

Antibiotica gebruik buiten het ziekenhuis

F. Baart & A. J. de Neeling
Pharmaceutisch Weekblad, jaargang 136 Nr. 22 blz. 786

Inleiding

Sinds enige jaren is er een groeiende bezorgdheid in Europa over de resistentie van ziekteverwekkende bacteriën tegen antibiotica. Op 9 en 10 september 1998 werd in Kopenhagen een EU conferentie gehouden met de antibiotica resistentie als onderwerp [1]. Hier werden diverse aanbevelingen gedaan om verdere resistentie toename te voorkomen. Geadviseerd werd onder andere de volgende acties te ondernemen:

- Surveillance van resistentie in micro organismen,
- Monitoring van gebruik,

Onlangs presenteerde de raad voor gezondheidsonderzoek nog een advies om antibiotica resistentie tegen te gaan [2] waarin bovengenoemde adviezen werden overgenomen.

Een uitgebreid overzicht van de resistentieproblematiek wordt gegeven in een EU rapport over resistentie [3].

Het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM) is één van de organisaties die aandacht besteden aan de surveillance van resistentie. De Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) volgt het gebruik van antibiotica verstrekt via de openbare apotheken. Dit artikel is het resultaat van een samenwerking tussen onderzoekers van het RIVM en de SFK en heeft als doel het antibiotica¹ gebruik buiten het ziekenhuis in kaart te brengen. In het algemeen hebben wij het gebruik van antibiotica uitgedrukt in het aantal voorschriften van een bepaald antibioticum per jaar. Wij beschrijven het totale gebruik en de regionale spreiding. We laten het verloop zien in het gebruik van de verschillende soorten antibiotica sinds 1994 inclusief de aanwezige seizoensfluctuaties. Tenslotte geven we een voorbeeld van het voorschrijven van een combinatie van antibiotica met andere middelen.

Methode

Dit artikel is gebaseerd op gegevens verzameld door de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK). De onderzochte populatie is het door openbare apotheken bediende deel van de Nederlandse bevolking. De SFK registreert het extramurale geneesmiddelengebruik van 11 miljoen Nederlanders. Deze gegevensverzameling komt tot stand met behulp van 1200 van de 1600 Nederlandse openbare apotheken. Deze 1600 apotheken bedienen 90,6% van de bevolking. De cijfers die in dit artikel vermeld staan, zijn gebaseerd op de geobserveerde gegevens welke met een door de SFK ontwikkelde stratificatie techniek zijn omgerekend naar landelijke en provinciale schattingen. Door de grote steekproef en de bijkomende grote betrouwbaarheid is er voor gekozen, bij de resultaten niet de uitkomsten van statistische toetsen te vermelden aangezien kleine effecten reeds tot significantie leiden. Bovendien zorgt de grootte van de steekproef/populatie verhouding ervoor dat de gebruikte statistische methoden dusdanig complex zijn dat ze buiten het bestek van dit artikel vallen.

De huidige situatie

¹ De antibiotica in dit artikel zijn de antibacteriële middelen voor systemisch gebruik met uitzondering van overige antibacteriële middelen.(ATC2=J01 zonder J01X).

In 2000 verwerkten de Nederlandse openbare apotheken 5,7 miljoen keer een recept voor antibiotica. Dit is ongeveer 4% van het totaal aantal voorschriften. Hiervan werd 86% verstrekt door huisartsen en 14% door specialisten. Gemiddeld kreeg iedere Nederlander vorig jaar 0,4 keer een antibioticum voorgeschreven. Hiermee was een bedrag van 126 miljoen gulden gemoeid. Dit is ongeveer 2.3% van de totale kosten van geneesmiddelen die door de apotheken buiten het ziekenhuis worden gedistribueerd. De kosten van antibiotica zijn relatief laag. Een antibiotica voorschrift bestaat gemiddeld uit 8.6 Defined Daily Doses (DDD), corresponderend met een behandelingsduur van ca. 1 week (aannemend dat per dag één DDD wordt toegediend). Een DDD is de gestandaardiseerde dagdosering die voor elk antibioticum is vastgesteld door de WHO.

Verschillende soorten antibiotica

Antibiotica zijn in te delen in een beperkt aantal groepen die een overeenkomstige chemische structuur hebben. Bacteriën die resistent zijn tegen één antibioticum in een bepaalde groep zijn meestal ook ongevoelig voor de andere antibiotica in dezelfde groep: Penicillines, tetracyclines en macroliden zijn vooral actief tegen bacteriën die betrokken zijn bij infecties van de luchtwegen, met name pneumokokken. Tetracyclines en macroliden worden ook gebruikt voor infecties van de huid (acne). Chinolonen, folinezuurremmers en nitrofurantoïne zijn de meest gebruikte middelen voor de behandeling van infecties van de urinewegen, die vaak door *Escherichia coli* en andere darmbacteriën worden veroorzaakt. Het gebruik van deze verschillende groepen als percentage van het aantal voorschriften is weergegeven in figuur 1.

Geografische verschillen

Er zijn grote verschillen in antibioticumgebruik tussen Europese landen. Spanjaarden, Portugezen en Fransen gebruiken meer dan 2 keer zo veel antibiotica als Zweden, Denen en Nederlanders. We zien in Europa een duidelijke noord-zuid gradiënt in het antibioticumgebruik, uitgedrukt in DDD per 1000 inwoners per dag. Het gebruik van antibiotica is hoger in de zuidelijke landen. De noord-zuid gradient is ook te zien op kleinere schaal. Het gebruik van antibiotica in België ligt buiten het ziekenhuis drie maal zo hoog als het gebruik in (Noord) Nederland[4]. Wij vonden dat er ook binnen ons land regionale verschillen zijn in het antibioticumgebruik (figuur 2). Het gebruik van antibiotica is het laagst in de provincies Noord-Holland, Flevoland en Utrecht en neemt toe naar de grenzen. Het gebruik is het hoogst in de provincies Groningen, Drenthe en Limburg.

Het antibiotica gebruik de laatste jaren.

Het gebruik van antibiotica buiten het ziekenhuis is constant gebleven over de laatste vier jaren. De laatste twee jaar is er zelfs sprake van een lichte daling. Deze daling gaat in tegen de effecten van een groeiende dekkingspercentage van openbare apotheken, bevolkingsgroei, vergrijzing en andere demografische kenmerken.

Seizoensfluctuatie

Als we het antibiotica gebruik bekijken over het jaar heen, zien we bij sommige antibiotica een duidelijke seizoensfluctuatie, bij andere juist niet. Dit komt doordat antibiotica voor verschillende typen infecties worden voorgeschreven. De incidentie van luchtweginfecties is veel hoger in de winter, terwijl het optreden van urineweginfecties gedurende het jaar stabiel blijft. Binnen de groep van de nieuwe fluorochinolonen wordt norfloxacin uitsluitend gebruikt voor

urine­weginfecties. De andere nieuwe chinolonen, ciprofloxacin, ofloxacin en levofloxacin, kunnen ook worden voorgeschreven bij luchtweginfecties, hoewel dat in ons land niet wordt aanbevolen, omdat ze slechts marginaal werkzaam zijn tegen pneumokokken. In Engeland werd onlangs gevonden dat het gebruik van ofloxacin en ciprofloxacin in de wintermaanden veel hoger lag dan in de zomer, wat duidt op het gebruik bij luchtweginfecties [5]. Het gebruik van deze twee middelen lag in Engeland veel hoger dan het gebruik van norfloxacin. In ons land werden noch ciprofloxacin noch ofloxacin in de winter significant meer gebruikt dan in de zomer (figuur 3). Bovendien lag het gebruik van norfloxacin hoger dan het gebruik van ciprofloxacin of ofloxacin. Dit suggereert dat het gebruik van chinolonen bij luchtweginfecties in ons land nog beperkt is en dat deze middelen voornamelijk voor urine­weginfecties worden gebruikt. Ter vergelijking is het verloop weergegeven in het gebruik van de macroliden, antibiotica die voornamelijk bij luchtweginfecties worden gebruikt en die daarom in de winter meer worden voorgeschreven dan in de zomer.

Verschuivingen in het gebruik

Er zijn enkele verschuivingen binnen en tussen de groepen antibiotica. Binnen de groep van penicillines daalde het gebruik van amoxicilline en nam het gebruik van het combinatiepreparaat amoxicilline/clavulaanzuur over de periode 1997-2000 toe met ca. 30%. Het gebruik van chinolonen nam in de periode 1997-2000 toe met ruim 10%. Deze toename was geheel toe te schrijven aan een toename in het gebruik van ciprofloxacin en het in 1999 geïntroduceerde middel levofloxacin, de microbiologisch actieve isomeer van het ofloxacin, een chinolon dat sinds 1988 op de markt is. Het gebruik van macroliden verdubbelde in de periode 1994-1997, gevolgd door een lichte daling in de afgelopen vier jaar. Het gebruik van claritromycine bleef, na de stijgingen halverwege het vorige decennium, de laatste jaren vrij stabiel. De grootste stijging van 32% over de laatste vier jaar kwam voor rekening van azitromycine, het gebruik van erytromycine en roxitromycine daalde daarentegen aanzienlijk.

Voorschrijver en leeftijd

Uit onderzoek naar gebruik buiten het ziekenhuis blijkt het aantal voorschriften over alle leeftijdsgroepen te dalen met uitzondering van de leeftijdsgroep 40-64 jaar. Van al het geneesmiddelgebruik werd in 2000 79% verstrekt door huisartsen en 21% door specialisten en overige voorschrijvers. Dit wijkt af van het antibioticagebruik waarvan 84% door huisartsen wordt voorgeschreven.

Voorschriften (x1000)	Huisarts	Huisarts	Specialist	Specialist	Overige	Overige
Leeftijd	1999	2000	1999	2000	1999	2000
0-9	799	723	75	70	20	22
10-19	358	323	37	36	16	15
20-39	1.249	1.192	135	131	110	116
40-64	1.397	1.465	184	192	114	136
>65	1.041	1.007	156	147	42	43
Leeftijd	9	47	2	8	3	2
Onbekend						

Combinatie van antibiotica met andere geneesmiddelen

In Nederland wordt op dit moment helaas niet geregistreerd voor welke aandoening een antibioticum is voorgeschreven. Toch is er wel iets meer over de indicatie van een antibioticum te zeggen door te kijken naar het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen. Wij vermoedden dat de toename in het aantal voorschriften van het antibioticum claritromycine wel eens zou kunnen samenhangen met de bestrijding van de bacterie *Helicobacter pylori* die betrokken is bij maagklachten. Om deze hypothese te testen, keken wij hoe vaak claritromycine werd voorgeschreven in combinatie met andere geneesmiddelen die deel uitmaken van een kuur voor het uitroeien van *Helicobacter*. Dit zijn minimaal een maagzuurremmer en meestal ook het antibioticum metronidazol. Ons vermoeden leek onjuist. Het aandeel gebruikers dat claritromycine gebruikte in combinatie met een maagzuurremmer daalde de afgelopen twee jaar zelfs met 2 procentpunten. Deze afname werd echter ruimschoots gecompenseerd door de in 1999 geregistreerde combinatieverpakking Pantopac. Deze combinatie van een maagzuurremmer, amoxicilline en claritromycine werd in 2000 16.000 keer voorgeschreven.

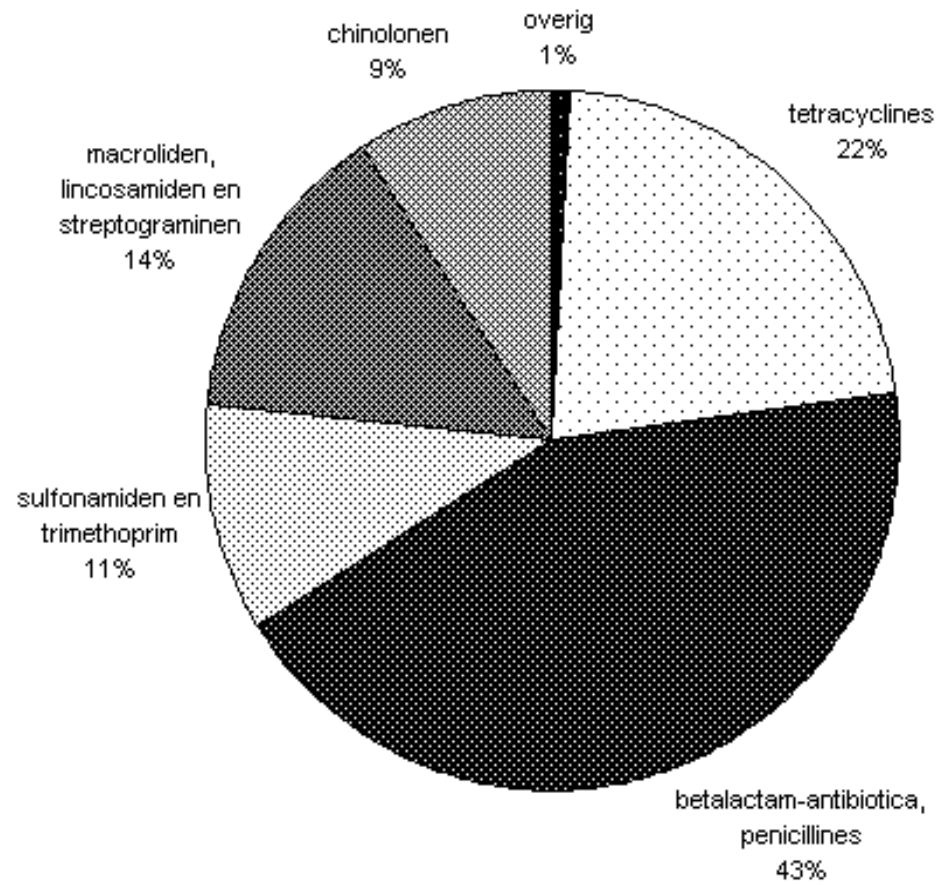
Conclusie

Het gebruik van antibiotica in Nederland is laag vergeleken met andere Europese landen en het neemt nauwelijks toe, al worden oudere middelen geleidelijk door nieuwere vervangen. In verhouding tot het totale gebruik van geneesmiddelen neemt het gebruik van antibiotica zelfs af. De restrictieve richtlijnen van het Nederlands Huisartsen Genootschap, de aandacht van apothekers voor een verantwoord geneesmiddelengebruik, en het farmacotherapeutisch overleg tussen apothekers en huisartsen, zijn waarschijnlijk belangrijk geweest om het gebruik van antibiotica in ons land laag te houden. In Spanje namen zowel het gebruik van antibiotica als de resistentie de afgelopen decennia sterk toe[6]. De meest voor de hand liggende verklaring is dat het toenemende gebruik resistente stammen in de gelegenheid stelde zich epidemisch te verspreiden. Een overdreven publiciteit over het gevaar van resistentie zou echter wel eens kunnen leiden tot het onnodig voorschrijven van nieuwere antibiotica in grotere hoeveelheden. Dit illustreert het belang van een onafhankelijke surveillance van zowel gebruik van als resistentie tegen antibiotica.

Referenties

1. Rosdahl VT, Pedersen KB (eds). The Copenhagen recommendations. Report from the invitational EU Conference on the microbial threat. Copenhagen, Denmark, 9-10 september 1998.
2. Raad voor Gezondheidsonderzoek. Antibiotica resistentie. Publicatie 24. Den Haag, december 2000.
3. European Commission. Opinion of the Scientific Steering Committee on Antimicrobial Resistance 1999. http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/ssc/out50_en.pdf
4. Cars O, Mölstad S, Melander A. Large variation in antibiotic usage between European countries. 10th ECCMID, Stockholm 2000, poster no. 299. *Clinical Microbiology and Infection* 2000; 6(suppl. 1): 216.
5. Abell S, Chapman S, Nadin L, Warren R. Seasonal variation in fluoroquinolone prescribing. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1999; 43: 315-316.
6. Granizo JJ, Aguilar L, Casal J, García-Rey C, Dal-Ré R, Baquero F. *Streptococcus pneumoniae* resistance to erythromycin and penicillin in relation to macrolide and β -lactam consumption in Spain (1979–1997). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2000; 46: 767-773.

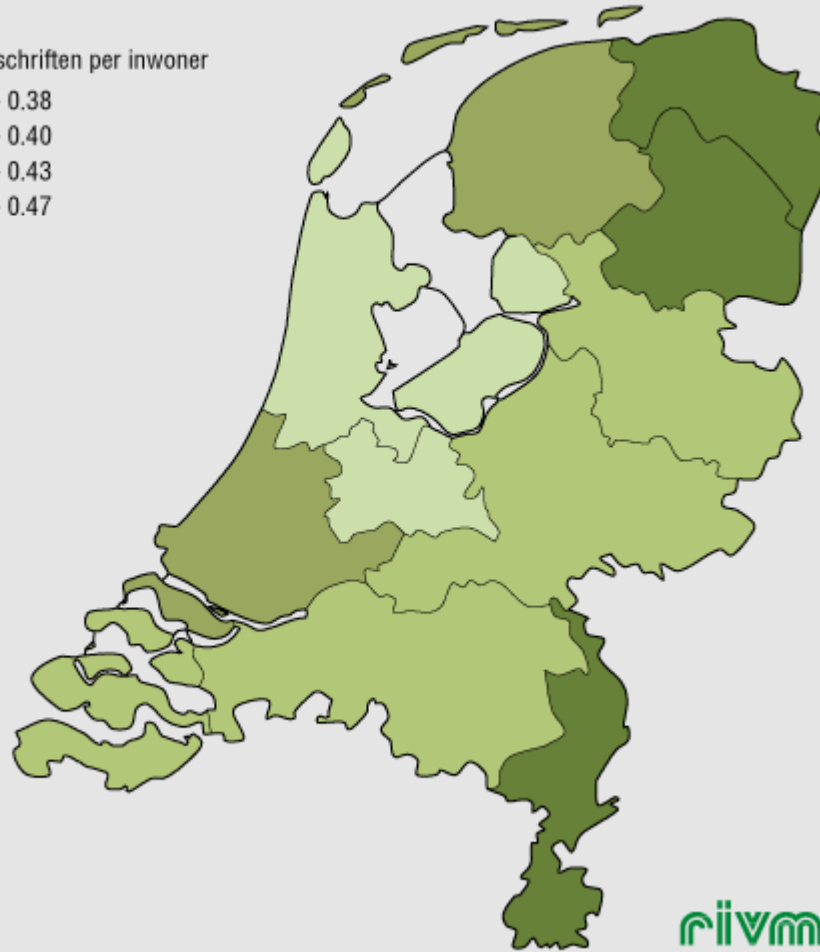
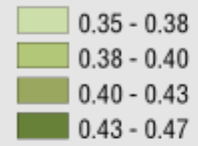
**Gebruik van verschillende soorten antibiotica in 2000
in percentage voorschriften**



Figuur 1

Gebruik van antibiotica per provincie

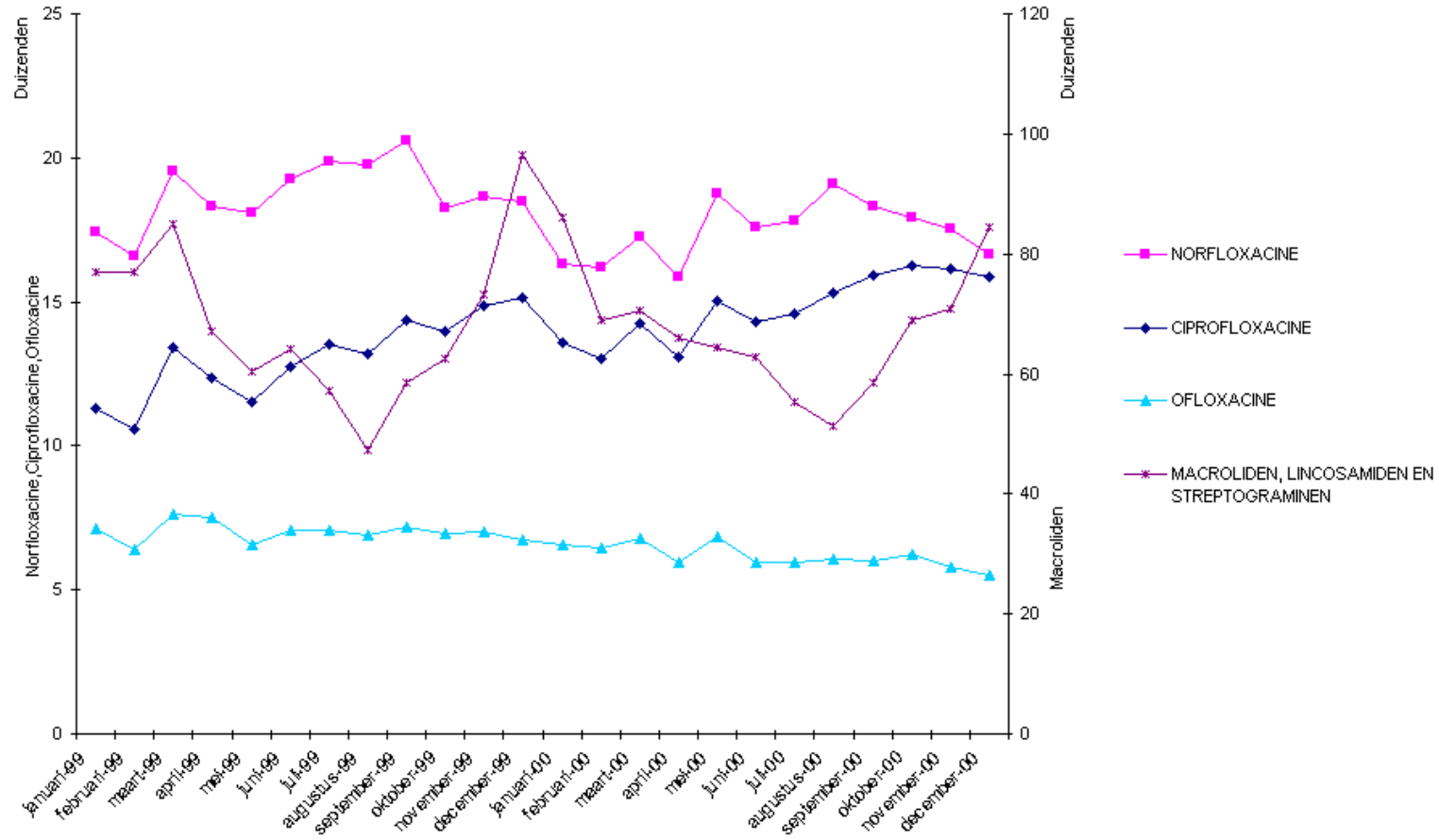
Aantal voorschriften per inwoner



Bron: SFK

Figuur 2

Seizoensfluctuaties van verschillende antibiotica
Aantal voorschriften



Figuur 3