

BELEID BIJ ACUTE HOEST

Vergelijking tussen Belgische en Nederlandse huisartsen

S. COENEN, I. WELSCHEN, P. VAN ROYEN, MM. KUYVENHOVEN, J. DENEKENS, TJM. VERHEIJ

Antibiotica worden frequent voorgeschreven in de eerste lijnsgezondheidszorg, vooral bij acute luchtweginfecties, waar ze in feite weinig of geen effect hebben. Zijn er verschillen in antibioticavoorschrijfgedrag tussen Nederlandse en Belgische huisartsen? Zo ja, zijn die dan ook significant? En hoe kunnen we ze verklaren? Deze studie vergeleek het beleid bij acute hoest in beide landen. Opvallend resultaat is dat Belgische huisartsen minder eerstekeusantibiotica (doxycycline of amoxicilline) voorschrijven dan hun Nederlandse collega's.

In Europa zijn er grote variaties in antibioticagebruik in de ambulante praktijk, zelfs tussen twee buurlanden als België en Nederland¹. In 1997 werden per dag 27 dagdosissen (Defined Daily Dose, DDD) per duizend inwoners voorgeschreven in de ambulante zorg in België, vergeleken met negen in Nederland¹.

Ook het aantal voorschriften per duizend inwoners per jaar vertoonde een bijna drievoudig verschil². Doordat de twee landen naast elkaar liggen, is het weinig waarschijnlijk dat deze variaties te wijten zijn aan verschillen in frequentie of (sub)type van bacteriële infecties of verschillen in risico op complicaties¹. Mogelijke bepalende factoren zijn onder meer het gezondheidszorgsysteem en de houding en het gedrag van artsen en patiënten^{3,4}. Een recente studie besluit dat Belgische patiënten meer behoefte hebben om hun huisarts te raadplegen bij respiratoire infecties zoals hoest, en dat ze deze als ernstiger en minder zelflimiterend beschouwen dan Nederlandse patiënten⁴. Nochtans is dit slechts een gedeeltelijke verklaring voor het verschil in antibioticagebruik³. Meer inzicht in de verschillen in antibioticaconsumptie per ziekte kan bijdragen aan de ontwikkeling van strategieën om het voorschrijven van antibiotica te optimaliseren. Omdat antibiotica frequent worden voorgeschreven in de eerste lijnsgezondheidszorg zijn deze strategieën noodzakelijk, vooral bij acute luchtweginfecties⁵⁻¹⁰, waar antibiotica weinig of geen effect hebben^{11,12}. Bovendien is acute hoest bij acute luchtweginfecties de belangrijkste reden om een huisarts te consulteren^{13,14}.

Met deze studie wilden we het beleid bij acute hoest vergelijken tussen Belgische en Nederlandse huisartsen met betrekking tot het aantal antibioticavoorschriften, het percentage voorgeschreven eerstekeusantibiotica (tetracyclines en breedspectrum penicillines) en het aantal voorschriften voor bronchodilatoren. Daarnaast gingen we ook de tevredenheid van de patiënten over de consultatie na.

Methode

Setting en patiënten

Tijdens de voormetingen van interventiestudies om het voorschrijfgedrag te optimaliseren, verzamelden we twee steekproeven (België en Nederland). Voor de Belgische interventiestudie werden 149 Vlaamse huisartsen benaderd, van wie 85 toestemden voor deelname¹⁵.

Tussen februari en april 2000 registreerden deze huisartsen volwassen patiënten met acute hoest (zie tabel 1).

Voor de Nederlandse studie werden huisartsen uit 42 huisartsengroepen uit de regio Utrecht uitgenodigd om deel te nemen. Twaalf huisartsengroepen (honderd artsen) zegden toe en registreerden gedurende drie weken (van oktober tot en met december 2000) patiënten met acute luchtweginfecties en acute hoest¹⁶.

In geen van beide landen was er een verschil in aantal antibioticavoorschriften tussen deelnemende en niet-deelnemende huisartsen (*data niet getoond*).

Belgische patiënten hebben meer behoefte om hun huisarts te raadplegen bij respiratoire infecties zoals hoest, en beschouwen deze als ernstiger en minder zelflimiterend dan Nederlandse patiënten

	België	Nederland
18-65 jaar	x	x
Geen gecompromitteerde immuniteit	x	
Nieuwe of verergerende hoest	x	x
- minder dan dertig dagen aanwezig	x	x
- als (één van de) voornaamste klacht(en)	x	

Tabel 1: Inclusiecriteria voor volwassen patiënten met acute hoest.

De respectieve Belgische en Nederlandse medisch-ethische comités gaven hun toestemming voor het uitvoeren van de studies.

Gegevensverzameling

In beide landen was informatie beschikbaar over ervaring van de huisartsen (aantal jaren praktijk sinds registratie als huisarts), geslacht en werkomstandigheden.

De Belgische huisartsen gebruikten voorgedrukte formulieren om de demografische gegevens en de medicatievoorschriften van de patiënt te noteren. Na de consultatie gaven ze hun patiënten een vragenlijst mee die peilde naar hun tevredenheid over de consultatie. De drie mogelijke antwoordcategorieën waren 'ja', 'nee' en 'ik weet niet'.

De Nederlandse huisartsen registreerden prospectief alle patiënten die zich presenteerden met acute luchtweginfecties. De arts noteerde zoals gebruikelijk de diagnose en het beleid in elektronische patiëntenbestanden. Deze bestanden werden na de registratieperiode grondig onderzocht door de onderzoeksassistenten. Zij haalden er informatie uit over leeftijd, geslacht, diagnose volgens de codes van de International Classification of Primary Care (ICPC-2)¹⁷ en over medicatievoorschriften volgens de Anatomical Therapeutic Chemical classificatie (ATC)¹⁸. Na de consultatie kregen de geïncludeerde patiënten van hun huisarts een vragenlijst mee om hun tevredenheid over de consultatie te meten op een schaal van 1 ('zeer ontevreden') tot 5 ('zeer tevreden')¹⁹.

De ingevulde vragenlijsten werden in beide landen rechtstreeks naar de onderzoekers gestuurd, zonder dat de huisartsen ze te zien kregen.

Uitkomstmaten

De belangrijkste uitkomstmaten waren: het aantal antibioticavoorschriften voor volwassen patiënten met acute hoest, het percentage voorgeschreven eerstekeusantibiotica in overeenstemming met de Vlaamse aanbeveling en de Nederlandse Standaard die in de interventiestudies werden gebruikt^{20,21} [wij beschouwden tetracyclines (ATC-code J01AA, voornamelijk doxycycline) en breedspectrum penicillines (ATC-code J01CA, voornamelijk amoxicilline) als eerstekeusantibiotica voor acute hoest] en het aantal voorschriften voor bronchodilatoren (ATC-code R03). De tevredenheid van patiënten over de consultatie was een secundaire uitkomstmaat.

Dataverwerking en analyses

Om het voorschrijfgedrag van huisartsen te kunnen beoordelen, werd een subset van Nederlandse patiënten geselecteerd die vergelijkbaar was met de Belgische patiënten, met name enkel patiënten tussen 18 en 65 jaar oud met een eerste consultatie voor acute hoest, gedefinieerd als ICPC-code R02, R03, R05, R25, R78 of R81. We codeerden Belgische en Nederlandse voorschrijfgegevens volgens de ATC-classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO)¹⁸. Gegevens over de tevredenheid van patiënten werden conservatief gedichotomiseerd. De Nederlandse tevredenheidsscores van 1 tot en met 3 en de Belgische antwoordcategorieën 'nee' en 'ik weet niet' werden gecodeerd als 'ontevreden', en de Nederlandse tevredenheidsscores 4 en 5 en de Belgische antwoordcategorie 'ja' als 'tevreden'.

Met behulp van chi²- en t-tests analyseerden we, waar van toepassing, de verschillen tussen België en Nederland met betrekking tot de karakteristieken van huisartsen (aantal jaren praktijk sinds registratie als huisarts, geslacht en werkomstandigheden) en patiënten (leeftijd, geslacht en tevredenheid). Om rekening te houden met clustering van patiënten bij huisartsen werden met behulp van Generalised Estimating Equations (GEE) verschillen in het voorschrijven tussen Belgische en Nederlandse huisartsen (aantal antibioticavoorschriften, voorschrijven van eerstekeusantibiotica en aantal voorschriften van bronchodilatoren) geanalyseerd op het niveau van de patiënt^{22,23} en gecorrigeerd voor potentiële confounders zoals werkomstandigheden van de huisarts, en leeftijd en geslacht van de patiënt. Voor alle analyses gebruikten we SPSSTM voor Windows (versie 10.0) en SASTM (versie 8.02, SAS Institute Inc., 2001).

Resultaten

In België includeerden 71 van de 85 huisartsen patiënten met acute hoest. Veertien huisartsen selecteerden er geen, voornamelijk door tijdgebrek¹⁵. In Nederland registreerden 99 van de honderd huisartsen patiënten met acute luchtweginfecties (door ziekte nam één huisarts niet deel aan de registratie). Patiënten van vijftien huisartsen voldeden niet aan de inclusiecriteria voor deze vergelijkende studie (zie tabel 1). Hierdoor zijn de Nederlandse resultaten gebaseerd op de patiënten van 84 Nederlandse huisartsen.

In België was 28 % van de huisartsen vrouw, in Nederland 41 % (p>0,05). Gemiddeld praktiseerden de Belgische huis-

Het aantal antibioticavoorschriften lag in België iets hoger dan in Nederland (hoewel niet statistisch significant). In België kreeg 40 % van de patiënten een antibioticum voorgeschreven, in Nederland 33 %

artsen langer dan de Nederlandse (17 ten opzichte van 14 jaar; $p=0,049$) en werkten ze ook vaker in solopraktijken dan hun Nederlandse collega's (48 % ten opzichte van 23 %, $p=0,001$) (zie tabel 2). In België werden 810 patiënten geïncludeerd, in Nederland 309. Per registrerende huisarts werden in de Belgische studie op drie maanden gemiddeld elf patiënten geïncludeerd, in de Nederlandse drie patiënten op drie weken. Respectievelijk 55 en 57 % van de patiënten in België en Nederland was vrouw ($p>0,05$). De gemiddelde leeftijd van de Belgische patiënten was 41 jaar en van de Nederlandse patiënten 44 jaar ($p=0,013$).

Het aantal antibioticavoorschriften lag in België iets hoger dan in Nederland (hoewel niet statistisch significant). In België kreeg 40 % van de patiënten (324/810) een antibioticum voorgeschreven, in Nederland 33 % (101/309) [gecorrigeerde OR 1,28 (95 % BI 0,91 tot 1,83)] (zie tabel 3). De intra-cluster correlatiecoëfficiënt (ICC) van gegroepeerde patiënten binnen de huisartsenpraktijken was 0,18 en statistisch significant. Clustering diende dus in rekening te worden gebracht tijdens de analyse.

In België werden minder eerstekeusantibiotica (doxycycline of amoxicilline) voorgeschreven dan in Nederland: respectievelijk 38 % (124/324) versus 66 % (67/101) [gecorrigeerd OR 0,39 (95 % BI 0,22 tot 0,72)]. In Nederland vertegenwoordigden de tetracyclines (ATC-code J01AA, voornamelijk doxycycline) 45 % van de voorgeschreven antibiotica. In België waren de drie meest voorgeschreven antibiotica: macroliden 26 % (ATC-code J01FA), combinaties van penicillines, voornamelijk co-amoxy-clav (ATC-code J01CR), 23 % en tetracyclines 23 % (zie figuur). Het aantal voorgeschreven bronchodilatoren was in beide landen gelijk (17 %).

De patiënttevredenheid was in beide landen hoog, hoewel iets hoger in België: 97 % van de Belgische patiënten waren tevreden versus 94 % van de Nederlandse ($p<0,05$).

	België	Nederland
Karakteristieken van huisartsen		
aantal huisartsen	71	84
% vrouwen	28,2	40,5
gemiddeld aantal jaar sinds registratie als huisarts (SD)	16,8 (7,7)	14,2 (8,5)*
% solopraktijk	47,9	22,6*
Karakteristieken van patiënten		
aantal patiënten	810	309
% vrouwen	54,7	57,0
gemiddelde leeftijd (SD)	41,4 (12,8)	43,8 (13,0)*

* $p<0,05$

Tabel 2: Karakteristieken van huisartsen en geïncludeerde patiënten in België en Nederland.

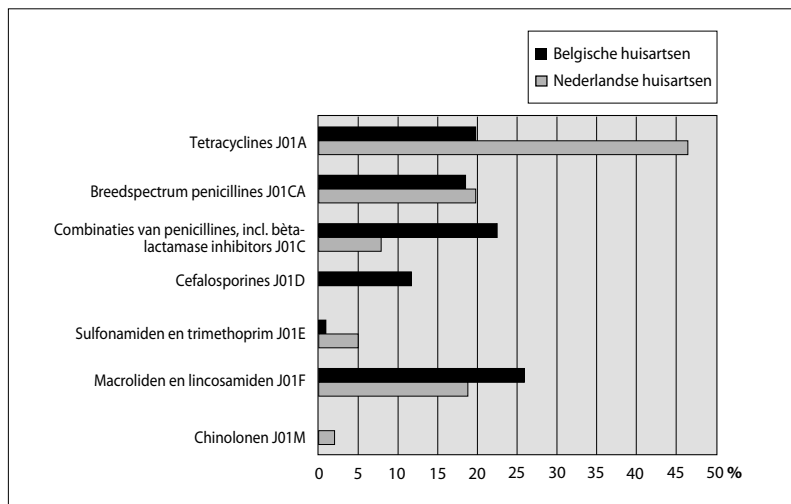
% voorgeschreven	Belgische huisartsen	Nederlandse huisartsen	Ruwe OR ^a (95 % BI)	Gecorrigeerde OR ^b (95 % BI)
antibioticum	40,0	32,7	1,36 (0,95-1,95)	1,28 (0,91-1,83)
eerstekeus-antibioticum	38,3	66,3	0,34 (0,19-0,61)	0,39 (0,22-0,72)*
bronchodilatator	17,3	17,2	0,99 (0,67-1,49)	1,10 (0,73-1,65)

^a odds ratio's, gecorrigeerd voor clustering van patiënten binnen huisartsen

^b odds ratio's, gecorrigeerd voor clustering, werkomstandigheden van de huisartsen en leeftijd en geslacht van de patiënt

* $p<0,05$

Tabel 3: Voorschrijfgedrag van Belgische en Nederlandse huisartsen.



Van alle voor acute hoest voorgeschreven antibiotica (100 %) schreven Belgische huisartsen 0,30 % amfenicolen (ATC-code J01BA) en smalspectrum penicillines (ATC-code J01CE) voor, hetgeen Nederlandse huisartsen helemaal niet deden.

Figuur: Relatieve frequenties van antibiotica voor volwassen patiënten met acute hoest, voorgeschreven door Belgische en Nederlandse huisartsen.

Bespreking

Hoewel een bijna drievoudig verschil wordt gerapporteerd in totaal ambulante antibioticagebruik tussen België en Nederland^{1,2}, ligt het aantal antibioticavoorschriften voor acute hoest op het 5 %-significantieniveau niet hoger in België dan in Nederland. Belgische huisartsen schrijven minder vaak tetracyclines (doxycycline) of breed spectrum penicillines (amoxicilline) voor, die de Vlaamse aanbeveling en de Nederlandse Standaard nochtans beschouwen als eerstekeusantibiotica wanneer antibioticatherapie geïndiceerd is bij volwassenen^{20,21}. Het aantal voorgeschreven bronchodilatoren is gelijk in beide landen. De patiënten zijn tevreden over het beleid van hun huisarts bij acute hoestklachten; de Belgische patiënten wel iets meer dan de Nederlandse.

Belgische huisartsen schrijven minder vaak tetracyclines (doxycycline) of breed spectrum penicillines (amoxicilline) voor. Nochtans beschouwen de Vlaamse aanbeveling en de Nederlandse Standaard ze als eerstekeusantibiotica wanneer antibioticatherapie geïndiceerd is bij volwassenen

Confounders?

Bij de interpretatie van onze resultaten moeten we rekening houden met een aantal zaken.

Om datasets met mekaar te combineren moeten ze in de eerste plaats intern valide en voldoende vergelijkbaar zijn qua aandoeningen en setting. Echter, de gegevensverzameling gebeurde in België anders dan in Nederland. De inclusie van patiënten heeft meer inspanning gevraagd van de Belgische huisartsen, die uiteindelijk maar 83 % van de geschikte kandidaten includeerden¹⁵.

Omdat er aanwijzingen zijn dat de drempel om een huisarts te consulteren in België lager is dan in Nederland (Belgische huisartsen hebben bijvoorbeeld ongeveer 600 patiënten; Nederlandse huisartsen gemiddeld 2 300²⁴) en dat Belgische patiënten een grotere behoefte hebben om hun huisarts te consulteren bij acute respiratoire klachten dan Nederlandse⁴, is het mogelijk dat Nederlandse huisartsen meer ernstige gevallen van acute hoest zien dan hun Belgische collega's. Daarom vermoeden we dat de waargenomen verschillen in antibioticavoorschriften in onze studie onderschat zijn. Het was jammer genoeg niet mogelijk om te corrigeren voor de klinische presentatie of de onderliggende diagnose van patiënten met acute hoest. Maar mits correctie voor deze potentiële confounder hadden de verschillen in het aantal voorgeschreven antibiotica en het type voorgeschreven antibioticum wellicht groter geweest.

De Belgische en Nederlandse studie vond plaats in verschillende seizoenen. Daardoor is het aantal luchtweginfecties

(die antibiotica vereisen) hoogst waarschijnlijk beïnvloed door de prevalentie van bijvoorbeeld een in de gemeenschap circulerend influenzavirus. Nochtans werden in beide landen patiënten met gelijkaardige klachten geïncludeerd.

Ten slotte doet het gelijke aantal voorgeschreven bronchodilatoren veronderstellen dat de hoeveelheid niet-infectieuze oorzaken van acute hoest vergelijkbaar was in de twee landen.

Verbanden leggen

Onze resultaten met betrekking tot de verschillen in antibioticakeuze bevestigen die van vroegere studies met nationale voorschrijfgegevens: Belgische huisartsen schrijven meer breed spectrum en recenter op de markt gebrachte antibiotica voor dan hun Nederlandse collega's^{25,26}. Nationale verschillen in de patiënttevredenheid liggen in dezelfde lijn²⁷. Niettemin geeft deze studie de

combinatie van relevante gegevens weer van twee min of meer gelijkaardige en gelijktijdige studies.

Door nationale voorschrijfgegevens tussen landen van de Europese Unie te vergelijken, kunnen we het voorschrijven van antibiotica verder optimaliseren. Bovendien zou het aanleiding kunnen geven tot een daling in termen van volume en/of tot een toename van de verhouding voorgeschreven eerstekeusantibiotica, zelfs in landen met een reeds lage antibioticaverkoop. Echter, nationale gegevens missen het verband met de onderliggende diagnose. Om de verschillen (en overeenkomsten) in het voorschrijven van antibiotica beter te begrijpen, lijkt het, althans op basis van onze resultaten, nodig om ambulante antibioticagebruik per indicatie te beoordelen.

Besluit

Zoals uit voorgaande kan worden afgeleid, bieden vergelijkingen tussen landen tal van uitdagingen. Dezelfde valide definities om aandoeningen te beoordelen moeten worden toegepast wanneer prospectieve gegevens worden verzameld. Hierbij zijn de seizoensgebonden verschillen in ziekteincidentie en de impact ervan op het beleid belangrijke aandachtspunten. Op het niveau van de patiënt kunnen sociaal-demografische gegevens, medische voorgeschiedenis, symptomen en tekenen, onderzoeken, beleidsbeslissingen

(inclusief antibioticatherapie en verwijzing) en ethische beschouwingen helpen om de verscheidenheid in voorschrijfgewoonte te evalueren. Dit geldt trouwens ook voor informatie op het niveau van de voorschrijver en de praktijkkarakteristieken. Zonder twijfel zijn grondige kwalitatieve studies met voorschrijvers en patiënten nodig om bijvoorbeeld een verder inzicht te verwerven in de verschillen tussen landen met betrekking tot organisatorische en culturele karakteristieken. In België of Duitsland met een gezondheidszorgstelsel dat steunt op betaling per prestatie, is het mogelijk dat de eisen van de patiënt de voorschrijfbelasting meer beïnvloeden dan in Nederland of het Verenigd Koninkrijk, waar huisartsen een salaris krijgen op basis van het aantal ingeschreven patiënten^{28,29}. Deschepper et al. vonden culturele verschillen in de houding van leken en antibioticagebruik in een Belgische en Nederlandse stad³⁰. Wij pleiten er niet alleen voor om verder onderzoek te verrichten om nationale voorschrijfgegevens te verzamelen, maar ook om deze gegevens te verbinden met de voorschrijver, de patiënt en de diagnostische karakteristieken van acute luchtweginfecties. Op die manier kunnen we doeltreffende strategieën ontwikkelen die de optimalisatie van het voorschrijven in de ambulante zorg ondersteunen.

AUTEURS

S. Coenen is postdoctoraal onderzoeker van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek - Vlaanderen aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen en tevens adjunct-hoofdredacteur van Huisarts Nu;

I. Welschen is postdoctoraal onderzoeker aan het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht (Nederland);

P. Van Royen is professor huisartsgeneeskunde aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen;

MM. Kuyvenhoven is senior-docent en onderzoeker aan het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht (Nederland);

J. Denekens is professor huisartsgeneeskunde aan het Centrum voor Huisartsgeneeskunde en tevens vice-rector Onderwijs van de Universiteit Antwerpen;

TJM. Verheij is hoogleraar huisartsgeneeskunde aan het Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijngeneeskunde, Universitair Medisch Centrum Utrecht (Nederland).

DIT ARTIKEL VERSCHIEEN REEDS ONDER DE OORSPRONKELIJKE TITEL: COENEN S, WELSCHEN I, VAN ROYEN P, KUYVENHOVEN MM, ET AL. MANAGEMENT OF ACUTE COUGH: COMPARISONS BETWEEN BELGIAN AND DUTCH GPs. *EUR J GEN PRACT* 2004;10:152-6. DIT ARTIKEL WERD VERTAALD EN KREEG TOESTEMMING VOOR PUBLICATIE VAN DE AUTEURS EN VAN MEDISELECT, DE UITGEVER VAN THE EUROPEAN JOURNAL OF GENERAL PRACTICE.

S u m m a r y

Management of acute cough: comparisons between Belgian and Dutch GPs

COENEN S, WELSCHEN I, VAN ROYEN P, KUYVENHOVEN MM, DENEKENS J, VERHEIJ TJM

Objectives: In Europe there are large variations in overall outpatient antibiotic use, even between two neighbouring countries as Belgium and the Netherlands. We aimed to compare the management of acute cough between Belgian and Dutch general practitioners (GPs).

Methods: In cross-sectional studies in Belgium and the Netherlands, 71 Belgian and 84 Dutch GPs included adult patients consulting for acute cough. Differences in antibiotic prescription rates, the percentage of first-choice antibiotics (i.e. tetracyclines and broad-spectrum penicillins) and bronchodilator prescription rates were assessed by using Generalised Estimating Equations to adjust for clustering of patients within GPs.

Results: In Belgium 324/810 patients (40%) were prescribed an antibiotic compared with 101/309 (33%) in the Netherlands (adjusted OR (95% CI) 1.28 (0.91-1.83)). Belgian GPs prescribed fewer first-choice antibiotics compared with Dutch GPs: 124/324 (38%) versus 67/101 (66%) (adjusted OR (95% CI) 0.39 (0.22-0.72)). In both countries, 17% of the patients were prescribed a bronchodilator.

Conclusions: Antibiotic prescription rates for adult patients with acute cough were not significantly higher in Belgian than in Dutch general practice at the 5% significance level. Dutch GPs' antibiotic prescriptions were more in line with national guidelines. Bronchodilator prescription rates were similar. Because Dutch GPs probably encountered more severe cases of acute cough compared with their Belgian colleagues, the observed prescribing differences might be underestimated.

MeSH

Anti-Bacterial Agents

Cough/drug therapy

Physician's Practice Patterns

Physicians, Family

Dankwoord

Wij danken alle huisartsen en patiënten die aan de Belgische en Nederlandse studies deelnamen. De Belgische studie kreeg door Current Controlled Trials Ltd de International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN) ISRCTN09811591. De studie was deels gefinancierd door een subsidie van de Universiteit Antwerpen, deels zelf gefinancierd door het Centrum voor Huisartsgeneeskunde van de Universiteit Antwerpen. Samuel Coenen was aspirant van het Fonds voor Wetenschappelijk Onderzoek - Vlaanderen. De Nederlandse studie werd gefinancierd door de Nederlandse gezondheidsonderzoek en -ontwikkelingsraad (Zorg Onderzoek Nederland projectnummer 2200.0057) en de Stichting Doelmatig Geneesmiddelengebruik Midden Nederland. Er was geen bijkomende bron van inkomsten voor de huidige studie en geen belangenconflict.

L i t e r a t u u r

- 1 Cars O, Mölstad S, Melander A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet* 2001;357:1851-3.
- 2 Mölstad S, Lundborg SC, Karlsson AK, Cars O. Antibiotic prescription rates vary markedly between 13 European countries. *Sc J Infect Dis* 2002;34:366-71.
- 3 Coenen S, Kuyvenhoven MM, Butler CC, et al. Variation in European antibiotic use [letter]. *Lancet* 2001;358:1272.
- 4 Van Duijn H, Kuyvenhoven MM, Tudor Jones R, et al. Patients' views on respiratory tract symptoms and antibiotics [letter]. *Br J Gen Pract* 2003;53:491-2. (vertaald in *Huisarts Nu* 2003;32(9):458-63.)
- 5 Butler CC, Rollnick S, Kinnersley P, Jones A, Stott N. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care: consolidating 'why' and considering 'how'. *Br J Gen Pract* 1998;48:1865-70.
- 6 Coenen S, van Royen P, Denekens J. Reducing antibiotics for respiratory tract symptoms in primary care: 'why' only sore throat, 'how' about coughing? [letter] *Br J Gen Pract* 1999;49:400-1.
- 7 Gonzales R, Bartlett J, Besser R, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute respiratory tract infections in adults: background, specific aims, and methods. *Ann Emerg Med* 2001;37:690-7.
- 8 Wise R, Hart T, Cars O, et al. Antimicrobial resistance is a major threat to public health [editorial]. *BMJ* 1998;317:609-10.
- 9 Koninklijke Academie voor Geneeskunde van België. Advies inzake het overgebruik van antibiotica. *Tijdschr Geneesk* 1999;55:173-4.
- 10 Kuyvenhoven MM, Verheij TJM, De Melker RA, Van der Velden J. Antimicrobial agents in lower respiratory tract infections in Dutch general practice. *Br J Gen Pract* 2000;50:133-4.
- 11 Fahey T, Stocks N, Thomas T. Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 1998;316:906-10.
- 12 Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2003.
- 13 De Maeseneer J. Huisartsgeneeskunde: een verkenning [proefschrift]. Gent: universiteit Gent, 1989.
- 14 Okkes I, Oskam S, Lamberts H. Van klacht naar diagnose. Bussum: Coutinho, 1998.
- 15 Coenen S, Van Royen P, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: cluster randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2004;54:661-72. (vertaald in *Huisarts Nu* 2005;34(3):130-41.)
- 16 Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes AW, Verheij TJM. Effectiveness of a multiple intervention to reduce prescribing antibiotics for acute respiratory tract infections in primary care; randomised controlled trial. The Utrecht Antibiotics and Respiratory Tract Infections (ARTI_1) Study. *BMJ* 2004;329:431-5.
- 17 Lamberts H, Wood M. ICPC. International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford University Press, 1987.
- 18 WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system: Guidelines for ATC classification and DDD assignment. www.whocc.no/atcddd/ (laatst geraadpleegd op 8.01.2004).
- 19 Welschen I, Kuyvenhoven MM, Hoes A, Verheij TJM. Antibiotics for acute respiratory tract infections: Patients' expectations, GPs' management and patients' satisfaction. *Fam Pract* 2004;31:234-7.
- 20 Coenen S, Van Royen P, Van Poeck K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Acute hoest. *Huisarts Nu* 2002;31:391-411.
- 21 Verheij TJM, Salomé PL, Chavannes AW, et al. NHG-Standaard Acuut Hoesten. *Huisarts Wet* 2003;46:496-506.
- 22 Liang K, Zeger S. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13-22.
- 23 Peters TJ, Richards SH, Bankhead CR, Ades AE, Sterne JAC. Comparison of methods for analysing cluster randomized trials: an example involving a factorial design. *Int J Epidemiol* 2003;32:840-6.
- 24 Boerma W. Profiles of General Practice in Europe; an international study of variation in the tasks of general practitioners [proefschrift]. Maastricht: Universiteit Maastricht, 2003.
- 25 Kuyvenhoven MM, Van Balen FAM, Verheij TJM. Outpatient antibiotic prescriptions from 1992 to 2001 in the Netherlands. *J Antimicrob Chemother* 2003;52:675-8.
- 26 Goossens H, Ferech M, Van der Stichele RV, Elseviers M, for the ESAC Project Group. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005;365:579-87.
- 27 Mossialos, E. Citizens and health systems: main results from a Eurobarometer survey. European Commission, DG V/E1, 1998.
- 28 Coenen S, Van Royen P, Vermeire E, Hermann I, Denekens J. Antibiotics for coughing in general practice: a qualitative decision analysis. *Fam Pract* 2000;17:380-5. (vertaald in *Huisarts Nu* 2001;30(9):390-7.)
- 29 Hummers-Pradier E, Pelz J, Himmel W, Kochen MM. Treatment of respiratory tract infections - a study in 18 general practices in Germany. *Eur J Gen Pract* 1999;5:15-20.
- 30 Deschepper R, Van der Stichele R, Haaijer-Ruskamp F. Cross-cultural differences in lay attitudes and utilisation of antibiotics in a Belgian and a Dutch city. *Patient Educ Couns* 2002;48:161-9.