: Evolutie van de verhouding van aantal gebruikers van amoxicilline en co-amoxiclav tussen 2015 en 2021 op trimesterbasis (openbare officina/CM-gegevens)**



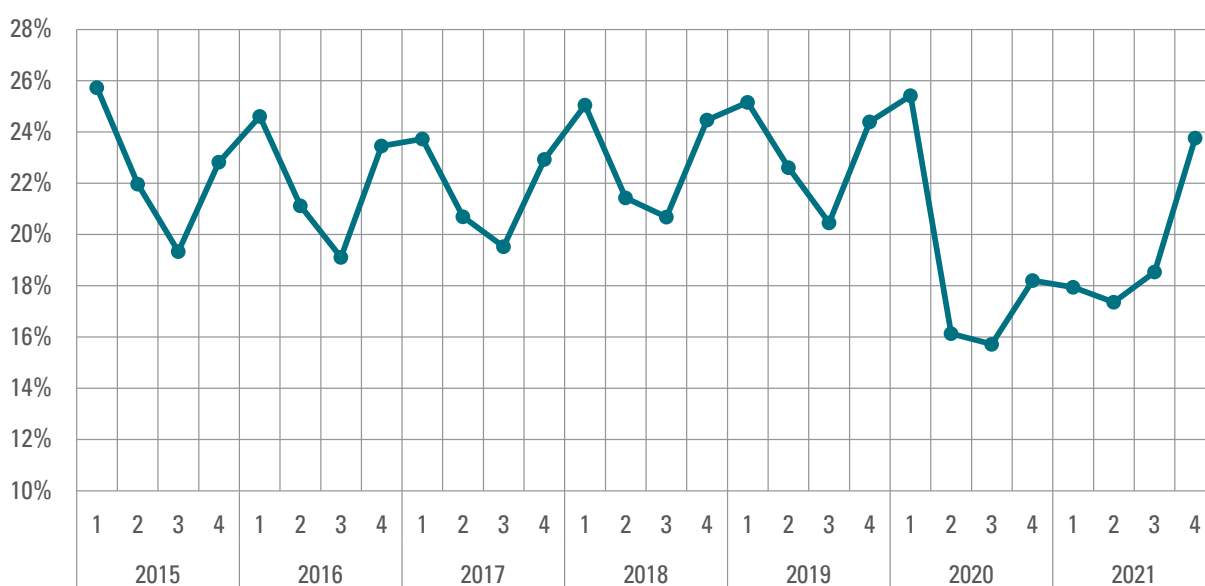


### 3.3. Macroliden en cefalosporine

In tegenstelling tot de meeste andere antibiotica in dit artikel, zijn macroliden en cefalosporine typische tweedelijs-antibiotica. Daarom beschouwen we in Figuur 5 de verhoudingen van het aantal gebruikers van deze antibiotica ten opzichte van het totaal aantal gebruikers. Het meest opvallende hieraan is de ‘naschok’ van de coronapandemie in mei 2020: hoewel we meestal enkel een sterke daling van het aantal gebruikers zagen tussen maart en april, blijft het

aantal hier dalen tot mei. Tussen maart en april daalde het aantal gebruikers van 51.241 naar 22.148 (-57%), om in mei dan nog eens te dalen tot 17.083 voor een totale daling van 67%. Deze ‘vertraagde’ afname in het begin van de eerste lockdown is opvallend, maar valt prima te begrijpen binnen de context van tweedelijsantibiotica: behandelingen met tweedelijsantibiotica hebben doorgaans zwaardere indicaties, en zullen zich dan ook minder abrupt laten stopzetten door een lockdown.

**Figuur 5:** Verhouding van aantal gebruikers van macroliden en cefalosporine ten opzichte van het totaal aantal antibioticagebruikers tussen 2015 en 2021 op trimesterbasis (openbare officina/CM-gegevens)



Opvallend aan bovenstaande cijfers was ook dat de schommelingen relatief sterk leken ten opzichte van het totale antibioticagebruik dat we hierboven hebben besproken. Deze schommelingen blijven dan ook merkbaar in de evolutie van de proportie macroliden en cefalosporine ten opzichte van het totale antibioticagebruik (Figuur 1 en 2). Hoewel het totale antibioticagebruik uiteraard ook onderhevig is aan seizoenstrends en de lockdown, suggereren de schommelingen van deze proportie dat macroliden en cefalosporine sterkere fluctuaties kennen. Algemeen lijkt de proportie te fluctueren tussen de 16 en 25%, met proporties in de buurt van deze ondergrens in het voorjaar en tijdens de lockdown.

### 3.4. Chinolonen

In België bestond in 2017 ongeveer 10% van het volume voorgeschreven antibiotica uit chinolonen (ECDC, 2017). Deze antibiotica zijn effectief bij onder andere lucht- en urinewegontstekingen (Vermeulen et al., 2021), maar induceren verschillende noemenswaardige bijwerkingen, zoals gastro-intestinale klachten en neurotoxiciteit (opwinding, hallucinaties, maar ook convulsies en depressies). Daarboven is het snelle ontstaan van resistente bacteriën een belangrijk nadeel bij het gebruik van chinolonen. Wegens deze ongunstige impact op zowel de volksgezondheid (hoog gebruik + resistentie), als het individu (bijwerkingen),

zijn de chinolonen een voor de hand liggende categorie antibiotica om aan de hand van beleidsmaatregelen zowel het gebruik als de resistentie terug te dringen.

Vanaf 1 mei 2018 werd een dergelijke maatregel toegepast waarbij de vijf geneesmiddelen uit de (fluoro)chinolonenfamilie overgebracht werden naar hoofdstuk IV van de lijst van vergoedbare geneesmiddelen uit het RIZIV. Concreet hield deze overdracht in dat ciprofloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin en ofloxacin vanaf 1 mei 2018 slechts op voorwaarde van zeer specifieke door de voorschrijvend arts bevestigde diagnoses worden terugbetaald (RIZIV, 2018). Het RIZIV specificeerde zeven sterk afgebakende diagnostische voorwaarden zoals ‘acute prostatitis’, en liet daarnaast de ruimte voor twee iets meer generische diagnoses zoals ‘een uitzonderlijke en dringende situatie die het starten van een behandeling met chinolonen vereist’. Ook omschrijft het RIZIV hoe de administratieve last van deze diagnose niet op de schouders van de patiënt valt, maar op die van de voorschrijvend arts: deze terugbetaling wordt slechts gevalideerd indien de arts een elektronische aanvraag indient of op het voorschrift ‘derdebetalersregeling van toepassing’ vermeldt. Uit het farmacotherapeutische overzicht van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI, 2021) kan gemakkelijk worden geverifieerd dat de verkoopprijzen van deze chinolonen relatief laag zijn (afhankelijk van het volume doorgaans tussen de 8 en 25 euro per kuur), waarvan het terugbetaalde gedeelte doorgaans hooguit enkele euro’s zal omvatten. De relatief bescheiden aard van deze financiële prikkel is belangrijk in het licht van de rechtvaardiging die het RIZIV (2018) geeft voor deze nieuwe maatregel: ze kaderen de nieuwe vergoedingsvoorwaarde binnen het overmatige antibioticagebruik van België, en de absolute noodzaak van het aan banden leggen van deze overconsumptie voor de strijd tegen resistentie.

Figuren 6 en 7 geven de globale evolutie weer van de terugbetaalde chinolonen tussen 2015 en 2021. De geaggregeerde cijfers op jaarbasis zijn terug te vinden in Tabel 2, bij de (geschatte) reconstructie van het totale en niet-terugbetaalde gebruik. We stellen vast dat de evolutie van de terugbetaalde chinolonen volkomen wordt gedomineerd door de maatregel in mei 2018: de daling van het aantal gebruikers in mei 2018 ten opzichte van april bedraagt ongeveer 75%. Aangezien de cijfers in Figuur 6 op trimesterbasis zijn en april nog in het tweede trimester valt, zien we daar een iets geleidelijkere overgang van –64% in trimester 2, en nog eens –51% in trimester 3 (in het derde trimester is het aantal gebruikers gedaald met 79% ten opzichte van het eerste trimester, maar deze daling is voor een klein deel toe te

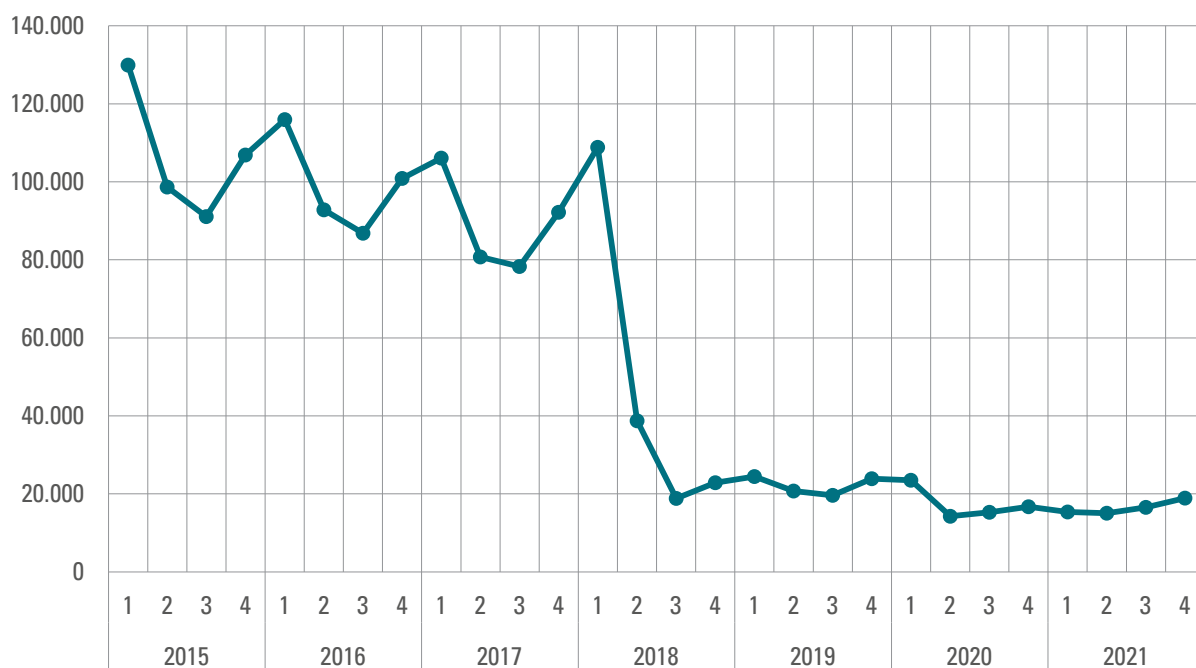
schrijven aan seizoensgebonden trends). Bij het volume merken we een gelijkaardige evolutie op, die telkens iets zwakker is. Deze zwakkere daling bij volume hoeft niet te verbazen, aangezien het mensen die voldoen aan de nieuwe terugbetalingsregels uiteraard vrij staat om hun oude – mogelijks relatief hoge – volume te behouden. Ook de COVID-19-schok is zichtbaar, met een vermindering van respectievelijk 39 en 34 procent in het tweede semester van 2020. Wanneer we deze vermindering vergelijken met de reeds besproken COVID-19-cijfers, valt het op dat chinolonen een relatief zwakke impact van COVID-19 hebben ondervonden. Deze zwakkere COVID-19-schok kan een te verwachten gevolg zijn van het feit dat het gebruik van terugbetaalde chinolonen al een ‘filter’ heeft gekend door de maatregel in 2018, en de mogelijkheid dat de proportie gebruikers voor wie deze geneesmiddelen strikt noodzakelijk zijn groter is dan bij antibiotica die niet aan een dergelijke maatregel onderhevig waren. Wat de terugbetaalde chinolonen betreft, lijkt het doel van de maatregel in elk geval bereikt. De cijfers en bevindingen uit onze analyse zijn dan ook conform de bevindingen van Vermeulen et al. (2021), die vaststelden dat het volume van terugbetaalde chinolonen daalde van 2,12 DDD per 1000 inwoners voor de maatregel (januari 2017-april 2018) tot 0,52 DDD per 1000 inwoners erna (mei-november 2018). Ook vonden ze een significante daling van de proportie van chinolonen op het totale volume van voorgeschreven antibiotica van 9,14% naar 6,52%.

Hoewel deze dalingen hoopgevend zijn, zijn enkele kritische kanttekeningen hier op hun plaats. Vermeulen en anderen (2021) geven zelf aan dat deze proportie nog steeds de doelstelling van 5% niet haalt, en het valt ook op dat de daling in het terugbetaalde gebruik (van ongeveer driekwart) veel sterker is dan de daling in de proportie van het voorgeschreven gebruik (van ongeveer een derde). Ook merken Vermeulen en anderen op dat de proporties van voorgeschreven nitrofurantoïne, nifurotinol en fosfomycine significant gestegen zijn na de maatregel, wat volgens hen toe te schrijven zou kunnen zijn aan een ‘compensatie’ van de chinolonen omdat deze antibiotica ook vaak gebruikt worden tegen blaasinfecties. Aangezien onze cijfers gebaseerd zijn op facturatiegegevens – en dus in principe op terugbetaalde chinolonen – voegen we in Tabel 2 en Figuur 8 een reconstructie toe op basis van cijfers van de Algemene Pharmaceutische Bond (APB, 2020). Ook zij nemen een daling in terugbetaalde chinolonen van ongeveer 75% waar (gebaseerd op RIZIV-uitgaven), maar deze daling gaat gepaard met een verwaarloosbare daling van minder dan 4% van de kosten ten laste van de patiënt. Het algemene gebruik is weliswaar met 37% gedaald, maar

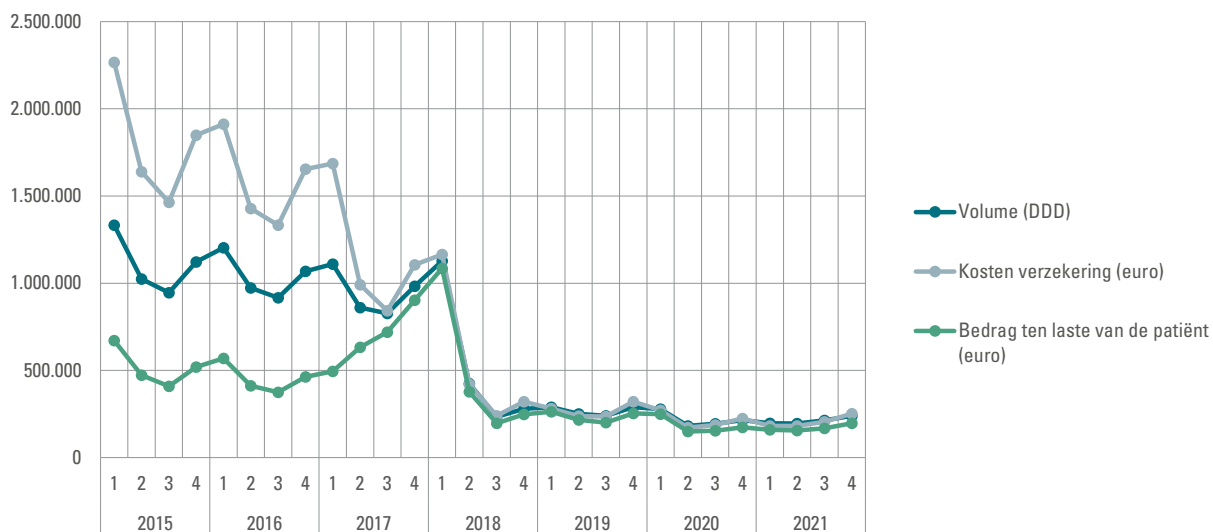
deze daling is uiteraard verre van proportioneel met de daling in terugbetaalde medicatie. De APB nuanceert dit verschil in effectiviteit verder door te stellen dat voor de maatregel nagenoeg alle ('meer dan 9 op de 10') chinolonen werden terugbetaald, terwijl de proportie terugbetaalde chinolonen erna naar ongeveer 36% zijn gedaald. Met andere woorden: de maatregel lijkt het meest gunstig voor de ziekenfondsen en een aanzienlijk aantal gebruikers blijft de chinolonen op eigen kosten innemen. We gebruikten dit percentage terugbetaalde chinolonen om een hypothetische reconstructie te maken van het totaalgebruik: aangezien gesteld werd dat na de maatregel slechts 36% van de chinolonen wordt terugbetaald, maakten we een be-

nadering van het totaalgebruik door het aantal gebruikers in onze analyses te delen door 0,36. Het aantal gebruikers van niet-terugbetaalde chinolonen kan dan gemakkelijk worden geschat door het verschil tussen het totale en terugbetaalde aantal te berekenen. Aangezien de APB (2020) stelde dat voor de maatregel 'minstens negen op de tien chinolonen werden terugbetaald', reconstrueerden we het totaal voor de maatregel op analoge wijze door te delen door de conservatieve ondergrens van 0,9. Tabel 2 geeft deze gereconstrueerde cijfers weer met de procentuele evoluties, vergelijkend met de procentuele evoluties van de terugbetaalde chinolonen in onze database op jaarbasis (met mei als afkapmaand).

**Figuur 6: Evolutie van het aantal gebruikers van chinolonen tussen 2015 en 2021 op trimesterbasis (openbare officina/CM-gegevens)**



**Figuur 7: Evolutie van het chinolonegebruik tussen 2015 en 2021 op trimesterbasis: volume en uitgaven (openbare officina/CM-gegevens)**



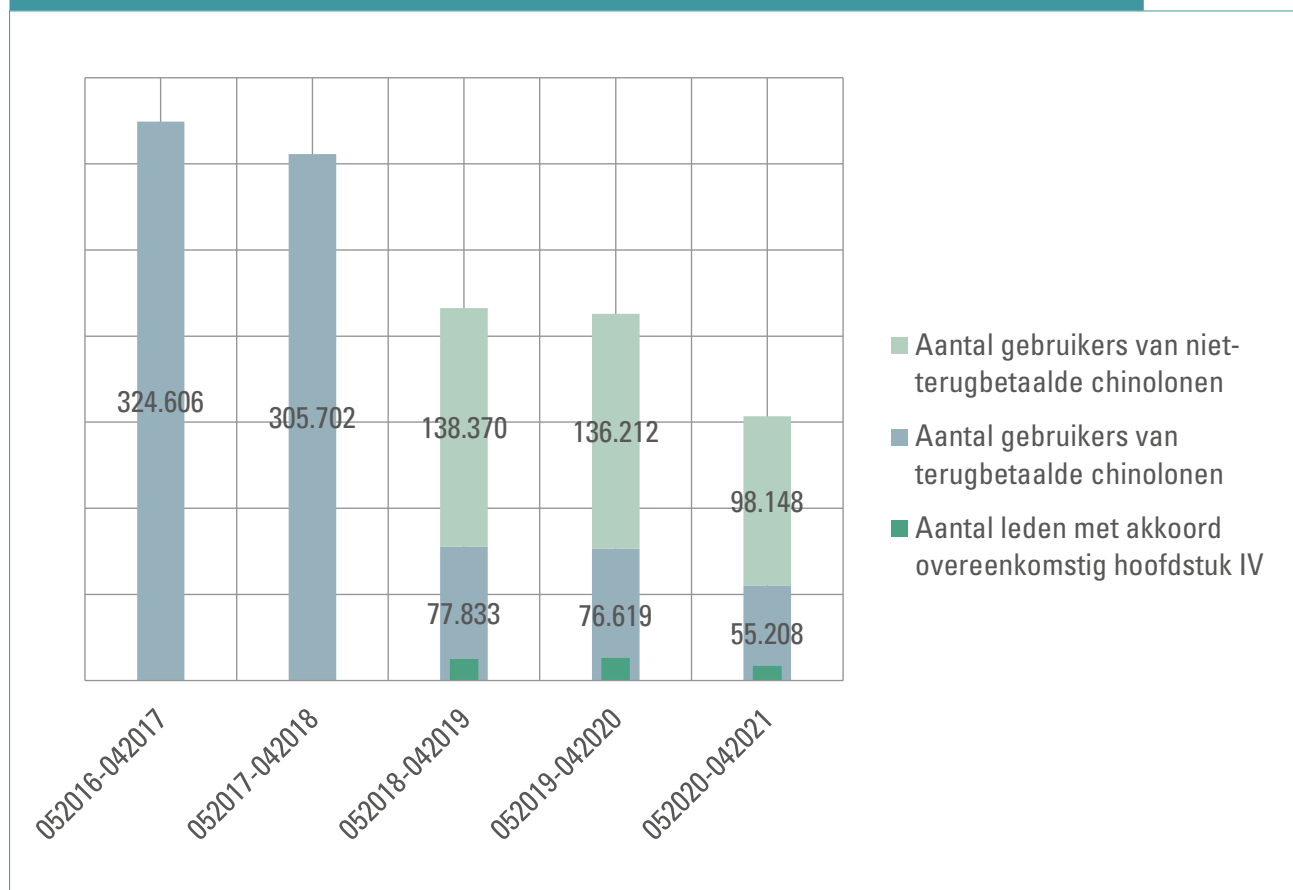
**Tabel 2: Aantal gebruikers van terugbetaalde chinolonen en reconstructie van aantal gebruikers van niet-terugbetaalde chinolonen tussen 2016 en 2021 (openbare officina/CM-gegevens/schattingen APB)**

| Periode              | Terugbetaalde chinolonen |                                      | Terugbetaalde en niet-terugbetaalde chinolonen |                                      | Niet-terugbetaalde chinolonen |                                      |
|----------------------|--------------------------|--------------------------------------|--|--------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------|
|                      | Aantal gebruikers        | Procentuele wijziging vorige periode | Aantal gebruikers                              | Procentuele wijziging vorige periode | Aantal gebruikers             | Procentuele wijziging vorige periode |
| 1/05/2016-30/04/2017 | 324.606                  | /                                    | 360.673  | /                                    | 36.067                        | /                                    |
| 1/05/2017-30/04/2018 | 305.702                  | -5,82%                               | 339.669  | -5,82%                               | 33.967                        | -5,82%                               |
| 1/05/2018-30/04/2019 | 77.833                   | -74,54%                              | 216.203  | -36,35%                              | 138.370                       | +307,37%                             |
| 1/05/2019-30/04/2020 | 76.619                   | -1,56%                               | 212.831  | -1,56%                               | 136.212                       | -1,56%                               |
| 1/05/2020-30/04/2021 | 55.207                   | -27,95%                              | 153.353  | -27,95%                              | 98.146                        | -27,95%                              |

Vooral de procentuele veranderingen tussen 1 mei 2018 en 30 april 2019 zijn interessant: we vinden op jaarbasis inderdaad de daling van de terugbetaalde chinolonen van ongeveer 75% terug, maar voor het totaal aantal chinolonen lijkt dit nog niet eens de helft te zijn. De maatregel heeft dus weliswaar geleid tot een afname van het totale chinolonengebruik, maar dit succesverhaal mogen we niet enkel baseren op de terugbetaalde chinolonen. Het zou interessant zijn om subgroepanalyses uit te voeren op het totale aantal gebruikers om na te gaan of deze verschillen inderdaad sociale implicaties hebben, maar op basis van deze gereconstrueerde data is een dergelijke analyse niet mogelijk. Wel is het belangrijk om de (nog altijd aanzien-

lijke) effectiviteit van de maatregel te kaderen binnen het totaalplaatje, dus ook rekening houdende met eventuele compensatorische antibiotica en de zwakkere impact op het totale gebruik. Deze kloof tussen daling van terugbetaald en effectief gebruik wordt door de APB omschreven als 'klassengeneeskunde' ten gevolge van de strijd tegen resistentie: de financiële incentive zou minder effectief zijn bij de gegoede klassen, waardoor de maatregel mogelijks de sociale stratificatie van gezondheid in de hand zou kunnen werken. Tegelijkertijd weten we door het BCFI dat deze terugbetalingen doorgaans erg kleine bedragen omvatten, maar dat er een sterk afgebakend tot zelfs bureaucratisch proces aan voorafgaat. Figuur 8 geeft deze verschillen tussen terugbetaald en totaal gebruik grafisch weer.

**Figuur 8: Aantal gebruikers van terugbetaalde chinolonen en reconstructie van aantal gebruikers van niet-terugbetaalde chinolonen tussen 2016 en 2021 (openbare officina/CM-gegevens/schattingen APB)**



Tot slot is het interessant om dieper in te gaan op het aantal leden met een akkoord voor terugbetaling van chinolonen op basis van de door het RIZIV verankerde vereiste diagnoses. Tabel 3 geeft het aantal leden per jaar en diagnose weer voor de periode van 1 mei 2018 tot 30 april 2021, telkens met mei als afkapmaand. We merken op dat het aantal leden met akkoord lager is in de periode tussen 1 mei 2020 en 30 april 2021, wat een gevolg zou kunnen zijn van het verminderde antibioticagebruik tijdens de coronacrisis. Opvallend is dat de diagnoses gedomineerd worden door de bovenste twee antwoordmogelijkheden (acute pyelonefritis en acute prostatitis), en vooral door de generische diagnose van een uitzonderlijke en dringende

situatie – die met 18 tot 29% toch niet zo uitzonderlijk blijkt te zijn. De dominantie van deze generische categorie doet vermoeden dat er nog veel ruimte is voor verbetering om chinolonegebruik te beperken tot strikt noodzakelijke situaties. Algemeen kunnen we over de maatregel rond chinolonen dus besluiten dat er weliswaar verbetering lijkt te zijn in termen van gebruik, maar dat er nog steeds werk aan de winkel is – wat bijvoorbeeld weerspiegeld wordt in de bevinding van Vermeulen en anderen (2021) dat we zelfs met deze verbetering de doelproportie van 5% chinolonen binnen het totale antibioticagebruik nog niet hebben bereikt.

**Tabel 3: Diagnoses van CM-leden met akkoord voor terugbetaling chinolonen tussen 2018 en 2021 (openbare officina/CM-gegevens)**

| Periode  | 1 mei 2018 –<br>30 april 2019       | 1 mei 2019 –<br>30 april 2020 | 1 mei 2020 –<br>30 april 2021 |
|--|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| <b>Diagnose</b>  | <b>Aantal leden met akkoord (%)</b> |                               |                               |
| Acute pyelonefritis, na afname van een cultuur voor antibiogram  | 2.574 (20,46%)                      | 2.702 (20,46%)                | 2.388 (27,74%)                |
| Acute prostatitis  | 2.253 (17,90%)                      | 2.443 (18,50%)                | 1.917 (22,27%)                |
| Chronische prostatitis, na afname van een cultuur voor antibiogram   | 177 (1,41%)                         | 179 (1,36%)                   | 123 (1,43%)                   |
| Acute urethritis, na afname van een cultuur voor antibiogram   | 646 (5,14%)                         | 743 (5,63%)                   | 528 (6,13%)                   |
| Orchi-epididymitis   | 612 (4,86%)                         | 633 (4,79%)                   | 480 (5,58%)                   |
| Pelvic Inflammatory Diseases   | 234 (1,86%)                         | 240 (1,82%)                   | 179 (2,08%)                   |
| Acute diverticulitis, ongecompliceerd  | 983 (7,81%)                         | 1.017 (7,70%)                 | 756 (8,78%)                   |
| Bij patiënten met een ernstige co-morbiditeit, of behandeld met een immunosuppressivum, of met een maligniteit of een HIV-infectie | 1.542 (12,26%)                      | 1.433 (10,85%)                | 635 (7,38%)                   |
| Een uitzonderlijke en dringende situatie die het starten van een behandeling met een chinolone vereist                             | 3.559 (28,29%)                      | 3.817 (28,90%)                | 1.603 (18,62%)                |
| <b>Totaal aantal CM-leden met akkoord</b>  | <b>12.580</b>                       | <b>13.207</b>                 | <b>8.609</b>                  |

### 3.5. Voorschrijfgedrag van tandartsen

Het KCE (Leroy et al., 2020) stelt dat in 2016 5,8% van de antibiotica in de Belgische ambulante zorg werd voorgeschreven door tandartsen, en dat deze cijfers voor clindamycine, metronidazol en amoxicilline met/zonder clavulaanzuur nog een pak hoger lagen. In datzelfde rapport lijkte het KCE echter een aantal tandheelkundige indicaties van deze antibiotica op, zodat de prominentie van deze types bij tandartsen niet per se als wereldschokkend hoeft te worden ervaren. Tabel 4 geeft de 10 vaakst door tandartsen voorgeschreven antibiotica weer in 2019, waarvan sommige niet vermeld staan in de rationele tandheelkundi-

ge toepassingen geselecteerd door het KCE (gemarkeerd). Om een beeld te kunnen vormen van de omvang van het gebruik van ongepaste antibiotica binnen de tandheelkunde, zoomen we in deze sectie dieper in op enkele geneesmiddelen uit de tandartsenpraktijk. Hiervoor gebruiken we 2019 als laatste 'normale' jaar. Subramanya en anderen (2021) stelden immers een stijging van tandheelkundige antibiotica vast in de periode waarin tandartspraktijken gesloten moesten blijven maar voorschriften nog steeds elektronisch mogelijk waren (antibiotica konden dan bijvoorbeeld worden ingezet om tandheelkundige symptomen te verlichten).

Tabel 4: Top 10 in 2019 vaakst door tandartsen voorgeschreven geneesmiddelen volgens aantal gebruikers van antibiotica en metronidazol (openbare officina/CM-gegevens)

| Ranking | Geneesmiddel                   | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   |
|---------|--------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 1       | Amoxicilline                   | 93.406 | 90.892 | 86.981 | 83.700 | 83.122 | 76.093 | 78.503 |
| 2       | Amoxicilline met clavulaanzuur | 59.868 | 61.856 | 60.834 | 61.074 | 62.870 | 62.490 | 64.006 |
| 3       | Clindamycine                   | 23.328 | 22.724 | 21.637 | 21.264 | 20.796 | 19.477 | 19.329 |
| 4       | Azithromycine                  | 6.236  | 6.180  | 5.822  | 5.819  | 5.972  | 5.510  | 5.987  |
| 5       | Metronidazol                   | 3.479  | 3.641  | 3.547  | 3.512  | 3.721  | 3.264  | 3.727  |
| 6       | Claritromycine                 | 4.785  | 4.545  | 4.105  | 3.707  | 3.329  | 2.709  | 2.599  |
| 7       | Doxycycline                    | 3.718  | 3.363  | 3.036  | 2.683  | 2.504  | 1.855  | 1.625  |
| 8       | Spiramycine                    | 2.120  | 1.961  | 1.762  | 1.443  | 1.454  | 1.068  | 893    |
| 9       | Fosfomycine                    | 249    | 274    | 285    | 291    | 307    | 232    | 224    |
| 10      | Cefuroxim                      | 331    | 305    | 324    | 300    | 296    | 244    | 220    |

#### 3.5.1. Voorschrijfgedrag van spiramycine en doxycycline in 2019

Spiramycine en doxycycline worden niet weerhouden in het hierboven besproken KCE-rapport, maar staan respectievelijk op de achtste en zevende plaats van door tandartsen het vaakst voorgeschreven antibiotica in Tabel 4. Dit gebruik is merkwaardig, aangezien er een gebrek is aan wetenschappelijk bewijs voor het gebruik van beide antibiotica

in de tandartsenpraktijk. Toch zien we dat 26,5% van het totaalvolume aan spiramycine in 2019 werd voorgeschreven door tandartsen. Hierbij gaat onze aandacht vooral naar de vergelijking tussen het gemiddeld aantal gebruikers per voorschrijver en het gemiddelde volume per voorschrijver.

De vergelijking tussen het gemiddeld aantal gebruikers per voorschrijver<sup>4</sup> en gemiddeld volume per voorschrijver in Figuur 9 laat zien dat het relatieve volume voor spiramycine

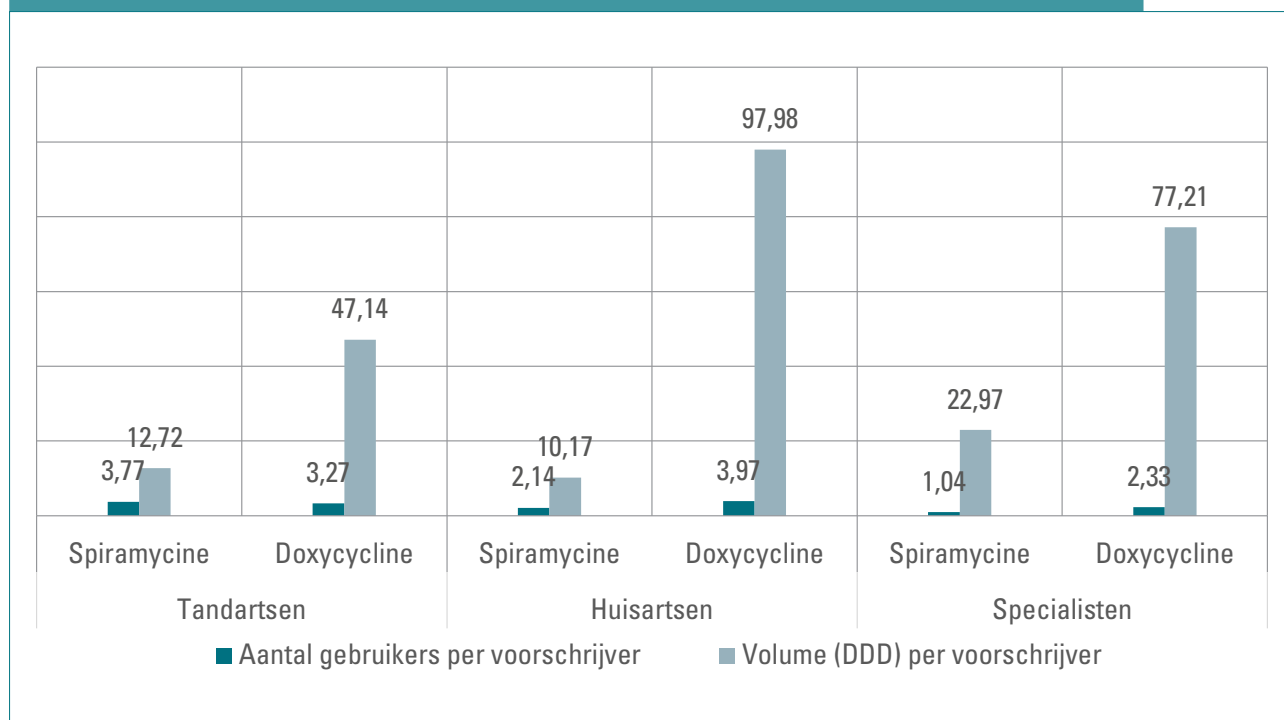
4 Bij onze gemiddelde cijfers per voorschrijver is het belangrijk op te merken dat dit gemiddelde berekend is op basis van het totaal aantal artsen die in 2019 antibiotica voorschreven. Voor tandartsen bedraagt dit volgens onze cijfers in 2019 65% van alle praktiserende tandartsen.



niet zo sterk afwijkt van huisartsen (terwijl het bij specialisten bijna tweemaal zo hoog ligt omdat zij eerder hogere dosissen voorschrijven aan een kleiner aantal patiënten die met ernstige problemen kampen). Tevens zien we dat tandartsen eerder geneigd zijn om kleinere dosissen voor te schrijven bij een groter aantal patiënten. Voor doxycycline zijn zowel het aantal gebruikers als het volume per voorschrijver lager bij tandartsen dan bij huisartsen, al valt ook dit gebruik niet te rechtvaardigen. In elk geval leren we

uit deze cijfers dat er onterecht gebruik van deze antibiotica plaatsvindt in de tandartspraktijken; idealiter zouden we deze cijfers tot 0 gebruikers per voorschrijver kunnen reduceren. Onze analyse zet aan tot reflectie over het inzetten van spiramycine en doxycycline in de tandartsenpraktijk, aangezien de hoge mate van gebruik niet verzoenbaar lijkt met de lage wetenschappelijke evidentie.

**Figuur 9: Gemiddeld aantal gebruikers en volume (DDD) per voorschrijver van spiramycine en doxycycline volgens voorschrijver in 2019 (openbare officina/CM-gegevens)**



Om dit voorschrijfgedrag meer in detail te benaderen zijn we het tandheelkundig spiramycinegebruik gaan onderzoeken opgesplitst volgens regio en leeftijd van tandartsen. Opvallend aan Tabel 5 is dat het voorschrijfgedrag meer dan dubbel zo hoog is in Wallonië dan in Vlaanderen. Hierbij is wel echter belangrijk op te merken dat het per-

centageverschil minimaal is (1 procentpunt in 2019) door het lage percentage gebruikers. Tevens is er een gunstige evolutie merkbaar in beide regio's. De situatie in Brussel is minder goed dan in Vlaanderen, maar beter dan in Wallonië, al zien we hier een iets tragere gunstige evolutie dan in de andere regio's.

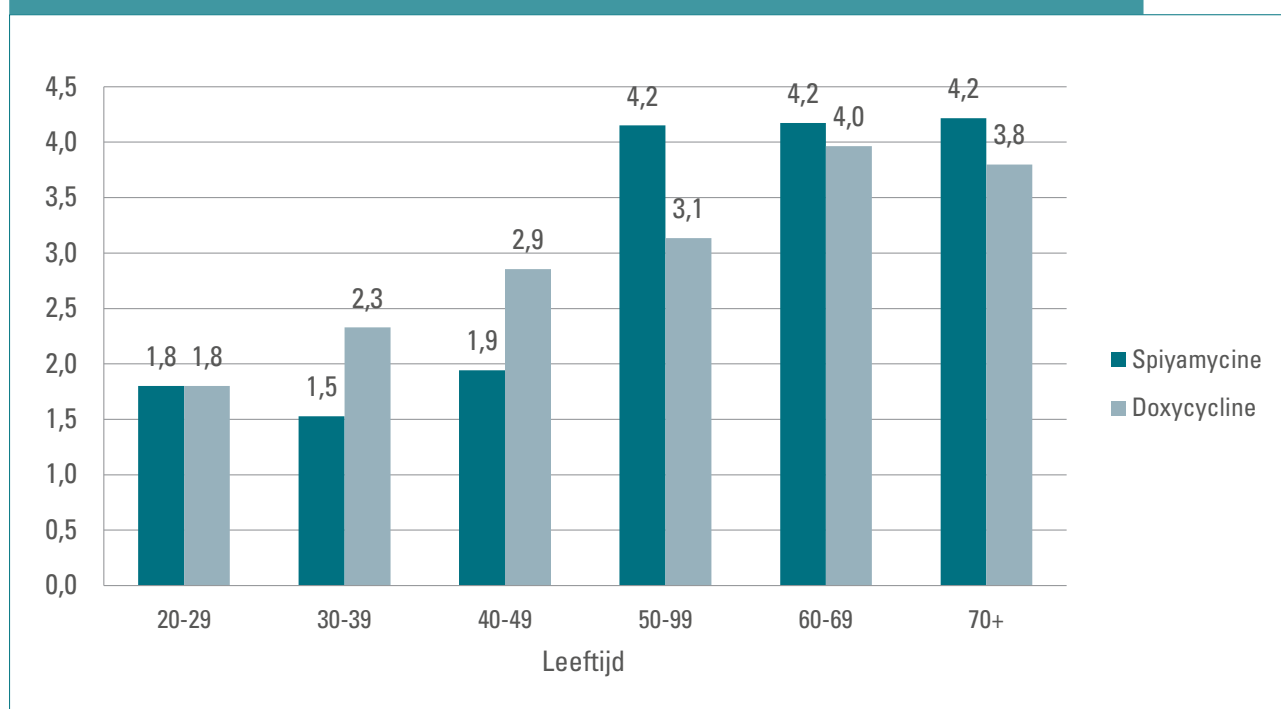
**Tabel 5: Evolutie van het percentage gebruikers van door tandartsen voorgeschreven spiramycine ten opzichte van totaal aantal gebruikers van door tandartsen voorgeschreven antibiotica tussen 2015 en 2021 (openbare officina/CM-gegevens)**

| Regio         | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 |
|---------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Brussels      | 1,1% | 0,8% | 1,0% | 0,9% | 1,0% | 0,7% | 0,8% |
| Waals Gewest  | 2,1% | 2,1% | 1,9% | 1,7% | 1,6% | 1,3% | 1,0% |
| Vlaams Gewest | 0,8% | 0,8% | 0,7% | 0,5% | 0,6% | 0,5% | 0,4% |

In Figuur 10 zien we dat vooral tandartsen ouder dan 50 jaar geneigd zijn om spiramycine en doxycycline voor te schrijven. Dit verschil valt wellicht te verklaren vanuit de opleiding tandheelkunde, waarin in de jaren 80 spiramycine en doxycycline werden aanbevolen bij parodontitis in het geval van penicilline-allergie, terwijl de geëvolueerde inzichten nu azithromycine, clarithromycine, clindamycine en metronizadol aanbevelen in dit scenario. We kunnen dus stellen dat het voorschrijfgedrag van spiramycine en

doxycycline kan worden aangepakt, waarbij we weten dat de grootste problemen zich situeren bij tandartsen ouder dan 50 jaar. De oudere generaties tandartsen lijken dus de meest interessante groep om te sensibiliseren omtrent het rationeel gebruik van deze antibiotica. Tevens zou voor spiramycine Wallonië een interessantere regio zijn om te benaderen met interventies, omdat het voorschrijfgedrag daar het hoogste is.

**Figuur 10: Gemiddeld aantal gebruikers per voorschrijver van spiramycine en doxycycline bij tandartsen volgens leeftijdscategorie in 2019 (openbare officina/CM-gegevens)**

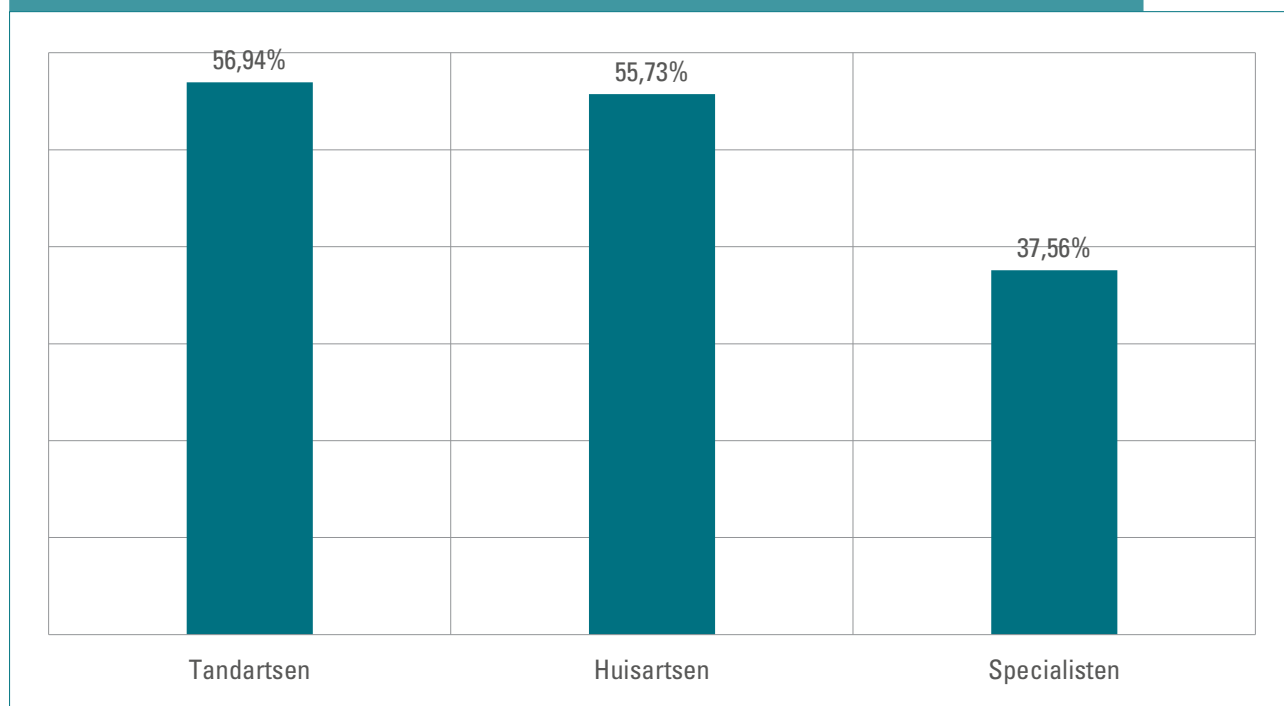


### 3.5.2. Verhoudingen van amoxicilline met en zonder clavulaanzuur in 2019

Aangezien zowel amoxicilline als co-amoxiclav in de top 10 vaakst voorgeschreven antibiotica bij tandartsen staan, maar het KCE (Leroy et al., 2020) enkel aanbevelingen gaf over het gebruik van amoxicilline zonder de combinatie met clavulaanzuur, bekijken we in Figuur 11 het aantal gebruikers van deze twee antibiotica opgesplitst per specia-

lisme. Uit onze cijfers valt op dat, indien we de KCE-richtlijnen strikt hanteren, er in principe 62.870 gebruikers van co-amoxiclav te veel binnen de tandheelkunde zijn. De proportie van amoxicilline ligt hoger bij tandartsen dan bij huisartsen en specialisten; deze proportie is nog steeds ver van de gewenste 80/20-verhouding. De lage proportie van amoxicilline bij specialisten van 37,5% lijkt binnen hun context van zwaardere tweedelijnszorg voorbehouden voor ernstige gevallen logisch.

Figuur 11: Verhouding van aantal gebruikers van amoxicilline ten opzichte van co-amoxiclav volgens voorschrijver in 2019 (openbare officina/CM-gegevens)

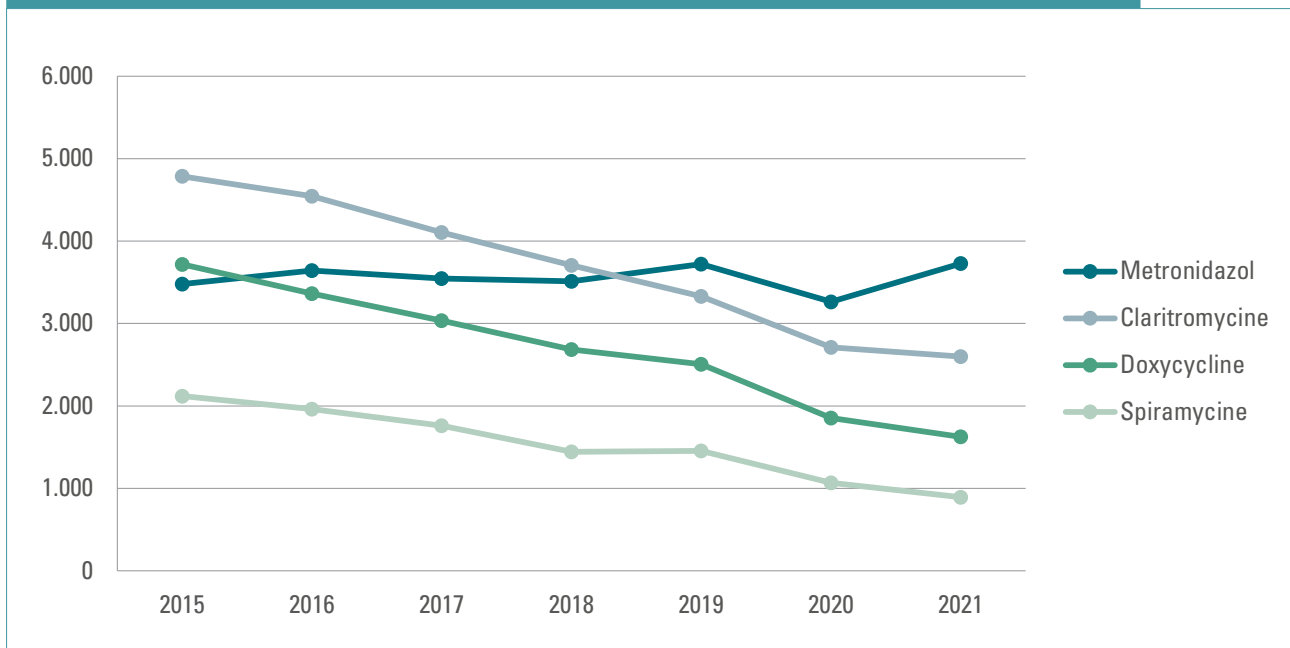


### 3.5.3. Voorschrijfgedrag van metronidazol in 2019

Hoewel metronidazol vermeld wordt bij de aanbevelingen van KCE (Leroy et al., 2020), valt het geneesmiddel technisch gezien niet in de top 10 van vaakst voorgeschreven antibiotica bij tandartsen in Tabel 4. Daar is ook een goede reden voor: strikt genomen is het een antiparasitair middel en geen antibioticum. Aangezien dit geneesmiddel antibacteriële toepassingen heeft en tussen de tandheelkundige aanbevelingen voor rationeel antibioticagebruik van KCE valt, beschouwen we ook voor metronidazol het absolute en relatieve aantal gebruikers en volume in 2019. We zien dat in 2019 3.721 gebruikers metronidazol door een tandarts voorgeschreven kregen, meer dan het aantal gebruikers van doxycycline en spiramycine (zie Figuur 12).

In tegenstelling tot deze twee onterecht voorgeschreven antibiotica, zouden de gebruikers van metronidazol wel degelijk legitieme tandheelkundige redenen hiervoor kunnen hebben; het middel wordt door KCE immers aanbevolen bij niet-chirurgische behandeling van agressieve parodontitis (hoewel ze het slechts zwak aanbevelen). Het gemiddelde aantal gebruikers per voorschrijver bedraagt 2,9 gebruikers, en voor het volume is dit 16,2 DDD. Uit onze analyses blijkt ook dat – hoewel 15% van de voorschrijvende tandartsen het middel voorschrijft – het aandeel gebruikers en vooral het volume consistent zeer laag blijft op respectievelijk 2% en 1%. Metronidazol lijkt dus niet meteen een problematisch geneesmiddel binnen de tandheelkunde te zijn, hoewel de effectiviteit volgens KCE (Leroy et al., 2020) niet bijzonder overtuigend is.

**Figuur 12: Evolutie van het aantal gebruikers van metronidazol, claritromycine, doxycycline en spiramycine bij tandartsen tussen 2015 en 2021 (openbare officina/CM-gegevens)**



## 4. Conclusies en aanbevelingen

We hebben gezien dat de maatregelen wisselend succes kenden: na de overheveling van antibiotica naar terugbetalingscategorie C en het *One Health*-actieplan was geen onmiddellijke verbetering merkbaar, terwijl dit bij de terugbetaling van chinolonen in de eerste plaats voor de terugbetaalde chinolonen leek te werken en in mindere mate voor het totale gebruik. Een eerste rode draad in onze analyses lijkt overeen te stemmen met onze voorgaande studie (Van haecht et al., 2019): financiële prikkels ten nadele van de eindgebruiker lijken niet de heilige graal naar rationeel antibioticagebruik. Bovendien geven dergelijke terugbetalingsregels een louter extrinsieke reden om het gebruik te minderen, zonder patiënten ervan te overtuigen dat hun consumptiepatroon schadelijk is voor henzelf en de volksgezondheid. Bovendien zagen we dat deze maatregelen verbleken bij de impact van COVID-19, een 'maatregel' die buiten onze controle lag. Alles wijst er echter op dat bij de overgang naar het 'nieuwe normaal' ook het antibioticagebruik teruggroeit naar een nieuw, stabiel consumptiepatroon gelijkaardig aan dat van voor de coronacrisis. Aangezien sensibilisering, preventie en motivatie hoe dan ook wenselijker lijken dan louter financiële prikkels, zou een dergelijke 'zachte' aanpak perfect te combineren vallen met het reeds lopende *One Health*-actieplan dat een paar jaar noodgedwongen in de schaduw van de coronapandemie heeft gestaan.

Een eerste aanbeveling zou dus een verstandige overgang naar het nieuwe normaal omvatten: we zouden de lessen uit de coronaperiode kunnen verwerken in een gegeredefinieerd actieplan om gedragsmatig de eindgebruiker te bereiken, in plaats van deze enkel te 'straffen' met financiële maatregelen. Hoewel een groot deel van het gedaalde antibioticagebruik tijdens de coronapandemie ongetwijfeld een gevolg was van lockdownmaatregelen waar we nooit meer naar terug willen en antibiotica nog steeds hun plaats hebben bij ernstige aandoeningen, kunnen we met voldoende vertrouwen veronderstellen dat minstens een deel van het 'verdwenen' gebruik bestond uit onnodige antibioticacconsumptie. Verdere sensibilisering en preventie binnen de *One Health*-aanpak zouden dan ook waar gepast deze klemtoon kunnen leggen en mensen ontmoedigen naar antibiotica te grijpen bij lichtere klachten.

Uit de *One Health*-benadering hebben we ook geleerd hoe belangrijk samenwerking en onderlinge afstemming zijn op het niveau van de voorschrijver. Een aanbeveling die deze filosofie volgt, is het aanmoedigen van overleg tussen artsen en apothekers, zoals omschreven in het 'Veilig minder antibiotica'-programma (Medisch-Farmaceutisch Overleg, 2020). In dit programma wordt een optimale samenwerking tussen artsen en apothekers nagestreefd om de patiënt zo goed mogelijk te informeren en te sensibiliseren, met het oog op minder maar beter antibioticagebruik. Om deze samenwerking en eindbeslissingen te bevorderen, reikt het

programma beide partijen een reeks checklists aan om te evalueren of antibiotica inderdaad de oplossing zouden zijn bij de patiënt in kwestie. Het (blijven) aanmoedigen van dergelijke gestroomlijnde samenwerkingen lijkt essentieel om onnodig antibioticagebruik – en dus ook antimicrobiële resistentie – in te dijken. Naast samenwerking is sensibilisering ook op het niveau van de voorschrijver van levensbelang: onze analyses suggereerden dat de kennis rond rationeel antibioticagebruik hier en daar dient te worden geactualiseerd bij voorschrijvers. We bevelen iedereen die bevoegd is om antibiotica voor te schrijven dan ook warm aan om hun kennis over dit onderwerp regelmatig bij te schaven met nieuwe inzichten en aanbevelingen, bijvoorbeeld door de BAPCOC-richtlijnen op de site van het eerder besproken BCFI te volgen.

We zien echter ook dat de eindbeslissing voor het al dan niet voorschrijven van antibiotica in de eerste plaats bij de arts ligt, als *gatekeeper* van geneesmiddelen. Het houdt dus ook steek om voorschrijvende artsen te benaderen in plaats van enkel de eindgebruiker. Uiteraard zit dit al voor een deel vervat in *One Health*, omdat ook zij worden benaderd met acties rond sensibilisering en preventie. Een mogelijke gedragsmatige aanpak zou kunnen bestaan uit het wegnemen van de onzekerheid bij diagnose, zodat de arts objectiever kan oordelen of antibiotica voorschrijven al dan niet nodig is. Een nuttige tool ter bevordering van de diagnostische zekerheid wordt aangereikt door point-of-care C-reactief proteïne-tests (POC-CRP), een in de artsenpraktijk afgenomen test om het CRP-niveau (een indicator van (bacteriële) ontstekingen) te meten. Hoewel niet alle resultaten uit de literatuur een significante impact van POC-CRP-tests op het voorschrijfgedrag tonen, rapporteren onder andere Boere et al. (2021) en Lemiengre et al. (2018) gunstige resultaten. Een dergelijke test kan immers de onzekerheid over de diagnose en de eventuele noodzaak van antibiotica helpen te reduceren, en geeft de arts ook een objectiever ankerpunt en rationale om antibiotica te durven weigeren aan patiënten die hier toch om zouden vragen. In het verlengde hiervan lijkt het ons ook essentieel dat een arts een antibioticavoorschrift durft te weigeren aan een patiënt bij wie een dergelijke behandeling niet noodzakelijk lijkt, en dat artsen indien nodig een gepast vangnet krijgen om deze soms moeilijke beslissing te nemen. Een laatste gedragsmatige aanbeveling bestaat uit het ‘gemarkeerd’ maken van antibioticagebruik, het op subtiele wijze doen afwijken van de norm. Tot op zekere hoogte is dit wat er gebeurd is met chinolonen in 2018: het terugbetalen van deze

geneesmiddelen ging plots niet meer ‘vanzelf’ aangezien de terugbetaling nu expliciet door de arts moet worden aangevraagd met vermelding van een gepaste diagnose. Hoewel we zagen dat deze maatregel in de eerste plaats een invloed leek te hebben op de terugbetalingen, kunnen we er niet omheen dat ook het absolute gebruik aanzienlijk gedaald is. Indien de ‘zachtere’ aanbevelingen en alternatieve vormen om het antibioticagebruik gemarkeerder te maken niet effectief zouden zijn, zou het doortrekken van de chinolonenmaatregel naar andere categorieën antibiotica een laatste redmiddel kunnen zijn om het absolute gebruik op zijn minst wat terug te dringen.

Wat de tandartsen betreft, zien we dat er nog veel ruimte is voor verbetering om niet-aanbevolen antibiotica te weren uit hun voorschriften, met spiramycine, co-amoxiclav en doxycycline als meest prominente kandidaten. Hoewel financiële prikkels rond terugbetaling van deze antibiotica voor tandheelkundig gebruik een oplossing zouden kunnen zijn, lijkt ook hier een aanpak rond sensibilisering wenselijker. Aangezien het foutieve gebruik voor spiramycine en doxycycline eerder een probleem van de oudere generatie tandartsen lijkt te zijn, zouden we kunnen inzetten op het actualiseren van de aanbevelingen omtrent rationeel en correct gebruik van antibiotica. Hiervoor zijn recente aanbevelingen zoals de hierboven besproken richtlijnen van KCE en BAPCOC essentieel, en deze moeten dan ook met de nodige zorgvuldigheid moeten worden geïmplementeerd in opleidingen en bijscholingen om zeker te zijn elke Belgische tandarts voldoende up-to-date is. In dat opzicht is onze studie een belangrijke aanvulling op het onderzoek van Lamper en Politis (2020), die in hun onderzoek naar het voorschrijfgedrag van tandartsen wijzen op de rol van universitaire leerprogramma's om rationeel voorschrijven te bevorderen. Ook deze aanbeveling laat zich perfect combineren met de informerende en holistische benadering van *One Health*, en zit tot op zekere hoogte vervat in onze eerder besproken aanbeveling tot het regelmatig bijschaven van de kennis rond rationeel antibioticagebruik.

Concluderend kunnen we stellen dat er in elk geval een positieve evolutie in het Belgische antibioticagebruik merkbaar is, maar dat we niet op onze lauweren mogen rusten, zeker nu de consumptie zich bijna hersteld heeft tot hoe het voor COVID-19 was. De recente financiële maatregelen volstaan duidelijk niet, en we moeten in de eerste plaats allemaal met onze neuzen in dezelfde richting staan in deze strijd tegen overconsumptie en antimicrobiële resistentie.

## Bibliografie

- Algemene Pharmaceutische Bond. (2020). Helpt patiënten betaalt chinolonen nu vaak gewoon uit eigen zak. *Farmaceutisch Tijdschrift voor België*, 4, 14-15.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. (2022). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*, 399(10325), 629-655.
- Armitage, R. & Nellums, L.B. (2021). Antibiotic prescribing in general practice during COVID-19. *The Lancet Infectious Diseases*, 21(6), e144.
- Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. (2022). *Chinolonen*. Beschikbaar op: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/12?frag=10165>.
- Belgische Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid. (2019). *Belgisch nationaal actieplan 'One Health' voor de bestrijding van antimicrobiële resistentie (AMR) 2020-2024*.
- Belgische Commissie voor de coördinatie van het antibioticabeleid. (2021). *One Health report on antibiotic use and resistance 2011-2020*.
- Boere, T.M., van Buul, L.W., Hopstaken, R.M., van Tulder, M.W., Twisk, J.W.M.R., Veheij, T.J.M & Hertogh, C.M.P.M. (2021). Effect of C reactive protein point-of-care testing on antibiotic prescribing for lower respiratory tract infections in nursing home residents: cluster randomized controlled trial. *BMJ*, 374.
- Bruyndonckx, R., Coenen, S., Hens, N., Vandael, E., Catry, B. & Goossens, H. (2020). Antibiotic use and resistance in Belgium: the impact of two decades of multi-faceted campaigning. *Acta Clinica Belgica*, 76 (4).
- Colliers, A., De Man, J., Adriaenssens, N., Verhoeven, V., Anthierens, S., De Loof, H., Philips, H., Coenen, S. & Morreel, S. (2021). Antibiotic Prescribing Trends in Belgian Out-of-Hours Primary Care during the COVID-19 Pandemic: Observational Study Using Routinely Collected Health Data. *Antibiotics*, 10, 1488.
- European Centre for Disease Prevention and Control (2017). *Quality indicators for antibiotic consumption in the community*. Beschikbaar op: <https://www.ecdc.europa.eu/en/antimicrobial-consumption/database/quality-indicators>.
- Lamper, N. & Politis, C. (2020). Voorschrijfgedrag van tandartsen. *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 76(22), 1154-1160.
- Leroy, R., Christiaens, W., Maertens De Noordhout, C. & Hanquet, G. (2019). *Voorstellen voor een effectiever antibioticabeleid in België*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.
- Leroy, R., Bourgeois, J., Verleye, L., Declerck, D., Depuydt, P., Eloit, A., Carvalho, J.C., Teughels, W., Cauwels, R., Leprince, J., Toma, S., Michiels, K., Aryanpour, S., Vanden Abbeele, A. & De Bruyne, M. (2020). *Richtlijn voor het rationeel voorschrijven van antibiotica in de tandartspraktijk*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.
- Gagliotti, C., Buttazzi, R., Ricchizzi, E., Di Mario, S., Tedeschi, S. & Moro M.L. (2021). Community use of antibiotics during the COVID-19 lockdown. *Infectious Diseases*, 53(2), 142-144.
- Hussain, A.Z., Paudyal, V. & Hadi, M.A. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic on the Prescribing Patterns of First-Line Antibiotics in English Primary Care: A Longitudinal Analysis of National Prescribing Dataset. *Antibiotics*, 10, 591.
- King, L.M., Lovegrove, M.C., Shebab, N., Tsay, S., Budnitz, T.S., Geller, A.L., Lind, J.N., Roberts, R.M., Hicks, L.A. & Kabbani, S. (2021). Trends in US Outpatient Antibiotic Prescriptions During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic. *Clinical Infectious Diseases*, 73(3), 652-660.
- Lemiengre, M.B., Verbakel, J.Y., Colman, R., Van Roy, K., De Burghgraeve, T., Buntinx, F., Aertgeerts, B., De Baets, F. & De Sutter, A. (2018). Point-of-care CRP matters: normal CRP levels reduce immediate antibiotic prescribing for acutely ill children in primary care: a cluster randomized controlled trial. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 36(4), 1-14.
- Medisch-Farmaceutisch Overleg. (2020). *Veilig minder antibiotica*. Beschikbaar op: <https://www.medischfarmaceutischoverleg.be/antibiotica>.
- RIZIV. (2017). *Antibiotica: terugbetaling vanaf 1 mei 2017*. Beschikbaar op: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/antibiotica-20170501.aspx>.
- RIZIV. (2018). *Antibiotica die tot de klasse van de (fluoro)chinolonen behoren: terugbetaling vanaf 1 mei 2018*. Beschikbaar op: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/wijzigingen/Paginas/antibiotica-fluoro-chinolonen.aspx>.
- Subramanya, S.H., Czyn D.M., Acharya, K.P. & Humphreys, H. (2021). The potential impact of the COVID-19 pandemic on antimicrobial resistance and antibiotic stewardship. *VirusDisease*, 32(2), 330-337.
- Tyrstrup, M., van der Velden, A., Engstrom, S., Goderis, G., Molstad, S., Verheij, T., Coenen, S. & Adriaenssens, N. (2017). Antibiotic prescribing in relation to diagnoses and consultation rates in Belgium, the Netherlands and Sweden: use of European quality indicators. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 35(1), 10-18.
- van de Pol, A.C., Boeijen, J.A., Venekamp, R.P., Platteel, T., Damoiseaux, R.A.M.J., Kortekaas, M.F. & van der Velden, A.W. (2021). Impact of the COVID-19 Pandemic on Antibiotic Prescribing for Common Infections in The Netherlands: A Primary Care-Based Observational Cohort Study. *Antibiotics*, 10, 196.

Van haecht, K., Callens, M., Ntahonganyira, R. & Morel, M. (2019). Duurdere antibiotica: geen effect op overconsumptie. *CM-Informatie*, 277, 31-36.

Vermeulen, H., Coenen, S., Hens, N. & Bruyndoncks, R. (2021). Impact of changing reimbursement criteria on the use of fluoroquinolones in Belgium. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 76, 2725-2732.

Zhu, N.J., Aylin, P., Ricchizzi, E., Rawson, T., Gilchrist, M., Majeed, A. & Holmes, A. (2021). Investigating the impact of COVID-19 on primary care antibiotic prescribing in North West London across two epidemic waves. *Clinical Microbiology and Infection*, 27, 762-768.

Zhu, N.J., McLeod, M., McNulty, C.A.M., Lecky, D.M., Holmes, A.H. & Ahmad, R. (2021). Trends in Antibiotic Prescribing in Out-of-Hours Primary Care in England from January 2016 to June 2020 to Understand Behaviours during the First Wave of COVID-19. *Antibiotics*, 10, 32.