



Dit rapport is een uitgave van het NIVEL in samenwerking met het RIVM en de Universiteit van Utrecht in 2003. De gegevens mogen met bronvermelding worden gebruikt.

Het rapport is te bestellen via [receptie@nivel.nl](mailto:receptie@nivel.nl).

## **Het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in de huisartspraktijk: voorschrijfvolume en off-label voorschrijven**

Liset van Dijk (NIVEL)  
Stefan Florentinus (UU)  
Annemarie de Jong (NIVEL)  
Karin Velthove (UU)  
Rob Heerdink (UU)  
Marjon Kallewaard (RIVM)



ISBN 90-6905-592-9

<http://www.nivel.nl>

[nivel@nivel.nl](mailto:nivel@nivel.nl)

Telefoon 030 2 729 700

Fax 030 2 729 729

©2003 NIVEL, Postbus 1568, 3500 BN UTRECHT

Niets uit deze uitgave mag worden veeelvoudigd en/of openbaar gemaakt worden door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook zonder voorafgaan de schriftelijke toestemming van het NIVEL te Utrecht. Het gebruik van cijfers en/of tekst als toelichting of ondersteuning in artikelen, boeken en scripties is toegestaan, mits de bron duidelijk wordt vermeld.

# Inhoud

<b>Managementsamenvatting</b>	<b>7</b>
<b>Voorwoord</b>	<b>9</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>11</b>
<b>1 Inleiding</b>	<b>23</b>
1.1 Kader en doel van het onderzoek	23
1.1.1 De Inspectie voor de Gezondheidszorg en het risicomodel van het RIVM	23
1.1.2 Mogelijke risico's van het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen	24
1.2 Vraagstellingen van het onderzoek	27
1.3 De invloed van de farmaceutische industrie bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen	30
1.4 Factoren die samen kunnen hangen met het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door huisartsen	34
1.5 Indeling van dit rapport	37
<b>2 Methodes</b>	<b>39</b>
2.1 Data	39
2.2 Operationalisatie voorschrijfgedrag	41
2.2.1 Keuze geneesmiddelen	41
2.2.2 Operationalisatie voorschrijfvolume	42
2.2.3 Off-label voorschrijven	43
2.3 Operationalisatie onafhankelijke variabelen	44
2.3.1 Praktijkenmerken	44
2.3.2 Huisartskenmerken	45
2.4 Kenmerken van de huisartsen die in de determinantenanalyses zijn betrokken	47
2.5 Analyses	48
2.6 Praktijken en huisartsen betrokken in de verschillende analyses	49
<b>3 Verwerving van informatie over farmacotherapie en voorschrijfgedrag van huisartsen</b>	<b>51</b>
3.1 Inleiding	51
3.2 Welke informatiebronnen raadplegen huisartsen voor farmacotherapie?	51
3.3 Samenhang tussen gebruik van verschillende informatiebronnen	54
3.4 Samenhang met overige kenmerken	55
3.5 Huisartsen en voorschrijven	56

<b>4</b>	<b>Rofecoxib (Vioxx®)</b>	<b>58</b>
4.1	Rofecoxib: achtergrondinformatie	58
4.2	Voorschrijven van rofecoxib	62
4.2.1	Aantal recepten per 1000 patiënten en relatief voorschrijfvolume	62
4.2.2	Off-label voorschrijven van rofecoxib	64
4.2.3	Samenhang tussen voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven	68
4.3	Determinanten van het (off-label) voorschrijven van rofecoxib	68
4.3.1	Determinanten van het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten	68
4.3.2	Determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib	71
4.3.3	Determinanten van het off-label voorschrijven van rofecoxib	74
4.4	Samenvatting van de belangrijkste resultaten	76
<b>5</b>	<b>Esomeprazol (Nexium®)</b>	<b>79</b>
5.1	Esomeprazol: achtergrondinformatie	79
5.2	Voorschrijven van esomeprazol	81
5.2.1	Voorschrijfvolume	81
5.2.2	Off-label voorschrijven van esomeprazol	83
5.2.3	Van omeprazol naar esomeprazol	85
5.2.4	Samenhang tussen voorschrijfvolume en off-label voorschrijven van esomeprazol	86
5.3	Determinanten van het (off-label) voorschrijven van esomeprazol	87
5.3.1	Determinanten van het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten	87
5.3.2	Determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van esomeprazol	89
5.3.3	Determinanten van het off-label voorschrijven van esomeprazol	90
5.4	Samenvatting van de belangrijkste resultaten	90
<b>6</b>	<b>Losartan en valsartan (Cozaar® en Diovan®)</b>	<b>93</b>
6.1	Losartan en valsartan: achtergrondinformatie	93
6.2	Het voorschrijven van losartan en valsartan	95
6.2.1	Het voorschrijfvolume	95
6.2.2	Het off-label voorschrijven van losartan en valsartan	98
6.2.3	Samenhang tussen voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven	100
6.3	Determinanten van het (off-label) voorschrijven van losartan en valsartan	101
6.3.1	Determinanten van het aantal voorschriften per 1000 patiënten van losartan en valsartan	101
6.3.2	Determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van losartan en valsartan	104
6.3.3	Determinanten van het off-label voorschrijven van losartan en valsartan	107
6.4	Samenvatting van de belangrijkste resultaten	110
<b>7</b>	<b>Samenhang tussen het voorschrijven van de drie groepen geneesmiddelen</b>	<b>113</b>
7.1	Inleiding	113
7.2	Samenhang: aantal recepten per 1000 patiënten	113
7.3	Samenhang: relatief voorschrijfvolume	116
7.4	Het off-label voorschrijven van de drie geneesmiddelengroepen	119
7.5	Samenvatting	120

<b>8</b>	<b>Beschouwing</b>	<b>121</b>
8.1	Conclusies	121
8.1.1	Inleiding	121
8.1.2	Conclusies op basis van de onderzoeksresultaten	121
8.1.3	Off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen en het risicomodel	124
8.2	Kanttekeningen bij het onderzoek	125
8.3	Aanbevelingen	128
8.3.1	Onderzoeksaanbevelingen op basis van dit onderzoek	128
8.3.2	Overige aanbevelingen	131
	<b>Literatuur</b>	<b>133</b>
	<b>Bijlage 1: ATC en ICPC-codes gebruikt in dit rapport</b>	<b>139</b>
	<b>Bijlage 2: Vergelijking van de huisartsen betrokken in de off-label ‘determinanten-analyses’ met alle andere NS-2 huisartsen</b>	<b>143</b>
	<b>Bijlage 3: Indicaties voor protonpompremmers</b>	<b>147</b>
	<b>Bijlage 4: Afkortingen</b>	<b>149</b>



# Managementsamenvatting

## Samenvatting van de belangrijkste resultaten van een onderzoek naar voorschrijven door huisartsen

Doel van het onderzoek is het bijdragen aan inzicht in potentieel risico op gezondheidsschade door het voorschrijven van geneesmiddelen. Het onderzoek beperkt zich daarbij tot het voorschrijven van *nieuwe geneesmiddelen* en dan met name met het voorschrijfvolume en het *off-label voorschrijven* van deze geneesmiddelen in 2000 en 2001. Off-label voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel voor andere indicaties dan waarvoor het middel is geregistreerd. Het onderzoek richt zich alleen op het voorschrijfgedrag van huisartsen. Opdrachtgever was de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

### Achtergrond van het onderzoek: een risicomodel voor de IGZ

De komende jaren zal de IGZ vooral die instellingen en zorgbeoefenaren inspecteren waar de grootste risico's liggen voor het tekort schieten van de kwaliteit. Hiertoe vindt in opdracht van de IGZ onderzoek plaats naar het vóórkomen van risico's in de gezondheidszorg en determinanten daarvan. Het doel is om uiteindelijk te komen tot een risicomodel op basis waarvan de IGZ haar inzet kan gaan prioriteren. Onderhavig onderzoek is één van de studies die een bijdrage kan leveren aan de verdere ontwikkeling van het risicomodel.

### Voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen

Dit onderzoek richt zich op drie nieuwe geneesmiddelen:

1. een geneesmiddel dat een aanvulling is op bestaande geneesmiddelen, maar een voordeel heeft boven middelen die al op de markt waren: de pijnstiller rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>);
2. een geneesmiddel dat een vervanger of opvolger is van een al bestaand geneesmiddel of op een al bestaand middel lijkt: de maagzuurremmer esomeprazol (Nexium<sup>®</sup>);
3. geneesmiddelen die al langer op de markt zijn, maar waarvan de producenten bezig zijn het indicatiegebied uit te breiden: de bloeddrukverlagers losartan (Cozaar<sup>®</sup>) en valsartan (Diovan<sup>®</sup>) waarvan de fabrikanten streven naar registratie voor hartfalen.

Rofecoxib verwerft zich binnen een jaar na introductie een marktaandeel van 5% op de markt voor NSAIDs. Esomeprazol heeft op de markt voor maagzuurremmers een jaar na introductie een aandeel van 2,4%. Het marktaandeel van losartan en valsartan blijft tijdens de onderzoeksperiode vrijwel constant. Huisartsen schrijven beide middelen vooral voor bij hypertensie en nauwelijks bij hartfalen.

### Off-label voorschrijven: meer verschillen tussen geneesmiddelen dan tussen huisartsen

Huisartsen schrijven geneesmiddelen met regelmaat buiten de geregistreerde indicaties voor (het zogenaamde off-label voorschrijven). Het is daarbij niet zo dat een huisarts die middel A vaak off-label voorschrijft dat ook bij middel B doet. Er zijn grote verschillen tussen geneesmiddelengroepen in de mate van off-label voorschrijven. Huisartsen schrijven bijvoorbeeld protonpompremmers (maagzuurremmers) en pijnstillers vaker off-label

voor dan bloeddrukverlagende middelen. De off-label voorschriften zijn voor een belangrijk deel voor klachten en aandoeningen die lijken op de geregistreerde aandoeningen. Rofecoxib was in de onderzoeksperiode geregistreerd voor pijnbestrijding bij artrose en reumatoïde artritis. De off-label voorschriften rofecoxib zijn vaak voor pijnbestrijding bij andere klachten aan het bewegingsapparaat. Off-label voorschriften zijn soms ook voor klachten die duiden op co-morbiditeit. Bij de bloeddrukverlagende middelen is de meest voorkomende off-label diagnose “diabetes mellitus”. Waarschijnlijk is dat ten minste een deel van deze patiënten een verhoogde bloeddruk heeft, maar de huisarts heeft bij het voorschrijven van dit geneesmiddel als aandoening diabetes genoteerd.

### **Invloed van de farmaceutische industrie**

Huisartsen verschillen in de mate waarin zij de geneesmiddelen rofecoxib en esomeprazol voorschrijven. Wanneer een huisarts meer informatie van de farmaceutische industrie gebruikt, schrijft hij of zij meer recepten uit voor deze twee middelen. Het is echter niet zo dat huisartsen die meer informatie van de farmaceutische industrie gebruiken of die een middel veel voorschrijven, vaker off-label voorschrijven.

### **Verder onderzoek**

Off-label voorschrijven lijkt geneesmiddel-gebonden te zijn. Dit onderzoek bestudeerde een beperkt aantal geneesmiddelen. Om voor andere geneesmiddelen inzicht te krijgen in de mate van off-label voorschrijven is verder onderzoek nodig. Een dergelijk onderzoek moet verder kijken dan de indicatie die op het recept staat en ook co-morbiditeit en co-medicatie van patiënten in kaart brengen. Het bestuderen van effecten van off-label voorschrijven is een ander aandachtspunt voor de toekomst. Een voorbeeld daarvan is monitoring van bij LAREB gemelde bijwerkingen bij off-label voorschrijven.

Het onderzoek is uitgevoerd door het NIVEL, de capaciteitsgroep Farmaco-epidemiologie van de Universiteit Utrecht en het RIVM. Opdrachtgever was de IGZ. De studie beoogt bij te dragen aan een verdere ontwikkeling van het zogenaamde risicomodel dat het RIVM ontwikkelt voor de IGZ. Het onderzoek maakte gebruik van gegevens uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) en de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk.

Contactpersoon:

Liset van Dijk, Postbus 1568, 3500 BN Utrecht, [L.vanDijk@nivel.nl](mailto:L.vanDijk@nivel.nl)



## Voorwoord

Dit rapport omvat de resultaten van een onderzoek naar het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door huisartsen. De studie beoogt een bijdrage te leveren aan de verdere ontwikkeling van het risicomodel dat het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) in samenwerking met de IGZ ontwikkelt. Centraal daarin staat het vóórkomen van risico's in de gezondheidszorg en determinanten daarvan.

Het NIVEL voerde dit onderzoek uit in samenwerking met de capaciteitsgroep Farmaco-epidemiologie en farmacotherapie van de Universiteit Utrecht en het RIVM. Opdrachtgever was de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Naast de auteurs waren Hans ter Steege (IGZ) en Dinny de Bakker (NIVEL) nauw betrokken bij het onderzoek. Wij bedanken hen voor hun stimulerende commentaar. Het onderzoek maakte gebruik van gegevens van het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) en de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk.

Utrecht, maart 2003

Liset van Dijk  
Stefan Florentinus  
Annemarie de Jong  
Karin Velthove  
Rob Heerdink  
Marjon Kallewaard



# Samenvatting

## Inleiding

### Doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek in dit rapport is het bijdragen aan inzicht in potentieel risico op gezondheidsschade door het voorschrijven van geneesmiddelen. Het onderzoek beperkt zich daarbij tot het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen en dan met name het voorschrijfvolume en het off-label voorschrijven van deze geneesmiddelen. Off-label voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel voor andere indicaties dan waarvoor het middel is geregistreerd. Het onderzoek richt zich alleen op huisartsen. Opdrachtgever was de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ).

### Achtergrond van het onderzoek: het risicomodel

Op advies van de commissie Abeln uit 2001 richt de IGZ zich in de eerste plaats op het toezicht houden op de kwaliteit van de gezondheidszorg en de effecten daarvan op de (volks)gezondheid. Het gaat er dan om dat de IGZ op basis van een toezichtsplan met een gesystematiseerde risico-analyse vooral die instellingen en zorgbeoefenaren inspecteert waar de grootste risico's liggen voor het tekort schieten van de kwaliteit. Om inzicht te krijgen bij welke zorgbeoefenaren de grootste risico's liggen, verricht het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) in samenwerking met de IGZ onderzoek naar het vóórkomen van risico's in de gezondheidszorg en determinanten daarvan. Het doel is om uiteindelijk te komen tot een risicomodel op basis waarvan de IGZ haar inzet kan gaan prioriteren. Het model zou daarnaast het veld de mogelijkheid kunnen bieden om aan kwaliteitsverbetering te werken. In 2001 is de eerste fase van het onderzoek afgesloten met het rapport "Risico's verkend" (Baan e.a., 2001). Hierin staat een conceptueel risicomodel beschreven. Het conceptuele risicomodel is een schematische weergave van een complexe realiteit, waarin de gezondheidsrisico's in kaart worden gebracht voor de gehele zorgsector met aangrijpingspunten voor de inspectie om haar inzet van inspectiecapaciteit te kunnen bepalen. De gezondheidsrisico's zijn de risico's die ontstaan ten gevolge van het handelen van een zorgverlener of van andere problemen in de zorgverlening bij procedures van preventie, diagnostiek, behandeling of verzorging. Het risicomodel is 'data driven'. Dit houdt in dat daar waar wetenschappelijk gevalideerde gegevens beschikbaar komen, deze ingevoerd zullen worden in het risicomodel. Onderhavig onderzoek is één van de studies die een bijdrage kan leveren aan de verdere ontwikkeling van het risicomodel.

### Voorschrijven van geneesmiddelen en het risicomodel

Onderhavig onderzoek wil een bijdrage leveren aan de verdere ontwikkeling van het risicomodel. Risico's kunnen zich op alle terreinen van de gezondheidszorg voordoen. Het voorschrijven van geneesmiddelen is er daar één van. Voorschrijven gebeurt veelvuldig. Verkeerd voorgeschreven middelen kunnen leiden tot onbedoelde verslechtering van de gezondheid. Daarom is de veiligheid van voorschrijven één van de aspecten waarop de

inspectie zich wil richten. Het idee is dat er risico's op onbedoelde verslechtering van de gezondheid kunnen zijn bij het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Dit omdat er onvoldoende bewijslast is voor het feit dat het betreffende middel werkzaam en veilig is bij de betreffende indicatie. Voor indicaties waarvoor het middel geregistreerd is, is deze wetenschappelijke bewijslast er wel omdat het middel anders niet geregistreerd zou zijn. Er zijn voorbeelden bekend van off-label gebruik van geneesmiddelen wat risico's met zich meebrengt. Een dergelijk voorbeeld is het gebruiken van het maagmiddel misoprostol bij zwangeren waardoor een abortus opgewekt kan worden. Niet duidelijk is echter in welke mate off-label voorschrijven problemen veroorzaakt, of er voldoende rationele onderbouwing is bij off-label voorschrijven en bij welke aandoeningen het meer of minder voorkomt

Bijwerkingen worden gezien als het grootste probleem dat mogelijk is bij off-label gebruik van geneesmiddelen, alsmede mogelijke interacties met andere geneesmiddelen. Uit onderzoek onder kinderen blijkt dat bijwerkingen vaker voorkomen bij kinderen die het middel off-label voorgeschreven kregen dan bij kinderen die het middel on-label voorgeschreven kregen. DGV, het Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik stelt dan ook het volgende: "DGV is van mening dat het off-label voorschrijven van geneesmiddelen gerichte aandacht verdient omdat, ..., verantwoord medicijngebruik niet kan worden gegarandeerd" (De Metz & Stroo 2002: 1).

Off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen heeft twee aspecten in zich die mogelijke risico's met zich meebrengen. In de eerste plaats is dat het feit dat bij *off-label* voorschrijven wetenschappelijke bewijslast voor werking en veiligheid ontbreekt. In de tweede plaats is bij *nieuwe geneesmiddelen* niet geheel duidelijk hoe hun effectiviteit en werking in de dagelijkse praktijk is. Dit geldt voor voorschrijven bij indicaties waarvoor de geneesmiddelen wel zijn geregistreerd maar waarschijnlijk nog meer voor off-label voorschriften. Dit was de reden om in onderhavig onderzoek te kiezen voor dit aspect van voorschrijven.

### **Onderzoeksvragen**

De onderzoeksvragen van dit onderzoek zijn als volgt geformuleerd.

- Hoe vaak worden nieuwe geneesmiddelen voorgeschreven (per 1000 patiënten)? Wat is het relatieve voorschrijfvolume van deze geneesmiddelen en in hoeverre worden deze middelen off-label voorgeschreven?

Het relatieve voorschrijfvolume geeft aan hoe vaak het nieuwe geneesmiddel wordt voorgeschreven in verhouding tot vergelijkbare geneesmiddelen. Off-label voorschrijven is het voorschrijven van het middel voor andere indicaties dan waarvoor het bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen is geregistreerd.

- In hoeverre variëren huisartsen in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen?
- Welke praktijkkenmerken kunnen verschillen tussen huisartsen in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen verklaren?

De praktijkkenmerken die in dit onderzoek zijn betrokken, zijn: plaats waar de praktijk gevestigd is, praktijkvorm, apotheekhoudend zijn, werkdruk en samenstelling van de praktijkpopulatie.

- In hoeverre verschillen huisartsen in de manier waarop zij informatie over (nieuwe) geneesmiddelen verwerven en in de mate waarin zij gebruik maken van informatie van de farmaceutische industrie?
- In hoeverre heeft de manier van informatieverwerving door huisartsen effect op het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen?

Informatieverwerving wordt gemeten met behulp van de volgende variabelen: raadplegen van schriftelijke en mondelinge hulpbronnen over nieuwe geneesmiddelen, raadplegen van informatie van de farmaceutische industrie in het algemeen, ontvangen van artsenbezoekers, bijwonen van het Farmaco Therapie Overleg (FTO) en volgen van nascholing. Daarnaast wordt gekeken naar de mate waarin huisartsen gebruik maken van NHG-standaarden en het Farmacotherapeutisch Kompas en naar het geslacht van de huisarts.

### **De rol van de farmaceutische industrie**

Gezien het belang dat aan de farmaceutische industrie wordt toegedicht bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen besteedt dit rapport extra aandacht hieraan. Juist bij nieuwe geneesmiddelen zet de farmaceutische industrie veel marketinginstrumenten in. Zij voeren uitgebreide marketingcampagnes voor nieuwe geneesmiddelen waarin vele marketinginstrumenten naast elkaar gebruikt worden. Doel van deze marketing is artsen bewust te maken van het bestaan van het nieuwe product alsmede van de wenselijke eigenschappen ervan. Farmaceutische bedrijven kunnen verschillende strategieën volgen voor verschillende middelen. Voor producenten is het van belang het middel snel in de markt te zetten omdat de tijd die er is om de hoge ontwikkelkosten terug te verdienen beperkt is vanwege de patenten die er zijn. De ruimte voor beïnvloeding van artsen is in de beginfase groter dan later vanwege de informatie-asymmetrie die er is tussen de producent en de artsen. De producent heeft jarenlang onderzoek naar het specifieke middel gedaan, terwijl het voor de arts onbekend is. In onderhavig onderzoek zijn drie groepen geneesmiddelen onderwerp van studie. De keuze van deze middelen is mede gebaseerd op het feit dat de strategie waarmee ze in de markt zijn gezet verschillend is.

### **Data**

Gebruik is gemaakt van gegevens uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) en de Tweede Nationale Studie naar Ziekten en Verrichtingen in de huisartspraktijk. (NS-2). De link tussen LINH en de NS-2 is dat de praktijken die deelnemen aan de NS-2 allemaal LINH-praktijken zijn (104 van de 120 LINH-praktijken nam deel aan de NS-2). In het kader van de NS-2 zijn veel aanvullende dataverzamelingen gedaan. Eén daarvan is de zogenaamde huisartsenenquête die 189 van de 195 huisartsen werkzaam in NS-2 praktijken hebben ingevuld. Gegevens uit deze enquête zijn gebruikt in dit onderzoek.

### **Geneesmiddelen betrokken in het onderzoek**

Dit rapport bestudeert drie soorten “nieuwe” geneesmiddelen:

1. Geneesmiddelen die een aanvulling zijn op bestaande geneesmiddelen, maar een extra voordeel hebben. In dit rapport is **rofecoxib** (Vioxx<sup>®</sup>) gekozen als voorbeeld van deze groep geneesmiddelen. Deze pijnstiller, die in 1999 op de markt kwam,

- heeft als voordeel boven traditionele NSAIDs dat minder vaak maagklachten als bijwerking optreden.
2. Geneesmiddelen die een vervanger zijn van een al bestaand geneesmiddel (de zogenaamde “me too-preparaten”). Als voorbeeld is gekozen voor **esomeprazol** (Nexium<sup>®</sup>). Deze protonpompremmer die in 2000 op de markt kwam, is de opvolger van omeprazol (Losec<sup>®</sup>).
  3. Geneesmiddelen die al langer op de markt zijn, en waarvan de producenten bezig zijn registratie te verkrijgen voor een extra indicatie. Als voorbeeld is gekozen voor twee vergelijkbare geneesmiddelen, namelijk **losartan** (Cozaar<sup>®</sup>) en **valsartan** (Diovan<sup>®</sup>). Deze geneesmiddelen zijn momenteel geregistreerd voor essentiële hypertensie. De fabrikanten zijn bezig de registratie uit te breiden met de indicatie hartfalen.

### **Gegevens voor analyses**

In de analyses ter beantwoording van de eerste en tweede onderzoeksvraag zijn voor rofecoxib en losartan/valsartan voorschrijfgegevens van 2000 en 2001 gebruikt van de aan de LINH deelnemende huisartspraktijken. Voor esomeprazol zijn alleen gegevens van 2001 gebruikt, omdat dit middel in 2000 niet werd voorgeschreven. Wat betreft het off-label voorschrijven zijn alleen die praktijken in de analyses betrokken waarvan bij 70% of meer van de recepten een diagnose bekend was. Om off-label voorschrijven te kunnen meten, is het nodig de door de huisarts gestelde diagnose te weten. Voor beantwoording van de laatste twee onderzoeksvragen met betrekking tot de invloed van praktijk- en huisartskenmerken op het voorschrijfvolume zijn gegevens van 106 huisartsen gebruikt. Deze zijn een selectie van de NS-2 huisartsen. Het zijn de huisartsen van wie achterhaald kon worden welke patiënten bij hen stonden ingeschreven. De geïncludeerde huisartsen wijken niet af van de overige NS-2 huisartsen als het gaat om de praktijk- en huisartskenmerken die in dit onderzoek betrokken zijn. Wat betreft het off-label voorschrijven zijn de aantallen in de analyses geïncludeerde huisartsen veel kleiner omdat alleen huisartsen die 70% van hun recepten van een diagnose hadden voorzien, zijn geïncludeerd. Deze geïncludeerde huisartsen in de “off-label” analyses wijken op een aantal kenmerken af van andere huisartsen. Daarom moeten de gegevens met betrekking tot determinanten van off-label voorschrijven met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

## **Resultaten**

### **Raadplegen van informatiebronnen**

Wanneer het gaat om farmacotherapie in het algemeen zijn het Farmacotherapeutisch Kompas, de NHG-standaarden en formularia (inclusief EVS) de bronnen die huisartsen het vaakst raadplegen. Wat betreft nieuwe geneesmiddelen informeren meer dan vier van de vijf artsen zich via het Farmaco Therapie Overleg en via het Geneesmiddelenbulletin. Ook wetenschappelijke tijdschriften (72% van de huisartsen) en openbare apothekers (69%) zijn bronnen van informatie waarvan huisartsen zeggen ze veelvuldig te raadplegen over nieuwe geneesmiddelen. De helft van de huisartsen ontvangt geen artsenbezoekers, 14% ontving de laatste vier weken meer dan vier artsenbezoekers. Huisartsen in solopraktijken ontvangen significant vaker artsenbezoekers dan andere huisartsen. Ook lezen zij meer informatie van de farmaceutische industrie. Voor het overige zijn geen

verschillen gevonden naar praktijkenmerken in het gebruik van informatie van de farmaceutische industrie. Vrouwelijke huisartsen lezen minder informatie van de farmaceutische industrie dan mannelijke huisartsen.

### **Voorschrijven van rofecoxib**

Rofecoxib kwam in 1999 op de markt. In het eerste kwartaal van 2000 wordt het middel nog niet voorgeschreven, maar in de loop van 2000 en 2001 groeit het voorschrijfvolume. In het laatste kwartaal van 2001 is het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten 3,35. Het relatieve aandeel rofecoxib stijgt van 0% in het eerste kwartaal van 2000 naar 5,4% in het laatste kwartaal van 2001. Rofecoxib vervangt overigens niet zozeer de andere NSAIDs maar lijkt vooral “extra” te worden voorgeschreven. In 2001 worden derhalve meer pijnstillers voorgeschreven dan in 2000. Rofecoxib wordt veel off-label voorgeschreven. Driekwart van de recepten is voor een andere indicatie dan waarvoor het middel is geregistreerd. Meestal is een off-label recept bedoeld voor patiënten met een klacht aan het bewegingsapparaat (anders dan de klachten waarvoor het middel is geregistreerd). Er is een duidelijke variatie tussen huisartsen in het voorschrijven van rofecoxib. Huisartsen schrijven meer recepten rofecoxib per 1000 patiënten uit wanneer zij apotheekhoudend zijn, meer artsenbezoekers ontvangen en een groter deel van hun patiënten tussen de 65 en 74 jaar oud is. Vrouwelijke huisartsen schrijven meer rofecoxib voor dan hun mannelijke collega's. Het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib (ten opzichte van de NSAIDs) is hoger wanneer de huisarts minder vaak de NHG-standaarden en het Kompas raadpleegt, meer gebruik maakt van informatie van de farmaceutische industrie en van schriftelijke informatiebronnen over nieuwe geneesmiddelen. Bij solisten is het relatieve voorschrijfvolume hoger. Het off-label voorschrijven van rofecoxib gebeurt ook vaker bij huisartsen die werkzaam zijn in praktijken met veel patiënten per fte. Daarnaast schrijven huisartsen die vaker naar het FTO gaan vaker off-label voor.

### **Voorschrijven van esomeprazol**

Eind 2000 kwam de protonpompremmer esomeprazol op de markt. Het aantal recepten esomeprazol in 2001 is laag: 2,15 recepten per 1000 patiënten. Wel stijgt het aantal recepten gestaag gedurende het jaar. In het eerste kwartaal van 2001 is het relatieve aandeel van esomeprazol op de markt voor protonpompremmers 0,6%, in het laatste kwartaal is dat 2,4%. Off-label voorschrijven van esomeprazol gebeurt in ruim de helft van de gevallen (58,6%). Huisartsen verschillen in de mate waarin zij esomeprazol voorschrijven, de helft van de huisartsen schreef het middel in 2001 helemaal niet voor. Het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten is hoger bij vrouwelijke huisartsen. Het is ook hoger naarmate er meer 65-74 jarige patiënten in de praktijk zijn en naarmate de huisarts meer informatie van de farmaceutische industrie gebruikt. Deze laatste factor heeft ook een positief effect op het relatieve aandeel esomeprazol ten opzichte van de andere protonpompremmers. Bovendien schrijft een huisarts relatief meer esomeprazol voor naarmate er meer artsenbezoekers ontvangen worden. Er is in dit onderzoek geen analyse gedaan om determinanten van off-label voorschrijven van esomeprazol te bepalen vanwege het kleine aantal artsen dat in zo'n analyse betrokken zou kunnen worden.

### **Losartan en valsartan**

Deze twee middelen zijn vanaf midden jaren negentig op de markt en zijn geregistreerd voor behandeling van hypertensie. De fabrikanten zijn bezig het indicatiegebied uit te breiden naar hartfalen. Wat betreft het relatieve aandeel van voorschrijven loopt in 2001 het relatieve aandeel losartan wat terug ten opzichte van alle andere AII-antagonisten inclusief valsartan. De aandacht gaat bij losartan en valsartan echter vooral uit naar het off-label voorschrijven. Dit percentage is beduidend lager dan bij de twee nieuwe geneesmiddelen die hiervoor besproken werden. Bij losartan is een kwart van alle recepten off-label, bij valsartan ligt het percentage iets lager op 21%. De indicatie die het vaakst voorkomt bij de off-label voorschriften is diabetes mellitus; waarschijnlijk is dat deze patiënten ook een verhoogde bloeddruk hebben, maar dat de huisarts dit niet als zodanig heeft gecodeerd. Voor hartfalen worden de middelen overigens nauwelijks voorgeschreven.

Huisartsen schrijven per 1000 patiënten meer losartan voor wanneer het aandeel 65-74-jarigen in hun praktijk groter is en wanneer zij werkzaam zijn in een apotheekhoudende praktijk. Valsartan wordt vaker voorgeschreven naarmate er meer 75-plussers onder de patiënten zijn en naarmate de huisarts meer artsenbezoekers ontvangt. De relatieve voorschrijfvolumes van losartan en valsartan blijken tegenhangers van elkaar te zijn: waar losartan relatief minder voorgeschreven wordt als de huisarts veel artsenbezoekers ontvangt en veel bijscholing volgt, wordt valsartan dan juist relatief meer voorgeschreven. Het off-label voorschrijven van losartan gebeurt vaker door huisartsen die in een achterstandswijk werkzaam zijn. Valsartan wordt meer voorgeschreven door huisartsen die veel artsenbezoekers ontvangen, maar off-label voorschrijven gebeurt minder naarmate de huisarts meer artsenbezoekers ontvangt.

### **Voorschrijfgedrag in het algemeen**

Om de resultaten van de drie geneesmiddelengroepen te kunnen interpreteren, is ook gekeken welke factoren het voorschrijfgedrag van de deelnemende huisartsen in het algemeen kunnen verklaren. Hiervoor is gekeken welke van de praktijk- en huisartskenmerken die in dit onderzoek betrokken zijn, samenhangen met het aantal recepten per patiënt dat de betreffende huisarts voorschrijft. Uit deze analyses kwam naar voren dat huisartsen minder voorschrijven naarmate er meer patiënten per fte in de praktijk zijn. Apotheekhoudende huisartsen schrijven meer recepten per 1000 patiënten uit evenals huisartsen met een relatief groot aandeel patiënten tussen de 65 en 74 jaar en huisartsen met relatief veel ziekenfondsverzekerden. Van de huisartskenmerken was geen enkel effect significant.

### **De drie groepen geneesmiddelen samen**

Het voorschrijfvolume (aantal recepten per 1000 patiënten) van de drie geselecteerde groepen geneesmiddelen hangt met elkaar samen: huisartsen die vaak het ene middel voorschrijven, doen dat ook bij het andere. Huisartsen die de alledrie de middelen veel voorschrijven, zijn vaker apotheekhoudend, ontvangen meer artsenbezoekers dan andere



artsen en hebben een oudere patiëntpopulatie.<sup>1</sup> Vrouwelijke huisartsen schrijven de middelen vaker voor. Voor het relatieve voorschrijfvolume is alleen gekeken naar de samenhang tussen rofecoxib en esomeprazol. Deze samenhang blijkt positief te zijn. Huisartsen die veel voorschrijven, kenmerken zich door het vaker ontvangen van artsenbezoekers, het minder frequent bezoeken van het FTO en het hebben van minder ziekenfondsverzekerden in de praktijk. Huisartsen die relatief weinig voorschrijven van beide middelen gebruiken weinig schriftelijk bronnen om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren en minder informatie van de farmaceutische industrie. Wat betreft het off-label voorschrijven werd geen consistente samenhang gevonden tussen het off-label voorschrijven van rofecoxib, esomeprazol, losartan en valsartan.

## **Beschouwing van de resultaten**

### **Rofecoxib en esomeprazol: verschillende groei van het voorschrijfvolume**

In dit onderzoek zijn twee geneesmiddelen betrokken die recentelijk op de markt verschenen zijn: rofecoxib en esomeprazol. Beide middelen moesten zich een plaats zien te verwerven op een markt waar al grote concurrenten aanwezig waren. Het relatieve aandeel rofecoxib is in het eerste jaar dat het middel op de markt was sterker gestegen dan dat van esomeprazol. Na één jaar was het aandeel rofecoxib bijna vijf procent terwijl dat van esomeprazol op twee procent uitkwam. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat rofecoxib een aantal duidelijke voordelen zegt te hebben. Esomeprazol biedt minder duidelijke voordelen boven de andere protonpompremmers. Het lijkt derhalve moeilijker een opvolger van een al bestaand middel in de markt te zetten dan een middel dat op een bepaald punt anders is dan vergelijkbare middelen.

### **Voorschrijven van losartan en valsartan nauwelijks bij hartfalen**

Losartan en valsartan hebben in de twee jaren van het onderzoek (2000-2001) een vrij constant voorschrijfvolume en marktaandeel op de markt voor AII-antagonisten, waarbij het aandeel van losartan licht daalde. Voor deze middelen kan uitbreiding van de registratie naar hartfalen (hetgeen de producenten nastreven) wellicht een impuls geven aan de groei van het voorschrijfvolume. Uit dit onderzoek komt echter naar voren dat losartan en valsartan nauwelijks worden voorgeschreven bij hartfalen. Slechts in 2,2% van alle recepten losartan is de diagnose hartfalen gegeven, voor valsartan is dat 0,6%.

### **Verschillen tussen groepen geneesmiddelen in mate van off-label voorschrijven**

Er zijn verschillen in de mate van off-label voorschrijven van de onderzochte geneesmiddelen. AII-antagonisten worden bijvoorbeeld minder vaak voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie dan protonpompremmers en NSAIDs. Binnen geneesmiddelen-groepen is de variatie in het off-label voorschrijven geringer dan tussen geneesmiddelen-groepen.

---

<sup>1</sup> Veel voorschrijven betekende in de analyses voor de geneesmiddelen samen dat voor alle middelen boven de mediaan voorgeschreven werd. Weinig voorschrijven betekent dat bij alle middelen op of onder de mediaan voorgeschreven werd.

### **Variatie in voorschrijven naar praktijkenmerken**

Dit onderzoek was ook bedoeld om inzicht te krijgen in de vraag welke huisartsen vaak nieuwe geneesmiddelen (off-label) voorschrijven. Als eerste is daarbij gekeken naar praktijkenmerken. Dit omdat dit kenmerken zijn waarop huisartsen relatief gemakkelijk te herkennen zijn. Dit kan voor de IGZ reden zijn het inspectiebeleid vooral op die praktijken te richten. Uit de analyses komt geen consistent beeld naar voren. Bij rofecoxib zijn het bijvoorbeeld de solopraktijken waar relatief veel van het middel wordt voorgeschreven en ook veel off-label. Apotheekhoudende praktijken hebben vaak een hoger voorschrijfvolume dan andere praktijken; hierbij moet aangetekend worden dat bij deze praktijken vaker ook specialistenreceptuur in de gegevens opgenomen is. Het aantal recepten per 1000 patiënten is bij alle middelen groter als er meer oudere patiënten in de praktijk zijn. Dit kan verklaard worden door het feit dat ouderen sowieso meer geneesmiddelen krijgen.<sup>2</sup>

### **Variatie in voorschrijfvolume naar huisartskenmerken: met name door invloed farmaceutische industrie**

De huisartskenmerken hangen iets vaker samen met variatie in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Het zijn met name de variabelen die gerelateerd zijn aan informatie van de farmaceutische industrie die van invloed lijken te zijn: het aantal artsenbezoekers dat een huisarts ontvangt en het gebruik van informatie van industriële achtergrond hebben een positieve invloed op het voorschrijfvolume van nieuwe geneesmiddelen.

### **Huisartskenmerken en off-label voorschrijven**

Huisartskenmerken lijken echter nauwelijks invloed te hebben op het off-label voorschrijven van rofecoxib, losartan en valsartan (voor esomeprazol is het off-label voorschrijven niet gebeurd). De analyses zijn gedaan op kleine aantallen huisartsen, die op een aantal kenmerken niet representatief waren voor de huisartsen in de NS-2. Derhalve kunnen uit deze analyses geen sterke conclusies getrokken worden.

### **Off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen en het risicomodel**

Het onderzoek in dit rapport had als doel een bijdrage te leveren aan het risicomodel dat het RIVM in opdracht van de IGZ ontwikkelt. Uitgangspunt was de assumptie dat het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen een potentieel risico met zich mee zou kunnen brengen. Uitgaande van deze assumptie betekent dit dat huisartsen die nieuwe geneesmiddelen vaak off-label voorschrijven gezien kunnen worden als zorgbeoefenaren waar potentiële risico's liggen voor het tekort schieten van de kwaliteit van de geleverde zorg. Uit het onderzoek komt naar voren dat off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door Nederlandse huisartsen veelvuldig voorkomt. Bij twee nieuwe geneesmiddelen die in dit onderzoek betrokken waren, was een meerderheid off-label. Wel waren de off-label recepten voor aandoeningen die verwant waren aan de geregistreerde indicaties. De onderzoeksresultaten geven aan dat er potentiële risico's zijn wat betreft off-label

---

<sup>2</sup> Het totaal aantal recepten dat een huisarts uitschrijft per patiënt per jaar is hoger naarmate er in de praktijk meer ouderen zijn, meer ziekenfondsverzekerden, de praktijk apotheekhoudend is en de werkdruk lager is.

voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Over daadwerkelijke risico's kunnen op basis van dit onderzoek geen uitspraken gedaan worden.

Wat minder duidelijk uit het onderzoek naar voren komt is, welke factoren het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen beïnvloeden. Uit het onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat gebruik van informatie van de farmaceutische industrie leidt tot vaker voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen, maar dat er geen effect is van het gebruik van deze informatie op het off-label voorschrijven. Een ander resultaat is dat “veelvoorschrijvers” niet vaker off-label voorschrijven dan artsen die minder vaak nieuwe geneesmiddelen voorschrijven. Ook blijkt dat er geen samenhang is in het off-label voorschrijven van verschillende geneesmiddelen. Huisartsen die middel A veel off-label voorschrijven doen dat niet automatisch ook bij middel B. Dit betekent – in termen van het risicomodel – dat niet steeds dezelfde huisartsen tot de “risicogroep” behoren, maar dat deze groep per geneesmiddel verschillend zal zijn.

### **Kanttekeningen bij het onderzoek**

#### **“Diagnose op recept”**

LINH heeft als één van de weinige grootschalige registratiesystemen in Nederland gegevens over de “diagnose op recept”. Om off-label voorschrijven te kunnen bestuderen is een diagnose onmisbaar. Dit onderzoek is het eerste onderzoek naar off-label voorschrijven in de huisartspraktijk dat op deze schaal gegevens levert. Een aantal kanttekeningen kan gemaakt worden bij het gebruik van LINH in onderhavig onderzoek. In de eerste plaats registreren niet alle huisartsen de diagnoses even goed. In dit rapport is ervoor gekozen alleen praktijken en huisartsen te selecteren die 70% of meer van hun recepten van een diagnose hadden voorzien. Dit betekende een aanzienlijke reductie van het aantal te includeren praktijken. Een andere beperking is dat de recepten in LINH altijd maar één diagnose hebben. Echter, de relatie diagnose - voorgeschreven middel is niet altijd zo eenduidig. Dit wordt bijvoorbeeld duidelijk wanneer gekeken wordt naar patiënten met comorbiditeit. Het kan zijn dat de huisarts dan de ICPC-code van een chronische aandoening op het recept zet (bijvoorbeeld diabetes mellitus bij losartan). Dit betekent dat het percentage off-label recepten in het onderzoek waarschijnlijk is overschat. Er is nog een reden om dit te veronderstellen. NS-2 huisartsen (en dus ook de meeste LINH-artsen) registreren veel klachtcodes.<sup>3</sup> In de training van de huisartsen is hen gevraagd de klachtcode te gebruiken in geval zij onvoldoende zeker waren van de diagnose. In dit onderzoek zijn klachtcodes veelal als off-label beschouwd. Een deel van de klachtcodes kan later omgezet zijn in een diagnosecode. Het is dan de voorzichtige codering van de huisarts die leidt tot een hoog percentage off-label voorschriften. In dit onderzoek is niet nagegaan of en in welke mate deze omzetting van klacht naar diagnoses heeft plaatsgevonden bij de onderzochte geneesmiddelen.

#### **Wat beïnvloedt het off-label voorschrijven van geneesmiddelen?**

De meting van de onafhankelijke variabelen was grotendeels gebaseerd op huisarts-enquête van de NS-2. Dit is een vragenlijst met vragen over veel onderwerpen. Echter, de

---

<sup>3</sup> De ICPC-codering maakt onderscheid naar klachtcodes en diagnoses.

vragen over het onderwerp van dit onderzoek waren vrij algemeen. We noemen hier een aantal voorbeelden. Het ontvangen van artsenbezoekers is gemeten als het aantal artsenbezoekers dat de huisarts de afgelopen vier weken ontving. Dit zegt weliswaar iets over de mate waarin de huisarts open staat voor informatie van de farmaceutische industrie, maar niet over de vraag welke artsenbezoekers de huisarts nu precies ontvangt. Wat betreft het FTO is alleen gekeken naar de frequentie van bezoek daarvan. De invloed van de farmaceutische industrie reikt bovendien verder dan het plaatsen van advertenties, het inzetten van artsenbezoekers en het geven van cadeaus. Via nascholing probeert de industrie invloed uit te oefenen door het selecteren van onderwerpen en het mede bepalen van de inhoud. Ook bestaat het idee dat de farmaceutische industrie via het FTO invloed probeert uit te oefenen op het voorschrijven (en afleveren) van geneesmiddelen. Dit is in onderhavig onderzoek niet in kaart gebracht. Wat ook niet uit het onderzoek naar voren komt zijn redenen van huisartsen om off-label voor te schrijven. Een eerste voor de hand liggende verklaring is dat huisartsen niet weten voor welke indicaties de verschillende middelen geregistreerd zijn. Huisartsen kunnen echter ook duidelijke redenen hebben om een middel off-label voor te schrijven. Rofecoxib kan bijvoorbeeld een NSAID vervangen omdat een patiënt als bijwerking van de NSAID maagklachten ondervindt. Dit hoeft dan niet noodzakelijkerwijze voor een indicatie te zijn waarvoor rofecoxib geregistreerd is. In het onderzoek is geen aandacht besteed aan de invloed die specialisten en apothekers hebben op het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Tot slot is geen aandacht besteed aan de invloed van patiëntkenmerken op off-label voorschrijven.

## **Aanbevelingen**

### **Meer geneesmiddelen onderzoeken**

Onderhavig onderzoek bestudeerde slechts een beperkt aantal geneesmiddelen. Duidelijk werd dat er grote verschillen zijn in de mate van off-label voorschrijven van verschillende geneesmiddelen. Derhalve kunnen geen uitspraken gedaan worden over het off-label voorschrijven van geneesmiddelen in het algemeen. Voor iedere geneesmiddelengroep zal dit anders liggen. Bovendien lag de nadruk in dit onderzoek op nieuwe geneesmiddelen en geneesmiddelen waarvan de registratie uitgebreid gaat worden; bij andere geneesmiddelen kan echter ook sprake zijn van off-label voorschrijven. LINH biedt goede mogelijkheden om onderzoek te doen naar de omvang van off-label voorschrijven, zeker wanneer het gaat om geneesmiddelen die met name in de huisartspraktijk worden voorgeschreven.

### **Off-label voorschrijven: meer dan de diagnose op recept**

In onderhavig onderzoek is alleen gekeken naar de één-op-één relatie tussen recept en diagnose. In vervolgonderzoek zou verder gekeken moeten worden. De medicatiehistorie van mensen zou in kaart gebracht kunnen worden, alsmede de consulten die de patiënt met de huisarts heeft gehad. Een voorbeeld is de diabetespatiënt die bij een voorgeschreven AII-antagonist de diagnose diabetes mellitus heeft gekregen. In de medicatiehistorie kan gekeken worden of bij de betreffende patiënt niet eerder (of later) een AII-antagonist is voorgeschreven voor de indicatie “hypertensie”. Als dat zo is, dan kan ervan uitgegaan worden dat alle voorschriften bedoeld zijn voor de diagnose hypertensie. Sinds

het begin van de NS-2 registreren de huisartsen ook bij elk consult dat zij met de patiënt hebben (ongeacht of zij voorschrijven of niet) een ICPC-code. Daarom kan ook bij de consulten van de patiënt gekeken worden of de patiënt ooit met hypertensie is gediagnosticeerd. Op deze manier kan het off-label voorschrijven nauwkeuriger in kaart gebracht worden.

### **Onderscheid naar huisartsen- en specialistenreceptuur**

Wanneer geneesmiddelen ook veel door specialisten worden voorgeschreven, is off-label onderzoek met LINH-gegevens in beginsel lastiger: specialistenreceptuur zit in beginsel niet in de database. Bovendien is niet duidelijk welke recepten van de specialist door de huisarts herhaald worden. In een onderzoek dat de vakgroep Farmaco-epidemiologie en farmacotherapie van de Universiteit Utrecht uitvoert met behulp van gegevens uit de NS-2 (een deelverzameling van de LINH-artsen) wordt de invloed van de specialist in kaart gebracht. Dit gebeurt met behulp van aflevergegevens van apothekers van de NS-2 huisartsen. In deze gegevens zit ook de specialistenreceptuur. Hierdoor kan de invloed van de specialist op het voorschrijfgedrag van huisartsen beter in kaart gebracht worden. Het verdient derhalve aanbeveling een dergelijke koppeling tussen huisarts- en apotheekgegevens voor langere termijn (en niet alleen voor de NS-2 periode) te continueren.

### **Bekendheid met registraties in kaart brengen**

De vraag is in hoeverre voorschrijvers en afleveraars op de hoogte zijn van de diagnoses waarvoor geneesmiddelen zijn geregistreerd. Rofecoxib is bijvoorbeeld in de markt gezet als pijnstiller, waarbij de nadruk niet uitsluitend lag op de diagnose waarvoor het middel aanvankelijk geregistreerd was. Derhalve verdient het aanbeveling te onderzoeken in hoeverre voorschrijvers en afleveraars op de hoogte zijn van de indicaties waarvoor geneesmiddelen geregistreerd zijn.

### **Effecten van off-label voorschrijven**

Effecten van off-label zijn nog nauwelijks onderzocht en als er onderzoek gedaan is, dan is dit meestal bij kinderen. Effecten van off-label voorschrijven kunnen via monitoring in kaart gebracht worden. Hiervoor zouden registratiesystemen zoals LINH nuttig kunnen zijn. Patiënten die een off-label voorschrift van een bepaald middel hebben gekregen, kunnen vergeleken worden met patiënten die hetzelfde middel on-label hebben gekregen. Door patiënten door de tijd te volgen, kan bekeken worden of er verschillen zijn in de klachten waarmee mensen later bij de huisarts komen. De aantallen patiënten in LINH voor dergelijk onderzoek zijn echter klein en het is de vraag of alle mogelijke bijwerkingen getraceerd kunnen worden.

### **Determinantenonderzoek: specifiekere metingen**

Om beter zicht te krijgen op factoren die off-label voorschrijven van (nieuwe) geneesmiddelen beïnvloeden, zouden in vervolgonderzoek specifiekere metingen gebruikt kunnen worden. Wanneer bijvoorbeeld het off-label voorschrijven van middel A door huisartsen bestudeerd wordt, zou gevraagd kunnen worden of dit middel in het FTO besproken is, of er afspraken zijn gemaakt over het voorschrijven van dit middel en zo ja, welke afspraken etc. Ook zou gevraagd kunnen worden of de huisarts artsbezoekers heeft ontvangen van de fabrikant van het middel, en zo niet of een collega of apotheker

dat heeft gedaan. Ook zou gevraagd kunnen worden naar de inhoud van de informatie over het middel die de huisarts heeft gekregen van artsenbezoekers, maar ook van collega's. Bij het bestuderen van het effect van de farmaceutische industrie op het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen verdient het bovendien aanbeveling inzicht te krijgen in indirecte vormen van beïnvloeding.

#### **“Teruggetrokken” en geweigerde indicaties bekend maken**

Het verdient aanbeveling dat bekend gemaakt wordt of bij een bepaald middel indicaties zijn teruggetrokken of afgewezen voor registratie. Er zijn waarschijnlijk (wetenschappelijke) gronden waarop besloten is het middel terug te trekken of er geen registratie aan te verlenen. Dit betekent dat bekend is dat het voorschrijven van het middel voor deze indicatie(s) wellicht risico's met zich meebrengt en dat voorschrijven voor de betreffende indicatie(s) ongewenst is. Ongewenste bijwerkingen worden als grootste mogelijk probleem gezien bij off-label voorschrijven. Om hier meer zicht op te krijgen zou bij gemelde bijwerkingen aan LAREB nagegaan kunnen worden in hoeverre deze samenhangen met off-label voorschrijven.

#### **Actieve rol van beroepsverenigingen**

Bij nieuwe geneesmiddelen zou het goed zijn in post-marketing research aandacht te besteden aan (de effecten van) off-label voorschrijven, zeker wanneer deze zijn geregistreerd voor een nauw indicatiegebied maar een groot omzetspotentieel hebben. Ook zouden beroepsverenigingen zich bij nieuwe geneesmiddelen actief kunnen opstellen door onderzoek naar die middelen in de gaten te houden en richtlijnen voor voorschrijvers of afleveraars op te stellen. Een goed voorbeeld is het NHG-standpunt over de preventie van NSAID-geïnduceerde maagproblemen en de plaats van de coxibs in de huisartspraktijk (<http://nhg.artsennet.nl>). De NHG noemt het standpunt een “levende richtlijn” waarmee relevante nieuwe wetenschappelijke inzichten snel vertaald kunnen worden in (gewijzigde) aanbevelingen. Dit initiatief verdient navolging.

# 1 Inleiding

## 1.1 Kader en doel van het onderzoek

Doel van het onderzoek in dit rapport is het bijdragen aan inzicht in potentieel risico op gezondheidsschade door het voorschrijven van geneesmiddelen. Het onderzoek beperkt zich daarbij tot het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen en dan met name op het voorschrijfvolume en het off-label voorschrijven van deze geneesmiddelen. Off-label voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel voor andere indicaties dan waarvoor het middel is geregistreerd (Hekster e.a., 2000). Het onderzoek richt zich alleen op huisartsen. De opdrachtgever voor het onderzoek was de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Onderstaande gaat in op de achtergronden van dit onderzoek.

### 1.1.1 *De Inspectie voor de Gezondheidszorg en het risicomodel van het RIVM*

De IGZ formuleert de volgende kernaspecten van de gezondheid en gezondheidszorg die zij moet beschermen: kwaliteit, veiligheid, toegankelijkheid, doeltreffendheid, keten-kwaliteit, afstemming vraag en aanbod en cliëntenrechten. In de afgelopen jaren is er van verschillende kanten kritiek geleverd op de IGZ (Baan e.a., 2001). Deze kritiek richtte zich op het ontbreken van een duidelijk herkenbare strategie in het toezicht dat de IGZ houdt op de gezondheidszorg. De commissie Abeln werd ingesteld om de IGZ te adviseren over hun strategie voor de toekomst. In mei 2001 heeft deze commissie haar advies aangeboden aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) (Adviescommissie IGZ, 2001). Volgens deze commissie moet de IGZ in eerste instantie de ruimte nemen om structurele zaken met een hoge prioriteit aan te pakken en af te ronden. Dit houdt in dat de IGZ zich in de eerste plaats moet richten op het houden van toezicht op de kwaliteit van de gezondheidszorg en de effecten daarvan op de (volks)gezondheid. Het gaat er dan om dat de IGZ op basis van een toezichtsplan met een gesystematiseerde risico-analyse vooral die instellingen en zorgbeoefenaren inspecteert waar de grootste risico's liggen voor het tekort schieten van de kwaliteit. Het IGZ-beleidsplan 2002-2003 definieert risico als volgt: "de kans dat zich een onbedoelde of onverwachte verslechtering van de gezondheid voordoet, op individueel of populatie-niveau". Om dit inzicht te krijgen verricht het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM) in samenwerking met de IGZ onderzoek naar het vóórkomen van risico's in de gezondheidszorg en determinanten daarvan. Het doel is om uiteindelijk te komen tot een risicomodel op basis waarvan de IGZ haar inzet kan gaan prioriteren. Het model zou daarnaast het veld de mogelijkheid kunnen bieden om aan kwaliteitsverbetering te werken.

In 2001 is de eerste fase van het onderzoek afgesloten met het rapport "Risico's verkend" (Baan e.a., 2001). Hierin staat een conceptueel risicomodel beschreven. Uitgangspunt voor het conceptuele risicomodel vormt Donabedians beschrijving van de gezondheidszorg in termen van structuur (materiële, organisatorische en andere kenmerken van het

zorgstelsel), proces (de geneeskunde en zorgverlening alsmede ondersteunende diensten) en uitkomsten van zorg. Naast de ingangstoestand van de patiënt bepalen zogenaamde structuur- en proceskenmerken de uitkomsten in de zorg. Kennis over de relatie tussen proces- en structuurkenmerken enerzijds en uitkomsten anderzijds biedt mogelijkheden voor kwaliteitsbewaking, -borging en verbetering. Het conceptuele risico-model is een schematische weergave van een complexe realiteit, waarin de gezondheidsrisico's in kaart worden gebracht voor de gehele zorgsector met aangrijpingspunten voor de inspectie om haar inzet van inspectiecapaciteit te kunnen bepalen. De gezondheidsrisico's zijn de risico's die een ongewenste invloed hebben (tijdelijk of blijvend) op de gezondheid of kwaliteit van leven op de patiënten/consumenten. Deze risico's ontstaan niet ten gevolge van een onderliggende ziekte maar ten gevolge van het handelen van een zorgverlener of van andere problemen in de structuur of het proces van de zorgverlening bij procedures van preventie, diagnostiek, behandeling of verzorging. In het door het RIVM beschreven risicomodel betreft het risico's op sterfte (death), ziekte (disease), handicap (disability), ongemak (discomfort) en ontevredenheid (dissatisfaction).

Het risicomodel is 'data driven'. Dit houdt in dat daar waar wetenschappelijk gevalideerde gegevens beschikbaar komen, deze ingevoerd zullen worden in het risicomodel. In de tweede fase van de ontwikkeling van het risicomodel is derhalve aandacht voor studies waarbinnen de relaties tussen uitkomsten enerzijds en proces- en structuurkenmerken anderzijds daadwerkelijk wordt bestudeerd. Onderhavig onderzoek is één van de studies die een bijdrage kan leveren aan de verdere ontwikkeling van het risicomodel.

### **1.1.2 Mogelijke risico's van het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

Risico's kunnen zich op alle terreinen van de gezondheidszorg voordoen. Het voorschrijven van geneesmiddelen is er één van. Verkeerd voorgeschreven geneesmiddelen kunnen namelijk leiden tot onbedoelde verslechtering van de gezondheid (bijvoorbeeld Egberts & Leufkens, 2001). In een Amerikaans onderzoek waren geneesmiddelgerelateerde problemen verantwoordelijk voor ongeveer één op de zes ziekenhuisopnames op de intensive care en bij interne geneeskunde (Nelson & Talbert, 1996). Ongeveer de helft hiervan was te vermijden geweest. Vanwege dergelijke risico's is de veiligheid van voorschrijven één van de aspecten waarop de IGZ zich op wil richten. Dit rapport richt zich op één aspect van het voorschrijven: het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen.

Jaarlijks komen er nieuwe geneesmiddelen op de markt. Hieraan voorafgaande heeft een lang proces van productontwikkeling plaatsgevonden. Om op de Nederlandse markt toegelaten te worden, moet een geneesmiddel voldoen aan eisen voor registratie. Dit betekent bijvoorbeeld dat duidelijk moet zijn dat het geneesmiddel niet gevaarlijk is voor mensen, dat duidelijk is welke bijwerkingen op kunnen treden, bij welke patiënten het middel zeker niet voorgeschreven mag worden of voor welke patiënten een verhoogd risico bestaat op het optreden van bepaalde bijwerkingen. Registratie van nieuwe geneesmiddelen gebeurt in Nederland bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het CBG beschrijft haar taak als volgt: "Het College ter Beoordeling van Genees-



middelen is een uitvoerend orgaan met een zelfstandige bevoegdheid om, op basis van de wettelijke criteria, geneesmiddelen in het register in te schrijven, te weigeren of door te halen” (www.cbg-meb.nl). Toelating van geneesmiddelen gebeurt alleen als het CBG van oordeel is dat voldaan is aan voorwaarden van veiligheid. Dit moet overtuigend uit wetenschappelijk onderzoek naar voren komen. Registratie van een geneesmiddel bij het CBG betekent derhalve dat het middel veilig en werkzaam bevonden is voor de daarbij behorende indicatie. Of een middel dezelfde werking heeft voor andere indicaties dan waarvoor het is geregistreerd (het zogenaamde off-label voorschrijven), is minder duidelijk. Geneesmiddelen zijn veelal geregistreerd voor een beperkt aantal indicaties. Het meest voorgeschreven geneesmiddel in Nederland, oxazepam, is bijvoorbeeld geregistreerd voor “symptomatische behandeling van angst en spanning” en “slaapstoornissen” (www.cbg-meb.nl).<sup>4</sup> Er zijn aanwijzingen dat het voorschrijven van middelen niet altijd beperkt blijft tot de indicatie waarvoor het is geregistreerd (o.a. Jabaaij e.a., 2001; 't Jong, 2002).

Het idee is dat er risico's op onbedoelde verslechtering van de gezondheid kunnen zijn bij het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Dit omdat er onvoldoende bewijslast is voor het feit dat het betreffende middel werkzaam en veilig is bij de betreffende indicatie. Er zijn voorbeelden bekend van off-label gebruik van geneesmiddelen wat risico's met zich meebrengt. Een dergelijk voorbeeld is het gebruiken van het maagmiddel misoprostol bij zwangeren waardoor een abortus opgewekt kan worden (Hekster e.a., 2000). Niet duidelijk is echter in welke mate off-label voorschrijven problemen veroorzaakt, of er voldoende rationele onderbouwing is bij off-label voorschrijven en bij welke aandoeningen het meer of minder voorkomt (De Metz & Stroo, 2002). DGV, het Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik heeft een onderzoek laten uitvoeren naar het off-label gebruik van geneesmiddelen in Nederland (De Metz & Stroo, 2002). Uit interviews met vertegenwoordigers van verschillende organisaties in de gezondheidszorg concludeerden de onderzoekers dat het op het ogenblik lastig is een beeld te krijgen van het off-label voorschrijven van geneesmiddelen in Nederland. Uit het onderzoek komt naar voren dat er onvoldoende bekend is over de omvang van off-label voorschrijven en de doelgroepen waaraan dat gebeurt. Bijwerkingen worden gezien als het grootste probleem dat mogelijk is, alsmede mogelijke interacties met andere geneesmiddelen. Uit onderzoek onder kinderen blijkt inderdaad dat bijwerkingen vaker voorkomen bij kinderen die het middel off-label voorgeschreven kregen dan bij kinderen die het middel on-label voorgeschreven kregen (Horen, e.a 2002). Alle door DGV geïnterviewde partijen zijn het erover eens dat het off-label voorschrijven van geneesmiddelen in sommige situaties noodzakelijk kan zijn. Te denken valt aan behandeling van bepaalde ziektes bij kinderen waarvoor geen geneesmiddelen beschikbaar zijn die voor kinderen geregistreerd zijn (Hekster e.a., 2000). Dan heeft de arts de keuze tussen niet behandelen of off-label voorschrijven. In dat geval kan de balans naar off-label voorschrijven uitslaan. Een andere voorbeeld is het off-label voorschrijven bij zeldzame aandoeningen. De reden dat bij deze aandoeningen off-label voorgeschreven wordt, is dat er voor deze aandoeningen vaak geen geregistreerde geneesmiddelen bestaan (Hekster e.a., 2000).

---

<sup>4</sup> Oxazepam staat op nummer 1 in de top 10 van geneesmiddelenvoorschriften 2001 zoals gepubliceerd door de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK, 2002a).

Er zijn vijf nadelen of problemen van off-label voorschrijven te noemen (overgenomen van De Metz & Stroo 2002, p3/4):

1. Voor een indicatie waarvoor een geneesmiddel niet geregistreerd is, heeft geen afweging plaatsgevonden tussen de werkzaamheid van het middel en de veiligheid. Het is zelfs mogelijk dat deze balans als negatief beoordeeld is;
2. Een off-label indicatie kan geweigerd zijn door de registratie-autoriteit. Deze maakt echter afgewezen indicaties niet bekend;
3. Uit de punten 1 en 2 blijkt dat de balans schadelijkheid/werkzaamheid niet of nog niet goed is onderzocht. Hierdoor kunnen onvoorziene bijwerkingen optreden (schadelijkheid). Bovendien is er te weinig bekend over de effectiviteit (werkzaamheid);
4. In principe geldt dat een middel niet off-label dient te worden voorgeschreven. Wanneer een arts dit toch besluit te doen, dan is hij of zij primair verantwoordelijk voor deze keuze en voor de eventuele bijwerkingen;
5. De bijsluiter bevat geen informatie over off-label voorschrijven en voldoet dus niet bij off-label voorschrijven. De patiënt moet daarom goed mondeling worden voorgelicht over off-label voorschrijven. Apothekers kunnen hun taak als medicatiebewaker minder goed uitvoeren omdat zij vaak niet weten of het om een off-label recept gaat.

DGV stelt dan ook het volgende: “DGV is van mening dat het off-label voorschrijven van geneesmiddelen gerichte aandacht verdient omdat, ..., verantwoord medicijngebruik niet kan worden gegarandeerd” (De Metz & Stroo 2002: 1).

Ook in de beleidssfeer heeft off-label voorschrijven aandacht gekregen. In reactie op Kamervragen van 3 april 1996 antwoordde de toenmalige minister van VWS dat zij het niet opportuun vond maatregelen te nemen tegen het off-label voorschrijven van geneesmiddelen. Zij nam dit standpunt in omdat oneigenlijk gebruik niet per definitie onverantwoord hoeft te zijn en omdat beroepsgroepen zelf richtlijnen en behandelingsprotocollen opstellen om de kwaliteit van het voorschrijven te verbeteren. Tevens wees zij op het medisch tuchtrecht waarop een beroep kan worden gedaan bij volstrekt onverantwoord voorschrijven. In datzelfde jaar antwoordde de minister op Kamervragen van 30 augustus dat er drie gevallen van off-label voorschrijven zijn te onderscheiden. Bij alledrie de vormen laat zij de verantwoording bij de beroepsgroepen.

1. Een arts past een geneesmiddel toe zonder dat de werkzaamheid of effectiviteit is onderzocht maar waarbij hij/zij een redelijk vermoeden heeft dat het middel bij een andere indicatie ook werkzaam is. Hier is, volgens de minister, sprake van een experimentele behandeling, welke moet passen binnen de standaarden die daarvoor in de geneeskunde worden gehanteerd.
2. Het betreft wetenschappelijk onderzoek naar de werking van een geneesmiddel bij een nieuwe indicatie; hiervoor moet toestemming verkregen worden van een ethische commissie.
3. Het betreft de toepassing van een geneesmiddel buiten de geregistreerde indicaties die is geaccepteerd door de beroepsgroep van artsen. Dan is er geen sprake van een experimentele behandeling.

### **Nieuwe geneesmiddelen**

De ontwikkelingen in de farmacotherapie gaan snel, zo snel dat registratiedossiers achterlopen bij de praktijk (Hekster e.a., 2000). Op het moment dat een geneesmiddel wordt geregistreerd, is het middel in clinical trials uitgetest. Minder bekend is hoe het geneesmiddel “zich gaat gedragen” als het voor grote groepen patiënten wordt voorgeschreven. Een voorbeeld van een onverwacht effect van voorschrijven is gevonden bij het middel rofecoxib. Rofecoxib is een pijnstillend middel en heeft als voordeel boven de traditionele pijnstillers dat minder vaak maagklachten optreden als bijwerking (o.a. Toenders e.a., 2001; Bombardier e.a., 2000). Onderzoek uit de Verenigde Staten, waar het middel al langer op de markt is en in ruime mate wordt voorgeschreven, rapporteert echter een toename in het aantal hartinfarcten bij mensen die rofecoxib gebruiken in vergelijking met mensen die naproxen, een traditionele pijnstillers, gebruiken (Bombardier e.a., 2000; Mukherjee e.a., 2001).

### **Off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

Off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen heeft twee aspecten in zich die mogelijke risico's met zich meebrengen. In de eerste plaats is dat het feit dat bij *off-label* voorschrijven wetenschappelijke bewijslast voor werking en veiligheid ontbreekt. In de tweede plaats is bij *nieuwe geneesmiddelen* niet geheel duidelijk hoe deze zich in de praktijk zullen gaan gedragen. Dit geldt voor voorschrijven bij indicaties waarvoor de geneesmiddelen wel zijn geregistreerd maar wellicht nog meer voor off-label voorschriften. Dit was de reden om in onderhavig onderzoek te kiezen voor dit aspect van voorschrijven.

## **1.2 Vraagstellingen van het onderzoek**

### **Onderzoeksvraag 1:**

#### **De mate van (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

Dit onderzoek wil inzicht geven in de potentiële risico's van het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door huisartsen. De eerste vraag die daartoe beantwoord moet worden, is de mate waarin nieuwe geneesmiddelen worden voorgeschreven en de mate waarin dit off-label gebeurt. In dit rapport onderscheiden we twee maten voor het voorschrijfvolume: het aantal voorschriften dat voorgeschreven wordt (per 1000 patiënten) en het relatieve voorschrijfvolume. Het relatieve voorschrijfvolume verwijst naar de verhouding in aantal voorschriften tussen het nieuwe middel en andere, veelal langer geregistreerde, middelen in dezelfde geneesmiddelengroep. De eerste onderzoeksvraag luidt:

- 1.a Hoe vaak worden nieuwe geneesmiddelen voorgeschreven (per 1000 patiënten) en wat is het relatieve voorschrijfvolume van deze geneesmiddelen?
- 1.b In hoeverre schrijven huisartsen nieuwe geneesmiddelen voor bij andere indicaties dan waarvoor de middelen geregistreerd zijn, het zogenaamde off-label voorschrijven?

### **Onderzoeksvraag 2:**

#### **Verschillen tussen huisartsen in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

Huisartsen verschillen als het gaat om het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen: de ene huisarts schrijft sneller een nieuw geneesmiddel voor dan de andere (Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999). Het valt te verwachten dat huisartsen ook zullen verschillen in de mate waarin zij nieuwe geneesmiddelen off-label voorschrijven. Hierover is echter nog niet veel bekend. Dit is wel belangrijk in termen van het risicomodel: wanneer bepaalde groepen huisartsen vaker off-label voorschrijven dan andere groepen dan kan dat gezien worden als een signaal om het inspectiebeleid te richten op bepaalde huisartsen. De volgende drie onderzoeksvragen richten zich daarom op variaties tussen huisartsen. Om de variaties tussen huisartsen in het voorschrijven van geneesmiddelen beter te kunnen interpreteren, zal eerst gekeken worden naar variaties in het voorschrijven in het algemeen. Vervolgens wordt gekeken naar variatie in voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen tussen huisartspraktijken. De tweede onderzoeksvraag luidt als volgt:

- 2.a In hoeverre is er variatie tussen huisartsen in het voorschrijven van geneesmiddelen in het algemeen (i.e. aantallen recepten per 1000 patiënten)?
- 2.b In hoeverre is er variatie tussen huisartsen in het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (in aantallen recepten per 1000 patiënten) en in het relatieve voorschrijfvolume van deze geneesmiddelen?
- 2.c In hoeverre is er variatie tussen huisartsen in het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen voor andere indicaties dan waarvoor deze geregistreerd zijn, het zogenaamde off-label voorschrijven?

### **Onderzoeksvraag 3:**

#### **Verschillen naar praktijkkenmerken in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

Zoals gezegd kan het feit dat bepaalde groepen huisartsen vaker off-label voorschrijven dan andere groepen gezien worden als een signaal om het inspectiebeleid te richten op bepaalde huisartsen. Slechts een deel van de kenmerken van huisartsen is duidelijk zichtbaar. Deze zichtbare kenmerken zijn met name praktijkkenmerken zoals de plaats van vestiging, de praktijkvorm en het apotheekhoudend zijn. De derde onderzoeksvraag is gericht op deze praktijkkenmerken:

- 3.a Welke praktijkkenmerken kunnen verschillen tussen huisartsen in het voorschrijfgedrag in het algemeen verklaren?
- 3.b Welke praktijkkenmerken kunnen de variatie tussen huisartsen in het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (in aantallen recepten per 1000 patiënten) en in het relatieve voorschrijfvolume van deze geneesmiddelen verklaren?
- 3.c Welke praktijkkenmerken kunnen de variatie tussen huisartsen in het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen verklaren?

### **Onderzoeksvraag 4:**

#### **Verschillen naar huisartskenmerken in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

Wat betreft de huisartskenmerken richten we ons met name op de manier waarop huisartsen informatie verwerven over (nieuwe) geneesmiddelen en het effect dat dit kan

hebben op het voorschrijven. Informatieverwerving is bij nieuwe geneesmiddelen van belang omdat het voor de huisarts belangrijk is inzicht te hebben in de werking van het middel. Huisartsen kunnen zich op verschillende manieren op de hoogte stellen over nieuwe geneesmiddelen: via vakbladen en wetenschappelijke tijdschriften, via collega-artsen, apothekers en het Farmaco Therapie Overleg of via informatie van de farmaceutische industrie.

Hoe past de manier van informatieverwerving in het risicomodel? Het idee is dat bronnen als NHG-standaarden, wetenschappelijke tijdschriften en gestructureerd FTO-overleg objectievere informatie opleveren dan informatie van de farmaceutische industrie (Caamano e.a., 2002). Immers, de industrie heeft er belang bij haar eigen producten te verkopen (Wazana, 2000). Stel dat blijkt dat huisartsen die veel informatie van de farmaceutische industrie gebruiken vaker off-label voorschrijven dan andere huisartsen. Dan zou dit - uitgaande van de assumptie dat het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen risico's met zich meebrengt - in termen van het risicomodel betekenen dat het verwerven van informatie van de farmaceutische industrie gezien kan worden als een risicofactor. Dit inzicht kan de IGZ dan handvatten bieden een inspectiebeleid op te stellen. Eventueel kan de IGZ ook de overheid adviseren via regelgeving het stimuleren van off-label voorschrijven door de farmaceutische industrie te reguleren. Dit richt zich dan niet direct op de zorgverleners (in dit geval de huisartsen) maar op de maatschappelijke omgeving waarbinnen de zorgverlener opereert.

Omdat niet duidelijk is hoe huisartsen informatie verwerven over nieuwe geneesmiddelen zal hieraan ook aandacht worden besteed. De vierde onderzoeksvraag is als volgt geformuleerd:

- 4.a In hoeverre verschillen huisartsen in de manier waarop zij informatie verwerven en in de mate waarin zij gebruik maken van informatie van de farmaceutische industrie?
- 4.b In hoeverre heeft de manier van informatieverwerving door huisartsen effect op het voorschrijfgedrag in het algemeen?
- 4.c In hoeverre heeft de manier van informatieverwerving door huisartsen effect op in het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (in aantallen recepten per 1000 patiënten) en in het relatieve voorschrijfvolume van deze geneesmiddelen?
- 4.d In hoeverre heeft de manier van informatieverwerving door huisartsen effect op het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen?

Uit onderzoek van Prosser e.a. (2003) in Groot-Brittannië blijkt dat informatie van de farmaceutische industrie een belangrijke rol speelt bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. In de eerste plaats is het voor producenten van belang het middel snel in de markt te zetten. Dit omdat de tijd die er is om de hoge kosten van de ontwikkeling terug te verdienen, beperkt is (De Laat e.a., 2002). In de tweede plaats is er in die eerste jaren ook meer ruimte voor beïnvloeding door de farmaceutische industrie. Er is juist dan sprake van informatie-asymmetrie tussen farmaceut en voorschrijvers. De huisarts kent het product nog niet terwijl de producent er al jaren onderzoek naar heeft gedaan. Er zijn bovendien nog weinig collega's die het product al voorschrijven, waardoor het ook lastiger is via hen informatie te verwerven. Vanwege het belang dat aan de farmaceutische

industrie wordt toegedicht bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen zal aan de rol van deze industrie extra aandacht worden besteed in de volgende paragraaf.

### **1.3 De invloed van de farmaceutische industrie bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen**

#### **Farmaceutische marketing**

Farmaceutische bedrijven hebben uitgebreide marketingcampagnes voor nieuwe geneesmiddelen waarin vele marketinginstrumenten naast elkaar gebruikt worden (De Laat e.a., 2001). Het doel van de marketing is artsen (en patiënten) bewust te maken van het feit dat een nieuw geneesmiddel beschikbaar is en hun te informeren over de wenselijke eigenschappen van het product, met als doel de verkoop van het geneesmiddel te vergroten (Smith, 2002). Jaarlijks geeft de farmaceutische industrie enorme bedragen uit aan marketing. Zo zijn de marketingbudgetten in de farmaceutische industrie groter dan de onderzoeks- en ontwikkelingskosten. De schattingen van de omvang lopen uiteen doordat enerzijds marketing- en administratie kosten vaak door elkaar lopen en anderzijds doordat de onderzoeks- en ontwikkelingsbudgetten deels aan marketingonderzoek worden besteed (IGZ, 2001; Angell, 2001).

Uit onderzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) bleek dat zowel de veertien geïnterviewde artsen (huisartsen en medisch specialisten) als vertegenwoordigers van de farmaceutische industrie een groot deel van hun onderlinge interacties waardevol en noodzakelijk vinden (VWS, 2001). Artsen gaven bijvoorbeeld aan zowel de faciliterende en ondersteunende rol als de financiële steun van de farmaceutische industrie te waarderen. Aan de andere kant komen er echter ook negatieve aspecten voort uit de interactie tussen de farmaceutische industrie en de medische beroepsgroep (Kant e.a., 2001). Te denken valt hierbij aan beïnvloeding van het voorschrijfgedrag.

#### **Waarom is er zoveel marketing van de farmaceutische industrie?**

De geneesmiddelenmarkt kent drie eigenschappen die de omvang van de enorme marketinginspanningen kunnen verklaren: a) innovatie en imitatie, b) asymmetrische informatie en c) de prijselasticiteit.

##### *Innovatie en imitatie*

Jaarlijks komen er enkele tientallen nieuwe geneesmiddelen op de markt. Deze nieuwe middelen worden beschermd door patenten. Een patent beschermt het merkgeneesmiddel tegen generieke varianten en maakt het mogelijk voor fabrikanten om de hoge onderzoeks- en ontwikkelingskosten terug te verdienen. Na het aflopen van het patent is het voor elke fabrikant mogelijk om een generieke versie te produceren. Het gevolg is vaak dat de merkgeneesmiddelen marktaandeel verliezen aan de merkloze imitaties. Voor de fabrikanten van merkgeneesmiddelen is het dan ook van vitaal belang om door marketing een zo groot mogelijk marktaandeel te verwerven in een zo kort mogelijk tijdsbestek na introductie van het geneesmiddel.

### *Informatie-asymmetrie*

Op het moment dat een nieuw geneesmiddel op de markt komt, bestaat er een grote discrepantie tussen de kennis van de fabrikant en de kennis van de voorschrijver. De fabrikant heeft kennis opgedaan door jaren onderzoek, terwijl het middel voor de voorschrijver nieuw is. Het voorschrijven van een nieuw geneesmiddel zal bij de arts altijd een bepaalde mate van onzekerheid met zich meebrengen. Coleman e.a (1966, p11) formuleren het als volgt: “A new mode of therapy, or a new drug, thus represents the doctor with a new set of uncertainties. Not only must he satisfy himself that the innovation constitutes the improvement that is claimed; he must also learn the new (...) properties of the innovation; he must guard for unanticipated side effects and decide how to deal with them.... . In other words, the doctor must decide whether to increase uncertainty in the short run on the chance that it will decrease in the long run.” De huisarts kan deze onzekerheid reduceren door het inwinnen van informatie (Coleman e.a., 1966). Informatie van de farmaceutische industrie kan de onzekerheid bij artsen wegnemen. Fabrikanten kunnen in deze behoefte voorzien, maar kunnen de asymmetrie ook gebruiken als marketinginstrument bij het beïnvloeden van het voorschrijfgedrag.

### *Prijselasticiteit*

De prijselasticiteit geeft aan hoe gevoelig een voorschrijver (en patiënt) is voor veranderingen in de prijs van het geneesmiddel. Bij een hoge prijselasticiteit is de voorschrijver zich bewust van de prijs. Bij een lage prijselasticiteit speelt de prijs van het geneesmiddel nauwelijks een rol bij de afweging om het middel wel of niet voor te schrijven. In Nederland is de prijselasticiteit van het voorschrijven laag (De Laat e.a., 2002). Er zijn verschillende factoren die hiervoor zorgen. Ten eerste is de verzekeringsgraad in Nederland hoog. Dit zorgt ervoor dat de prijs van het geneesmiddel minder zwaar meetelt bij het voorschrijven van een geneesmiddel. Immers, het geneesmiddel wordt toch wel vergoed. Ten tweede hecht men grote waarde aan gezondheid en is men bereid om relatief veel te betalen. Ten derde is het de arts die de beslissing neemt welk geneesmiddel voor te schrijven; deze is echter niet degene die het geneesmiddel uiteindelijk betaalt. Ten vierde zorgen overheidsmaatregelen zoals prijsregulatie voor een lage prijselasticiteit. Prijsregulatie zorgt voor kleinere verschillen in prijzen tussen geneesmiddelen, waardoor de prijs een minder belangrijke factor wordt bij het voorschrijven. Hierdoor daalt de prijselasticiteit. Tenslotte heeft ook marketing een invloed op de prijselasticiteit. Een gevolg van marketing kan zijn dat het de prijselasticiteit verhoogt door het geven van informatie. Marketing kan door ‘brand loyalty’ ook een lage prijselasticiteit veroorzaken. Als bijvoorbeeld een geneesmiddel of fabrikant een goede reputatie heeft opgebouwd dan zal een arts niet zo snel een ander middel voorschrijven.

### **Marketinginstrumenten en activiteiten**

De farmaceutische industrie heeft een uitgebreid arsenaal aan marketinginstrumenten om het voorschrijfgedrag te beïnvloeden. Naast de gangbare instrumenten, zoals artsenbezoekers, direct mail en advertenties, worden ook branche-specifieke instrumenten ingezet. De voor de farmaceutische industrie unieke marketinginstrumenten zijn post-marketing onderzoek (ook wel fase IV onderzoek genoemd), organiseren van bij- en nascholing en het sponsoren van onderzoek. In 2001 en 2002 zijn drie rapporten verschenen waarin de farmaceutische marketing in Nederland wordt belicht (VWS, 2001;

IGZ, 2001; De Laat e.a., 2002). De hieronder vermelde tekst is een samenvatting van deze rapporten.

Figuur 1.1 geeft weer langs welke wegen de farmaceutische industrie de voorschrijvers kunnen beïnvloeden. De figuur is ontleend aan rapport ‘Marketingplannen voor U.R.-geneesmiddelen: de feitelijke stand van zaken’ (IGZ, 2001). Wat opvalt is de grote verscheidenheid aan marketinginstrumenten. Het inzetten van meerdere marketinginstrumenten tegelijkertijd kan verklaard worden door het synergistisch effect van de activiteiten. Hieronder zullen de belangrijkste marketinginstrumenten kort worden toegelicht.

#### *Artsenbezoekers*

Van alle marketinginstrumenten in de farmaceutische industrie is de artsbezoeker het bekendst. De artsbezoeker bezoekt artsen om hen te informeren over nieuwe geneesmiddelen van de desbetreffende fabrikant en hen te overtuigen dat het nieuwe product hun recept waard is. De bereidheid van artsen om vertegenwoordigers te ontvangen varieert per arts. Sommige artsen kiezen ervoor om helemaal geen artsbezoekers te ontvangen. Van de artsen die wel artsbezoekers ontvangen, vindt een grote meerderheid het gesprek met de artsbezoeker erg bruikbaar, terwijl meer dan de helft van de artsen zegt dat het geen aanleiding is om het nieuwe middel voor te schrijven (De Laat e.a., 2002).

#### *Advertenties*

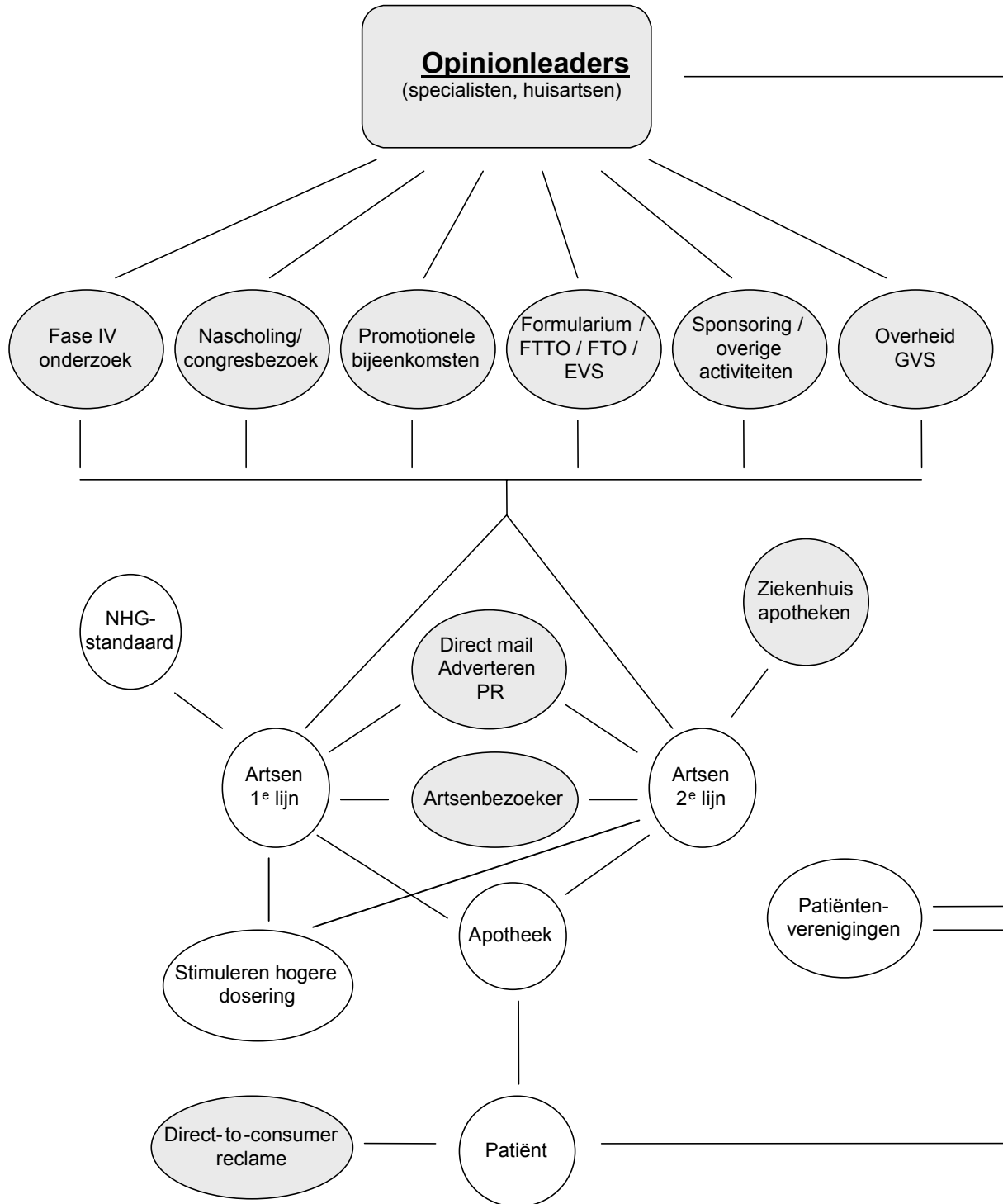
In medische tijdschriften wordt veel reclame gemaakt voor geneesmiddelen. Het doel van de advertenties is om naamsbekendheid te verwerven onder artsen. Naast het noemen van de productnaam worden meestal een à twee productkenmerken genoemd, waarmee het product zich onderscheidt van concurrenten.

#### *Fase IV onderzoek*

Na het afronden van het klinisch onderzoek en verkrijgen van een handelsregistratie komt het geneesmiddel op de markt. Het onderzoek naar de effectiviteit en bijwerkingen van het geneesmiddel is daarmee niet tot een einde gekomen. Het zogenaamde fase IV onderzoek, ook wel postmarketing surveillance genoemd, wordt uitgevoerd om de effectiviteit en de bijwerkingen van het geneesmiddel in de praktijk van alledag te vast te stellen. Het fase IV onderzoek kan een puur wetenschappelijk karakter hebben, maar kan ook als marketinginstrument gebruik worden om het geneesmiddel in de pen van de arts te krijgen. Dit soort fase IV onderzoek worden ‘seeding trials’ genoemd. Het doel van seeding trials is artsen ervaring op te laten doen met het geneesmiddel en hen te overtuigen om het geneesmiddel op te nemen in hun persoonlijke keuzeset (“evoked set”)



Figuur 1.1 Samenhang tussen verschillende marketinginstrumenten van de farmaceutische industrie



Bron: IGZ, 2001.

### *Nascholing, congressen en symposia*

Artsen zijn verplicht enkele tientallen uren per jaar aan nascholing te besteden. Uit een onderzoek naar het gebruik van nascholing als marketinginstrument blijkt dat ongeveer de helft van de nascholingscursussen voor huisartsen worden georganiseerd door de industrie. Uit de analyse van het nascholingsaanbod blijkt dat de industrie op twee manieren invloed probeert uit te oefenen: door het selecteren van de onderwerpen en de inhoud van de cursussen. Nascholingscursussen gaan onevenredig vaak over ziekten die commercieel interessant zijn, zoals botontkalking, hypercholesterolemie en hypertensie. Door het kiezen van de sprekers en het aanbieden van cursusmateriaal kan de fabrikant invloed uitoefenen op de inhoud.

### **Verschillende strategieën voor verschillende geneesmiddelen**

Niet voor alle geneesmiddelen wordt eenzelfde marketingstrategie gevoerd (Jones e.a., 1999). Soms wordt een geneesmiddel voor een beperkte indicatie geregistreerd door de farmaceutische industrie, maar wordt het voor een veel ruimer indicatiegebied gepromoot onder voorschrijvers. Een voorbeeld hiervan is het al eerder genoemde rofecoxib. Het middel was in beginsel alleen geregistreerd voor symptomatische behandeling van artrose. Echter, in advertenties in de medische literatuur staat de term 'pijnverlichting' centraal. Bij andere producten wordt de nadruk meer gelegd op de voordelen die het nieuwe middel heeft ten opzichte van al bestaande, vergelijkbare middelen. Dit is bijvoorbeeld het geval bij het middel esomeprazol, een protonpompremmer. Dit middel wordt door de fabrikant geafficheerd als effectiever in een lagere dosis en goedkoper dan andere protonpompremmers (Tulp & Brouwers, 2001). Fabrikanten steken ook geld in het promoten voor een nieuwe indicatie bij geneesmiddelen die al langer op de markt zijn. Dit gebeurt bijvoorbeeld op de markt voor bloeddrukverlagende middelen. Doordat binnenkort de patenten van veel oudere middelen (zoals de ACE-remmers) aflopen wordt voor de nieuwere middelen, de AII-antagonisten, veel reclame gemaakt. De fabrikanten zullen namelijk vrezen door het innovatie-imitatie principe marktaandeel te verliezen aan de generieke ACE-remmers. Door de AII-antagonisten te positioneren als opvolgers van de ACE-remmers wordt getracht het marktaandeel te behouden. Op het ogenblik wordt daarom onderzoek gedaan naar de effectiviteit van AII-antagonisten bij de behandeling van hartfalen, een indicatie waarvoor ACE-remmers al geregistreerd zijn maar AII-antagonisten nog niet.

In dit onderzoek zal aan de rol van de farmaceutische industrie aandacht worden besteed. Daarnaast wordt gekeken naar andere factoren die mogelijk samenhangen met het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen.

## **1.4 Factoren die samen kunnen hangen met het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door huisartsen**

Haaijer-Ruskamp en Denig (1999) geven aan dat het voorschrijven van huisartsen verklaard kan worden door macro-factoren zoals cultureel bepaalde opvattingen, regelgeving en de rol van verzekeraars, patiëntgroepen en beroepsgroepen. Op meso-niveau onderscheiden zij huisartspraktijken en op microniveau kenmerken van huisarts en

patiënt. Dit geldt ook voor het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (bijvoorbeeld Jones e.a., 2001). Bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen is echter nog een aantal andere factoren in het spel. Met het middel is nog geen ervaring in de praktijk opgedaan, niet door de huisarts zelf en ook niet door de meesten van zijn collega's. Het product moet zich immers nog in de markt verspreiden. Onder huisartsen bestaan er die relatief snel een nieuw geneesmiddel accepteren en artsen die relatief traag zijn met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999). Uit een onderzoek in Denemarken bleek dat huisartsen die relatief snel een nieuw geneesmiddel voorschrijven vaker naar medische congressen en bijeenkomsten gaan, grotere praktijken hebben, vaker in groepsverband werken en een uitgebreider netwerk van sociale contacten hebben (Steffenson e.a., 1999). Vrouwen schrijven minder snel dan mannen nieuwe geneesmiddelen voor.

In dit onderzoek richten we ons met name op het meso- en microniveau. We kijken naar de samenhang van praktijk- en huisartskenmerken met het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Praktijkenkenmerken zijn voor dit onderzoek relevant omdat dat vooral de kenmerken zijn waarop huisartsen zichtbaar te onderscheiden zijn (zie paragraaf 1.2). Bij huisartskenmerken kijken we vooral naar de informatie die de huisarts inwint. In onderstaande geven we aan welke samenhangen we verwachten.

## **Praktijkenkenmerken**

### *Praktijkvorm*

Uit onderzoek van Steffenson e.a. (1999) bleek dat huisartsen in groepspraktijken eerder nieuwe geneesmiddelen voorschrijven dan huisartsen die als solist werkzaam zijn. Een verklaring hiervoor kan zijn dat huisartsen die in groepsverband werken eerder ervaringen uitwisselen met elkaar. Als één van de huisartsen in de praktijk het nieuwe middel probeert, zal de ander het wellicht ook sneller voorschrijven. Solisten hebben minder direct contact met hun collega's. Daar tegenover staat echter dat huisartsen in solopraktijken juist door het ontbreken van collega's in de directe omgeving wellicht eerder informatie van de farmaceutische industrie zullen gebruiken om zich te informeren over nieuwe geneesmiddelen. Dit kan een stimulerend effect hebben op het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen.

### *Apotheekhoudend zijn*

Bij apothekhoudende huisartsen ligt de verantwoordelijkheid voor zowel het voorschrijven als het afleveren van het geneesmiddel, alsmede voor de bijbehorende controles daarop bij één en dezelfde persoon: de huisarts. Met het oog op het waarborgen van de kwaliteit (inclusief veiligheid) van de farmaceutische zorg is dit een kwetsbare situatie (IGZ, 1999). Daarbij komt dat apothekhoudende huisartsen inkomen genereren uit het voorschrijven van geneesmiddelen. Dit betekent dat deze praktijken wellicht gevoeliger zijn voor acties van de farmaceutische industrie in de vorm van bonussen dan andere huisartsen en eerder geneigd zullen zijn nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven.

### *Plaats waar de praktijk is gevestigd*

Bekend is dat zorgaanbod- en gebruik verschillen tussen stad en platteland (Verheij, 1999). Daarbij komt dat nieuwe geneesmiddelen beschouwd kunnen worden als een innovatie. Van innovaties is bekend dat deze over het algemeen eerder doordringen in verstedelijkte gebieden (zie bijvoorbeeld Van Dijk e.a., 2000).

### *Werkdruk*

De werkdruk is afhankelijk van het aantal patiënten per huisarts en de samenstelling van de patiëntenpopulatie. Ouderen, vrouwen en ziekenfondsverzekerden komen vaker bij de huisarts en krijgen vaker een geneesmiddelenvoorschrift (De Bakker e.a., 2001). Uit eerder onderzoek is gebleken dat naarmate de huisarts het drukker is, deze meer geneigd is een geneesmiddel uit te schrijven (Hutten, 1998). Wat betreft nieuwe geneesmiddelen is niet geheel duidelijk of deze vaker zullen worden voorgeschreven naarmate de werkdruk hoger is en naarmate hun patiëntenpopulatie uit meer “grootgebruikers” bestaat.

Samenvattend is de verwachting dat de volgende huisartsen sneller een nieuw geneesmiddel zullen voorschrijven en daarmee een hoger voorschrijfvolume zullen hebben:

- huisartsen in stedelijke gebieden;
- apotheekhoudende huisartsen.

Niet duidelijk is welk effect de praktijkvorm en de werkdruk zullen hebben. Ook niet duidelijk is welke effecten de praktijkkenmerken op het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen zullen hebben. Er is nog niet veel bekend over de relatie van deze kenmerken met off-label voorschrijven.

## **Huisartskenmerken**

### *Informatievergaring door de huisarts over (nieuwe) geneesmiddelen*

Zoals al eerder werd aangegeven zullen huisartsen informatie (moeten) verwerven over nieuwe geneesmiddelen. Dit kunnen zij op verschillende manieren doen:

- via collega-artsen, apothekers of het Farmaco Therapie Overleg;
- via schriftelijke informatiebronnen zoals wetenschappelijke bladen en vakbladen;
- via marketingactiviteiten van de farmaceutische industrie;
- via nascholing.

De hypothese is dat huisartsen die hun informatie verwerven via meer objectieve bronnen minder snel geneigd zullen zijn nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven terwijl huisartsen die informatie via de farmaceutische industrie verwerven eerder nieuwe geneesmiddelen zullen voorschrijven (Camaano e.a., 2002). Het is aannemelijk dat dit ook geldt voor het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. We gaan ervan uit dat de minst objectieve bron de farmaceutische industrie is. Wetenschappelijke bladen en vakbladen zijn waarschijnlijk de meest objectieve bronnen zijn, gevolgd door collega-artsen (inclusief FTO) en nascholing. Hierbij dient opgemerkt te worden dat de farmaceutische industrie ook probeert invloed uit te oefenen via de meer objectieve bronnen bijvoorbeeld via het FTO en via nascholing (zie ook paragraaf 1.3).

### *Raadplegen NHG-standaarden en Elektronisch Voorschrijfsysteem (EVS)*

De standaarden van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) lopen achter bij de ontwikkelingen op de geneesmiddelenmarkt. Derhalve kunnen deze geen informatie bieden over het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Wel kan, omdat de standaarden niets vermelden over de nieuwste geneesmiddelen, verondersteld worden dat huisartsen die zich conformeren aan de NHG-standaarden minder snel nieuwe geneesmiddelen zullen voorschrijven en dit ook minder snel off-label zullen doen.

### *Geslacht*

Uit het onderzoek van Stefansson e.a (1999) bleek dat vrouwen minder snel nieuwe geneesmiddelen voorschrijven dan mannen. Deze hypothese zullen we in onderhavig onderzoek eveneens testen.

## **1.5 Indeling van dit rapport**

Hoofdstuk 2 gaat in op de gegevens die in het onderzoek gebruikt zijn. De gegevens zijn afkomstig uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) en de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk (NS-2). Hoofdstuk 3 gaat in op de bronnen waarlangs huisartsen zich informeren (onderzoeksvraag 4a) en op het voorschrijfgedrag van huisartsen in het algemeen (onderzoeksvraag 2a, 3a). De hoofdstukken 4 tot en met 6 bespreken het voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven voor drie, voor dit onderzoek geselecteerde, geneesmiddelengroepen (onderzoeksvraag 1, 2b, 2c). Ook komen in deze hoofdstukken de invloed van praktijk- en huisartskenmerken op het voorschrijven aan de orde (onderzoeksvraag 3b, 3c, 4c, 4d). Hoofdstuk 4 behandelt het voorschrijven van rofecoxib, hoofdstuk 5 dat van esomeprazol en hoofdstuk 6 behandelt het voorschrijven van losartan en valsartan. In hoofdstuk 7 worden de onderlinge samenhangen tussen deze drie geneesmiddelengroepen bestudeerd en hoofdstuk 8 sluit het rapport af met een beschouwing.



## 2 Methoden

### 2.1 Data

LINH is een landelijk registratienetwerk van huisartspraktijken dat sinds 1996 operationeel is. Doel van LINH is om continu kwantitatieve en kwalitatieve informatie over zorg verleend door huisartsen te krijgen. In dit onderzoek zijn gegevens van 115 huisartspraktijken betrokken. Deze praktijken hebben samen ruim 400.000 patiënten. LINH is representatief voor Nederland als het gaat om arts- en praktijkkenmerken zoals leeftijd, geslacht, urbanisatiegraad, praktijkvorm en samenstelling van de patiëntenpopulatie. De patiëntenpopulatie is representatief voor Nederland wat betreft leeftijd, geslacht en verzekeringsvorm (Verheij e.a., 2002).

Er zijn, naast LINH, verschillende landelijke databronnen waaruit gegevens over het voorschrijven van geneesmiddelen kunnen worden onttrokken, zoals de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) en het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP).<sup>5</sup> De voordelen van LINH boven deze twee uitgebreide sets zijn als volgt samen te vatten. In de eerste plaats is LINH de enige van deze bronnen waarbij voor een aanzienlijk deel van de voorschriften diagnoses bekend zijn. Dit is voor het off-label voorschrijven uiteraard van belang. Zonder diagnose kan niet vastgesteld worden of een voorschrift al dan niet buiten het registratiegebied is voorgeschreven. In de tweede plaats gaat het in deze studie om het voorschrijven door huisartsen. LINH gaat, anders dan SFK en GIP, uit van het voorschrift van de huisarts.<sup>6</sup> Bovendien is het zo dat LINH, anders dan SFK, gegevens heeft van zowel apotheekhoudende als niet-apotheekhoudende huisartsen. En waar het GIP alleen informatie biedt over ziekenfondsverzekerden omvat LINH ook gegevens over particulier verzekerden. Dit maakt LINH als databron geschikt voor onderhavig onderzoek. De LINH-gegevens hebben overigens betrekking op een kleiner aantal patiënten dan de SFK- en GIP-gegevens.

Huisartsen in LINH-praktijken leggen geautomatiseerd gegevens vast over hun huisarts-geneeskundig handelen (De Bakker e.a., 2001). Dit doen zij in hun Huisarts Informatie Systeem (HIS). Een HIS is een speciaal voor de huisartspraktijk ontwikkeld computerprogramma. Het is een programma voor het onderhouden van praktijkgegevens, patiëntgegevens, medische gegevens etcetera. De gegevens worden met voor LINH ontwikkelde computerprogrammatuur eens per kwartaal uit het HIS geëxtraheerd. De gegevens die de huisartsen vastleggen, hebben betrekking op de contacten die zij hebben met hun patiënten. Geregistreerd wordt bijvoorbeeld wanneer een patiënt op het spreekuur komt, of de huisarts de patiënt verwijst en of de patiënt een geneesmiddel voorgeschreven krijgt. Niet alleen de geneesmiddelen die de huisarts tijdens consulten voorschrijft, worden geregistreerd, maar ook de herhaalrecepten. De praktijkassistente handelt deze veelal

---

<sup>5</sup> Voor een uitgebreidere bespreking van de verschillende databronnen: zie Wolters e.a. (2000).

<sup>6</sup> SFK gaat uit van de aflevering door de apotheker, het GIP gebruikt declaratiegegevens van zorgverzekeraars.

telefonisch af. De voorschrijfgegevens komen terecht in een database: de prescriptie-module. De gegevens zijn in de prescriptiemodule opgeslagen per receptregel. Per receptregel (hierna aan te duiden als ‘recept’ of ‘voorschrift’) is een aantal gegevens bekend die voor dit onderzoek van belang zijn:

1. patiënt aan wie het recept is voorgeschreven (geslacht, geboortedatum en verzekeringvorm);
2. datum van het voorschrift;
3. soort geneesmiddel: handelsproductcode (hpk), Anatomical Therapeutic Chemical code (ATC);<sup>7</sup>
4. indicatie: de door de huisarts gestelde diagnose waarvoor het geneesmiddel voorgeschreven, gecodeerd volgens de International Classification of Primary Care-codering (ICPC).

LINH heeft derhalve de beschikking over de “diagnose op recept” waardoor off-label voorschrijven bestudeerd kan worden. Hierbij moet wel een aantal nuanceringen worden aangebracht. In de eerste plaats registreren niet alle huisartsen de diagnoses even goed. Een deel van de praktijken heeft 90% of meer van de recepten van een diagnose voorzien, maar een ander deel van de praktijken heeft minder dan de helft van de recepten ICPC-gecodeerd (De Jong & Van Dijk, 2003). Daarbij is het zo dat er altijd maar één diagnose op het recept staat. Dit is een nadeel als het gaat om patiënten met comorbiditeit. Een voorbeeld is het volgende. Bij diabetespatiënten wordt voor de bestrijding van hoge bloeddruk vaak een AII-antagonist voorgeschreven. Als dit gebeurt wanneer de patiënt ook op controle voor diabetes komt, dan kan het zijn dat de huisarts niet de code voor hypertensie invoert, maar de code voor diabetes mellitus. Diabetes mellitus ligt niet binnen het registratiegebied van losartan en valsartan (de AII-antagonisten in dit onderzoek) en zal derhalve als off-label recept worden beschouwd, omdat niet zeker is of het daadwerkelijk hypertensie was waarvoor de patiënt dit recept kreeg (het kan bijvoorbeeld ook voor hartfalen of angina pectoris zijn). Echter, een deel van deze recepten zal voor hypertensie zijn. Daarom moeten de cijfers over off-label voorschrijven niet zwart-wit bekeken worden. In de conclusie zal op dit punt nader worden ingegaan.

LINH heeft gediend als basis voor de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk (NS-2). De NS-2 is in 2000 van start gegaan. Van de aan LINH deelnemende huisartspraktijken hebben er 104 meegedaan (Schellevis e.a., 2003). De praktijken die aan de NS-2 deelnamen, zijn derhalve een (grote) deelverzameling van de LINH-praktijken. Zij zijn, net als de totale groep van LINH-praktijken, representatief voor de Nederlandse huisartspraktijk en de Nederlandse patiëntpopulatie. In het kader van de NS-2 zijn, naast de gebruikelijke registraties van het huisartsgeneeskundig handelen, in de deelnemende praktijken verschillende aanvullende gegevensverzamelingen uitgevoerd.

---

<sup>7</sup> Bijlage 1 geeft een overzicht van de ATC-codes en ICPC-codes die in dit rapport gebruikt zijn.



In het kader van het hier beschreven onderzoek is gebruik gemaakt van gegevens uit de huisartsenquête.<sup>8</sup> De huisartsen die werkzaam waren in de NS-2 huisartspraktijken hebben in het najaar van 2001 een schriftelijke vragenlijst ontvangen; 189 van de 195 deelnemende huisartsen hebben de vragenlijst ingevuld terug gestuurd. De enquête omvatte vragen over zeer uiteenlopende onderwerpen zoals de praktijkorganisatie, samenwerking met collega's binnen en buiten de praktijk, werkbelasting, gebruik van NHG-standaarden, taakopvattingen, manier van informatieverwerving over nieuwe ontwikkelingen en lidmaatschappen.

## 2.2 Operationalisatie voorschrijfgedrag

### 2.2.1 *Keuze geneesmiddelen*

In hoofdstuk 1 werd duidelijk dat niet alle nieuwe geneesmiddelen hetzelfde zijn. In dit rapport onderscheiden we drie soorten "nieuwe" geneesmiddelen:

1. Geneesmiddelen die een aanvulling zijn op bestaande geneesmiddelen, maar een voordeel claimen te hebben dat de bestaande geneesmiddelen niet hebben.  
In dit rapport is **rofecoxib** (Vioxx<sup>®</sup>) gekozen als voorbeeld van deze groep geneesmiddelen. Rofecoxib is een pijnstillert die in 1999 op de markt kwam. Het middel wordt inmiddels in ruime mate voorgeschreven. In haar jaarlijkse uitgave "Data en feiten" van 2002 concludeert de Stichting Farmaceutische Kengetallen (SFK) dat de toename van het aantal voorschriften in 2001 ten opzichte van 2000 67% was (SFK, 2002a). Bekend is dat het middel vaak voor andere indicaties dan waarvoor het is geregistreerd wordt voorgeschreven (Jabaaij et al, 2001). Van alle middelen die in 1999 of daarna nieuw op de markt werden gebracht, is rofecoxib in voorschrijfvolume de op één na grootste (SFK, 2002b).
2. Geneesmiddelen die een vervanger of opvolger zijn van een al bestaand geneesmiddel of op een al bestaand middel lijken (de zogenaamde me-too middelen).  
Als voorbeeld is gekozen voor **esomeprazol** (Nexium<sup>®</sup>). Esomeprazol is een protonpompremmer, een geneesmiddel dat de vorming van maagzuur remt. Het middel is van dezelfde fabrikant als de meest voorgeschreven protonpompremmer omeprazol (Losec<sup>®</sup>) waarvan in 2002 het patent verlopen is. Van de middelen die in 1999 of daarna op de markt werden gebracht, is esomeprazol in voorschrijfvolume de derde grootste (SFK, 2002b).

---

<sup>8</sup> Daarnaast hebben een patiëntenregistratie- en enquête, een enquête onder het praktijkondersteunend personeel en een enquête onder allochtone patiënten plaatsgevonden. Ook zijn video-opnamen van consulten gemaakt en audio-opnamen van de telefonische contacten van praktijkassistenten met patiënten. Gedurende sommige perioden van het NS-2 registratiejaar, registreerden de huisartsen extra informatie over verwijzingen, soort contact e.d.

3. Geneesmiddelen die al langer op de markt zijn, maar waarvan de producenten bezig zijn het indicatiegebied uit te breiden.

Als voorbeeld is gekozen voor twee vergelijkbare geneesmiddelen, namelijk de AII-antagonisten **losartan** (Cozaar<sup>®</sup>) en **valsartan** (Diovan<sup>®</sup>). Deze geneesmiddelen zijn momenteel geregistreerd voor essentiële hypertensie, maar de fabrikanten zijn bezig de registratie uit te breiden naar de indicatie hartfalen.

### 2.2.2 Operationalisatie voorschrijfvolume

In de eerste plaats wordt het aantal voorgeschreven recepten per 1000 patiënten bepaald. Berekeningen vinden plaats per kwartaal zodat de ontwikkeling van het voorschrijfvolume in 2000-2001 in beeld gebracht kan worden. Ook zal gekeken worden naar het totaal aantal voorschriften per 1000 patiënten over de hele onderzoeksperiode. Het aantal recepten per 1000 patiënten is berekend voor alle praktijken samen, per huisartspraktijk en per deelnemende huisarts. Alleen gegevens van praktijken die de volledige periode hebben geregistreerd zijn in de analyses betrokken (zie tabel 2.2 voor aantallen).

Vervolgens is per geneesmiddelengroep het relatieve voorschrijfvolume bepaald. Deze maat geeft aan hoe vaak het geneesmiddel wordt voorgeschreven in verhouding tot vergelijkbare geneesmiddelen en wordt uitgedrukt in procenten van het totaal aantal voorschriften. Gekozen is om rofecoxib af te zetten tegen de non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), een groep waartoe onder andere de pijnstiller diclofenac behoort. Het relatieve aandeel rofecoxib is berekend als het percentage voorschriften dat het uitmaakt van alle voorgeschreven NSAIDs. Esomeprazol is afgezet tegen de andere protonpompremmers die in Nederland op de markt zijn. Eventueel zou ook gekeken kunnen worden naar de verhouding tussen esomeprazol en antacida of H<sub>2</sub>-antagonisten. Deze twee laatste geneesmiddelengroepen zijn eveneens maagzuurremmende middelen. Echter, esomeprazol wordt vooral gezien als een substituut voor andere protonpompremmers (Tulp & Brouwers, 2001). Daarom is het relatieve aandeel esomeprazol berekend als het percentage voorschriften dat het uitmaakt van alle protonpompremmers. Het relatieve aandeel van de AII-antagonisten losartan en valsartan is berekend als het percentage voorschriften dat deze uitmaken van alle AII-antagonisten.

Van elk recept is bekend in welke praktijk het voorgeschreven is. Voor de beschrijvende analyses maken we gebruik van gegevens op praktijkniveau. Voor de analyses waarin de determinanten van het voorschrijven worden bestudeerd, wordt bij voorkeur de variatie tussen huisartsen bestudeerd. Dit omdat een deel van de determinanten op huisartsniveau is gemeten (in de huisartsenquête). Het is echter niet altijd duidelijk door welke huisarts het recept is uitgeschreven. Een uitzondering hierop vormen uiteraard de solopraktijken. In praktijken met meer dan een huisarts is besloten een recept toe te kennen aan de huisarts waarbij de patiënt is ingeschreven. Dit betekende een aanzienlijke reductie van het aantal huisartsen. Waar 189 huisartsen deelnamen aan de huisartsenquête, kon van 106 huisartsen met voldoende voorschrijfcijfers getraceerd worden welke patiënten bij hen hoorden. In paragraaf 2.4 worden deze 106 huisartsen op een aantal kenmerken vergeleken met de totale groep van 189 huisartsen.

### 2.2.3 *Off-label voorschrijven*

Off-label voorschrijven wordt in het algemeen gedefinieerd als het voorschrijven van een geneesmiddel voor een andere indicatie dan waarvoor het middel geregistreerd is (zie bijvoorbeeld Hekster e.a., 2000). Deze definitie is in dit onderzoek ook gekozen. Per geneesmiddel is gekeken naar de indicaties waarvoor het middel in 2000 en 2001 geregistreerd was; dit is immers de periode waarop dit onderzoek betrekking heeft.

Rofecoxib is op 2 november 1999 geregistreerd voor symptomatische behandeling van artrose (L84, L89, L90, L91). Later is daar reumatoïde artritis bij volwassenen bijgekomen (L88).<sup>9</sup> Deze indicatie is voor de gehele onderzoeksperiode als on-label beschouwd. Bepaald is welk percentage van de recepten voor anderen indicaties is voorgeschreven. Alle recepten voorgeschreven aan kinderen zijn beschouwd als off-label voorschrijven. In januari 2002 is de registratie van rofecoxib weer uitgebreid. Het middel mag vanaf dan tegen acute pijn worden voorgeschreven. In 2000 en 2001 was acute pijn echter geen indicatie om rofecoxib voor te schrijven en in die jaren was voorschrijven voor acute pijn dus “off-label”. Toch zal in de analyses ook (afzonderlijk) gekeken worden naar het aantal keren dat rofecoxib voor indicaties met het woord pijn wordt voorgeschreven.

Esomeprazol is geregistreerd op 15 augustus 2000 voor de indicaties gastro-oesofageale refluxoesofagitis (D84). Daarnaast is esomeprazol geregistreerd voor eradicatie van helicobacter H.pylori in combinatie met het voorschrijven van penicillines. Helicobacter H.pylori speelt een rol bij het ontstaan van maagzweren (D86) en zweren aan de twaalfvingerige darm (D85). Daarom zijn voorschriften esomeprazol voor deze beide indicaties ook beschouwd als on-label, mits in combinatie voorgeschreven met penicillines. Daarnaast kan een verstoring van de maagfunctie (D87) ook beschouwd worden als een voorstadium van een refluxziekte. Wanneer een patiënt zowel de diagnose D84 als D87 heeft gehad in de periode 2000-2001 is ervoor gekozen bij deze patiënt de recepten D87 ook als on-label te beschouwen. Geen enkel recept voor esomeprazol is aan een kind voorgeschreven. Esomeprazol kan on-demand ook bij zuurbranden (D03) worden voorgeschreven. We hebben uiteindelijk besloten twee definities van off-label voorschrijven te hanteren: een strenge en een ruime. De strenge definitie beschouwt de volgende recepten als on-label:

- recepten met de indicatie D84;
- recepten met de indicaties D85 en D86, mits voorgeschreven in combinaties met penicillines;
- recepten met de indicatie D87, mits dit recept is voorgeschreven aan een patiënt die in 2000-2001 ook de indicatie D84 heeft gehad.

De ruime definitie includeert alle on-label recepten volgens de strenge definitie plus de recepten esomeprazol die zijn voorgeschreven voor D03 (zuurbranden).

Losartan is geregistreerd op 14 maart 1995 voor essentiële hypertensie (K85, K86, K87) en valsartan op 4 november 1996. Alle recepten voor andere indicaties dan essentiële

---

<sup>9</sup> De codes die gegeven worden, zijn de ICPC-coderingen voor de betreffende aandoeningen; zie ook bijlage 1.

hypertensie worden als off-label beschouwd. Bij de off-label recepten zal speciaal gekeken worden naar het percentage voorschriften voor hartfalen (K77). Dit omdat de fabrikanten bezig zijn de middelen voor deze indicatie geregistreerd te krijgen.

In de beschrijvende analyses met betrekking tot off-label voorschrijven zijn alleen die praktijken betrokken die het betreffende middel hebben voorgeschreven. Wanneer een huisarts een middel niet voorschrijft kan niet bepaald worden of het off-label voorgeschreven is. Dit criterium heeft overigens alleen effect voor esomeprazol. Dit middel is in ongeveer de helft van de praktijken niet voorgeschreven. Voor rofecoxib en losartan/valsartan geldt dat deze in (vrijwel) alle praktijken werden voorgeschreven. Daarnaast is als criterium gesteld dat ten minste 70% van de recepten in de praktijk van een ICPC-code moesten zijn voorzien. Om het percentage ICPC-gecodeerde recepten te bepalen, zijn de recepten met niet-bestaande codes en algemene codes als missend beschouwd. Vervolgens is het percentage voorschriften met een indicatie verhoogd door aan herhaalrecepten van een patiënt waarvan de indicatie ontbrak de diagnose voor het eerste recept toe te kennen. Dit leverde voor de verschillende geneesmiddelengroepen bij alle praktijken een winst op van gemiddeld 10%. In praktijken met een ICPC-vulling van 70% of meer wordt overigens een significant groter deel van de ICPC-gecodeerde recepten on-label voorgeschreven in vergelijking met praktijken waar minder dan 70% is gecodeerd. De analyses waarin we effecten van praktijkkenmerken en huisartskenmerken op het off-label voorschrijven bestuderen, heeft betrekking op huisartsen. Alle huisartsen die het betreffende middel voorschreven en meer dan 70% van de recepten ICPC hadden gecodeerd, zijn in de analyses betrokken.

## 2.3 Operationalisatie onafhankelijke variabelen

Dit onderzoek bestudeert welke kenmerken van praktijken en huisartsen samenhangen met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. In deze paragraaf bespreken we de praktijk- en huisartskenmerken die bestudeerd worden.

### 2.3.1 *Praktijkkenmerken*

In navolging van hoofdstuk 1 worden de volgende praktijkkenmerken onderscheiden: plaats van vestiging, praktijkvorm, apotheekhoudend zijn, werkdruk en samenstelling patiëntenpopulatie. De gegevens zijn afkomstig uit de huisartsenregistratie van het NIVEL en de LINH-praktijkgegevens.

#### Praktijkvorm

Onderscheid is gemaakt naar huisartsen die als solist werkzaam zijn en huisartsen die met één of meer andere huisartsen een praktijk voeren.

#### Apotheekhoudend zijn

Een dichotome variabele is geconstrueerd welke aangeeft of de praktijk apotheekhoudend is (waarde 1) of niet (waarde 0).

### Plaats van vestiging

Twee variabelen zijn opgenomen in de analyses. In de eerste plaats is dat de urbanisatiegraad van de plaats waar de praktijk gevestigd is. De praktijken zijn opgedeeld in vijf niveaus volgens de CBS-classificatie. Dit betekent dat onderscheid is gemaakt naar de volgende mate van stedelijkheid: zeer sterk stedelijk, sterk stedelijk, matig stedelijk, weinig stedelijk en niet stedelijk. Deze variabele wordt als intervalvariabele in de analyses opgenomen. De tweede variabele is de variabele “achterstandswijk”. Het CBS heeft ook gegevens over de vraag of een wijk een achterstandswijk is. Deze indeling is gebaseerd op gegevens over inkomen, werkloosheid en etnische samenstelling van de wijk. Het is een dichotome variabele: een wijk is wel of geen achterstandswijk.

### Werkdruk en samenstelling patiëntenpopulatie

De werkdruk is gemeten door het aantal patiënten per fte in de praktijk te berekenen.

Samenstelling patiëntenpopulatie naar leeftijd: Gekeken is naar de verhouding tussen patiënten van 0 tot en met 64 jaar, patiënten van 65-74 jaar en 75-plussers in de praktijk. Gekozen is om onderscheid te maken tussen 65-74-jarigen en 75-plussers omdat uit onderzoek naar voren is gekomen dat juist aan 75-plussers veel geneesmiddelen worden voorgeschreven. Juist bij deze leeftijdsgroep is het aantal voorschriften per patiënt de afgelopen jaren sterk gestegen (Verheij e.a. 2002).

Samenstelling patiëntenpopulatie naar verzekeringsvorm: Deze variabele is geoperationaliseerd als het percentage ziekenfondsverzekerden in de huisartspraktijk.

Samenstelling patiëntenpopulatie naar geslacht: Deze variabele is geoperationaliseerd als het percentage vrouwelijke patiënten in de praktijk.

## **2.3.2 Huisartskenmerken**

In dit onderzoek bestuderen we de samenhang van de volgende huisartskenmerken met het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen: informatieverwerving over (nieuwe) geneesmiddelen, het raadplegen van (NHG)-standaarden en het EVS en het geslacht van de huisarts. De gegevens, met uitzondering van het geslacht van de huisarts, zijn afkomstig uit de huisartsenquête van de NS-2.

### Informatieverwerving door de huisarts over (nieuwe) geneesmiddelen:

Voor de informatieverwerving door huisartsen zijn zes variabelen geconstrueerd welke hieronder worden besproken.

Deelname aan het FTO: Gevraagd is hoe vaak de huisarts per week, maand of jaar deelneemt aan het FTO. Deze waarden zijn omgerekend naar het aantal keren per jaar dat de huisarts het FTO bezoekt.

Gebruik van mondelinge hulpbronnen om informatie over nieuwe geneesmiddelen te krijgen: in de huisartsenquête is voor vier mondelinge hulpbronnen gevraagd of de huisarts deze weleens consulteert voor informatie over nieuwe geneesmiddelen: collega-huisarts, openbare apotheker, medisch specialist en de ziekenhuisapotheker. Uit een HOMALS-analyse (een factoranalyse voor nominale en dichotome variabelen) bleek dat

de eerste drie samen één factor vormden. Over deze drie items is een somscore berekend. De waarde van deze variabele loopt van 0 tot en met 3.

Gebruik van schriftelijke hulpbronnen om informatie over nieuwe geneesmiddelen te krijgen: in de huisartsenquête is eveneens voor een viertal schriftelijke hulpbronnen gevraagd of de huisarts deze weleens raadpleegt voor informatie over nieuwe geneesmiddelen (wetenschappelijke tijdschriften, vakbladen, informatie van de farmaceutische industrie en geneesmiddelenbulletin). De HOMALS-analyse wees uit dat deze vier items één factor vormde. Er is wederom een somscore berekend voor het aantal bronnen dat de huisarts gebruikt. De waarde van deze variabele loopt van 0 tot en met 4.

Gebruik van informatiebronnen van de farmaceutische industrie: Daarnaast is ook voor een aantal schriftelijke bronnen nagevraagd of de huisarts deze raadpleegt in verband met de keuze van farmacotherapie in het algemeen en hoe vaak de huisarts dat doet (nooit tot dagelijks). Uit een factoranalyse kwam naar voren dat het Informatorium Medicamentorum, het Repertorium en informatie van de farmaceutische industrie samen een schaal vormden. Het Informatorium en het Repertorium hebben beiden een “industriële achtergrond”. Een somscore is berekend over de variabele die in de rest van de tekst ‘gebruik informatie farmaceutische industrie’ wordt genoemd. De waarde van deze variabele loopt van 1 (nooit) tot 5 (vaak).

Ontvangst artsenbezoekers: In de huisartsenquête is gevraagd of de huisarts wel eens artsenbezoekers ontvangt en zo ja, hoe vaak dat de afgelopen vier weken was. Van de groep huisartsen waar een artsenbezoeker is geweest, varieert het aantal van één tot vijftien bezoeken in de afgelopen vier weken. Opgemerkt moet worden dat niet duidelijk is welke artsenbezoekers bij de huisarts zijn geweest. De variabele geeft alleen een indicatie van hoe vaak een huisarts contact heeft met artsenbezoekers.

Na- en bijscholing: Bijscholing geeft huisartsen informatie over nieuwe ontwikkelingen in het vak, onder andere op het gebied van de farmaco-therapie. In de huisartsenquête is niet gevraagd naar het soort bijscholing dat gevolgd is, maar wel naar het aantal uren dat de huisarts bij- of nascholing volgt.

#### Gebruik van standaarden

Voor de volgende drie bronnen is gevraagd hoe vaak de huisarts deze raadpleegt voor informatie over geneesmiddelen: NHG-standaarden, Farmacotherapeutisch Kompas en formularia (inclusief het EVS). Deze drie variabelen vormden in een factoranalyse één schaal. Een somscore is berekend welke loopt van 1 (nooit) tot 5 (vaak).

#### Geslacht

Een dichotome variabele is geconstrueerd (0=man; 1=vrouw).

## 2.4 Kenmerken van de huisartsen die in de determinantenanalyses zijn betrokken

Eerder werd al gemeld dat in totaal 189 huisartsen deelnamen aan de huisartsenquête van de NS-2, maar dat we slechts van 106 huisartsen konden achterhalen welke voorschrijfcijfers bij hen horen. De vraag is of deze 106 huisartsen een selecte groep vormen of dat zij representatief zijn voor de 189 huisartsen die deelnamen aan de NS-2. Tabel 2.1 laat zien in hoeverre huisartsen die geïnccludeerd zijn in de analyses verschillen van de huisartsen die niet geïnccludeerd zijn. Op twee kenmerken wijken de geïnccludeerde huisartsen (licht) af van de huisartsen die niet geïnccludeerd zijn. Het percentage huisartsen werkzaam in een solopraktijk is hoger onder de geïnccludeerde huisartsen en het percentage ziekenfondsverzekerden onder de patiënten is bij de geïnccludeerde huisartsen iets hoger.

Tabel 2.1 Kenmerken van huisartsen die wel en huisartsen die niet geïnccludeerd zijn in de analyses

	Wel geïnccludeerd (N=106)	Niet geïnccludeerd (N=83)
Percentage huisartsen in solopraktijk	40,8*	28,0
Percentage huisartsen in apotheekhoudende praktijk	12,0	8,5
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)	3,04	2,94
Percentage huisartsen werkzaam in achterstandswijk	10,0	6,2
Aantal patiënten per FTE	2407,7	2415,4
Percentage 65-74 jarigen in de patiëntpopulatie	6,9	7,1
Percentage 75plussers in de patiëntpopulatie	5,4	5,2
Percentage ziekenfondsverzekerden in de patiëntpopulatie	65,5*	63,1
Percentage vrouwelijke patiënten in de patiëntpopulatie	50,5	50,3
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	7,5	6,7
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	1,7	1,8
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	2,2	2,4
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=vaak)	1,4	1,4
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	2,0	2,0
Aantal uren bijscholing per jaar	57,1	48,4
Gebruik van standaarden, kompas, formularium (1=nooit, 5=vaak)	4,0	3,9
Percentage vrouwelijke huisartsen	26	24

\*  $p < 0,10$  (t-test).

In de analyses voor het off-label voorschrijven konden niet alle 106 huisartsen betrokken worden. Alleen huisartsen die het middel voorgeschreven hebben en die 70% of meer van de recepten van het betreffende middel gecodeerd hebben, zijn in de analyses betrokken. Daarom is per middel bekeken in hoeverre de huisartsen die in de off-label analyses zijn betrokken afwijken van de andere huisartsen. Bijlage 2 bevat de tabellen waarin de resultaten staan. De huisartsen in de off-label analyses wijken op een aantal punten af van

de overige huisartsen. Daarom moeten de resultaten van de determinantenanalyses met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd worden.

Wat betreft rofecoxib wijken de geïncludeerde huisartsen af van de andere huisartsen op de volgende punten:

- meer huisartsen zijn werkzaam in een solopraktijk;
- meer huisartsen zijn werkzaam in een apotheekhoudende praktijk;
- de huisartsen werken in meer verstedelijkte gebieden en vaker in achterstandswijken;
- de huisartsen hebben meer vrouwelijke patiënten en 75-plussers in de praktijk;
- ontvangen meer artsenbezoekers.

Wat betreft esomeprazol wijken de geïncludeerde huisartsen op de volgende punten af:

- meer huisartsen zijn werkzaam in een solopraktijk;
- de huisartsen werken in meer verstedelijkte gebieden en vaker in achterstandswijken;
- ontvangen meer artsenbezoekers;
- gebruiken meer informatie van industriële achtergrond.

Wat betreft losartan en valsartan wijken de geïncludeerde huisartsen op de volgende punten af:

- meer huisartsen zijn werkzaam in een solopraktijk;
- meer huisartsen zijn werkzaam in een apotheekhoudende praktijk;
- de huisartsen werken in meer verstedelijkte gebieden en vaker in achterstandswijken;
- meer vrouwelijke huisartsen;
- gebruiken meer informatie van industriële achtergrond.

## 2.5 Analyses

De drie geneesmiddelen worden elk in een afzonderlijk hoofdstuk besproken (hoofdstuk 4 tot en met 6). De opzet van deze hoofdstukken is steeds hetzelfde. Elk hoofdstuk begint met een beschrijving van het voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven. Als eerste wordt het aantal recepten per 1000 patiënten per kwartaal berekend en daarna het percentage dat het geneesmiddel uitmaakt van alle recepten van vergelijkbare middelen. Ook dit gebeurt per kwartaal. Vervolgens wordt gekeken of patiënten die het nieuwe geneesmiddel voorgeschreven krijgen, significant afwijken van patiënten die één van de referentiemiddelen voorgeschreven krijgen. Dit gebeurt met behulp van t-testen. Na een beschrijving van het voorschrijfvolume volgt een beschrijving van het aandeel off-label voorschriften berekend als percentage van de voorschriften voor dit geneesmiddel met een ICPC-code. Voor rofecoxib en losartan/valsartan worden voorschrijfgegevens van heel 2000 en 2001 gebruikt. Voor esomeprazol kunnen alleen gegevens van 2001 worden gebruikt. Dit vanwege het feit dat in 2000 door geen enkele LINH-praktijk een recept voor esomeprazol werd uitgeschreven.

Nadat deze beschrijvende analyses zijn uitgevoerd, worden relaties bestudeerd tussen praktijk- en huisartskenmerken enerzijds en voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen anderzijds. Deze analyses gebeuren op het niveau van de huisarts. Voor alle drie de



geneesmiddelen zullen in deze zogenaamde determinantenanalyses uitsluitend de voorschrijfgegevens van 2001 worden gebruikt. Dit om de gegevens voor de drie geneesmiddelen groepen vergelijkbaar te maken. Een andere reden was dat een deel van de huisartsen die aan de NS-2 deelnam alleen geregistreerd heeft in 2001. Het totaal aantal huisartsen dat in de effectanalyses wordt betrokken, is 106 (zie ook paragraaf 2.2.3). Eerst wordt naar bivariate verbanden gekeken tussen praktijk- en huisartskenmerken enerzijds en het voorschrijven anderzijds. Dit gebeurt met behulp van correlatiecoëfficiënten bij rofecoxib en losartan/valsartan. Bij esomeprazol worden huisartsen die wel esomeprazol hebben voorgeschreven vergeleken met huisartsen die dat niet hebben gedaan. Om op significantie te toetsen worden daar t-testen gebruikt. Tot slot worden multivariate regressie-analyses uitgevoerd ter verklaring van verschillen tussen huisartsen in het absolute en relatieve voorschrijfvolume c.q. off-label voorschrijven (voor elk van de drie middelen). Steeds zullen twee modellen worden geschat. Eerst een model met alleen de praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen. Vervolgens worden de praktijkkenmerken die significant samenhangen met het voorschrijven opgenomen in een tweede model waaraan de huisartskenmerken worden toegevoegd. Omdat het aantal variabelen in de analyses groot is ten opzichte van het aantal cases is ervoor gekozen een forward analyse te doen.

Hoofdstuk 7 onderzoekt de samenhang in voorschrijven van de drie middelen met behulp van correlatiecoëfficiënten. Vervolgens zijn de huisartsen voor elk geneesmiddel voor het voorschrijfvolume als de mate van het off-label voorschrijven in twee groepen verdeeld: de huisartsen die onder (of op) de mediaan scoren op het betreffende kenmerk bij het betreffende geneesmiddel en de huisartsen die boven de mediaan scoren. Losartan en valsartan zijn in de analyses met betrekking tot het voorschrijfvolume samengenomen. De huisartsen die bij alle geneesmiddelen boven de mediaan scoren, zijn vergeleken met de huisartsen die bij alle middelen onder de mediaan scoren op de praktijk- en huisartskenmerken. Voor het aantal recepten per 1000 patiënten is met behulp van een factoranalyse een nieuwe variabele geconstrueerd. Het bleek dat de drie afzonderlijke variabelen (aantal recepten rofecoxib, aantal recepten esomeprazol, aantal recepten losartan/valsartan) samen één dimensie vormden. In een multivariate regressie-analyse is vervolgens gekeken welke praktijkkenmerken significant samenhangen met deze nieuw geconstrueerde variabele. In een tweede stap zijn de huisartskenmerken als onafhankelijke variabelen aan het model toegevoegd. Voor het relatieve voorschrijfvolume is alleen gekeken naar rofecoxib en esomeprazol omdat dit echt nieuwe middelen zijn. Hier is een multivariate logistische regressie-analyse gedaan om de relatie tussen praktijk- en huisartskenmerken enerzijds en het voorschrijven anderzijds te bestuderen. Huisartsen die relatief veel van de middelen voorschreven (bij beide middelen boven de mediaan) zijn vergeleken met alle andere huisartsen. Vervolgens zijn alle huisartsen die weinig voorschrijven (bij beide middelen onder de mediaan) vergeleken met alle andere huisartsen.

## **2.6 Praktijken en huisartsen betrokken in de verschillende analyses**

Tabel 2.2 geeft aan welke praktijken en huisartsen in de verschillende analyses zijn betrokken. Dit omdat voor de verschillende analyses een verschillende selectie van praktijken of huisartsen is gebruikt.

Tabel 2.2 Overzicht van praktijken en huisartsen die in de verschillende analyses zijn betrokken

	Aantal praktijken	Aantal huisartsen
Absoluut voorschrijfvolume		
- rofecoxib	115	
- esomeprazol	104	
- losartan/valsartan	115	
Relatieve voorschrijfvolume		
- rofecoxib	115	
- esomeprazol	104	
- losartan/valsartan	115	
Percentage off-label recepten (vulling ICPC $\geq 70$ %)		
- rofecoxib	57	
- esomeprazol		
- losartan/valsartan	61/61	
Determinanten absoluut en relatief voorschrijfvolume voorschrijven		
- rofecoxib		106
- esomeprazol		106
- losartan/valsartan		106
Determinanten off-label voorschrijven (vulling ICPC $\geq 70$ %)		
- rofecoxib		47
- esomeprazol		25
- losartan/valsartan		61/60

## 3 Verwerving van informatie over farmacotherapie en voorschrijfgedrag van huisartsen

### 3.1 Inleiding

In dit hoofdstuk komt aan de orde welke informatiebronnen huisartsen raadplegen bij de keuze van farmacotherapie en hoe vaak zij dat doen. Aandacht gaat daarbij zowel uit naar het raadplegen van informatie over farmacotherapie in het algemeen als naar het zoeken naar informatie over nieuwe geneesmiddelen in het bijzonder. De gegevens hierover zijn afkomstig uit de huisartsenquête van de Tweede Nationale Studie naar Ziekten en Verrichtingen in de huisartspraktijk (NS-2). Alleen de huisartsen die in de determinantenanalyses in de hoofdstukken 4 tot en met 6 zijn opgenomen, zijn in de analyses betrokken (N=106).<sup>10</sup>

### 3.2 Welke informatiebronnen raadplegen huisartsen voor farmacotherapie?

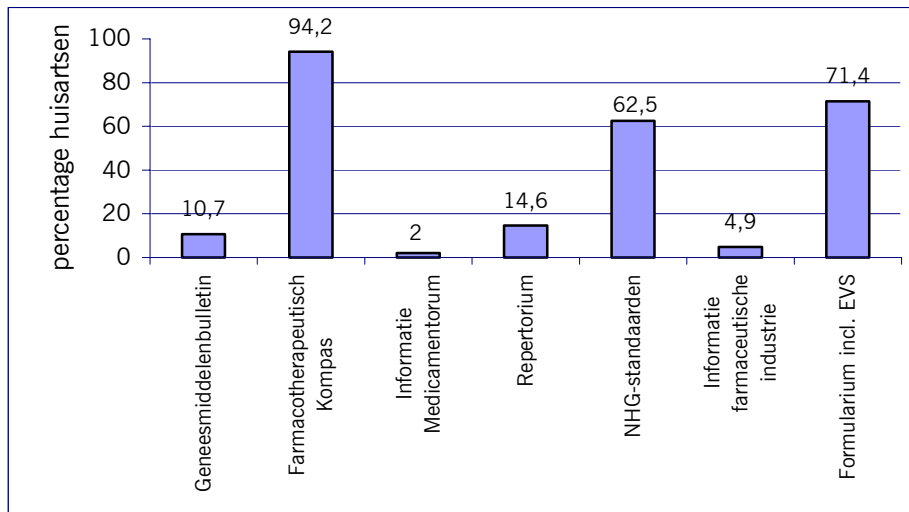
#### Raadplegen informatiebronnen bij farmacotherapie in het algemeen

In de huisartsenquête is voor een aantal schriftelijke informatiebronnen aan de huisartsen gevraagd of zij deze gebruiken om zich te informeren over geneesmiddelen. Figuur 3.1 laat zien hoeveel procent van de huisartsen de betreffende bronnen dagelijks tot wekelijks raadpleegt. Het Farmacotherapeutisch Kompas is de meest geraadpleegde bron: 94,2% van de huisartsen raadpleegt dit ten minste wekelijks. Het Kompas wordt gevolgd door het formularium inclusief het EVS (71,4% van de huisartsen raadpleegt dit ten minste wekelijks) en door de NHG-standaarden (62,5% wekelijks gebruik). Huisartsen maken minder frequent gebruik van het Medicamentorum (2,0% wekelijks gebruik), informatie afkomstig van de farmaceutische industrie (4,9%) en het repertorium (14,6%) als informatiebron voor het voorschrijven van geneesmiddelen.

---

<sup>10</sup> In dit hoofdstuk zullen veelal lagere getallen gegeven worden dan 106. Dit komt omdat er op de meeste variabelen missende waarden zijn.

Figuur 3.1 Percentage huisartsen dat dagelijks tot wekelijks gebruik maakt van informatiebronnen bij farmacotherapie (N=103)



Naast de in figuur 3.1 genoemde bronnen is het farmacotherapeutisch overleg (FTO) ook een bron van informatie over geneesmiddelen in het algemeen. De huisartsen in de steekproef bezoeken gemiddeld ruim zeven keer per jaar een bijeenkomst van hun FTO (sd 4,4). Dit is iets boven het landelijk gemiddelde van 6 keer per jaar (Van Dijk & De Bakker, 2002).

### Raadplegen informatiebronnen bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen

In de huisartsenquête van de NS-2 is gevraagd naar de informatiebronnen die huisartsen gebruiken als zij nieuwe, net op de markt uitgebrachte, geneesmiddelen voorschrijven (tabel 3.1). Huisartsen konden aangeven of zij deze bron gebruiken. Er zijn vier soorten schriftelijke informatiebronnen onderscheiden: wetenschappelijke tijdschriften, overige bladen (vakbladen), informatie van de farmaceutische industrie en het Geneesmiddelenbulletin. Deze laatste wordt het meest geraadpleegd: 82% van de huisartsen informeert zich via deze weg over nieuwe geneesmiddelen. Huisartsen maken minder vaak gebruik van vakbladen om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren (29,0%). Ruim een derde van de huisartsen raadpleegt schriftelijke bronnen van de farmaceutische industrie.

Tabel 3.1 Percentage huisartsen dat betreffende informatiebron raadpleegt bij het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen (N=98-100 huisartsen)

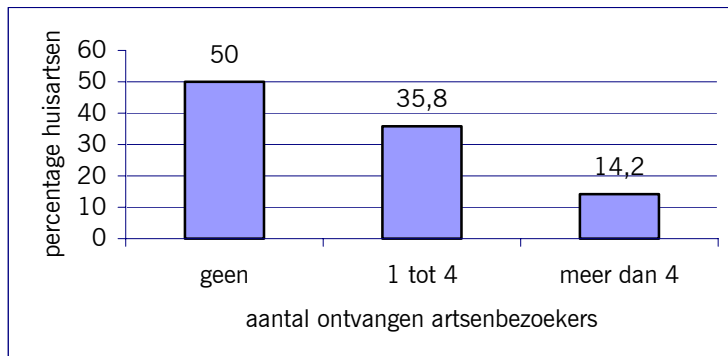
	Huisarts raadpleegt deze bron
<b>Schriftelijk</b>	
Wetenschappelijke tijdschriften	72,0%
Overige tijdschriften	29,0%
Informatie farmaceutische industrie	34,0%
Geneesmiddelenbulletin	82,0%
<b>Mondeling</b>	
Collega huisarts	56,6%
Openbare apotheker	68,9%
Medisch specialist	49,5%
Ziekenhuisapotheker	6,3%
FTO-overleg	86,3%

Van de mondelinge bronnen die huisartsen kunnen gebruiken om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren, is het FTO de meeste gebruikte: 86,3% van de huisartsen haalt hier informatie over nieuwe geneesmiddelen vandaan. Dat is een iets hoger percentage dan uit onderzoek onder FTO-groepen naar voren kwam: in 1999 bleek dat 71% van de FTO-groepen weleens nieuwe geneesmiddelen als onderwerp op de agenda hebben, 55% van alle groepen hebben het als een regelmatig terugkerend onderwerp op de agenda (Van Dijk e.a. 2001). Ook buiten het FTO om raadplegen veel huisartsen de openbare apotheker over nieuwe geneesmiddelen (68,9%). Collega-huisartsen worden door 56,6% van de huisartsen geraadpleegd.

#### **Ontvangst artsenbezoekers**

Informatie van de farmaceutische industrie wordt niet alleen schriftelijk gegeven, maar ook mondeling, namelijk door artsenbezoekers die bij huisartsen langs gaan om informatie over geneesmiddelen te geven. De helft van de huisartsen zegt nooit een artsenbezoeker te ontvangen. Ruim een derde (35,8%) ontving één tot vier artsenbezoekers in de vier weken voorafgaande aan het invullen van de huisartsenquête. De overige huisartsen (14,2%) ontvingen meer dan vier artsenbezoekers.

Figuur 3.2 Aantal ontvangen artsbezoekers in de vier weken voorafgaande aan de huisartsenquête (N=106)



### 3.3 Samenhang tussen gebruik van verschillende informatiebronnen

De meeste huisartsen maken een selectie van de stroom aan informatie die zij ontvangen. De vraag is nu of de keuze voor de ene bron van invloed is op al dan niet raadplegen van een andere bron. Gekeken is naar de samenhang tussen de volgende variabelen: aantal ontvangen artsbezoekers, gebruik van NHG-standaarden en Kompas, gebruik van schriftelijke informatie van de farmaceutische industrie, aantal schriftelijke bronnen dat de huisarts gebruikt en het aantal mondelinge bronnen dat de huisarts gebruikt.<sup>11</sup>

Het aantal artsbezoekers dat een huisarts ontvangt, hangt significant samen met het raadplegen van andere bronnen (tabel 3.2). Huisartsen die veel artsbezoekers ontvangen, raadplegen ook meer schriftelijke documentatie van de farmaceutische industrie en informeren zich vaker via schriftelijke bronnen zoals wetenschappelijke tijdschriften en vakbladen. Zij maken minder gebruik van de NHG-standaarden en het Farmacotherapeutisch Kompas. De gevonden samenhangen zijn overigens niet sterk. De sterkste samenhang bestaat tussen het aantal ontvangen artsbezoekers en het gebruik van informatie van de farmaceutische industrie ( $r=0,43$ ,  $p < 0,00$ ).

---

<sup>11</sup> In hoofdstuk 2 staat omschreven hoe de verschillende variabelen zijn geconstrueerd.

Tabel 3.2 Significante correlaties tussen het raadplegen van verschillende informatiebronnen (N=96-106 huisartsen)

	Correlatiecoëfficiënt
Correlatie van <b>aantal artsbezoekers laatste 4 weken</b> met:	
Gebruik NHG-standaarden en farmacotherapeutisch kompas	- 0,29**
Gebruik informatie farmaceutische industrie	0,43**
Aantal schriftelijke bronnen nieuwe geneesmiddelen	0,27**
Correlatie van <b>aantal schriftelijke bronnen</b> met:	
Gebruik informatie farmaceutische industrie	0,27*

\*\* p < 0,01 \* p < 0,05.

### 3.4 Samenhang met overige kenmerken

Uit de vorige paragrafen werd duidelijk dat er verschillen zijn tussen huisartsen in het gebruik van informatiebronnen. In dit rapport kijken we met name naar het effect hiervan op het voorschrijfgedrag. Dit gebeurt in de analyses in de drie volgende hoofdstukken. In deze hoofdstukken zal steeds eerst een model met praktijkkenmerken worden geschat waarna schatting van een model volgt met de significante praktijkkenmerken en de huisartskenmerken (veelal informatiebronnen). Door toevoeging van de huisartskenmerken aan het model kan het effect van de praktijkkenmerken veranderen (bijvoorbeeld niet significant meer zijn). Om dit soort veranderingen te kunnen interpreteren, is het goed te weten hoe de praktijkkenmerken en de huisartskenmerken met elkaar samenhangen. Daarom zijn de correlaties berekend van de informatiebronnen met de praktijkkenmerken. Ook is gekeken of mannelijke en vrouwelijke huisartsen verschillen in het gebruik van informatiebronnen. Tabel 3.3 geeft de significante relaties weer. Huisartsen in solopraktijken ontvangen vaker artsbezoekers. Ook lezen zij meer informatie van de farmaceutische industrie en raadplegen ze meer dan andere huisartsen schriftelijke hulpbronnen om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren. Vrouwelijke huisartsen raadplegen meer dan hun mannelijke collega's mondelinge informatiebronnen. Zij ontvangen daarentegen minder artsbezoekers dan mannen. Naarmate er meer patiënten per fte zijn, worden meer artsbezoekers ontvangen. Naarmate de huisarts in een meer verstedelijkt gebied is gevestigd, raadpleegt hij of zij meer mondelinge informatiebronnen.

Tabel 3.3 Significante correlaties tussen het raadplegen van verschillende informatiebronnen enerzijds en praktijkkenmerken en geslacht van de huisarts anderzijds (N=96-106)

	Correlatiecoëfficiënt
Correlatie van <b>aantal artsenbezoekers laatste 4 weken</b> met:	
Aantal patiënten per fte	0,24*
Solopraktijk (0=nee; 1= ja)	0,43**
Geslacht (0=man; 1 =vrouw)	-0,25*
Correlatie van <b>aantal schriftelijke bronnen</b> met:	
Solopraktijk (0=nee; 1= ja)	0,22*
Correlatie van <b>aantal mondelinge bronnen</b> met:	
Mate van stedelijkheid (1=sterk stedelijk; 5=niet stedelijk)	-0,24*
Geslacht (0=man; 1 =vrouw)	0,24*
Apotheekhoudend (0=nee; 1 =ja)	-0,29*
Correlatie van <b>gebruik informatie farmaceutische industrie</b> met:	
Solopraktijk (0=nee; 1= ja)	0,26*

\*\* p < 0,01 \* p < 0,05.

### 3.5 Huisartsen en voorschrijven

Zoals eerder aangegeven staat in de volgende drie hoofdstukken het voorschrijfgedrag van huisartsen met betrekking tot de volgende drie geneesmiddelengroepen centraal: rofecoxib, esomeprazol en losartan/valsartan. Onder andere wordt gekeken naar effecten van praktijk- en huisartskenmerken op het voorschrijven van deze middelen. Wanneer in deze hoofdstukken effecten gevonden worden, is echter niet duidelijk of deze effecten specifiek voor het betreffende middel zijn of dat zij voor het voorschrijfgedrag in het algemeen gelden. Om hier enig zicht op te krijgen, is een analyse gedaan met als afhankelijke variabele het aantal recepten per patiënt per jaar. In deze analyses zijn de huisartsen betrokken welke in de “determinantenanalyses” van de volgende hoofdstukken zijn betrokken. In beginsel gaat het om 106 huisartsen. Gemiddeld schrijven deze huisartsen per patiënt 5,8 recepten voor (sd=1,65).

Eerst is een forward regressie analyse gedaan waarin de praktijkkenmerken betrokken zijn. De volgende vier variabelen blijken een significant effect te hebben op het aantal voorschriften per patiënt: aantal patiënten per fte, apotheekhoudend zijn, het percentage 65-74 jarige patiënten in de praktijk en het percentage ziekenfondspatiënten in de praktijk. Opvallend is dat naarmate er meer patiënten per huisarts in de praktijk zijn, het aantal recepten per patiënt afneemt. Dit is tegengesteld aan de bevinding van Hutten (1998), die juist vindt dat een hogere werkdruk leidt tot het vaker uitschrijven van recepten. Apotheekhoudende huisartsen schrijven meer recepten uit dan niet-apotheekhoudenden. Dit wordt mede veroorzaakt door het feit dat in de registratiecijfers van deze huisartsen ook de specialistenreceptuur is opgenomen; dit is bij andere huisartsen niet het



geval.<sup>12</sup> Een huisarts schrijft meer recepten uit naarmate er meer 65-74-jarige patiënten in de praktijk zijn. Hoe meer ziekenfondspatiënten er in de praktijk zijn, hoe meer recepten de huisarts voorschrijft. Samen verklaren deze vier variabelen 28,7% van de verschillen tussen huisartsen in het aantal recepten dat per patiënt wordt voorgeschreven.

Tabel 3.4 Resultaten van de forward regressie-analyse ter verklaring van het relatieve aandeel esomeprazol uit huisartskenmerken (N=74 huisartsen)<sup>a)</sup>

	Voorschrijven van esomeprazol		Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
	Ongestandaardiseerde Regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	
Model 1:			
▪ Aantal patiënten per fte/1000	-1,51	-0,32	9,0%
Model 2:			
▪ Aantal patiënten per fte/1000	-1,83	-0,38	20,4%
▪ Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	1,82	0,35	
Model 3:			
▪ Aantal patiënten per fte/1000	-1,92	-0,40	25,3%
▪ Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	1,74	0,34	
▪ % 65-74 jarigen in de praktijk	0,18	0,24	
Model 4:			
▪ Aantal patiënten per fte/1000	-1,80	-0,38	28,7%
▪ Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	1,59	0,31	
▪ % 65-74 jarigen in de praktijk	0,17	0,23	
▪ % ziekenfondspatiënten in de praktijk	0,04	0,20	

a) Alle effecten zijn significant op  $p < 0,05$ .

In de volgende stap zijn de praktijkkenmerken die significant samenhangen met het voorschrijven samen met de huisartskenmerken als onafhankelijke variabelen opgenomen in een forward regressie-analyse. Drie praktijkkenmerken bleven significant. Alleen het percentage 65-74-jarigen was niet significant meer. Van de huisartskenmerken hing er geen enkele significant samen met het aantal recepten dat de huisarts per patiënt voorschreef.

<sup>12</sup> Het is echter niet te onderscheiden welke recepten door de specialist zijn voorgeschreven, vandaar dat deze in de gegevens opgenomen blijven.

## 4 Rofecoxib (Vioxx<sup>®</sup>)

### 4.1 Rofecoxib: achtergrondinformatie

#### **Inleiding**

Dit hoofdstuk behandelt het voorschrijven van rofecoxib door huisartsen. In de eerste plaats zal de plaatsbepaling van de selectieve cyclo-oxygenase 2 remmers ten opzichte van de traditionele non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) worden behandeld. Vervolgens zal het voorschrijfvolume van rofecoxib worden beschreven. Bovendien wordt de mate van het off-label voorschrijven van het geneesmiddel bepaald. Hierbij wordt ook aandacht besteed aan de uitbreiding van het indicatiegebied ná de studieperiode. Ten slotte wordt beschreven welke specifieke praktijk- en huisartskenmerken de verschillen tussen huisartsen kunnen verklaren. De gebruikte voorschrijfgegevens komen evenals die van Jabaaij e.a. (2001) uit LINH. Echter, waar in dat onderzoek alleen gegevens van 2000 werden gebruikt, waren voor onderhavig onderzoek ook gegevens beschikbaar uit 2001.

#### **Rofecoxib, een selectieve COX-2 remmer**

Rofecoxib is een selectieve cyclo-oxygenase (COX) 2 remmer die op 2 november 1999 is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van artrose bij volwassenen. Later is daar de indicatie reumatoïde arthritis bijgekomen ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)). In januari 2002 is het indicatiegebied uitgebreid met dysmenorroe en acute pijn (SFK, 2002a). Het enzym cyclo-oxygenase bestaat in twee isovormen, COX 1 en 2. Remming van COX-2 heeft een pijnstillende en ontstekingsremmende werking, COX-2, terwijl het remmen van het enzym COX-1 verantwoordelijk is voor bijwerkingen zoals maagdarfstoornissen (Bombardier e.a., 2000). Het voordeel van rofecoxib ten opzichte van de klassieke NSAID's is dat rofecoxib voornamelijk COX-2 remt en nauwelijks COX-1.

#### **Rofecoxib, even effectief maar minder bijwerkingen dan de klassieke NSAIDs?**

Rofecoxib is in de markt gezet als het geneesmiddel waarop iedereen zolang heeft zitten wachten. In de Verenigde Staten en Europa is sprake van een zeer intensieve marketing (Admiraal en Bijl, 2002). In de reclamecampagne voor rofecoxib komt steeds de term 'pijnverlichting' naar voren. De fabrikant benadrukte deze indicatie nadrukkelijk, de meer beperkte indicatie 'artrose en arthritis' bleef bij deze campagne onderbelicht (Jabaaij e.a., 2001). In de Verenigde Staten heeft de Food and Drug Administration de fabrikant twee maal gewaarschuwd in een 'warning letter' voor 'valse, onevenwichtige en verwarrende beweringen', waarbij het voornamelijk ging om het minimaliseren van de risico's die verbonden zijn met een eventueel protrombotisch effect (FDA, 2001).

Diverse studies hebben aangetoond dat de COX-2 remmer rofecoxib minder risico geeft op ernstige maagdarmplicaties dan de klassieke NSAIDs zoals diclofenac, ibuprofen en naproxen (Feldman & McMahon, 2000; Warner e.a., 1999; Bombardier, e.a. 2000; anoniem, 2001; Mitchell e.a., 1994; Mamdani e.a., 2002). Echter, sinds de introductie van

dit middel zijn er gevallen gemeld van myocardinfarct, hartfalen en andere cardiovasculaire complicaties, waarvan enkele met fatale afloop (anoniem 2001; anoniem 2000). Bovendien zijn gastrointestinale complicaties gemeld. Het merendeel hiervan betreft misselijkheid, dyspepsie, diarree en buikpijn, maar ook perforaties, ulceratie en bloedingen (PUBs). Van de patiënten met PUBs herstelde 65%. Toch zijn er in Engeland vijf gevallen met dodelijke afloop geweest in 1999 en 2000. In Nederland zijn tot juli 2000 eveneens vijf gevallen van overlijden gemeld (Toenders e.a., 2001). Ook andere bijwerkingen zijn gemeld waaronder bijwerkingen op de nier (anoniem 2000). Dit zou kunnen worden verklaard doordat ook COX-2 – naast COX-1 – constitutief aanwezig is in de nieren (Swan e.a., 2000; Catella-Lawson e.a., 1999).

Uit de Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research- (VIGOR) blijkt dat de kans op een cardiovasculaire complicatie bij rofecoxib groter is dan bij naproxen (Bombardier e.a., 2000; anoniem, 2001). Het risico op een myocardinfarct is significant hoger in de rofecoxibgroep dan in de groep met naproxen-patiënten (0.4 versus 0.1%). Van de patiënten met een myocardinfarct heeft 38% een verhoogd risico; zij komen volgens de FDA-standaarden in aanmerking voor een profylactische behandeling met acetylsalicylzuur. Deze patiënten gebruikten geen acetylsalicylzuur tijdens de studieperiode. Voor de andere patiënten is het verschil in de incidentie van het aantal myocardinfarcten niet significant (0.2 versus 0.1%) (Bombardier e.a., 2000). Nu is het zo dat naproxen de tromboxaanproductie voor 95% remt en de bloedplaatjesaggregatie voor 88% en dit effect houdt gedurende het gehele doseringsinterval aan. In studies waarbij rofecoxib wordt vergeleken met andere NSAIDs die geen maximale en langdurige remming geven van de bloedplaatjesaggregatie – zoals diclofenac, ibuprofen en nabumeton – wordt geen verschil gevonden in het risico op een myocardinfarct. Het blijkt dus dat naproxen een coronair beschermend effect heeft en dit effect ontbreekt bij rofecoxib door het selectief remmen van COX-2 (Bombardier e.a., 2000).

Uit de VIGOR studie komt ook naar voren dat rofecoxib wel duidelijk minder gastro-intestinale bijwerkingen heeft dan naproxen. De incidentie van ernstige gastro-intestinale complicaties inclusief ulceraties is bij rofecoxib-patiënten 2,1%, bij de naproxengroep is dit 4,5%, een significant verschil (Toenders e.a., 2001; Bombardier e.a., 2000; Admiraal & Bijl, 2002). Ook bij patiënten met een eerdere gastro-intestinale complicatie of bij patiënten met corticosteroiden geeft rofecoxib significant minder risico op gastro-intestinale bijwerkingen, in vergelijking met naproxen.

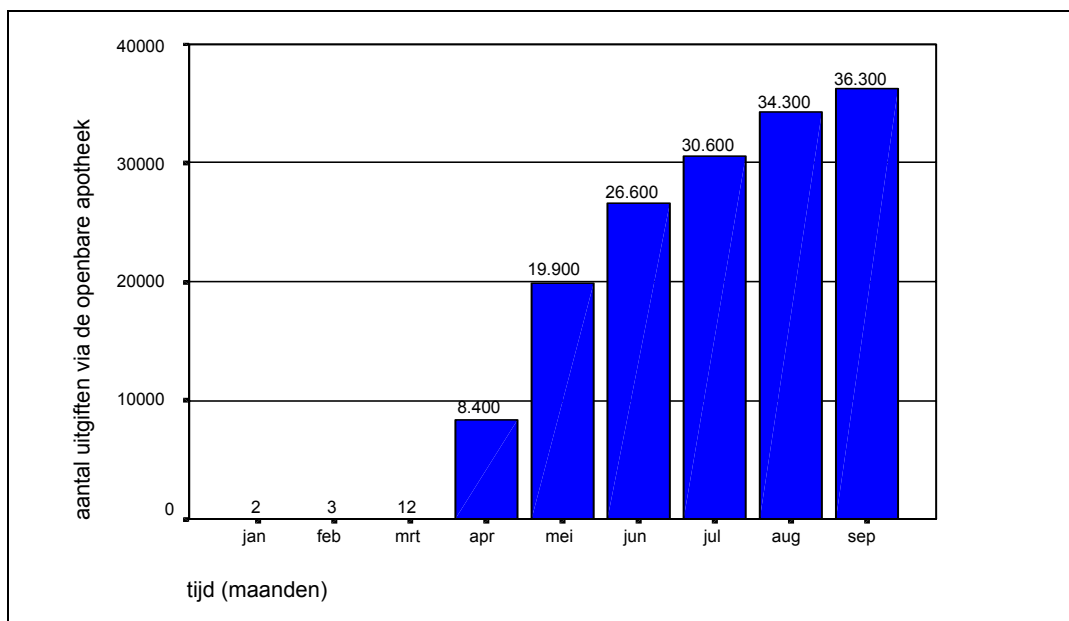
Sommige studies wijzen uit dat het enzym COX-2 ook aanwezig is in fysiologisch mucosa in de maag. Wanneer het mucosa licht wordt geprikkeld, zorgt dit enzym voor een endogene prostaglandinesynthese, waardoor er sprake is van enige bescherming tegen verdere prikkelingen. COX-2 remmers en ook de traditionele NSAIDs heffen dit beschermende mechanisme op. Er is ook bewijs dat prostaglandines die zijn afgeleid van COX-2 belangrijk zijn bij de genezing van maagzweren. COX-2 remmers en sommige NSAIDs die zowel COX-1 als COX-2 remmen, hinderen hier dus de genezing wanneer er sprake is van al bestaande beschadiging bij het geneesmiddelgebruik. Deze resultaten zijn gebaseerd op studies bij dieren. Het is nog onzeker of dergelijke effecten ook bij mensen voorkomen (Feldman & McMahon, 2000; Warner e.a., 1999; Hawkey, 1999).

Al met al moet worden geconcludeerd dat de voordelen van COX-2 remmers nog niet duidelijk zijn (Hawkey, 1999; Klein Haneveld, 2002). Bovendien kan er – gezien de recente introductie – nog niets gezegd worden over lange termijn effecten van het middel (Toenders e.a., 2001). Er lijkt meer onderzoek noodzakelijk voordat artsen een rationele beslissing kunnen nemen over het al dan niet voorschrijven van COX-2 remmers bij off-label indicaties. Dit geldt vooral voor oudere mensen. Bij hen is namelijk vaak sprake van comorbiditeit (Jones, 2002).

### Rofecoxib, een veel voorgeschreven middel

De toename van het aantal voorschriften rofecoxib – sinds de introductie in 1999 – is opvallend te noemen. Vanaf april 2000 wordt rofecoxib 25 mg volledig vergoed, voor de dosering 12,5 mg wordt – tijdens de studieperiode – een eigen bijdrage van 18 euro gevraagd. Deze dosering wordt dan ook slechts in 2% van de gevallen voorgeschreven (SFK 2002a). Na april 2000 is een explosieve stijging van het aantal voorschriften rofecoxib waarneembaar.

Figuur 4.1 Aantal keren dat rofecoxib via de openbare apotheek is verstrekt in 2000



(Bron: SFK, 2001a)

In 2001 is sprake van een stijging van 67% van het aantal voorschriften rofecoxib ten opzichte van het jaar 2000. Hiermee heeft de COX-2 remmer de tweede plaats verworven in de top 10 van geneesmiddelen met het snelst stijgende aantal geneesmiddelenvoorschriften in 2001 (SFK, 2002b). De introductie van rofecoxib zorgt ook voor een sterke stijging in de geneesmiddelkosten. Het middel staat zowel in 2000 als 2001 in de top 10 van toename van uitgaven aan geneesmiddelen (SFK, 2002b; SFK, 2001b). De verhoogde

uitgaven voor ontstekingsremmers bij reumatoïde aandoeningen van 5 miljoen euro ten opzichte van 2000 zijn dan ook voor het grootste gedeelte (3,6 miljoen euro) toe te schrijven aan rofecoxib (SFK, 2001c).

Naast rofecoxib bevat de therapeutische klasse van de COX-2 remmers nog celecoxib (Celebrex<sup>®</sup>). Dit middel wordt in Nederland slechts weinig voorgeschreven en grijpt minder sterk aan op COX-2 (Klein Haneveld, 2002). De benodigde therapeutische dosis is dan ook hoger dan voor rofecoxib ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)). Celecoxib is op 4 mei 2000 geregistreerd voor de indicaties artrose of reumatoïde artritis ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)).

### **Indicaties voor rofecoxib**

Rofecoxib heeft als ATC-code M01AH02. Het is momenteel voor de volgende indicaties geregistreerd ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)):

- artrose met de bijbehorende ICPC-codes L84, L89, L90 en L91;
- reumatoïde artritis met als ICPC-code L88;
- dysmenorroe met als ICPC-code X02;
- acute pijn; als bijbehorende ICPC-codes zijn alle indicaties genomen waarin het woord 'pijn' voorkomt, het betreft dus niet uitsluitend acute pijn.<sup>13</sup> Het betreft de codes: A01, D01, D02, D04, D06, F01, H01, K01, K03, L03, L18, L86, N01, N02, N03, N90, R01, R09, S01, U01, X01, X02, X03, X04, X18, Y01 en Y02.

Dysmenorrie en acute pijn worden in dit onderzoek als off-label aangemerkt; rofecoxib is pas vanaf 2002 geregistreerd voor deze indicaties en het onderzoek heeft betrekking op de periode 2000-2001.

### **Rofecoxib: verwachtingen voor de toekomst**

Verwacht wordt dat het aantal voorschriften rofecoxib nog verder zal toenemen, zeker nu het indicatiegebied is uitgebreid met de indicatie 'acute pijn'.

Bovendien bestaan er nog twee potentieel nieuwe indicatiegebieden voor de COX-2 remmers en voor de traditionele NSAIDs. Dit zijn preventie en behandeling van colorectale carcinomen en preventie van de ziekte van Alzheimer. De onderzoeken hiernaar bevinden zich in een vroeg stadium (Van Roon e.a., 2000; Admiraal & Bijl, 2002; Hawkey, 1999; Jones, 2002). Omdat prostaglandinen die gesynthetiseerd worden uit het COX-2 afgeleide prostaglandine H<sub>2</sub> een rol spelen in enkele mitogene effecten van verschillende groeifactoren zouden COX-2 remmers – en ook inhibitoren van zowel COX-1 als COX-2 – een onderdrukkend effect kunnen hebben bij bepaalde neoplasma's. COX-2 messenger RNA is bijvoorbeeld te veel aanwezig in de meeste colorectale tumoren (Feldman & McMahon, 2000). Een recent onderzoek heeft uitgewezen dat er bij mensen met premaligne laesies in de mond vaker sprake is van COX-2 expressie dan bij gezonde mensen. Nog vaker komt COX-2 expressie voor bij mensen met mondkanker. Volgens de onderzoekers kunnen COX-2 remmers misschien orale kanker voorkomen (Anoniem, 2002). Ook bij de ziekte van Alzheimer is er sprake van ontstekingsprocessen in de hersenen die gerelateerd zijn aan een verhoogde COX-2 expressie (Hawkey, 1999). Toont verder onderzoek aan dat COX-2 remmers de ziekte van Alzheimer en colorectage

---

<sup>13</sup> Er is geen ICPC-code voor acute pijn.

carcinomen kunnen voorkomen, dan ziet de toekomst er voor de COX-2 remmers rooskleurig uit.

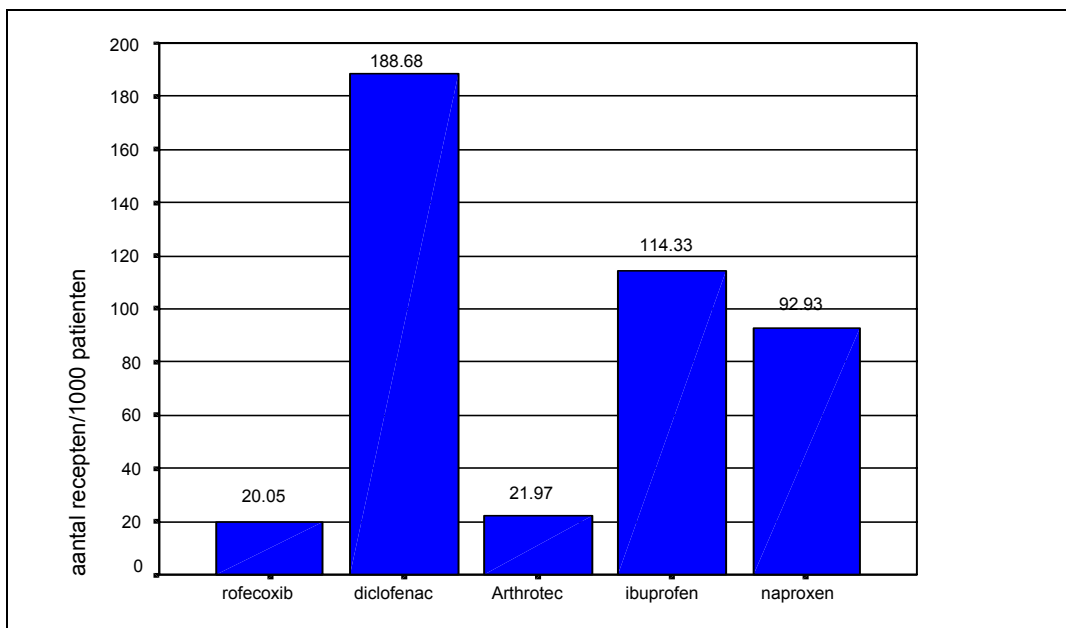
## 4.2 Voorschrijven van rofecoxib

### 4.2.1 Aantal recepten per 1000 patiënten en relatief voorschrijfvolume

#### Aantal recepten per 1000 patiënten

Rofecoxib is in november 1999 op de markt gekomen, maar wordt pas vanaf april 2000 vergoed door de zorgverzekeraars. Daarom wordt rofecoxib pas vanaf die tijd voorgeschreven. Uit figuur 4.2 blijkt dat - van de NSAID's - diclofenac het meest wordt voorgeschreven en dat rofecoxib bijna net zo frequent wordt voorgeschreven als Arthrotec (een combinatiepreparaat dat bestaat uit diclofenac en misoprostol). Rofecoxib wordt per 1000 patiënten ongeveer 20 keer voorgeschreven in deze twee jaar.

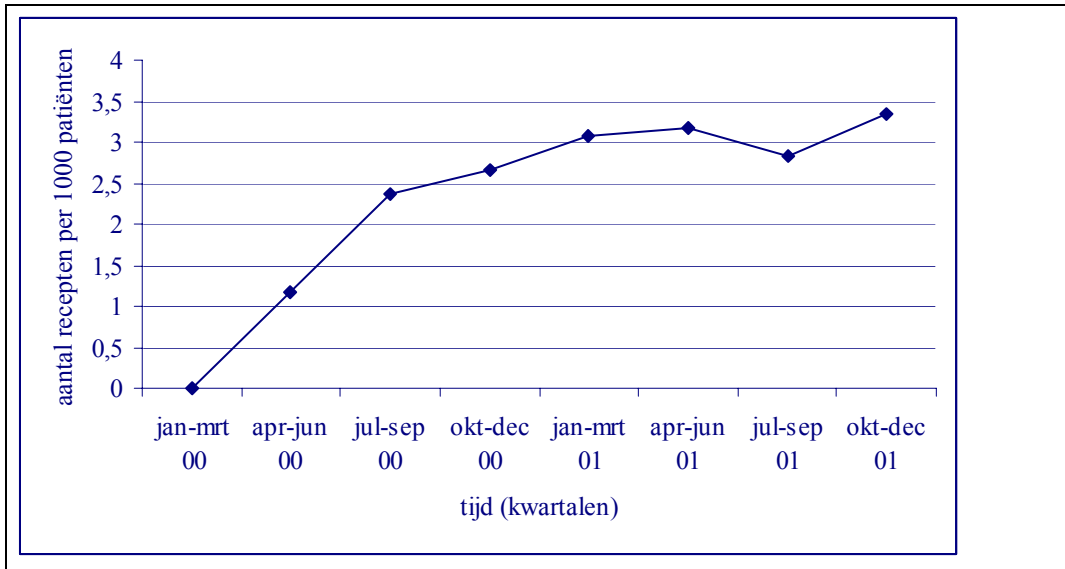
Figuur 4.2 Aantal recepten NSAIDS en rofecoxib per 1000 patiënten in 2000 en 2001



Uit figuur 4.3 blijkt dat het gebruik van rofecoxib na de introductie sterk is gestegen. In het eerste kwartaal van 2000 wordt het geneesmiddel nog weinig voorgeschreven. Met name in het tweede en derde kwartaal van 2000 neemt het aantal voorschriften een grote vlucht, in de overige kwartalen stijgt het aantal recepten geleidelijk tot 3,35 recepten per 1000 patiënten in het vierde kwartaal van 2001. Ook de klassieke NSAID's laten een groei zien door de kwartalen heen. Deze resultaten zijn niet in een grafiek opgenomen. Bovendien is het zo dat het voorschrijven van rofecoxib breed verspreid is over de eerste lijn. Binnen een jaar stijgt het percentage huisartspraktijken dat rofecoxib voorschrijft (of heeft voorgeschreven) van 1% naar 89%. In het tweede jaar neemt dit toe tot 99%. In

deze tweejarige periode neemt ook het aantal praktijken dat een relatief voorschrijfvolume van 10% rofecoxib t.o.v. alle NSAIDs of meer heeft toe van 0% naar 30%.

Figuur 4.3 Aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten per kwartaal in 2000 en 2001



Het aantal patiënten dat rofecoxib krijgt voorgeschreven stijgt ook snel in de tijd, zeker in de periode kort na de registratie. Het aantal loopt op van 0,1 rofecoxib-patiënt op 1000 NSAID-patiënten in het eerste kwartaal van 2000 tot 52,6 in december 2001. Deze resultaten zijn niet grafisch weergegeven.

#### Patiëntkenmerken van mensen die rofecoxib voorgeschreven krijgen

Rofecoxib werd in 2000 en 2001 voorgeschreven aan 4.630 patiënten. Van deze patiënten is 69,8% vrouw. Dit is hoger dan het aandeel vrouwen voor alle NSAIDs (57,1%) (tabel 4.1). Patiënten die rofecoxib gebruiken zijn gemiddeld 10 jaar ouder dan patiënten die een NSAID gebruiken. Van alle rofecoxib-patiënten is 72,9% ziekenfonds verzekerd. Dit wijkt niet af van de NSAIDs.

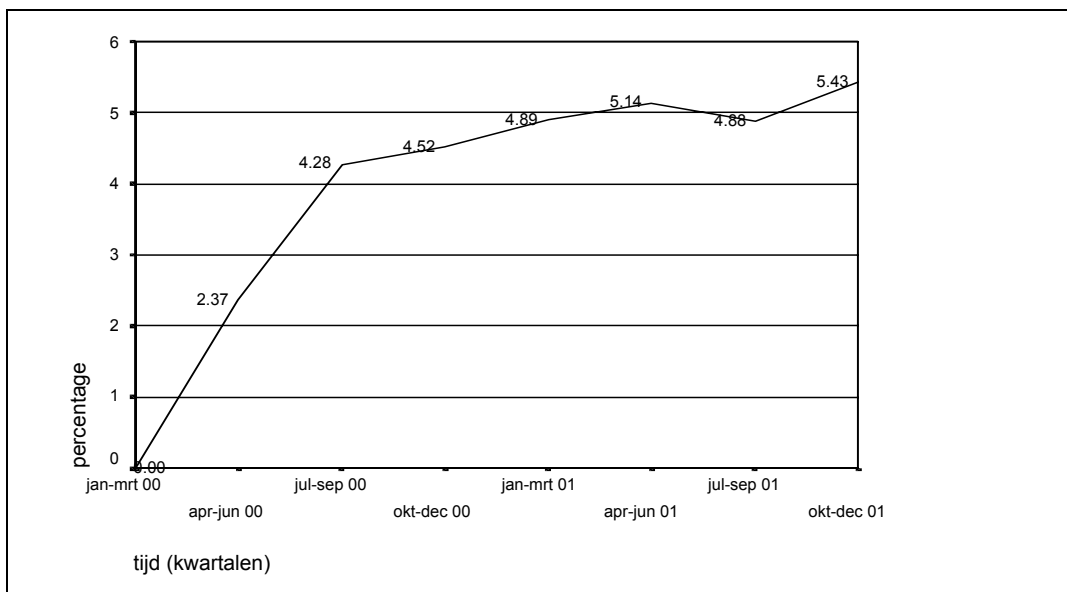
Tabel 4.1 Verschillen in patiëntkenmerken tussen patiënten die rofecoxib gebruiken en patiënten met een klassieke NSAID

Patiëntkenmerken	Gemiddelden (sd)	
	Patiënten met rofecoxib (N=4.630)	Patiënten met een klassieke NSAID (N=17.667)
Leeftijd (jaren)	61.7 (16.0)	51.9 (18.0)
Geslacht (% vrouw)	69.8	57.1
Verzekeringsvorm (% ziekenfonds)	72.9	72.4

### Relatief voorschrijfvolume

In figuur 4.4 is te zien dat ook het relatieve aandeel van rofecoxib stijgt in de tijd. In een jaar tijd stijgt het relatieve aandeel van het geneesmiddel naar iets meer dan 4,5 %. Dit is een sterke stijging gezien het feit dat NSAIDs veel worden voorgeschreven.

Figuur 4.4 Relatieve aandeel van rofecoxib in alle voorschriften NSAID's in 2000 en 2001 (N= 114 praktijken)



Wanneer het gemiddeld aantal voorschriften van rofecoxib wordt vergeleken met het gemiddeld aantal voorschriften van naproxen, ibuprofen, Arthrotec en diclofenac, blijkt dat rofecoxib niet de NSAIDs vervangt maar dat het middel “erbij komt”.

### 4.2.2 *Off-label voorschrijven van rofecoxib*

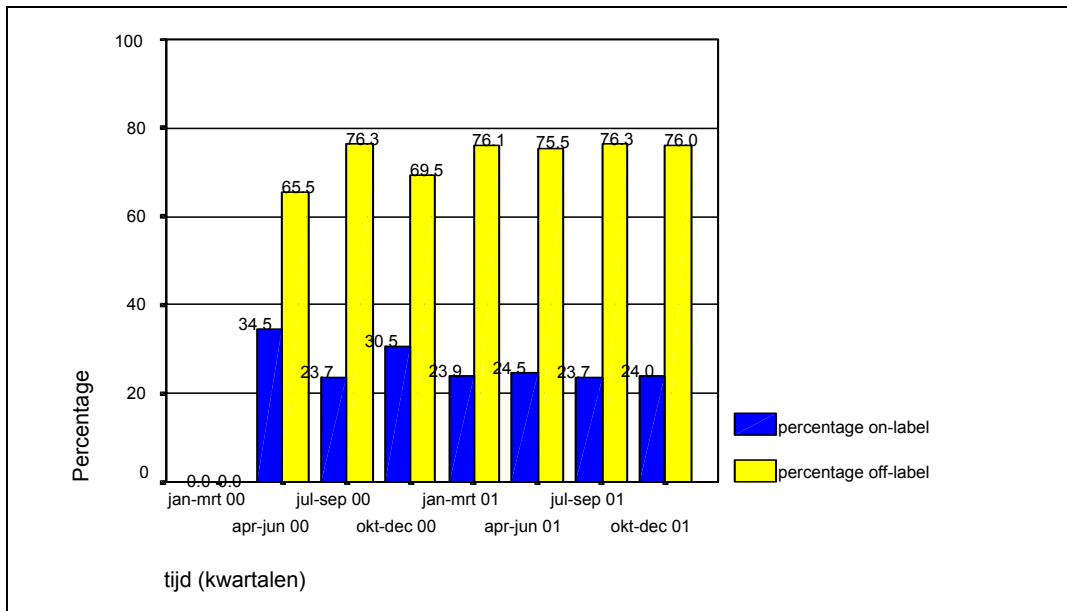
In 2000 en 2001 zijn 9.665 recepten rofecoxib voorgeschreven. Om te bepalen of rofecoxib voorgeschreven wordt voor de indicaties waarvoor het geregistreerd is, zijn de



voorschriften met een bekende diagnose - volgens de ICPC-codering - geselecteerd. De voorschriften waarbij geen diagnose bekend is en de recepten met een algemene diagnose zoals 'medicatie/recept/injectie algemeen' en 'andere gegeneraliseerde/niet gespecificeerde ziekte' zijn niet in de analyses betrokken. Alleen de huisartspraktijken die minimaal 70% van hun voorschriften hebben voorzien van een diagnose, zijn in de analyses opgenomen.

Als on-label worden beschouwd de indicaties artrose en reumatoïde artritis. Off-label zijn alle andere diagnoses. Met ingang van januari 2002 worden bovendien de indicaties pijnlijke menstruatie en alle andere indicaties waar het woord "pijn" in voorkomt beschouwd als on-label. Echter, in de studieperiode worden ook deze indicaties als off-label aangemerkt.

Figuur 4.5 Het aandeel on- en off-label gebruik van rofecoxib in de tijd



Uit figuur 4.5 blijkt dat er sprake is van veel off-label voorschrijven, gemiddeld is 75,6% van de recepten voor een niet-geregistreerde diagnose. Het off-label gebruik van rofecoxib begint direct na de vergoedingsdatum. De cijfers voor het off-label voorschrijven in eerdere literatuur zijn nog iets hoger (Jabaaij e.a., 2001; SFK, 2002b; SFK, 2001d). Jabaaij e.a. (2001) gebruikten dezelfde data als in onderhavig onderzoek. In hun onderzoek werd de indicatie reumatoïde artritis echter als off-label beschouwd, in onderhavig onderzoek is deze als on-label beschouwd. Dit verklaart het feit dat het percentage off-label voorschriften in onderhavig onderzoek lager zijn dan gevonden door Jabaaij e.a.

### Off-label voorschriften

Uit de voorgaande paragraaf blijkt dat het percentage off-label voorschrijven van rofecoxib hoog is. Het is interessant om te kijken welke diagnoses hiervan de grootste veroorzakers zijn. Tabel 4.2 laat de top 5 zien van de belangrijkste veroorzakers van het off-label voorschrijven. Het blijkt dat huisartsen het geneesmiddel voornamelijk voorschrijven bij klachten aan het bewegingsapparaat.

Tabel 4.2 Percentage off-label voorschriften van alle ICPC-gecodeerde recepten rofecoxib naar diagnose (N = 3.579 recepten)

Diagnose	Percentage voorschriften
Lage rugpijn zonder uitstraling	9,7
Schouder symptomen/klachten	5,5
Knie symptomen/klachten	5,3
Symptomen meerd. / niet gespecificeerde gewrichten	6,4
Schoudersyndromen / PHS	7,7
Bewegingsapparaat totaal	76,7

Tabel 4.3 laat ter vergelijking zien welk aandeel de genoemde diagnoses hebben bij de klassieke NSAID's en rofecoxib op basis van het totaal aantal voorschriften van elk geneesmiddel (zowel de ICPC-gecodeerde als de niet-ICPC gecodeerde voorschriften).

Tabel 4.3 Percentage voorschriften van alle voorschriften voor klassieke NSAID's en rofecoxib naar diagnose

Diagnose	% van rofecoxib recepten (N = 9.665)	% van diclofenac recepten (N = 90.941)	% van Arthrotec recepten (N = 10.587)	% van ibuprofen recepten (N = 55.107)	% van naproxen recepten (N = 44.789)
Lage rugpijn zonder uitstraling	4,2	7,7	5,1	6,7	4,8
Schouder symptomen/klachten	2,2	2,5	2,5	1,9	2,1
Knie symptomen/klachten	2,2	1,8	2,5	1,3	1,4
Meerdere symptomen/niet gespecificeerde gewrichten	2,7	0,9	1,7	0,6	0,8
Schoudersyndromen/PHS	3,7	3,9	3,5	2,0	2,8

### On-label voorschriften

De diagnoses artrose - met de bijbehorende ICPC-codes L84, L89, L90 en L91 - en artritis met de ICPC-code L88 worden als on-label beschouwd. Tabel 4.4 laat zien dat rofecoxib voornamelijk wordt voorgeschreven voor artrose en gevolgd door gonartrose.

Tabel 4.4 Percentage on-label voorschriften rofecoxib naar diagnose (N = 1.061 recepten)

Diagnose	Percentage van de voorschriften
Artrose/spondylose wervelkolom	16,8
Coxartrose	14,5
Gonartrose	29,3
Andere artrose/ verwante aandoeningen	21,6
Artrose totaal	82,2

Ter vergelijking laat tabel 4.5 zien welk gedeelte de genoemde diagnoses innemen bij de klassieke NSAID's en rofecoxib op basis van het totaal aantal voorschriften van elk geneesmiddel.

Tabel 4.5 Percentage on-label voorschriften van alle voorschriften NSAIDs en rofecoxib naar diagnose

Diagnose	% rofecoxib (N = 9.665)	% diclofenac (N = 90.941)	% Arthrotec (N = 10.587)	% ibuprofen (N = 5.107)	% naproxen (N = 4.789)
Artrose/spondylose wervelkolom	2,4	0,3	1,1	0,4	0,3
Reumatoïde arthritis/ verwante aandoeningen	2,6	1,0	1,8	0,7	1,2
Coxartrose	1,9	0,7	1,6	0,5	0,5
Gonartrose	4,3	1,1	1,7	0,7	1,0
Andere artrose/ver- wante aandoeningen	3,5	0,5	1,6	0,6	0,5
Artrose totaal	12,0	2,6	6,0	2,2	2,3

Hieruit blijkt dat rofecoxib vaker voor artrose en reumatoïde arthritis wordt voorgeschreven dan de klassieke NSAIDs. Deze ziekten komt vaker voor bij ouderen en vrouwen. Het feit dat patiënten die rofecoxib krijgen voorgeschreven ouder zijn dan mensen met een klassieke NSAID en vaker vrouw, kan dus deels worden verklaard door het ziektebeeld en is mogelijk niet de oorzaak van het voorschrijfgedrag van de huisartsen.

#### De indicaties dysmenorroe en acute pijn

In januari 2002 is het indicatiegebied van rofecoxib uitgebreid met de indicaties dysmenorroe en acute pijn. Het is interessant om te kijken in hoeverre de huisartsen hierop vooruit lopen in de studieperiode 2000-2001. In deze periode is 16,6% van de recepten rofecoxib voorgeschreven voor indicaties met het woord 'pijn' erin. Dit blijft redelijk stabiel in de tijd, met een uitschieter in de periode oktober - december 2000 (19,8%). Voor dysmenorroe wordt rofecoxib in 2000 en 2001 niet voorgeschreven. Tabel 4.6 laat

zien voor welke ICPC-codes met het woord pijn erin rofecoxib het meest wordt voorgeschreven. Het is interessant om te zien dat de indicatie 'lage rugpijn zonder uitstraling' – hier de belangrijkste indicatie – ook de belangrijkste indicatie is bij het off-label voorschrijven.

Tabel 4.6 Indicaties van voorschriften rofecoxib met het woord 'pijn' in de diagnose  
N = 836

Diagnose	Percentage voorschriften
Lage rugpijn zonder uitstraling	41,4
Lage rugpijn met uitstraling	18,4
Pijn gegeneraliseerd	16,9
Spierpijn	12,6
Hoofdpijn (geen spanningshoofdpijn, migraine of symptomen/klachten sinussen)	2,8

#### 4.2.3 *Samenhang tussen voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven*

Bestudeerd is of er een samenhang bestaat tussen het voorschrijfvolume van rofecoxib en de mate van off-label voorschrijven van het geneesmiddel. De resultaten zijn te zien in tabel 4.7. Uit de tabel blijkt dat het aantal recepten per 1000 patiënten significant samenhangt met het relatieve voorschrijfvolume. Er is geen relatie tussen het off-label voorschrijven van rofecoxib en de beide maten van het voorschrijfvolume.

Tabel 4.7 Correlatie tussen het voorschrijfvolume van rofecoxib en de mate van off-label voorschrijven

	Correlatiecoëfficiënt	Aantal huisartsen
Aantal recepten per 1000 patiënten - relatief voorschrijfvolume	0,59**	105
Aantal recepten per 1000 patiënten - off-label voorschrijven	0,06	47
Relatief voorschrijfvolume - off-label voorschrijven	0,22	47

\*\* t-test,  $p < 0.01$ .

### 4.3 **Determinanten van het (off-label) voorschrijven van rofecoxib**

#### 4.3.1 *Determinanten van het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten*

##### Praktijkenmerken

Van 105 huisartsen is het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten bekend, deze zijn meegenomen in de analyse. Allereerst is bestudeerd welke praktijkenmerken samenhangen met het voorschrijven van rofecoxib (tabel 4.8). Apotheekhoudende huisartsen

schrijven vaker rofecoxib voor. Naarmate er relatief meer ouderen in de praktijk zijn, schrijven huisartsen vaker rofecoxib voor.

Tabel 4.8 Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten en praktijkkenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,08
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	0,30**
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	0,08
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,08
Werkdruk (aantal patiënten per fte)	-0,10
Percentage 65-74 jarigen	0,32**
Percentage 75-plussers	0,23*
Percentage ziekenfondsverzekerden	0,02
Percentage vrouwelijke patiënten	0,02

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Vervolgens is een regressie-analyse uitgevoerd met de praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen en het aantal recepten per 1000 patiënten als afhankelijke variabele. Uit deze analyse blijkt eveneens dat het percentage 65-74 jarigen (beta 0,317) en apotheekhoudende praktijken (beta 0,289) van significante invloed zijn op het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten. Samen verklaren deze variabelen 16,7% van de verschillen in voorschrijven. De resultaten zijn niet in tabelvorm gepresenteerd.

### Huisartskenmerken

Van dezelfde huisartsen is tevens bepaald of de manier waarop zij omgaan met geneesmiddeleninformatie invloed heeft op het voorschrijven van rofecoxib (tabel 4.9). Het voorschrijfvolume neemt toe, naarmate de huisarts de afgelopen vier weken meer artsenbezoekers heeft ontvangen en naarmate deze meer schriftelijke informatiebronnen gebruikt.

Tabel 4.9 Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten en huisartskenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,00
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-4)	-0,09
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-3)	0,23*
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	0,18
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	0,23*
Aantal uren bijscholing per jaar	-0,00
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	-0,16
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	0,07

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Als volgende stap is een regressie-analyse uitgevoerd waarin als onafhankelijke variabelen de huisartskenmerken en de significante praktijkenmerken uit de vorige regressie-analyse (% 65 tot 74-jarigen en apotheehoudende huisartsen) zijn opgenomen. Het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten is de afhankelijke variabele.

Tabel 4.10 Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van de verschillen tussen huisartsen in het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten (N = 102 huisartsen)

	Aantal recepten per 1000 patiënten		Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	
<b>Model 1</b>			7,1%
• Apotheekhoudend	22,99	,29	
<b>Model 2</b>			11,0%
• Apotheekhoudend	26,14	,33	
• Aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	1,84	,23	
<b>Model 3</b>			16,0%
• Apotheekhoudend	27,45	,34	
• Aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	2,34	,29	
• Geslacht (0=man, 1 =vrouw)	14,64	,25	
<b>Model 4</b>			20,3%
• Apotheekhoudend	25,62	,32	
• Aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	2,20	,27	
• Geslacht (0=man, 1 =vrouw)	16,29	,28	
• % 65-74 jarigen	2,50	,23	

\* Alle variabelen zijn significant ( $p < 0,05$ ).

Uit deze analyse blijkt dat apotheekhoudende huisartsen, huisartsen die de laatste vier weken meer artsenbezoekers hebben ontvangen, vrouwelijke huisartsen en praktijken met een groot aandeel patiënten tussen de 65 en 74 jaar vaker rofecoxib voorschrijven. Samen verklaren deze variabelen 20,3% van de verschillen tussen huisartsen (tabel 4.10).

#### 4.3.2 *Determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib*

##### Praktijkenmerken

In de analyse zijn 105 huisartsen betrokken. Gekeken is of huisartsen die relatief meer rofecoxib voorschrijven verschillen van huisartsen die dat relatief minder doen. Uit tabel 4.11 blijkt dat huisartsen in solopraktijken relatief vaker rofecoxib voorschrijven. Ook ligt het aandeel rofecoxib ten opzichte van NSAIDs hoger wanneer er meer oudere patiënten in de praktijk zijn.

Tabel 4.11 Correlatiecoëfficiënten tussen het relatieve voorschrijfvolume rofecoxib en praktijkkenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,32**
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	0,05
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	-0,18
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,03
Aantal patiënten per fte	0,16
Percentage 65-74 jarigen	0,28**
Percentage 75-plussers	0,30**
Percentage ziekenfondsverzekerden	-0,16
Percentage vrouwelijke patiënten	0,16

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ .

Vervolgens is een regressie-analyse uitgevoerd, waarbij de praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen zijn genomen en het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib als afhankelijke variabele. Hieruit blijken naast het werkzaam zijn als solist en het percentage 65-74 jarigen ook het percentage ziekenfondspatiënten en de mate van stedelijkheid van significante invloed op het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib. Hoe groter het aandeel ziekenfondsverzekerden, des te meer voorschriften rofecoxib. Bovendien blijkt dat er in de grote steden relatief meer rofecoxib wordt voorgeschreven dan op het platteland. Samen verklaren deze factoren 18,9% van de verschillen in relatief voorschrijfvolume tussen de huisartsen.

#### Huisartskenmerken

Het blijkt dat huisartsen die relatief veel rofecoxib voorschrijven meer artsenbezoekers ontvangen, meer informatie gebruiken van de farmaceutische industrie en meer gebruik maken schriftelijke informatiebronnen (tabel 4.12). Daarnaast maken zij minder gebruik van de NHG-standaarden en het Kompas. Op de overige bestudeerde factoren verschillen huisartsen in de twee categorieën niet significant van elkaar.



Tabel 4.12 Correlatiecoëfficiënten tussen het relatieve voorschrijfvolume rofecoxib en huisartskenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,06
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-4)	-0,12
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-3)	0,33**
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	0,32**
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	0,40**
Aantal uren bijscholing per jaar	0,08
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	-0,39**
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	-0,09

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Als volgende stap is weer een forward regressie-analyse uitgevoerd, waarbij de huisartskenmerken als onafhankelijke variabelen zijn genomen en het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib als afhankelijke variabele. Bovendien zijn de praktijkenmerken die significant bleken in het eerste model in de analyses betrokken als onafhankelijke variabelen. Uit de analyse volgt dat het gebruik van standaarden en kompas, gebruik van informatie afkomstig van de farmaceutische industrie, het werkzaam zijn als solist en het raadplegen van schriftelijke informatiebronnen over nieuwe geneesmiddelen het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib significant beïnvloeden (tabel 4.13). De vier factoren samen verklaren 35,0% van de verschillen in relatief voorschrijfvolume tussen de huisartsen.

Tabel 4.13 Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van de verschillen tussen huisartsen in het relatief voorschrijfvolume van rofecoxib

	Relatief aandeel rofecoxib		Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
	Ongestandaardiseerde regressie-coëfficiënt	Gestandaardiseerde regressie-coëfficiënt	
<b>Model 1:</b>			20%
• Gebruik standaarden en kompas	-3,26	-,46	
<b>Model 2:</b>			28%
• Gebruik standaarden en kompas	-3,2	-,45	
• Gebruik info industriële achtergrond	2,51	,30	
<b>Model 3:</b>			33%
• Gebruik standaarden en kompas	-3,06	-,43	
• Gebruik info industriële achtergrond	2,04	,24	
• Solopraktijk	2,55	,24	
<b>Model 4:</b>			35%
• Gebruik standaarden en kompas	-2,93	-,41	
• Gebruik info industriële achtergrond	1,74	,21	
• Solopraktijk	2,28	,21	
• Aantal schriftelijke bronnen nieuwe geneesmiddelen	,89	,19	

#### 4.3.3 *Determinanten van het off-label voorschrijven van rofecoxib*

De relatie tussen de praktijk- en huisartskenmerken en de mate van off-label voorschrijven wordt bestudeerd bij huisartsen die in de studieperiode minstens vijf recepten rofecoxib voorschreven en minimaal 70% van de recepten met diagnoses codeerden. Het betrof 47 huisartsen.

##### Praktijkenmerken

Voor deze huisartsen is bestudeerd of verschillen in de praktijkenmerken de verschillen in de mate van off-label voorschrijven kunnen verklaren. Uit tabel 4.14 blijkt dat huisartsen in een solopraktijk significant meer off-label voorschrijven dan andere huisartsen. Naarmate er in de praktijk meer patiënten per FTE zijn, neemt het aandeel off-label voorschriften toe. Dit geldt ook als er meer 65-74 jarigen in een praktijk zijn.

Tabel 4.14 Correlatiecoëfficiënten tussen het off-label voorschrijven van rofecoxib en praktijkkenmerken (N=47)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,31*
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	-0,20
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	-0,10
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,09
Aantal patiënten per FTE	0,34*
Percentage 65-74 jarigen	0,29*
Percentage 75-plussers	0,24
Percentage ziekenfondsverzekerden	-0,14
Percentage vrouwelijke patiënten	-0,09

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ .

Vervolgens is een regressie-analyse uitgevoerd met de praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen en de mate van het off-label voorschrijven van rofecoxib als afhankelijke variabele. Het aantal patiënten per FTE en het percentage 65-74-jarigen in de praktijk blijven in dit multivariate model significant. Samen verklaren zij 15% van de verschillen tussen huisartsen in het off-label voorschrijven van rofecoxib. De uitkomsten worden hier niet in tabelvorm getoond.

#### Huisartskenmerken

Vervolgens is gekeken naar de relatie tussen huisartskenmerken en het off-label voorschrijven. Uit tabel 4.15 blijkt dat huisartsen die vaker artsenbezoekers ontvangen rofecoxib vaker off-label voorschrijven. De overige huisartskenmerken hangen niet significant samen met het off-label voorschrijven van rofecoxib.

Tabel 4.15 Correlatiecoëfficiënten tussen het off-label voorschrijven van rofecoxib en huisartskenmerken (N=47)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	0,20
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-4)	0,03
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-3)	0,11
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	0,07
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	0,35*
Aantal uren bijscholing per jaar	0,09
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	-0,16
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	-0,25

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Als volgende stap is een regressie-analyse uitgevoerd met de huisartskenmerken en de significant gebleken praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen en de mate van het off-label voorschrijven van rofecoxib als afhankelijke variabele. Uit de resultaten van deze analyse volgt dat de frequentie van het FTO per jaar een significante invloed heeft op de mate van het off-label voorschrijven van rofecoxib. Hoe vaker er een FTO-bijeenkomst wordt bezocht door een huisarts, hoe vaker deze arts rofecoxib off-label voorschrijft. Dit is tegen de verwachting. Bovendien geldt dat huisartsen in praktijken met veel patiënten per FTE vaker off-label voorschrijven. Deze factoren samen verklaren 16% van de verschillen in de mate van het off-label voorschrijven van rofecoxib.

Tabel 4.16 Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van de verschillen tussen huisartsen in de mate van het off-label gebruik van rofecoxib (N = 51 huisartsen)

	Off-label gebruik rofecoxib		Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	
Model 1:			8,4%
• Frequentie FTO per jaar	2,10	,33	
Model 2			15,5%
• Frequentie FTO per jaar	1,97	,31	
• Aantal patiënten per FTE/1000	19,01	,30	

#### 4.4 Samenvatting van de belangrijkste resultaten

Rofecoxib is in november 1999 succesvol op de markt geïntroduceerd en daarmee een nieuwe klasse geneesmiddelen, namelijk die van de COX-2 remmers. In dit hoofdstuk is het voorschrijfvolume van rofecoxib bestudeerd in de studieperiode 2000/2001. Bovendien is gekeken naar de mate van het off-label gebruik van rofecoxib door de huisartsen. Ten slotte is geprobeerd om een verklaring van de gevonden resultaten te geven met behulp van specifieke praktijk- en huisartskenmerken. In het onderstaande kader worden de belangrijkste resultaten samengevat.

- Het aantal recepten rofecoxib stijgt van 0 recepten per 1000 patiënten in het eerste kwartaal van 2000 naar 3,35 voorschriften per 1000 patiënten in december 2001.
- Het relatieve aandeel rofecoxib ten opzichte van alle NSAIDs loopt op van 0% in het eerste kwartaal van 2000 naar 5,4% twee jaar later.
- Rofecoxib wordt naast de NSAIDs voorgeschreven, niet als substituut voor de NSAIDs.
- Het percentage off-label voorschriften bij rofecoxib is 75,6%.
- Van de off-label voorschriften wordt 76,6% voorgeschreven voor aandoeningen aan het bewegingsapparaat.
- 16,6% van alle recepten zijn voorgeschreven voor een indicatie met het woord 'pijn' erin. In 2002 is rofecoxib geregistreerd voor acute pijn.
- Het aantal recepten rofecoxib per 1000 patiënten is hoger:
  - wanneer de huisarts apotheekhoudend is;
  - naarmate de huisarts meer artsenbezoekers ontvangt;
  - naarmate het aandeel 65-74-jarigen in de praktijk groter is;
  - bij vrouwelijke huisartsen.
- Het voorschrijfvolume van rofecoxib ten opzichte van de NSAIDs is hoger:
  - naarmate de huisarts minder gebruik maakt van standaarden en Kompas;
  - naarmate de huisarts meer gebruik maakt van informatie van de farmaceutische industrie;
  - wanneer de huisarts als solist werkzaam is;
  - naarmate de huisarts meer schriftelijke informatie gebruikt over nieuwe geneesmiddelen.
- Het off-label voorschrijven van rofecoxib is hoger:
  - naarmate de huisarts vaker het FTO bezoekt;
  - naarmate er meer patiënten per fte in de praktijk zijn.



## 5 Esomeprazol (Nexium<sup>®</sup>)

### 5.1 Esomeprazol: achtergrondinformatie

#### **Esomeprazol, een van de middelen voor maagzuurgerelateerde aandoeningen**

Esomeprazol (Nexium<sup>®</sup>) is een protonpompremmer die op 15 augustus 2000 bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) is geregistreerd ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)). Protonpompremmers behoren tot de groep geneesmiddelen die voorgeschreven worden bij (maag)zuurgerelateerde aandoeningen. Hieronder vallen aandoeningen zoals gastritis, reflux oesophagitus en peptische ulcera. Ongeveer één op de tien Nederlanders gebruikt per jaar minstens één keer een maagzuursecretieremmend middel. Naast protonpompremmers worden antacida, H<sub>2</sub>-antagonisten en een aantal andere middelen voorgeschreven voor maagzuurgerelateerde klachten.

#### **Protonpompremmers veelvuldig voorgeschreven middelen**

Naast esomeprazol zijn er in Nederland nog vier andere protonpompremmers op de markt: omeprazol (Losec<sup>®</sup>, registratie: november 1988), lansoprazol (Prezal<sup>®</sup>, registratie 25 maart 1993), pantoprazol (Pantozol<sup>®</sup>, registratie 6 juni 1995) en rabeprazol (Pariet<sup>®</sup>, registratie: december 1998). In de jaren negentig is het aandeel van de protonpompremmers bij het voorschrijven voor maagzuurgerelateerde aandoeningen sterk gestegen. Dit is vooral ten koste gegaan van de H<sub>2</sub>-antagonisten (Herings e.a., 2000). Dat protonpompremmers veelvuldig voorgeschreven geneesmiddelen zijn, blijkt uit het feit dat in 2001 omeprazol de vijfde plaats inneemt in de top van meest verstrekte geneesmiddelen in de Nederlandse openbare apotheken. Wat betreft de uitgaven aan geneesmiddelen neemt omeprazol de eerste plaats in. In 2001 werd 225 miljoen euro uitgegeven aan omeprazol. Ter vergelijking: aan simvastatine (een cholesterolverlager), het product dat op de tweede plaats komt als het gaat om de hoogste uitgaven aan geneesmiddelen, werd 108 miljoen euro uitgegeven. De overige protonpompremmers hebben een kleiner marktaandeel dan omeprazol. Echter, pantoprazol staat in 2001 op de eerste plaats in de top 10 geneesmiddelen met de grootste absolute toename in aantal voorschriften (toename: 201.000 voorschriften). Met name specialisten schrijven pantoprazol voor (SFK, 2002a).

#### **Indicaties voor esomeprazol**

Esomeprazol is, vergeleken met de andere protonpompremmers, nog maar kort op de markt. Esomeprazol heeft als ATC-code A02BC05 en is voor de volgende indicaties geregistreerd (CBG, SmPC 07-06-2002 (W11)):

1. Gastro-oesofageale refluxoesofagitis (ICPC: D84)
  - behandeling van erosieve reflux-oesofagitis;
  - onderhoudsbehandeling van genezen oesofagitispatiënten ter voorkoming van recidieven;
  - behandeling van symptomen van gastro-oesofageale reflux;

## 2. Eradicatie van helicobacter H.pylori

- ter genezing van met H.pylori geassocieerd ulcus duodeni;
- ter voorkoming van recidieven van met H.pylori geassocieerde peptische ulcera.

Bij eradicatie van helicobacter pylori moet esomeprazol voorgeschreven worden in combinatie met geschikte antibiotica (amoxicilline plus claritromycine). Gebruik van esomeprazol bij kinderen wordt afgeraden. Wel mag esomeprazol ook voor “zo-nodig-therapie” bij opspelend maagzuur (“on demand”) worden voorgeschreven. Snelwerkende protonpompremmers mogen voor deze vorm van therapie worden gebruikt.

In klinisch onderzoek is esomeprazol vooral vergeleken met de meest voorgeschreven protonpompremmer omeprazol. Uit dit onderzoek blijkt dat het genezingspercentage van esomeprazol bij gastro-oesofageale refluxoesofagitis iets hoger ligt dan voor omeprazol (voor een overzicht zie Tulp & Brouwers, 2001). Voor eradicatie van helicobacter H.pylori is geen significant verschil tussen esomeprazol en omeprazol. Wanneer gekeken wordt naar het “on demand” voorschrijven blijkt dat de veel goedkopere antacida vaak (ook) toereikend zijn (Tulp & Brouwers, 2001). De bijwerkingen die esomeprazol kan geven zijn vergelijkbaar met die van de andere protonpompremmers. De meeste voorkomende bijwerkingen zijn: hoofdpijn, buikpijn, diarree, winderigheid, misselijkheid/overgeven en verstopping (CBG, SmPC 07-06-2002 (W11)). Esomeprazol is in lagere doses even effectief als omeprazol.

### **Esomeprazol: verwachtingen voor de toekomst**

Esomeprazol is van dezelfde fabrikant als omeprazol. Het octrooi op omeprazol is in 2002 afgelopen. Dit betekent dat het middel door andere fabrikanten onder generieke naam op de markt kan worden gebracht. De fabrikant heeft esomeprazol stevig in de markt gezet. Al voor de introductie is een reclamecampagne van start gegaan om het middel aan te kondigen. Tulp en Brouwers (2001:1017) omschrijven esomeprazol als “een kleine innovatie met een briljante marketingstrategie”. Zij geven een aantal redenen waarom het voor artsen en apothekers moeilijk zal zijn deze therapie te weerstaan. Zo is esomeprazol krachtiger en klinisch effectiever dan dezelfde dosis omeprazol. Bovendien is het het eerste middel waarvoor bij GERZ “on demand” therapie goed gedocumenteerd is en dat hiervoor actief gepropageerd wordt. Daarbij komt dat esomeprazol op afstand de goedkoopste protonpompremmer is. Hun verwachting is dan ook dat het gevolg van de introductie van esomeprazol prijsconcurrentie binnen de groep protonpompremmers zal zijn. Onderzoek van de Laat e.a. (2001) laat echter zien dat artsen weinig prijsgevoelig zijn. Dit zou betekenen dat het prijsargument niet geldt. Tot op heden is esomeprazol in elk geval nog duidelijk het “kleine zusje” van omeprazol. In het eerste half jaar van 2002 werd 6,6 miljoen euro uitgegeven aan esomeprazol (SFK, 2002b).



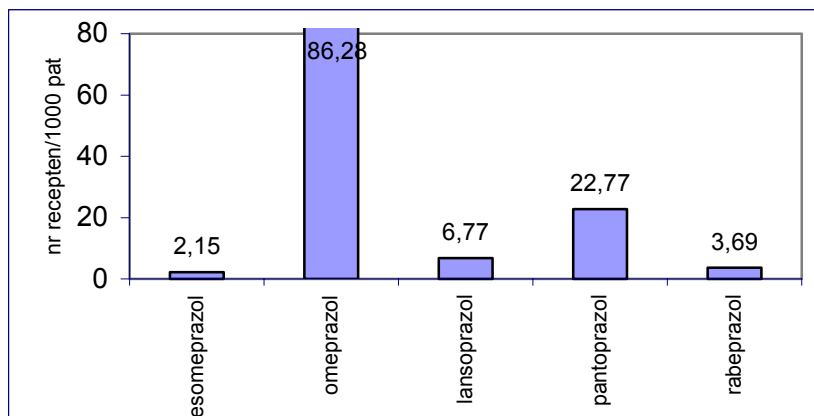
## 5.2 Voorschrijven van esomeprazol

### 5.2.1 Voorschrijfvolume

#### Aantal recepten per 1000 patiënten

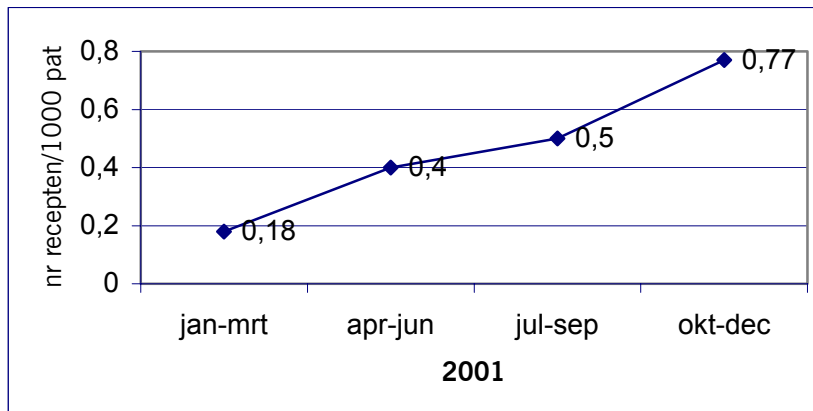
Esomeprazol is als laatste van de vijf protonpompremmers in Nederland op de markt gebracht. Dat was in augustus 2000. Van de LINH-praktijken schreef geen enkele esomeprazol voor in 2000, reden om alleen gegevens van 2001 te analyseren. Ook in 2001 heeft het voorschrijven van esomeprazol in Nederland nog geen hoge vlucht genomen. Figuur 5.1 laat zien dat in 2001 omeprazol veruit de meest voorgeschreven protonpompremmer is. Per 1000 patiënten werden in dat jaar ruim 86 recepten omeprazol uitgeschreven. Esomeprazol is de minst frequent voorgeschreven protonpompremmer: per 1000 patiënten was het aantal voorschriften twee.

Figuur 5.1 Aantal recepten protonpompremmers per 1000 patiënten voorgeschreven in 2001 (N = 104 praktijken)



Uit figuur 5.2 blijkt dat het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten is gestegen door het jaar heen. In het eerste kwartaal van 2001 werden per 1000 patiënten 0,18 recepten voorgeschreven. In het vierde kwartaal is dit meer dan drie keer zoveel. Voor omeprazol, lansoprazol en raboprazol geldt dat er in 2001 geen groei is te zien door de kwartalen heen (deze gegevens zijn niet in de figuur opgenomen). Pantoprazol laat net als esomeprazol een stijging zien door het jaar heen. Dit komt overeen met de gegevens van SFK waaruit bleek dat in 2001 pantoprazol het sterkst groeiende geneesmiddel op de Nederlandse markt was (SFK, 2002a).

Figuur 5.2 Aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten per kwartaal in 2001 (N=104 praktijken)



#### Kenmerken van patiënten die esomeprazol voorgeschreven krijgen

Esomeprazol is in 2001 voorgeschreven aan 398 patiënten. Tabel 5.1 laat zien dat iets meer dan de helft van deze 398 patiënten vrouw is (56%). Voor de andere protonpompremmers ligt het aandeel vrouwelijke patiënten op 55%. Van de patiënten die esomeprazol voorgeschreven krijgen, is 63% ziekenfonds verzekerd. Dit aandeel is significant lager dan bij de andere protonpompremmers waar 76% ziekenfonds verzekerd is.<sup>14</sup> De patiënten die esomeprazol voorgeschreven krijgen, zijn gemiddeld jonger dan patiënten die andere protonpompremmers krijgen voorgeschreven. Verder analyses wijzen uit dat vrouwen pas op latere leeftijd dan mannen esomeprazol (en andere protonpompremmers) voorgeschreven krijgen.

Tabel 5.1 Verschillen tussen patiënten die esomeprazol voorgeschreven krijgen en patiënten die andere protonpompremmers voorgeschreven krijgen

Patiëntkenmerken	Gemiddelden (sd)	
	Patiënten met esomeprazol (N=398)	Patiënten met andere protonpompremmer (N=15266)
Leeftijd (in jaren)	52,12 (16,2)	57,54 (17,0)**
Geslacht (0=man, 1=vrouw)	56%	55%
Verzekeringsvorm (0=particulier, 1=ziekenfonds)	63%	76%***

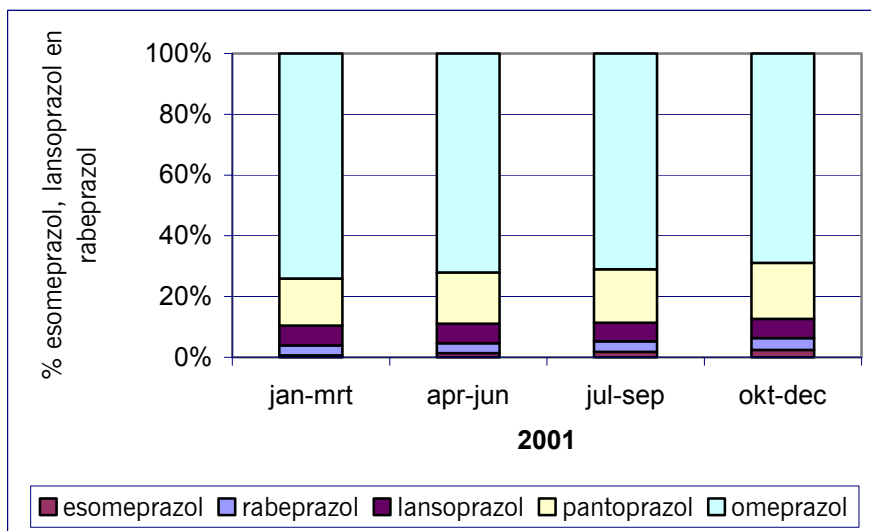
\*\* t-test:  $p < 0,01$  \*\*\* t-test:  $p < 0,001$ .

<sup>14</sup> Ook wanneer het effect van verzekering voor leeftijd gecorrigeerd wordt, blijft het bestaan.

### Relatief voorschrijfvolume

Uit het voorgaande kwam naar voren dat alleen het aantal recepten esomeprazol en pantoprazol per 1000 patiënten is gestegen gedurende 2001. Dit vertaalt zich ook in het relatieve aandeel dat beide middelen hebben op de markt voor protonpompremmers. Voor esomeprazol stijgt het relatieve aandeel langzaam maar zeker. In het eerste kwartaal was 0,6% van alle voorgeschreven protonpompremmers esomeprazol, in het vierde kwartaal lag het aandeel op 2,4%. (Figuur 5.3). Duidelijk is ook dat omeprazol, hoewel nog veruit het middel met het grootste aandeel, als enige wat terrein verliest in de loop van 2001.

Figuur 5.3 Relatieve aandeel van alle voorschriften protonpompremmers in 2001



### **5.2.2 Off-label voorschrijven van esomeprazol**

#### Aandeel off-label voorschriften

De volgende stap die gezet is, is het bestuderen van de indicaties waarvoor esomeprazol is voorgeschreven. Hiertoe is het uiteraard noodzakelijk dat de indicatie waarvoor het middel is voorgeschreven bekend is. Alleen praktijken die een volledig jaar hebben geregistreerd en minimaal 70% van alle recepten protonpompremmers van een diagnose hebben voorzien, zijn voor de onderstaande analyses geselecteerd. Recepten met een niet bestaande diagnose of een algemene diagnose zoals 'medicatie, recept, injectie' en 'andere niet gegeneraliseerde/niet gespecificeerde ziekte' zijn als ontbrekende diagnoses beschouwd. Vervolgens is bekeken wat het percentage ICPC-gecodeerde recepten was. De geselecteerde praktijken schreven samen 397 keer esomeprazol voor; hiervan waren 331 recepten ICPC-gecodeerd. Vervolgens is bepaald of esomeprazol off-label is voorgeschreven. Zoals in hoofdstuk 2 is beschreven, is gekozen om twee definities te hanteren voor on-label voorschrijven: de 'strenge' definitie en de 'ruime definitie'. Tot de strenge definitie behoren alle diagnoses die bij het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) zijn geregistreerd. Aan de ruime definitie is zuurbranden toegevoegd. Ter ver-

gelijking zijn ook voor de overige protonpompremmers de percentages off-label recepten berekend<sup>15</sup>.

Voor esomeprazol geldt dat het aantal ICPC-gecodeerde voorschriften positief afwijkt van de andere protonpompremmers: 83,4 versus 63,4% (tabel 5.2). Waarschijnlijk komt dit doordat de esomeprazol een nieuw geneesmiddel is en het dus vaak voor het eerst wordt voorgeschreven; eerste recepten worden in LINH over het algemeen beter gecodeerd (De Jong & Van Dijk, 2003). Dit geldt eveneens voor rabeprazol. Lansoprazol heeft het laagste percentage gecodeerde recepten. De oorzaak hiervan kan gelegen zijn in het feit dat pantoprazol vaker dan andere protonpompremmers door de specialist wordt geïnitieerd (SFK, 2002a). De huisarts herhaalt dan het voorschrift van de specialist zonder de diagnose over te nemen in het HIS.

Tabel 5.2 Off-label voorschriften per protonpompremmer met een diagnose

	Aantal recepten	Recept met diagnose	% recepten met diagnose	Off-label ruim	% off-label ruim*	Off-label streng	% off-label streng*
Omeprazol	18.736	11.743	62,7%	5.666	48,3%	7.395	63,0%
Lansoprazol	1.313	759	57,8%	411	54,2%	470	61,9%
Pantoprazol	4.137	2.582	62,4%	1.721	66,7%	1.959	75,9%
Rabeprazol	937	752	80,3%	451	60,0%	514	68,4%
Esomeprazol	397	331	83,4%	194	58,6%	241	72,8%
Totaal	25.520	16.167	63,4%	8.443	52,2%	10.579	65,4%

\* % van recepten met een diagnose.

Tabel 5.2 laat zien dat niet alle voorschriften die zijn voorgeschreven voor geregistreerde indicaties zijn. Kijkend naar het percentage off-label recepten volgens de ruime definitie heeft 58,6% een diagnose die buiten de registratie valt. Bij omeprazol, het langst verkrijgbaar en met een ruimer indicatiegebied dan de overige protonpompremmers, is het percentage off-label recepten (volgens de ruime definitie) het kleinst.

#### Off-label voorschriften: voor welke diagnoses zijn ze?

Zoals uit tabel 5.2 blijkt is het aandeel off-label recepten meer dan de helft. De meeste off-label voorschriften zijn voor de overige maaggerelateerde aandoeningen. Voor esomeprazol zijn dat: stoornis van de maagfunctie (32,5% van de off-label voorschriften), maagpijn (28,4%) en hernia diafragmatica/hiatus (16,5%). Bij deze laatste aandoening geldt overigens dat deze ziekte oesofagus kan veroorzaken. Voor de overige protonpompremmers geldt dat ze vaker dan esomeprazol voor niet-maag gerelateerde klachten worden voorgeschreven.

<sup>15</sup> In bijlage 3 is een overzicht opgenomen van de indicaties waarvoor de protonpompremmers bij het CBG zijn geregistreerd.

Tabel 5.3 Off-label voorschriften naar diagnose (percentage van totaal aantal off-label voorschriften bij het betreffende middel)

	Esomeprazol (N = 194)	Omeprazol (N= 5666)	Lansoprazol (N= 411)	Pantoprazol (N= 1721)	Rabeprazol (N= 451)
Maagpijn	28,4%	34,3%	18,7%	29,5%	24,6%
Andere gelokaliseerde buikpijn	4,1%	2,9%	4,1%	1,3%	1,3%
Stoornis maagfunctie	32,5%	0%	31,9%	20,6%	31,5%
Hernia diafragmatica/hiatus	16,5%	14,2%	10,0%	8,8%	5,5%
Overige aandoeningen spijsvertering	3,6%	11,0%	4,1%	10,9%	3,8%
Overige diagnoses	14,9%	37,6%	31,2%	29,9%	33,3%

### On-label voorschriften

De protonpompremmers zijn on-label voorgeschreven wanneer het is voorgeschreven voor ziekte oesofagus (ICPC-code D84), ulcus duodeni in combinatie met een antibiotica (ICPC-code D85), ander ulcus pepticum in combinatie met een antibiotica (D86), stoornis maagfunctie (D87) in combinatie met ziekte oesofagus (D84) en zuurbranden (D03). Tot de on-label voorschriften van lansoprazol en omeprazol behoort ook het Zollinger-Ellison-syndroom (D86). Zuur gerelateerde dyspepsie (D87) is een geregistreerde diagnose voor omeprazol<sup>16</sup>. Voor de geneesmiddelen esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol geldt dat ze het vooral worden voorgeschreven voor ziekte oesofagus (D84), gevolgd door zuurbranden (D03). Omeprazol wijkt in die zin af dat het ook vaak voor stoornis maagfunctie (D87) wordt voorgeschreven.

Tabel 5.4 On-label voorschriften naar diagnose (% van de recepten met een on-label diagnose)

	Esomeprazol (N = 137)	Omeprazol (N = 6077)	Lansoprazol (N = 348)	Pantoprazol (N = 861)	Rabeprazol (N = 301)
Ziekte oesofagus	60,6%	36,2%	71,5%	64,2%	69,4%
Ulcus duodeni/ander ulcus pepticum in combinatie met antibiotica	4,4%	7,8%	11,2%	6,4%	6,0%
Stoornis maagfunctie	0,1%	27,5%	0,3%	1,5%	3,7%
Zuurbranden	34,3%	28,5%	17,0%	27,9%	20,9%
Totaal	100%	100%	100%	100%	100%

### 5.2.3 *Van omeprazol naar esomeprazol*

Esomeprazol is in de markt gezet als een potentiële opvolger voor omeprazol. Daarom is gekeken naar het “switchgedrag”. De vraag hierbij was hoeveel patiënten die ooit een esomeprazol voorgeschreven hebben gekregen, kregen eerst omeprazol. Omeprazol be-

<sup>16</sup> Zie bijlage \* voor de uitgebreide registratiegegevens.

staat in twee vormen: capsules en tabletten (mups). De capsules waren als eerste op de markt. In totaal hadden 250 patiënten die esomeprazol voorgeschreven kregen in 2000 of 2001 ook een andere protonpompremmer voorgeschreven gekregen. De meest voorkomende overgang is die van tabletten omeprazol (mups) naar esomeprazol. Meer dan de helft van de 250 patiënten maakte deze overgang. Een kwart van de patiënten werd omgezet van omeprazol capsules op esomeprazol. Van alle patiënten zijn er twaalf die eerst omeprazol in de vorm van capsules kregen, vervolgens tabletten en uiteindelijk esomeprazol krijgen.

Tabel 5.5 Overgangen die patiënten met minimaal één voorschrift esomeprazol maken (% van patiënten die daadwerkelijk een overgang maakten N=250)<sup>a)</sup>

Gemaakte overgang		Percentage patiënten die overgang maakte
Van:	Naar:	
Omeprazol capsules	Omeprazol tabletten	3,8%
Omeprazol capsules	Esomeprazol	23,6%
Omeprazol tabletten	Esomeprazol	51,6%
Omeprazol tabletten	Omeprazol capsules	3,6%
Esomeprazol	Omeprazol capsules	4,0%
Esomeprazol	Omeprazol tabletten	10,0%
Overig		32,4%

a) Eén patiënt kan meer dan één overgang maken.

#### 5.2.4 *Samenhang tussen voorschrijfvolume en off-label voorschrijven van esomeprazol*

Tabel 5.6 laat de samenhang zien tussen het voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven van omeprazol. Er bestaat een duidelijke samenhang tussen het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten en het relatieve voorschrijfvolume. Huisartsen met een hoog relatief aandeel van esomeprazol in het totaal aantal voorgeschreven protonpompremmers schrijven ook meer recepten esomeprazol per 1000 patiënten uit. Dit duidt erop dat esomeprazol een vervanger is voor andere protonpompremmers. Er lijkt geen samenhang te zijn tussen het voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven: huisartsen die vaker esomeprazol voorschrijven, doen dit niet vaker off-label. Het gaat hier echter slechts om 25 huisartsen (alleen huisartsen die esomeprazol voorschreven en die meer dan 70% van de recepten ICPC-gecodeerd hadden, zijn opgenomen in de analyses).

Tabel 5.6 Relatie tussen voorschrijfvolume en off-label voorschrijven van esomeprazol<sup>a)</sup>

	Correlatie-coëfficiënt	N <sup>b)</sup>
Aantal recepten per 1000 patiënten – relatief voorschrijfvolume	0,72**	106
Aantal recepten per 1000 patiënten – off-label voorschrijven	-0,08	25
Relatief voorschrijfvolume – off-label voorschrijven	-0,02	25

a) voor definitie van begrippen, zie paragraaf 2.2.

b) N=aantal huisartsen.

\*\* p<0,01.

### 5.3 Determinanten van het (off-label) voorschrijven van esomeprazol

#### 5.3.1 Determinanten van het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten

##### Praktijkenmerken

Van 106 huisartsen is bekend of ze al dan niet het middel esomeprazol voorgeschreven hebben in 2001. Iets meer dan de helft schreef geen esomeprazol voor. Deze groep is vergeleken met de huisartsen die wel esomeprazol voorschrijven. Eerst is gekeken naar verschillen in praktijkenmerken. Uit tabel 5.7 blijkt dat van de huisartsen die esomeprazol voorschrijven er 45% werkzaam zijn in een duo-of groepspraktijk, terwijl dat percentage voor huisartsen die geen esomeprazol voorschrijven op 73% ligt. Op de overige praktijkenmerken wijken huisartsen die wel of geen esomeprazol voorschrijven niet significant van elkaar af.

Tabel 5.7 Gemiddelde waarden op een aantal praktijkenmerken voor huisartsen die wel of geen esomperazol voorschrijven (N=106)

	Voorschrijven van esomeprazol <sup>a</sup>	
	wel (N=54)	geen (52)
Praktijkvorm (0=duo/groep, 1=solo)	55%	27% **
Apotheekhoudend (0=nee, 1=ja)	15%	9%
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)	2.92	2.96
Achterstandswijk (0=nee, 1=ja)	5%	15%
Aantal patiënten per FTE	2457	2360
Percentage 65-74 jarigen	7.3%	6.6%
Percentage 75plussers	5.4%	5.3%
Percentage ziekenfondsverzekerden	65.9%	65.0%
Percentage vrouwelijke patiënten	50.6%	50.5%

\*\* t-test, p<0.01.

Vervolgens is een regressie-analyse uitgevoerd met de praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen en het absolute aandeel esomeprazol als afhankelijke variabele. Uit de analyse blijkt dat alleen het aandeel 65-74 jarigen in de huisartspraktijk een significante invloed heeft op het aantal voorschriften esomeprazol per 1000 patiënten. Huisartsen in praktijken met een groot aandeel 65-74 jarigen schrijven meer esomeprazol voor. Opgemerkt moet worden dat het effect niet sterk is: 5% van de verschillen in het voorschrijfvolume worden erdoor verklaard (resultaten niet in tabelvorm).

### Huisartskenmerken

Huisartsen verschillen in de manier waarop zij zich informeren over hun vak. Vraag is of dit invloed heeft op hun voorschrijfgedrag. Tabel 5.8 laat de verschillen zien tussen huisartsen die wel en huisartsen die geen esomeprazol voorschrijven. Huisartsen die esomeprazol voorschrijven, maken significant meer gebruik van informatiebronnen die door de farmaceutische industrie zijn uitgegeven. Verder is het zo dat huisartsen die esomeprazol voorschrijven meer artsenbezoekers ontvangen. Op de overige kenmerken die onderzocht zijn, verschillen huisartsen die wel of geen esomeprazol voorschrijven niet significant van elkaar.

Tabel 5.8 Gemiddelde waarden op een aantal huisartskenmerken voor huisartsen die wel of geen esomeprazol voorschrijven (N=106)

	Voorschrijven van esomeprazol	
	wel (N=52)	niet (N=54)
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	7,20	7,72
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	1,67	1,75
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	2,30	2,04
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=vaak)	1,58	1,20**
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	2,90	1,13**
Aantal uren bijscholing per jaar	49,10	52,08
Gebruik van standaarden, Kompas, formularium (1=nooit, 5=vaak)	3,94	4,02
Geslacht (% vrouwen)	19%	33%

\*\* t-test,  $p < 0,01$ .

Vervolgens is weer een multivariate regressie-analyse uitgevoerd. De afhankelijke variabele was het aantal voorschriften per 1000 patiënten. Als onafhankelijke variabelen waren opgenomen alle huisartskenmerken en het significante praktijkkenmerk “aandeel 65-74-jarigen in de praktijk”. Dit laatste kenmerk blijft na toevoeging van de huisartskenmerken aan het model significant (Tabel 5.9). Twee huisartskenmerken blijken significant met het aantal recepten per 1000 patiënten samen te hangen: het gebruik van informatie met een industriële achtergrond en het geslacht van de huisarts. Huisartsen die vaker informatie van de farmaceutische industrie raadplegen, schrijven meer esomeprazol voor. Vrouwelijke huisartsen schrijven meer recepten esomeprazol uit dan mannelijke huisartsen. Ook



hier zijn de gevonden effecten niet sterk. Samen verklaren de drie variabelen 8,6% van de verschillen in voorschrijfvolume tussen huisartsen.

Tabel 5.9 Resultaten van de forward regressie-analyse ter verklaring van het aantal per 1000 patiënten (N=81 huisartsen)<sup>a)</sup>

	Voorschrijven van esomeprazol		
	ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1:			
▪ Gebruik informatie farmaceutische industrie	2,65	0,22	3,8%
Model 2:			
▪ Gebruik informatie farmaceutische industrie	2,34	0,20	6,4%
▪ Percentage 65-74 jarigen	0,62	0,20	
Model 3			
▪ Gebruik informatie farmaceutische industrie	2,31	0,20	8,6%
▪ Percentage 65-74 jarigen	0,69	0,22	
Geslacht (1=vrouw)	3,12	0,18	

a) alle effecten zijn significant  $p < 0,10$

### 5.3.2 *Determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van esomeprazol*

#### Praktijkenmerken

Bij het relatieve voorschrijfvolume van esomeprazol is de indeling van huisartsen in twee groepen (wel of niet voorschrijven) hetzelfde als bij het aantal recepten per 1000 patiënten. De groepen worden op de mediaan ingedeeld en bij esomeprazol is de mediane waarde 0. Bij huisartsen die geen esomeprazol voorschrijven, is het percentage recepten dat esomeprazol van de protonpompremmers uitmaakt, ook 0; de mediane waarde voor de groep huisartsen is ook 0. Derhalve laten we in deze paragraaf alleen de resultaten zien van de multivariate regressie-analyse. Binnen de groep huisartsen die wel esomeprazol voorschrijven, zijn er wel verschillen tussen het absolute en relatieve voorschrijfvolume. Het blijkt dat drie praktijkenmerken een significant effect hebben op het percentage recepten esomeprazol: aandeel 65-74 jarigen, 75-plussers en de mate van stedelijkheid. Huisartsen in praktijken met een groot aandeel 65-74 jarigen schrijven relatief meer esomeprazol voor. Het aandeel 75-plussers heeft juist weer een negatief effect op het relatieve aandeel esomeprazol. Huisartsen schrijven meer esomeprazol voor naarmate ze in meer verstedelijkte gebieden werkzaam zijn. Samen verklaren de drie variabelen 10,2% van de verschillen tussen huisartsen in het relatieve aandeel esomeprazol.

### Huisartskenmerken

Vervolgens is een regressie-analyse uitgevoerd met als afhankelijke variabele het relatieve aandeel esomeprazol en als onafhankelijke variabelen de huisartskenmerken en de significante praktijkkenmerken. Hieruit komen twee variabelen als significant naar voren: gebruik van informatie van de farmaceutische industrie en het ontvangen van artsenbezoekers. Hoe meer informatie van de farmaceutische industrie wordt gebruikt en hoe meer artsenbezoekers ontvangen worden, hoe groter het aandeel esomeprazol. Samen verklaren deze variabelen 26,6% van de verschillen tussen huisartsen in het relatieve aandeel esomeprazol. De praktijkkenmerken blijken in deze analyse niet meer significant te zijn.

Tabel 5.10 Resultaten van de forward regressie-analyse ter verklaring van het relatieve aandeel esomeprazol uit huisartskenmerken (N=81 huisartsen)<sup>a)</sup>

	Voorschrijven van esomeprazol		
	ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1:			
▪ Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	0,44	0,46	20,5%
Model 2:			
▪ Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	0,32	0,34	26,6%
▪ Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=dagelijks)	1,38	0,29	

a) alle effecten zijn significant op  $p < 0,01$ .

### 5.3.3 *Determinanten van het off-label voorschrijven van esomeprazol*

Voor de praktijken waar esomeprazol is voorgeschreven en waarvan 70% van de recepten ICPC-gecodeerd was, zou gekeken worden naar de relatie tussen praktijkkenmerken en off-label voorschrijven. Het gaat hier echter slechts om 25 huisartsen waarvan een aantal missende waarden had op de onafhankelijke variabelen. Vanwege deze kleine aantallen is besloten deze analyses niet uit te voeren.

## 5.4 **Samenvatting van de belangrijkste resultaten**

Esomeprazol is in 2000 op de markt gebracht en is daarmee de nieuwste protonpompremmer op de Nederlandse markt. In dit hoofdstuk is gekeken hoe het voorschrijfvolume van het middel in 2001 was, hoe vaak huisartsen het middel off-label voorschreven en welke praktijk- en huisartskenmerken samenhangen met het voorschrijven van esomeprazol. Onderstaand kader vat de belangrijkste resultaten samen.

- Het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten stijgt van 0,18 in het eerste kwartaal van 2001 naar 0,77 recepten in het laatste kwartaal
- Het aandeel esomeprazol op de markt voor protonpompremmers stijgt van 0,6% in het eerste kwartaal van 2001 naar 2,4% in het laatste kwartaal
- Esomeprazol wordt in 58,6% van de recepten off-label (buiten de geregistreerde indicatie) voorgeschreven
- De off-label voorschriften van esomeprazol zijn in 85% van de gevallen voor andere maagaandoeningen dan waarvoor het middel geregistreerd is
- Het aantal recepten esomeprazol per 1000 patiënten is hoger:
  - naarmate het aandeel 65-74-jarigen in de praktijk groter is;
  - naarmate de huisarts meer informatie leest die van de farmaceutische industrie afkomstig is;
  - bij vrouwelijke huisartsen.
- Het relatieve aandeel esomeprazol (t.o.v. andere protonpompremmers) is hoger naarmate:
  - de huisarts meer informatie leest die van de farmaceutische industrie afkomstig is;
  - de huisarts meer artsenbezoekers ontvangt
- Vanwege de kleine aantallen huisartsen die esomeprazol voorschreven en die 70% van de recepten hadden gecodeerd, is er geen analyse gedaan om de determinanten van het off-label voorschrijven van esomeprazol te bepalen.



## 6 Losartan en valsartan (Cozaar® en Diovan®)

### 6.1 Losartan en valsartan: achtergrondinformatie

Losartan en valsartan zijn bloeddrukverlagende geneesmiddelen uit de groep van de angiotensine II-antagonisten (AII-antagonisten). Losartan (Cozaar®) is op 14 maart 1995 in Nederland geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie (www.cbg-meb.n). Valsartan (Diovan®) is voor dezelfde indicatie geregistreerd op 4 november 1996. Losartan en valsartan komen zowel in een enkelvoudig preparaat voor als in een combinatiepreparaat met hydrochloorthiazide. Hydrochloorthiazide is een bloeddrukverlagend middel van het type thiazidediureticum. De combinatie losartan en hydrochloorthiazide (Hyzaar®) is op 5 augustus 1996 geregistreerd voor de behandeling van essentiële hypertensie. Valsartan in combinatie met hydrochloorthiazide (Co-Diovan®) is op 25 mei 1998 voor dezelfde indicatie geregistreerd.

De groep van de AII-antagonisten bestaat naast losartan en valsartan uit nog vier andere middelen, namelijk: irbesartan (Aprovel®, registratie: 27 augustus 1997), candesartan (Atacand®, registratie: 13 oktober 1997), eprosartan (Teveten®, registratie: 6 januari 1998) en telmisartan (Micardis®, registratie: 16 januari 1998). Alle middelen behalve eprosartan zijn in combinatie met hydrochloorthiazide op de markt.

#### Indicaties voor losartan en valsartan

Losartan is de eerste AII-antagonist die op de Nederlandse markt is verschenen. Losartan heeft als ATC-code C09CA01. De ATC-code van valsartan is C09CA03. Voor de combinaties met hydrochloorthiazide zijn de ATC-codes voor losartan en valsartan respectievelijk C09DA01 en C09DA03.

Losartan en valsartan zijn geregistreerd voor de volgende indicaties:

- ICPC K85: essentiële hypertensie;
- ICPC K86: essentiële hypertensie, zonder orgaanbeschadiging;
- ICPC K87: hypertensie, met orgaanbeschadiging/secundaire hypertensie.

De fabrikanten van de middelen zijn bezig het indicatiegebied van losartan en valsartan uit te breiden met de indicatie hartfalen (ICPC K77). Vooralsnog wordt het voorschrijven van beide middelen bij de behandeling van hartfalen als off-label voorschrijven beschouwd. Wel zal in dit hoofdstuk extra aandacht aan deze off-label indicatie worden besteed.

In diverse grote studies is het effect van AII-antagonisten bij hartfalen op harde klinische eindpunten, zoals de mortaliteit, onderzocht. Het eerste onderzoek met een lange follow-up tijd was de Evaluation of Losartan in the Elderly (ELITE) studie (Pitt e.a., 1997). De oorspronkelijke opzet van de ELITE-studie was bedoeld om het effect van losartan ten opzichte van captopril op de nier te meten bij 722 oudere patiënten met hartfalen. Echter, na analyse van de resultaten bleek losartan ten opzichte van captopril voor een significante verlaging van de mortaliteit te zorgen. Deze resultaten waren aanleiding voor de Losartan Heart Failure Survival Study (ELITE II) (Pitt e.a., 2000). Het gunstige effect

van losartan boven captopril bij hartfalen kon echter niet bevestigd worden in de grotere ELITE II studie. Wel was in de ELITE II studie een trend in het voordeel van captopril waarneembaar. Het primaire eindpunt van deze prospectieve studie, de totale mortaliteit, was in de losartangroep (17,7%) hoger dan in de captoprilgroep (15,9%), maar niet statistisch significant. ( $p = 0,16$ ; BI = 0,75-1,05) Het enige voordeel dat losartan had boven captopril was dat minder mensen de behandeling door bijwerkingen staakten. Losartan mag op basis van de ELITE II-studie niet als een equivalent van captopril worden gezien, aangezien de ELITE II-studie niet is opgezet om op equivalentie te testen. In sommige Europese landen is losartan geregistreerd voor hartfalen bij mensen die een ACE-remmer niet kunnen verdragen. ACE-remmers zijn geneesmiddelen die veel bij hartfalen worden voorgeschreven.

De hypothese dat AII-antagonisten een additief effect hebben bij patiënten met hartfalen die behandeld worden met een ACE-remmer is in een aantal kleine studies getest (De Jong e.a., 2002). Van deze studies duurde de Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction (RESOLVD) pilot studie het langst (43 weken) (McKelvie e.a., 1999). In de gerandomiseerde, dubbelblinde RESOLVD-studie werd het effect van alleen candesartan op fysiologische eindpunten (o.a. uithoudingsvermogen) vergeleken met candesartan plus de ACE-remmer enalapril of alleen enalapril. De combinatie van candesartan met enalapril bleek effectiever te zijn dan alleen candesartan of enalapril.

The Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT) was de eerste studie die was opgezet om het effect van AII-antagonisten, in dit geval valsartan, te bepalen bij patiënten met hartfalen die een conventionele therapie ontvingen (Cohn & Tognoni, 2001) De Val-HeFT-studie was een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij 5.010 patiënten met hartfalen. Van de 5.010 patiënten ontving 93% van de patiënten al een ACE-remmer en 35% een  $\beta$ -blokker. De primaire eindpunten waren de totale mortaliteit en de gecombineerde mortaliteit en morbiditeit. Het doel van de Val-HeFT-studie was het bepalen van het effect en de veiligheid van het toevoegen van valsartan aan de standaardtherapie bij hartfalen ten opzichte van een placebo. Na een gemiddelde follow-up van 23 maanden was er geen significant verschil in mortaliteit tussen beide groepen. Het gecombineerde eindpunt van mortaliteit en morbiditeit trad significant minder vaak op bij het gebruik van valsartan dan bij het placebo (28,8% vs. 32,1%).

In een recente meta-analyse zijn alle data van 17 klinische studies naar het effect van AII-antagonisten bij hartfalen gecombineerd (De Jong e.a., 2002). De meta-analyse omvat 12.469 patiënten en 5 AII-antagonisten (candesartan, eprosartan, irbesartan, losartan en valsartan). De uitkomsten van de meta-analyse laten zien dat AII-antagonisten niet effectiever zijn dan ACE-remmers in het reduceren van de mortaliteit of hospitalisatie bij patiënten met hartfalen. De combinatie van een AII-antagonist en een ACE-remmer verlaagt weliswaar het aantal ziekenhuisopnames, maar niet de mortaliteit.

### **Losartan en valsartan: verwachtingen voor de toekomst**

De farmaceutische industrie besteedt veel aandacht aan de promotie van AII-antagonisten (GeBu, 1999). Het financiële belang lijkt groot aangezien het patent van diverse oudere middelen, met name ACE-remmers, afloopt. ACE-remmers zijn bloeddrukverlagende

middelen en de grootste concurrenten van de AII-antagonisten. Van ACE-remmers (in combinatie met diuretica) is echter de effectiviteit aangetoond op harde eindpunten, zoals morbiditeit en mortaliteit, bij patiënten met hartfalen en bij patiënten met hypertensie in combinatie met diabetes mellitus type 2 (Bijl, 2000). De farmaceutische industrie probeert door middel van klinisch onderzoek ook de effectiviteit van de AII-antagonisten bij de behandeling van hartfalen en hypertensie in combinatie met diabetes mellitus type 2 aan te tonen. Door het uit patent lopen van de oudere middelen en het feit dat Nederland vergrijst, is de markt voor geneesmiddelen die bij hartfalen en hypertensie in combinatie met diabetes mellitus type 2 ingezet kunnen worden gunstig. De indicatie voor irbesartan is reeds uitgebreid met de behandeling van nefropathie bij patiënten met hypertensie en type 2 diabetes als onderdeel van een hypertensieve behandeling. Het uitbreiden van de indicatie van de AII-antagonisten lijkt vanuit een financieel oogpunt dan ook een logische stap.

## **6.2 Het voorschrijven van losartan en valsartan**

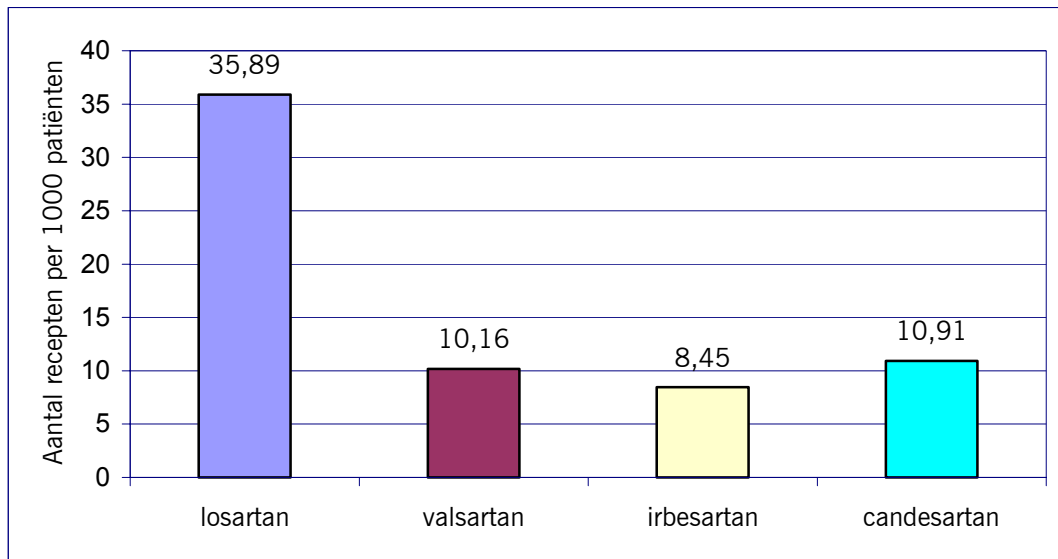
### **6.2.1 *Het voorschrijfvolume***

#### Aantal recepten per 1000 patiënten

Het voorschrijfvolume van de AII-antagonisten, zoals afgebeeld in figuur 6.1, is een optelsom van de monopreparaten en de combinatiepreparaten met hydrochloorthiazide van de desbetreffende middelen. Het absolute voorschrijfvolume van losartan heeft dus betrekking op zowel Cozaar<sup>®</sup> als Hyzaar<sup>®</sup>. De AII-antagonisten eprosartan, tasosartan en telmisartan zijn niet opgenomen in de analyses omdat het aantal voorschriften te gering is. Het percentage van het totaal aantal AII-antagonisten van deze middelen is voor eprosartan 0,3%, tasosartan 0,0% en telmisartan 1,4%.

Zoals uit figuur 6.1 blijkt is het aantal recepten per 1000 patiënten van losartan het hoogst en wordt op afstand gevolgd door candesartan en valsartan. Valsartan en candesartan zijn van dezelfde orde van grootte. Irbesartan wordt het minst voorgeschreven.

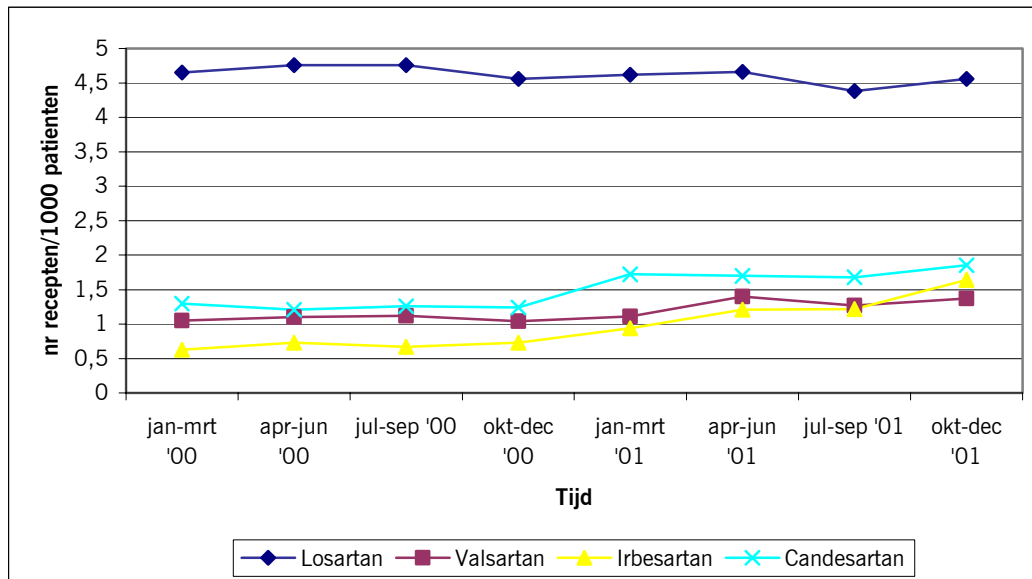
Figuur 6.1 Aantal recepten AII-antagonisten per 1.000 patiënten voorgeschreven in 2000 en 2001



Uit figuur 6.2 blijkt dat de valsartan, irbesartan en candesartan, in tegenstelling tot rofecoxib en esomeprazol, slechts een lichte stijging in het aantal voorschriften per 1000 patiënten laten zien over de periode 2000-2001. De toename doet zich voornamelijk voor in 2001. De slechts lichte stijging van deze middelen is deels te verklaren doordat de middelen al enkele jaren op de markt zijn. Losartan is al bijna acht jaar op de Nederlandse markt verkrijgbaar. Echter, gezien het feit dat de producenten bezig zijn de geregistreerde indicaties uit te breiden zou een stijging van het voorschrijfvolume niet vreemd zijn geweest. Het voorschrijfvolume van losartan is echter nagenoeg stabiel over de periode.



Figuur 6.2 Aantal recepten per 1000 patiënten voor AII-antagonisten per kwartaal in 2000-2001



#### Kenmerken van patiënten die losartan en valsartan krijgen voorgeschreven

In 2000 en 2001 kregen 2822 patiënten losartan voorgeschreven. Van de losartan patiënten is 59,6% vrouw. De gemiddelde leeftijd van patiënten die losartan gebruiken ligt iets hoger dan voor valsartan en de andere AII-antagonisten. Van de losartangebruikers is 67,0% ziekenfonds verzekerd. Valsartan is in de periode 2000-2001 aan 904 patiënten voorgeschreven. Van deze 904 patiënten is iets meer dan de helft (55,7%) vrouw. Evenals bij losartan is tweederde (66,3%) verzekerd via het ziekenfonds. De verschillen zijn niet significant.

Tabel 6.1 Patiëntkenmerken van losartan- en valsartangebruikers

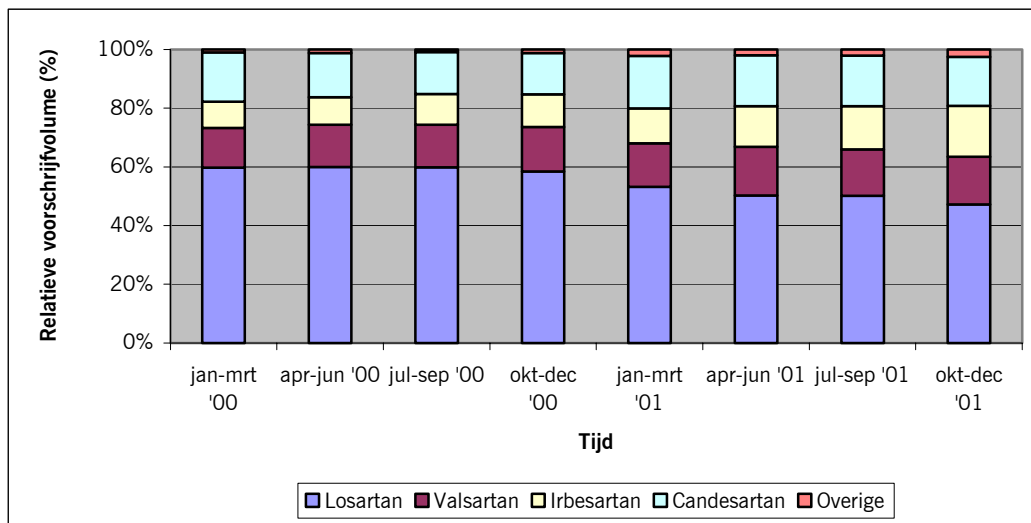
Patiëntkenmerken	Gemiddelden (sd)		
	Patiënten met losartan (N = 2.822)	Patiënten met valsartan (N = 904)	Patiënten met overige AII-antagonisten (N = 1.879)
Leeftijd (jaren)	65,1 (12,6)	62,6 (12,1)	62,8 (12,7)
Geslacht (% vrouw)	59,6	55,7	57,8
Verzekeringsvorm (% ziekenfonds)	67,0	66,3	65,4

#### Het relatieve voorschrijfvolume

Het relatieve voorschrijfvolume is gedefinieerd als het aantal recepten van een AII-antagonist gedeeld door het totaal aantal AII-antagonisten. Uit figuur 6.3 blijkt dat het relatieve voorschrijfvolume van losartan in 2001 langzaam daalt, terwijl zoals eerder vermeld het aantal recepten per 1000 patiënten gelijk is gebleven. Aan het einde van 2001

was het aandeel losartan 47,2%, terwijl aan het begin van 2000 het aandeel 59,8% bedroeg. Het relatieve aandeel van valsartan stijgt van 13,5% in het eerste kwartaal van 2000 naar 16,2% in het laatste kwartaal van 2001. Valsartan blijft dus een constant markt-aandeel houden. Het verlies van losartan gaat gepaard met een toename van het relatieve voorschrijfvolume van de AII-antagonisten irbesartan en candesartan. De overige AII-antagonisten vertegenwoordigen slechts een klein deel van het aantal recepten.

Figuur 6.3 Het relatieve aandeel van valsartan en losartan in alle AII-antagonisten in 2000 en 2001



### 6.2.2 *Het off-label voorschrijven van losartan en valsartan*

In de periode 2000-2001 is in de deelnemende praktijken 15.456 keer losartan en 4.277 keer valsartan voorgeschreven. Recepten met een niet bestaande diagnose of een algemene diagnose, zoals ‘medicatie, recept, injectie’ en ‘andere niet gegeneraliseerde/niet specifieke ziekte’ als missende diagnoses beschouwd. Alleen de praktijken die meer dan 70% van de recepten van een diagnose hebben voorzien, zijn geselecteerd voor de analyses. Na de selectie blijven 7.217 recepten losartan en 2.307 recepten valsartan over.

Tabel 6.2 Voorschriften van losartan, valsartan en overige AII-antagonisten

	Aantal recepten	Aantal recepten met diagnose	% recepten met diagnose	Aantal recepten off-label	% off-label	Aantal recepten hartfalen	% recepten hartfalen
Losartan	15.456	6.279	44,8	1.567	25,0	150	2,2
Valsartan	4.377	1.833	46,1	385	21,0	12	0,6
Irbesartan	3.638	1.055	30,0	238	22,6	5	0,5
Candesartan	4.699	2.901	61,7	521	18,0	60	2,1

Tabel 6.2 laat voor de AII-antagonisten losartan, valsartan, irbesartan en candesartan zien welk percentage van het aantal recepten met diagnose off-label wordt voorgeschreven. Bovendien toont tabel 6.2 het percentage recepten met de diagnose hartfalen van het aantal recepten met een diagnose. Voor losartan ligt het percentage recepten met diagnose hartfalen op 2,2%. Voor valsartan is dit percentage 0,6%.

#### Off-label voorschriften

Uit figuur 6.2 blijkt dat het aantal off-label voorschriften 20 tot 25% van alle recepten met een diagnose bedraagt. Tabel 6.3 laat zien voor welke “off-label” diagnoses de vier AII-antagonisten worden voorgeschreven. Zoals eerder is aangegeven zijn de fabrikanten van losartan en valsartan bezig het indicatiegebied uit te breiden met een indicatie voor hartfalen. Het aandeel recepten met de diagnose hartfalen is echter klein. Bij losartan is slechts bij 0,7% van de recepten waarvan een diagnose bekend is, de diagnose hartfalen geregistreerd. Bij valsartan ligt dit percentage hoger, namelijk op 7%. Diabetes mellitus is de meest voorkomende “off-label diagnose”. Voor patiënten met diabetes is een goede bloeddrukwaarde belangrijk en worden lagere referentiewaarden gehanteerd; zij krijgen derhalve vaak bij lagere bloeddrukwaarden bloeddrukverlagende middelen voorgeschreven dan andere patiënten. Het is derhalve aannemelijk dat een aanzienlijk deel van de off-label recepten voor diabetes patiënten met een verhoogde bloeddruk zijn voorgeschreven. In die zin zouden ze als on-label kunnen worden beschouwd. Omdat echter niet duidelijk is om welk deel van de voorschriften het gaat, worden ze hier als off-label beschouwd.

Tabel 6.3 Percentage off-label voorschriften naar diagnose

	% Losartan (N = 1.567)	% Valsartan (N = 1.833)	% Irbesartan (N = 1.055)	% Candesartan (N = 2.901)
Diabetes mellitus	13,0	10,4	6,3	12,7
Decompensatio cordis	9,6	2,1	2,1	11,5
Angina pectoris	0,9	7,0	3,4	4,8
Tractus circulatorius (algemeen)	4,5	6,3	7,1	3,3

### 6.2.3 *Samenhang tussen voorschrijfvolume en de mate van off-label voorschrijven*

Voorafgaand aan de determinantenanalyses zijn eerst correlaties berekend tussen het voorschrijfvolume en het off-label voorschrijven van losartan en valsartan (tabel 6.4 en 6.5).

Tabel 6.4 Correlaties tussen het voorschrijfvolume en het percentage off-label voorschriften van losartan

	Correlatiecoëfficiënt	Aantal huisartsen
Aantal recepten per 1000 patiënten– relatief voorschrijfvolume	0,23*	106
Aantal recepten per 1000 patiënten – off-label voorschrijven	-0,16	61
Relatief voorschrijfvolume – off-label voorschrijven	0,06	62

\* Significant verschil ( $p < 0,05$ ; tweezijdig).

Tabel 6.5 Correlaties tussen het voorschrijfvolume en het percentage off-label voorschriften van valsartan

	Correlatiecoëfficiënt	Aantal huisartsen
Aantal recepten per 1000 patiënten– relatief voorschrijfvolume	0,65**	106
Aantal recepten per 1000 patiënten – off-label voorschrijven	-0,25*	61
Relatief voorschrijfvolume – off-label voorschrijven	-0,01	61

\*\* Significant verschil ( $p < 0,01$ ; tweezijdig), \*significant verschil ( $p < 0,05$ ; tweezijdig).

Wanneer een huisarts meer recepten losartan uitschrijft per 1000 patiënten, dan is het relatieve aandeel van losartan onder de AII-antagonisten ook hoger. Voor valsartan geldt dit ook; daar is de relatie sterker dan bij losartan. Er is geen significant verband tussen het voorschrijfvolume en het off-label voorschrijven bij losartan. Bij valsartan is er wel een significante relatie: huisartsen met meer voorschriften valsartan per 1000 patiënten schrijven minder vaak off-label voor. Er is geen relatie tussen het relatieve voorschrijfvolume van valsartan en het off-label voorschrijven.

## 6.3 Determinanten van het (off-label) voorschrijven van losartan en valsartan

### 6.3.1 Determinanten van het aantal voorschriften per 1000 patiënten van losartan en valsartan

#### Praktijkenmerken

Eerst is gekeken naar de relatie tussen praktijkenmerken en het aantal voorschriften per 1000 patiënten. Uit tabel 6.6a blijkt dat huisartsen die apotheekhoudend zijn en die veel patiënten hebben uit de leeftijdscategorie 65-74-jarigen meer losartan voorschrijven. Uit tabel 6.6b blijkt dat huisartsen die praktiseren in een achterstandswijk minder valsartan voorschrijven. Huisartsen schrijven meer valsartan voor wanneer er in hun praktijk relatief veel oudere patiënten zijn en wanneer het aantal patiënten per FTE hoger is.

Tabel 6.6a Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal recepten losartan per 1000 patiënten en praktijkenmerken (N = 104)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,02
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	0,20*
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	0,17
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,12
Aantal patiënten per FTE	-0,05
Percentage 65-74 jarigen	0,28**
Percentage 75-plussers	0,12
Percentage ziekenfondsverzekerden	0,11
Percentage vrouwelijke patiënten	-0,13

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01.

Tabel 6.6b Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal recepten valsartan per 1000 patiënten en praktijkenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,18
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	0,09
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	0,12
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,19*
Aantal patiënten per FTE	0,20*
Percentage 65-74 jarigen	0,21*
Percentage 75-plussers	0,22*
Percentage ziekenfondsverzekerden	-0,14
Percentage vrouwelijke patiënten	-0,02

\* p < 0,05 \*\* p < 0,01.

Vervolgens is een regressie-analyse uitgevoerd met als onafhankelijke variabelen de praktijkkenmerken en als afhankelijke variabele het aantal recepten per 1000 patiënten. Uit de regressie-analyse voor losartan blijkt dat het percentage 65-74 jarigen in de praktijk en het apotheekhoudend zijn van significante invloed zijn op het aantal recepten per 1000 patiënten. Samen verklaren deze variabelen 8,8% van de verschillen in het absolute voorschrijfvolume tussen de huisartsen (resultaten niet in tabelvorm).

Voor valsartan blijken het percentage 75-plussers in de praktijk en de werkdruk van significante invloed op het aantal recepten per 1000 patiënten. Valsartan wordt meer voorgeschreven wanneer het percentage 75-plussers in de praktijk groter is en eveneens wanneer de werkdruk toeneemt. Het percentage 75-plussers en de werkdruk verklaren 5,9% van de verschillen tussen de huisartsen als het gaat om het absolute voorschrijfvolume van valsartan. De resultaten zijn niet in tabelvorm weergegeven.

#### Huisartskenmerken

Uit tabel 6.7a blijkt dat geen enkel huisartskenmerk significant samenhangt met het aantal recepten losartan dat per 1000 patiënten is voorgeschreven. Voor valsartan geldt dat naarmate huisartsen vaker een artsbezoeker ontvangen, zij meer valsartan voorschrijven.

Tabel 6.7a Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal recepten losartan per 1000 patiënten en huisartskenmerken (N = 104)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,04
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-3)	-0,06
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	0,14
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	0,09
Aantal artsbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	0,15
Aantal uren bijscholing per jaar	-0,00
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	-0,07
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	0,07

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Tabel 6.7b Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal recepten valsartan per 1000 patiënten en huisartskenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,06
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-3)	-0,10
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	0,11
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	0,12
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	0,45**
Aantal uren bijscholing per jaar	0,03
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	-0,14
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	-0,14

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Vervolgens zijn regressie-analyses uitgevoerd met het aantal recepten per 1000 patiënten als afhankelijke variabele. Als onafhankelijke variabelen zijn de huisartskenmerken en de significante praktijkkenmerken uit de vorige analyse opgenomen. De uitkomsten laten zien dat voor losartan wederom het percentage 64 tot 75-jarigen en het apothekhoudend zijn van significante invloed zijn op het absolute voorschrijfvolume. Beide variabelen zijn positief gecorreleerd met het voorschrijven van losartan en verklaren 9,7% van de verschillen in het aantal recepten per 1000 patiënten van losartan tussen de huisartsen. Geen van de huisartskenmerken bleek significant samen te hangen met het aantal voorgeschreven recepten per 1000 patiënten.

Tabel 6.8a Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van het aantal recepten losartan per 1000 patiënten

	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde $R^2$
Model 1			6,7%
% 65-74 jarigen	1,57	,28	
Model 2			9,7%
% 65-74 jarigen	1,55	,26	
Apothekhoudend	11,34	,20	

Tabel 6.8b Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van het aantal recepten valsartan per 1000 patiënten

	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1			0,22
aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	1,51	0,47	
Model 2			0,23
aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	1,50	0,47	
% 75-plussers	0,65	0,17	

Voor valsartan hangt het aantal ontvangen artsenbezoekers in de afgelopen 4 weken significant samen met het aantal recepten per 1000 patiënten, evenals het aandeel 75-plussers in de patiëntpopulatie. Huisartsen die meer artsenbezoekers ontvangen en huisartsen met een hoger percentage 75-plussers in de praktijk, schrijven meer valsartan voor. Samen verklaren deze twee variabelen 23,3% van de verschillen in aantal voorschriften valsartan per 1000 patiënten. Werkdruk blijkt geen significante samenhang meer te hebben met het voorschrijven van valsartan.

### 6.3.2 *Determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van losartan en valsartan*

#### Praktijkenmerken

Op dezelfde manier als in de vorige paragraaf is het relatieve voorschrijfvolume bestudeerd. Begonnen is met het berekenen van correlaties tussen de verschillende praktijkenmerken en het aandeel van respectievelijk losartan en valsartan onder de AII-antagonisten. Tabel 6.9a laat zien dat geen enkel praktijkenmerk significant samenhangt met het relatieve voorschrijfvolume van losartan. Bij valsartan is één effect significant: huisartsen werkzaam in een praktijk in een achterstandswijk schrijven relatief minder valsartan voor.



Tabel 6.9a Correlatiecoëfficiënten tussen het relatieve voorschrijfvolume van losartan en praktijkenmerken (N=104)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	-0,10
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	-0,05
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	-0,06
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	0,14
Aantal patiënten per fte	-0,06
Percentage 65-74 jarigen	-0,13
Percentage 75-plussers	-0,11
Percentage ziekenfondsverzekerden	0,18
Percentage vrouwelijke patiënten	0,09

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ .

Tabel 6.9b Correlatiecoëfficiënten tussen het relatieve voorschrijfvolume van valsartan en praktijkenmerken (N=105)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,04
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	0,00
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	0,14
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,20*
Aantal patiënten per fte	0,15
Percentage 65-74 jarigen	0,08
Percentage 75-plussers	0,13
Percentage ziekenfondsverzekerden	-0,07
Percentage vrouwelijke patiënten	-0,09

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$ .

Na het inventariseren van de verschillen in de huisartspraktijken zijn regressie-analyses uitgevoerd met als afhankelijke variabelen het relatieve voorschrijfvolume van respectievelijk losartan en valsartan en als onafhankelijke variabelen de praktijkenmerken. Wanneer het percentage ziekenfondspatiënten en het percentage vrouwelijke patiënten in de praktijk hoger zijn, wordt relatief meer losartan voorgeschreven. De effecten zijn echter klein en verklaren slechts voor 4,1% de verschillen tussen de huisartsen. Wanneer een huisarts in een achterstandswijk praktiseert, dan schrijft hij of zij relatief minder valsartan voor. De variabele verklaart 2,8% van de variatie tussen de huisartsen.

### Huisartskenmerken

Tabel 6.10a laat zien dat het relatieve aandeel van losartan in de markt voor AII-antagonisten lager is wanneer de huisartsen vaker artsenbezoekers ontvangt. Vrouwelijke huisartsen schrijven relatief vaker losartan voor dan mannelijke huisartsen. Voor valsartan geldt het omgekeerde: mannelijke huisartsen schrijven dit relatief vaker voor. De overige huisartskenmerken hangen niet significant samen met het relatieve voorschrijfvolume van losartan en valsartan.

Tabel 6.10a Correlatiecoëfficiënten tussen het relatieve voorschrijfvolume losartan en huisartskenmerken (N = 104)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,01
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-3)	0,07
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	-0,09
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	-0,07
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	-0,25*
Aantal uren bijscholing per jaar	-0,05
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	0,12
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	0,24*

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Tabel 6.10b Correlatiecoëfficiënten tussen het relatieve voorschrijfvolume losartan en huisartskenmerken (N = 105)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	0,00
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-3)	-0,09
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	-0,01
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	-0,05
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	0,13
Aantal uren bijscholing per jaar	0,13
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	-0,01
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	-0,19*

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Na het inventariseren van de verschillen in het zoekgedrag van de verschillende huisartsen zijn regressie- analyses uitgevoerd. Als afhankelijke variabelen zijn achtereenvolgens het relatieve voorschrijfvolume van losartan en valsartan gebruikt. De huisartskenmerken en de significante variabelen op praktijkniveau zijn gebruikt als onafhankelijke variabelen. Uit de regressie-analyse voor losartan blijkt dat het aantal ontvangen

artsenbezoekers en het aantal uren bij-nascholing van significante invloed zijn op het relatieve voorschrijfvolume (tabel 6.11a). Als een huisarts meer artsenbezoekers ontvangt of meer bijscholing volgt, dan schrijft de huisarts minder losartan voor. Bij elkaar verklaren de twee variabelen 6,4% van de verschillen in het relatieve voorschrijfvolume tussen de huisartsen. Voor valsartan geldt dat dezelfde variabelen van significante invloed zijn op het relatieve voorschrijfvolume. De twee variabelen hebben echter een positief effect op het voorschrijven van valsartan. Wanneer een huisarts meer artsenbezoekers ontvangt of meer bijscholing volgt dan schrijft de huisarts meer valsartan voor. Deze twee variabelen verklaren bij elkaar 16,3% van de verschillen in voorschrijven tussen de huisartsen.

Tabel 6.11a Resultaten van de forward regressie-analyse ter verklaring van het relatieve voorschrijfvolume van losartan

	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1			3,4%
aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	-1,71	-0,21	
Model 2			6,4%
aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	-1,82	-0,23	
bij-nascholing	-0,07	-0,21	

Tabel 6.11b Resultaten van de forward regressie-analyse ter verklaring van het relatieve voorschrijfvolume van valsartan

	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1			13,9%
bij-nascholing	0,09	0,39	
Model 2			16,3%
bij-nascholing	0,09	0,40	
aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	1,03	0,19	

### 6.3.3 *Determinanten van het off-label voorschrijven van losartan en valsartan*

Naast de determinanten van het relatieve voorschrijfvolume van losartan en valsartan zijn ook de determinanten van het off-label voorschrijven van beide middelen bestudeerd. De analyses hebben betrekking op huisartsen die in 2001 meer dan 70% van hun recepten voorzien hebben van een diagnose en meer dan vijf recepten losartan of valsartan hebben voorgeschreven. Bij de analyses van losartan zijn 61 huisartsen betrokken. Voor valsartan ligt dit aantal op 60.

### Praktijkenmerken

Uit tabel 6.12a blijkt dat huisartsen die in een achterstandswijk werken een significant groter aandeel off-label recepten losartan hebben. Geen enkel praktijkenmerk hangt significant samen met het off-label voorschrijven van valsartan.

Tabel 6.12a Correlatiecoëfficiënten tussen het off-label voorschrijven van losartan en praktijkenmerken (N=61)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	0,05
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	-0,11
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	-0,08
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	0,32*
Aantal patiënten per fte	-0,00
Percentage 65-74 jarigen	-0,19
Percentage 75-plussers	-0,05
Percentage ziekenfondsverzekerden	-0,04
Percentage vrouwelijke patiënten	0,11

Tabel 6.12b Correlatiecoëfficiënten tussen het off-label voorschrijven van valsartanen praktijkenmerken (N=60)

	Correlatiecoëfficiënt
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1=solo)	-0,01
Apotheekhoudend (0=nee; 1=ja)	-0,10
Mate van stedelijkheid (1= zeer stedelijk, 5= niet stedelijk)	-0,05
Achterstandswijk (0=nee; 1=ja)	-0,10
Aantal patiënten per fte	-0,04
Percentage 65-74 jarigen	-0,17
Percentage 75-plussers	-0,05
Percentage ziekenfondsverzekerden	-0,18
Percentage vrouwelijke patiënten	0,11

Uit de multivariate regressie-analyses blijkt dat het hebben van een praktijk in een achterstandswijk positief samenhangt met het off-label voorschrijven van losartan. De resultaten zijn niet in tabelvorm weergegeven. Uit de analyse voor valsartan blijkt dat er geen enkele significante samenhang bestaat tussen de praktijkenmerken en het percentage off-label voorschriften.

### Huisartskenmerken

Op dezelfde manier als bij de praktijkenmerken is ook de samenhang van de huisartskenmerken met het percentage off-label recepten losartan en valsartan bepaald. Uit tabel 6.13a blijkt dat huisartsen die meer gebruik maken van mondelinge informatiebronnen

significant meer off-label voorschrijven. Naarmate meer informatie van de farmaceutische industrie wordt gebruikt, wordt losartan minder vaak off-label voorgeschreven. Voor valsartan geldt dat huisartsen die relatief veel off-label voorschrijven minder artsenbezoekers ontvangen.

Tabel 6.13a Correlatiecoëfficiënten tussen het off-label voorschrijven van losartan en huisartskenmerken (N=61)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,19
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-3)	0,28*
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	-0,09
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	-0,28*
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	-0,16
Aantal uren bijscholing per jaar	-0,14
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	0,04
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	0,19

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

Tabel 6.13b Correlatiecoëfficiënten tussen het off-label voorschrijven van valsartan en huisartskenmerken (N=60)

	Correlatiecoëfficiënt
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	-0,21
Gebruik aantal mondelinge informatiebronnen (1-3)	0,18
Gebruik aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	0,13
Gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (1= nooit, 5= vaak)	-0,06
Aantal artsenbezoekers ontvangen de afgelopen vier weken	-0,27*
Aantal uren bijscholing per jaar	0,04
Gebruik van standaarden en kompas (1= nooit, 5=vaak)	0,03
Geslacht (0=man; 1=vrouw)	-0,08

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$ .

In twee afzonderlijke regressie-analyses is gekeken welke onafhankelijke variabelen van significante invloed zijn op het off-label voorschrijven van losartan of valsartan. Als onafhankelijke variabelen zijn de huisartskenmerken en de significante praktijkkenmerken uit de voorgaande regressie-analyses gebruikt. De resultaten tonen aan dat het hebben van een praktijk in een achterstandswijk significant samenhangt met de mate van off-label voorschrijven van losartan. In achterstandswijken wordt losartan vaker off-label voorgeschreven. De variabele verklaart 12% van de verschillen in het off-label voorschrijven tussen de huisartsen.

Voor valsartan geldt een significant negatieve correlatie tussen de mate van off-label voorschrijven en het ontvangen van artsenbezoekers. Hoe meer artsenbezoekers een huisarts ontvangt, hoe minder een huisarts valsartan off-label voorschrijft. De variabele verklaart 7,5% van de verschillen in off-label van valsartan voorschrijven tussen de huisartsen.

Tabel 6.14a Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van het percentage off-label voorschriften losartan

	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1			0,12%
Achterstandswijk	30,15	0,37	

Tabel 6.14b Resultaten uit de forward regressie-analyse ter verklaring van het percentage off-label voorschriften valsartan

	Ongestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1			7,5%
aantal artsenbezoekers laatste 4 weken	-3,18	-0,31	

## 6.4 Samenvatting van de belangrijkste resultaten

Losartan en valsartan zijn bloeddrukverlagende geneesmiddelen die reeds enkele jaren in Nederland zijn geregistreerd. Op het ogenblik worden de AII-antagonisten onderzocht op hun effect bij patiënten met hartfalen. Vooralsnog zijn deze middelen hiervoor nog niet geregistreerd. In dit hoofdstuk is het voorschrijfvolume van deze twee middelen in de periode 2000-2001 beschreven. Daarnaast is ook de mate van off-label gebruik van valsartan en losartan beschreven. In het onderstaande kader worden de belangrijkste uitkomsten samengevat.

- Het relatieve aandeel van losartan loopt in 2001 iets terug ten koste van de andere AII-antagonisten.
- Van alle recepten losartan is 25,0% off-label. Bij valsartan is het percentage off-label voorschriften 21,0%.
- De indicatie waarvoor de beide middelen het vaakst off-label voorgeschreven worden is diabetes mellitus. Een verklaring hiervoor kan zijn dat het hier diabetespatiënten met hoge bloeddruk betreft, waarvoor de huisarts als indicatie diabetes i.p.v. hypertensie heeft ingegeven.
- Huisartsen die veel losartan voorschrijven per 1000 patiënten, schrijven ook relatief (ten opzichte van andere AII-antagonisten); hetzelfde geldt voor valsartan. Huisartsen die per veel valsartan voorschrijven doen dat minder vaak valsartan off-label.
- Het aantal recepten losartan per 1000 patiënten is hoger wanneer:
  - het percentage patiënten tussen 65 en 74 jaar hoger is;
  - de huisarts in een apotheekhoudende praktijk werkt.
- Het aantal recepten losartan per 1000 patiënten is hoger wanneer:
  - het aantal ontvangen artsenbezoekers groter is;
  - het percentage 75-plussers in de patiëntpopulatie hoger is.
- Het relatieve voorschrijfvolume van losartan ten opzichte van de andere AII-antagonisten is hoger naarmate:
  - het aantal ontvangen artsenbezoekers groter is;
  - het aantal gevolgde uren bijscholing minder is.
- Het relatieve voorschrijfvolume van valsartan ten opzichte van de andere AII-antagonisten is hoger naarmate:
  - het aantal ontvangen artsenbezoekers groter is;
  - het aantal gevolgde uren bijscholing hoger is.
- De mate van off-label voorschrijven van valsartan is hoger wanneer:
  - de praktijk in een achterstandswijk is gevestigd.
- De mate van off-label voorschrijven van valsartan is hoger naarmate:
  - de huisarts minder artsenbezoekers ontvangt.





## 7 Samenhang tussen het voorschrijven van de drie groepen geneesmiddelen

### 7.1 Inleiding

De vorige drie hoofdstukken gaven inzicht in het voorschrijven van de drie voor dit onderzoek geselecteerde geneesmiddelengroepen. Hieruit kwam naar voren dat huisartsen verschillen in de mate waarin zij deze geneesmiddelen voorschrijven en de mate waarin zij dit off-label doen. In dit hoofdstuk gaan we na of de huisartsen die vaak van het ene geneesmiddel (off-label) voorschrijven ook degenen zijn die vaak het andere middel (off-label) voorschrijven. Evenals in de vorige hoofdstukken wordt bestudeerd welke praktijk- en huisartskenmerken met het voorschrijven samenhangen.

### 7.2 Samenhang: aantal recepten per 1000 patiënten

In de voorgaande hoofdstukken kwam naar voren dat er variatie was tussen huisartsen in het voorschrijven van rofecoxib, esomeprazol en losartan/valsartan. Losartan en valsartan zijn in deze analyses samengenomen. De vraag is nu of huisartsen die vaak het ene middel voorschrijven ook vaak het andere middel voorschrijven. Tabel 7.1 laat zien dat zit zo is. Hoe meer recepten rofecoxib een huisartsen uitschrijft per 1000 patiënten, hoe meer recepten esomeprazol en losartan/valsartan worden uitgeschreven. Ook tussen esomeprazol en losartan/valsartan is er een positieve samenhang als het gaat om het aantal voorschriften per 1000 patiënten. Ofwel: wanneer iemand veel van het ene middel voorschrijft, is de kans groot dat hij/zij meer van het andere middel voorschrijft.

Tabel 7.1 Correlatiecoëfficiënten tussen het aantal voorschriften per 1000 patiënten voor de geselecteerde geneesmiddelen (N=106 huisartsen)

	Correlatiecoëfficiënt
Rofecoxib – esomeprazol	0,63***
Rofecoxib – losartan/valsartan	0,76***
Esomeprazol - losartan/valsartan	0,69***

\*\*\*  $p < 0,00$ .

Vervolgens is gekeken of de huisartsen die veel voorschrijven afwijken van de huisartsen die weinig voorschrijven. Hiertoe is het volgende gedaan. Voor alle drie de groepen geneesmiddelen is bepaald of de huisarts behoorde tot de groep die minder dan de mediane waarde voorschreef (of evenveel) of dat de huisarts meer dan de mediane waarde voorschreef. Vervolgens zijn de huisartsen ingedeeld in drie groepen:

1. bij alle drie de groepen schrijft de huisarts onder de mediaan voor (aangeduid als weinig voorschrijven: N=20);

2. bij alle drie de groepen schrijft de huisarts boven de mediaan voor (aangeduid als veel voorschrijven: N=21);
3. overige huisartsen (N=65).

In tabel 7.2 zetten we de twee uiterste groepen (huisartsen die veel voorschrijven en huisartsen die weinig voorschrijven) tegenover elkaar. De resultaten laten zien dat deze huisartsen op een aantal kenmerken significant van elkaar afwijken. Het aandeel solisten is bij de ‘veelvoorschrijvers’ hoger dan bij de huisartsen die weinig voorschrijven. Ook is het aandeel 65-74-jarigen in deze praktijken relatief gezien hoog.

Tabel 7.2 Gemiddelde waarden op een aantal praktijk- en huisartskenmerken voor huisartsen die veel en weinig voorschrijven (N=41)

	Aantal recepten per 1000 patiënten	
	Drie keer onder mediaan (N=20)	Drie keer boven de mediaan (N=21)
Praktijkvorm (0=duo/groep; 1= solo)	16%	60%**
Apotheekhoudend (0=nee, 1=ja)	0%	14%
Aantal patiënten per fte	2414,61	2545,27
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)	2,90	3,10
Achterstandswijk (0=nee, 1=ja)	15%	0%
Percentage ziekenfondsverzekerden	64,08	64,97
Percentage vrouwelijke patiënten	50,5	50,2
Percentage 65-74 jarigen	5,94	8,24**
Percentage 75plussers	4,83	5,96
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	28%	35%
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	2,00	1,40
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	1,31	2,48**
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=vaak)	1,08	1,86**
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	0,35	4,71**
Aantal uren bijscholing per jaar	85,6	49,6
Gebruik van standaarden, kompas, formularium (1=nooit, 5=vaak)	4,18	3,83
Geslacht (percentage vrouwen)	25%	4%*

\* p < 0,05, \*\* p < 0,01 (t-test).

Huisartsen die de drie genoemde middelen veel voorschrijven, informeren zich op een andere manier over geneesmiddelen dan huisartsen die weinig voorschrijven. De huisartsen die veel voorschrijven gebruiken meer schriftelijke informatiebronnen om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren. Ook gebruiken ze meer informatie van de

farmaceutische industrie, zowel in de vorm van schriftelijk informatiemateriaal (Repertorium etc) als in de vorm van ontvangst van artsenbezoekers.<sup>17</sup>

Met behulp van factoranalyse is gekeken of het voorschrijven van de drie geneesmiddelen één dimensie vormt. Dit blijkt het geval te zijn. Uit de analyse komt één factor naar voren welke geïnterpreteerd kan worden als het voorschrijfvolume.<sup>18</sup> Vervolgens is een multivariate regressie-analyse gedaan. Hierbij is dezelfde systematiek gevolgd als in de vorige drie hoofdstukken. Eerst is een model geschat met alleen de praktijkkenmerken. Vervolgens werden de significante praktijkkenmerken samen met de huisartskenmerken opgenomen in een tweede model. De afhankelijke variabele was de score op de met behulp van factoranalyse geconstrueerde variabele (“voorschrijfvolume”).

Uit de analyse met de praktijkkenmerken komt naar voren dat huisartsen met relatief veel 65 tot 74-jarige patiënten in hun praktijk meer voorschrijven. Apotheekhoudende huisartsen schrijven meer voor dan niet-apotheekhoudenden. Deze twee kenmerken, die 13,3% van de verschillen tussen huisartsen verklaren, zijn in de regressie-analyse opgenomen waarin ook de huisartskenmerken als onafhankelijke variabelen zijn opgenomen. Tabel 7.3 geeft de resultaten weer. De twee praktijkkenmerken blijven significant in deze analyse. Daarbij komt dat huisartsen die meer artsenbezoekers ontvangen de middelen vaker voorschrijven. Vrouwelijke huisartsen schrijven de drie door ons geselecteerde groepen geneesmiddelen vaker voor dan mannelijke huisartsen.

---

<sup>17</sup> Er zijn twee extra analyses gedaan. In de eerste analyse zijn de veel voorschrijvende huisartsen vergeleken met alle andere huisartsen. In de tweede analyse zijn juist degenen die weinig voorschrijven afgezet tegen alle andere huisartsen. Hieruit kwam een vergelijkbaar maar iets minder uitgesproken beeld naar voren.

<sup>18</sup> De factorenloadingen op de factor waren: 0,89 (rofecoxib), 0,86 (esomeprazol) en 0,92 (losartan/valsartan).

Tabel 7.3 Resultaten van de forward regressie-analyse ter verklaring van het voorschrijfvolume van rofecoxib, esomeprazol en losartan/valsartan (N=81 huisartsen)<sup>a)</sup>

	Voorschrijfvolume van de drie geneesmiddelengroepen (factorscore)	
	Gestandaardiseerde regressiecoëfficiënt	Gecorrigeerde R <sup>2</sup>
Model 1:		6,6%
▪ Apotheekhoudend	0,28	
Model 2:		12,5%
▪ Apotheekhoudend	0,33	
▪ Aantal ontvangen artsenbezoekers	0,27	
Model 3		16,7%
▪ Apotheekhoudend	0,30	
▪ Aantal ontvangen artsenbezoekers	0,25	
▪ Percentage 65-74 jarigen	0,23	
Model 4		21,6%
▪ Apotheekhoudend	0,31	
▪ Aantal ontvangen artsenbezoekers	0,30	
▪ Percentage 65-74 jarigen	0,26	
▪ Geslacht (1=vrouw)	0,25	

a) Alle effecten zijn significant  $p < 0,05$ .

### 7.3 Samenhang: relatief voorschrijfvolume

Nieuwe geneesmiddelen moeten zich een aandeel verwerven op de markt. Voor rofecoxib en esomeprazol geldt dat allebei deze middelen zich een plek moesten zien te verwerven in een markt waarop al een aantal veel voorgeschreven middelen aanwezig waren. Losartan en valsartan zijn al langer op de markt en zijn in die zin niet helemaal vergelijkbaar met de twee andere middelen. Dit blijkt ook uit de drie voorgaande hoofdstukken. Waar de relatieve voorschrijfvolumes van rofecoxib en esomeprazol een stijgende lijn vertoonden, doet dit zich niet duidelijk voor bij losartan en valsartan. Daarom is er voor gekozen om in deze paragraaf alleen rofecoxib en esomeprazol te betrekken. Er is een significante samenhang tussen het relatieve aandeel van rofecoxib en dat van esomeprazol (correlatiecoëfficiënt: 0,33,  $p=0,001$ ), maar deze is minder sterk dan bij het aantal recepten per 1000 patiënten. Vervolgens zijn, net als in de vorige paragraaf, de huisartsen in drie groepen ingedeeld:

1. bij zowel rofecoxib als esomeprazol schrijft de huisarts onder de mediaan voor (weinig voorschrijven: N=31);
2. bij zowel rofecoxib als esomeprazol schrijft de huisarts boven de mediaan voor (veel voorschrijven: N=30);
3. overige huisartsen (N=47).

In tabel 7.4 worden huisartsen die bij beide middelen een relatief aandeel boven de mediaan hebben, vergeleken met huisartsen die bij beide middelen een relatief aandeel onder de mediaan hebben. Solisten en praktijken met relatief veel ouderen zijn oververtegenwoordigd bij de groep huisartsen die relatief veel esomeprazol en rofecoxib voorschrijven. Huisartsen die relatief veel van de twee middelen voorschrijven gebruiken minder vaak bronnen als de NHG-standaarden en het Farmacotherapeutisch Kompas en vaker bronnen van de farmaceutische industrie. Ook gebruiken ze meer schriftelijke informatiebronnen om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren en ontvangen ze meer artsenbezoekers.

Tabel 7.4 Gemiddelde waarden op een aantal praktijk- en huisartskenmerken voor huisartsen die relatief veel en weinig voorschrijven (N=61 huisartsen)

	Relatief voorschrijfvolume	
	Beide middelen onder mediaan (N=31)	Beide middelen boven de mediaan (N=30)
Praktijkvorm (0=duo/groep, 1=solo)	21%	62%**
Apotheekhoudend (0=nee, 1=ja)	3%	17%
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)		
Achterstandswijk (0=nee, 1=ja)		
Werkdruk (aantal patiënten per fte)	2366,99	2481,46
Percentage 65-74 jarigen	6,08	7,74**
Percentage 75plussers	4,76	6,06*
Percentage ziekenfondsverzekerden	65,2	61,7
Percentage vrouwelijke patiënten	50,4	50,7
Aantal keren FTO per jaar	7,45	6,41
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	1,84	1,52
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	1,58	2,41**
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=vaak)	1,08	1,67**
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	0,47	3,57**
Gebruik van standaarden, kompas, formularium (1=nooit, 5=vaak)	4,14	3,78*
Aantal uren bijscholing per jaar	71,77	47,90
Geslacht (percentage vrouwen)	27%	10%

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  (t-test).

Omdat er slechts twee geneesmiddelen in deze analyse betrokken zijn, is er geen variabele geconstrueerd met behulp van factoranalyse. In plaats daarvan zijn multivariate logistische regressie-analyses uitgevoerd. Twee analyses zijn gedaan:

1. een vergelijking van de huisartsen die bij beide middelen boven de mediaan scoorden met alle andere huisartsen (twee keer boven mediaan=1, rest=0);
2. een vergelijking van de huisartsen die bij beide middelen onder/op de mediaan scoorden met alle andere huisartsen (twee keer onder/op mediaan=1, rest=0).

Net als bij alle eerdere analyses is eerst een analyse gedaan met de praktijkkenmerken en vervolgens met de huisartskenmerken en de significante praktijkkenmerken als onafhankelijke variabelen.

Vergelijking huisartsen die twee keer boven de mediaan scoorden (veel voorschrijven) met alle andere huisartsen

Uit de analyse waarin alleen de praktijkkenmerken waren opgenomen, blijken twee praktijkkenmerken significant:

- huisartsen in een solopraktijk hebben een grotere kans relatief veel nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven (oddsratio: 3,61; 95% betrouwbaarheidsinterval:1,42-9,16);
- huisartsen met veel ziekenfondsverzekerden hebben een kleinere kans relatief veel nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven (oddsratio: 0,94; 95% betrouwbaarheidsinterval:0,89-0,99).

In de volgende stap werd een model geschat met de huisartskenmerken en de twee significante praktijkkenmerken. Tabel 7.5 geeft de resultaten van het uiteindelijke model weer. Twee huisartskenmerken vertonen een significante samenhang met het relatief veel voorschrijven van rofecoxib en esomeprazol. Een huisarts die meer artsenbezoekers ontvangt, heeft een grotere kans veel voor te schrijven. Frequente bezoekers van het FTO hebben juist een kleinere kans veel voor te schrijven. Van de praktijkkenmerken is alleen nog het percentage ziekenfondspatiënten significant.

Tabel 7.5 Resultaten van de forward logistische regressie analyse ter verklaring van het relatief veel voorschrijven van rofecoxib en esomeprazol (1=bij beide middelen boven de mediaan) (N=76)

	Odds-ratio	95%-btbh-interval
Percentage ziekenfondspatiënten	0,92	[0,86-0,99]
Aantal artsenbezoekers	1,38	[1,13-1,69]
Aantal keer per jaar FTO	0,77	[0,63-0,95]

Vergelijking huisartsen die twee keer onder/op de mediaan scoorden (weinig voorschrijven) met alle andere huisartsen

Weer blijken twee praktijkkenmerken significant:

- huisartsen in een solopraktijk hebben een kleinere kans relatief weinig nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven (oddsratio: 0,31; 95% betrouwbaarheidsinterval:0,11-0,86);
- huisartsen met veel 65-74-jarigen in de praktijkpopulatie hebben een kleinere kans relatief weinig nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven (oddsratio: 0,91; 95% betrouwbaarheidsinterval:0,69-0,99).

In de volgende stap werd een model geschat met de huisartskenmerken en de twee significante praktijkkenmerken (tabel 7.6). Twee huisartskenmerken vertonen een significante samenhang met het relatief weinig voorschrijven van rofecoxib en esomeprazol.

Het eerste is het aantal schriftelijke bronnen dat de huisarts gebruikt om zich over nieuwe geneesmiddelen te informeren: meer gebruik van deze bronnen geeft een kleinere kans op weinig voorschrijven. Huisartsen die veel bronnen gebruiken van industriële achtergrond horen minder vaak tot de “weinig-voorschrijvers”. De praktijkkenmerken zijn in dit model niet significant meer.

Tabel 7.6 Resultaten van de forward logistische regressie analyse ter verklaring van het relatief veel voorschrijven van rofecoxib en esomeprazol (1=bij beide middelen boven de mediaan) (N=76)

	Odds-ratio	95%-btbh-interval
Aantal schriftelijke informatiebronnen (1-4)	0,47	0,26-0,86
Gebruik informatie farmaceutische industrie (1=nooit; 5=vaak)	0,07	0,01-0,83

#### 7.4 Het off-label voorschrijven van de drie geneesmiddelen groepen

In de analyses met betrekking tot het off-label voorschrijven worden alleen die huisartsen betrokken die 70% of meer van hun recepten ICPC-gecodeerd hebben. Voor esomeprazol geldt dat veel huisartsen dit middel niet voorgeschreven hebben en derhalve is het niet mogelijk het percentage off-label voorschriften te berekenen. Tabel 7.6 geeft de samenhang weer tussen het off-label voorschrijven van de verschillende geneesmiddelen groepen. Hieruit blijkt dat het off-label voorschrijven van het ene middel niet noodzakelijkerwijze hand in hand gaat met het off-label voorschrijven van een ander middel. Slechts in één geval is de gevonden samenhang significant: huisartsen die rofecoxib relatief vaak off-label voorschrijven, schrijven ook losartan relatief vaak off-label voor. Besloten is geen analyse te doen naar determinanten van het off-label voorschrijven van de middelen samen. Dit heeft drie redenen. In de eerste plaats zijn dat de kleine aantallen. In de tweede plaats komt er geen consistent beeld naar voren als gekeken wordt naar de samenhang in het off-label voorschrijven van de verschillende geneesmiddelen. Ten derde kwamen uit de determinantenanalyses van de afzonderlijke middelen ook weinig effecten naar voren.

Tabel 7.6 Correlatiecoëfficiënten tussen het percentage off-label voorschriften voor de geselecteerde geneesmiddelen

	Correlatiecoëfficiënt	N
Rofecoxib – esomeprazol	0,37	17
Rofecoxib – losartan	0,35*	49
Rofecoxib – valsartan	-0,12	41
Esomeprazol – losartan	-0,01	17
Esomeprazol – valsartan	-0,41	11
Losartan – valsartan	0,24	46

\* p <0,05

## 7.5 Samenvatting

Het onderstaande kader geeft de belangrijkste resultaten van dit hoofdstuk weer.

### Aantal recepten per 1000 patiënten

- Het aantal voorschriften rofecoxib, esomeprazol en losartan/valsartan per 1000 patiënten hangt met elkaar samen: huisartsen die meer van het ene middel voorschrijven, schrijven ook meer van het ander middel voor.
- Huisartsen die veel voorschrijven:
  - o zijn vaker apothekhoudend;
  - o ontvangen meer artsenbezoekers;
  - o hebben meer 65-74 jarigen in de praktijkpopulatie
  - o zijn vaker vrouwelijke huisartsen.

### Relatief voorschrijfvolume

- Het relatieve voorschrijfvolume van rofecoxib en esomeprazol hangt met elkaar samen: huisartsen die relatief veel van het ene middel voorschrijven, schrijven ook relatief veel van het andere middel voor.
- De volgende huisartsen hebben meer kans te horen tot de huisartsen die bij de twee geneesmiddelengroepen boven de mediane waarde voorschrijven:
  - o huisartsen die meer artsenbezoekers ontvangen;
  - o huisartsen met minder ziekenfondsverzekerden in de praktijk;
  - o huisartsen die minder vaak naar het FTO gaan.
- De volgende huisartsen hebben meer kans te horen tot de huisartsen die bij de twee geneesmiddelengroepen onder de mediane waarde voorschrijven:
  - o huisartsen die weinig schriftelijke bronnen gebruiken om zich te informeren over nieuwe geneesmiddelen;
  - o huisartsen die minder informatie van industriële achtergrond gebruiken.

### Off-label voorschrijven

Er is geen consistente samenhang in het off-label voorschrijven van rofecoxib, esomeprazol en losartan/valsartan. Huisartsen die rofecoxib veel off-label voorschrijven, schrijven ook relatief vaak losartan off-label voor.



## 8 Beschouwing

### 8.1 Conclusies

#### 8.1.1 Inleiding

In dit rapport is verslag gedaan van een onderzoek naar het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door Nederlandse huisartsen. Drie groepen geneesmiddelen zijn bestudeerd: rofecoxib, esomeprazol en losartan/valsartan. Er is zowel gekeken naar de mate waarin nieuwe geneesmiddelen werden voorgeschreven als naar het off-label voorschrijven ervan. Daarnaast is gekeken welke praktijk- en huisartskenmerken samenhangen met het (off-label) voorschrijven van de geneesmiddelen. De gegevens hebben betrekking op de jaren 2000 en 2001 en zijn afkomstig uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) en de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk (NS-2).

#### 8.1.2 Conclusies op basis van de onderzoeksresultaten

##### **Rofecoxib en esomeprazol: verschillende groei in voorschriftvolume**

In het onderzoek zijn twee geneesmiddelen betrokken die recentelijk op de markt verschenen zijn: de COX-2 remmer rofecoxib (introductie: 1999) en de protonpompremmer esomeprazol (introductie: 2000). Beide middelen hebben zich een plaats moeten verwerven op een markt waar grote concurrenten aanwezig zijn. Bij rofecoxib zijn dat de NSAIDs waarvan diclofenac en ibuprofen de grootsten zijn. Bij esomeprazol zijn de belangrijkste concurrenten de overige protonpompremmers waarvan omeprazol veruit het grootste marktaandeel heeft. Op beide markten wordt veel voorgeschreven. In dit rapport is gekeken welk marktaandeel beide producten zich verworven hebben in de periode na hun introductie. Uit de analyses blijkt dat het relatieve aandeel rofecoxib in het eerste jaar dat het middel op de markt was, sterker gestegen is dan dat van esomeprazol. Na één jaar was het aandeel rofecoxib bijna vijf procent terwijl dat van esomeprazol op twee procent uitkwam. Een mogelijke reden hiervoor is dat rofecoxib een voordeel heeft in vergelijking met de NSAIDs. Esomeprazol is een zogenaamd “me too preparaat” wat minder duidelijke voordelen biedt boven de concurrenten dan rofecoxib. Het lijkt derhalve moeilijker een opvolger van een al bestaand middel in de markt te zetten dan een middel dat op een bepaald punt anders is dan concurrerende middelen.

##### **Voorschrijven van losartan en valsartan: nauwelijks bij hartfalen**

Losartan en valsartan hebben in de twee jaren van onderzoek een vrij constant voorschriftvolume en marktaandeel onder de AII-antagonisten, hoewel het aandeel van losartan licht daalde. Losartan heeft nog wel het grootste marktaandeel. Voor deze middelen kan uitbreiding van de registratie naar hartfalen (hetgeen de producenten nastreven) wellicht een impuls geven aan de groei van het voorschriftvolume. Uit dit onderzoek

komt echter naar voren dat losartan en valsartan nauwelijks werden voorgeschreven bij hartfalen in 2000 en 2001. Slechts in 2,2% van alle recepten losartan was de diagnose hartfalen gegeven, voor valsartan was dat 0,6%. Het grootste deel van de off-label recepten was voor de diagnose diabetes mellitus. Waarschijnlijk is dat deze patiënten ook een verhoogde bloeddruk hebben. Het is daarom aannemelijk dat de off-label percentages van 21% voor valsartan en 25% voor losartan in werkelijkheid lager liggen.

### **Off-label voorschrijven van rofecoxib en esomeprazol**

Uit eerder onderzoek van Jabaaij e.a. (2001) werd duidelijk dat in 2000 rofecoxib in ruime mate off-label werd voorgeschreven. In 2001 is dat ook het geval geweest. Driekwart van de recepten rofecoxib werd voorgeschreven voor andere indicaties dan waarvoor het middel in de onderzoeksperiode was geregistreerd. In 2002 is de registratie van rofecoxib uitgebreid naar acute pijn (en dysmenorroe). In 2001 had 16,6% van alle voorschriften rofecoxib een diagnose met het woord pijn erin. Dat betekent dat ook wanneer de diagnoses met pijn erin als “on-label” worden beschouwd, de helft van de recepten rofecoxib off-label is. De meeste off-label voorschriften zijn voor pijnbestrijding aan het bewegingsapparaat.

Van alle recepten esomeprazol is 58,6% buiten de geregistreerde indicatie voorgeschreven. Hierbij is de klacht “zuurbranden” als on-label beschouwd omdat esomeprazol bij deze klacht “on demand” (zo nodig) voorgeschreven mag worden. Van de off-label recepten werd 85% voor overige maagklachten voorgeschreven. Dit is logisch gezien het feit dat esomeprazol een maagmiddel is. De overige 15% is waarschijnlijk voor een deel voor patiënten die een maagklacht hebben als gevolg van bijwerkingen van andere medicijnen.<sup>19</sup> Voor zowel rofecoxib als esomeprazol geldt dus dat de off-label voorschriften veelal zijn voor diagnoses die “in de buurt liggen” van de geregistreerde diagnoses.

### **Verschillen tussen groepen geneesmiddelen in mate van off-label voorschrijven**

Een belangrijk punt dat uit het rapport van De Metz en Stroo (2002) naar voren komt, is dat meer onderzoek nodig is naar het off-label voorschrijven van geneesmiddelen, met name ook bij volwassenen. Dit omdat er niet veel inzicht is in de mate waarin off-label voorkomt en of dit bijvoorbeeld per geneesmiddel verschilt. Onderhavig onderzoek heeft hieraan een bijdrage geleverd. Het blijkt dat er verschillen zijn in het off-label voorschrijven van de onderzochte geneesmiddelen. De AII-antagonisten worden bijvoorbeeld minder vaak dan de protonpompremmers voorgeschreven buiten de geregistreerde indicatie. Binnen geneesmiddelengroepen is de variatie in het off-label voorschrijven geringer dan tussen geneesmiddelengroepen. Ofwel: de AII-antagonisten losartan en valsartan worden ongeveer in dezelfde mate off-label voorgeschreven (20-25%), de protonpompremmers worden allemaal vaker off-label voorgeschreven (48-67%).

### **Off-label voorschrijven als risico**

Insteek van dit onderzoek was dat off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen een potentieel risico met zich mee zou kunnen brengen. Dit omdat bij voorschrijven voor andere indicaties dan die waarvoor het middel geregistreerd is, er wetenschappelijk

---

<sup>19</sup> Een deel van de off-label recepten was voor reumatoïde artritis waarvoor vaak pijnstillers voorgeschreven worden. Deze hebben geregeld maagklachten als bijwerking.

onvoldoende bewijs is dat het middel werkzaam en veilig is. Er zijn voorbeelden bekend van off-label gebruik van geneesmiddelen wat risico's met zich meebrengt. Bijwerkingen worden gezien als het grootste probleem dat mogelijk is, alsmede mogelijke interacties met andere geneesmiddelen. Uit onderzoek onder kinderen blijkt dat bijwerkingen vaker voorkomen bij kinderen die het middel off-label voorgeschreven kregen dan bij kinderen die het middel on-label voorgeschreven kregen.

De onderzoeksresultaten geven aan dat er potentiële risico's zijn wat betreft off-label voorschrijven; er wordt in ruime mate off-label voorgeschreven. Hierbij moet aangetekend worden dat het aannemelijk is dat de percentages off-label voorschrijven in werkelijkheid lager zullen liggen dan in deze studie gevonden wordt (zie voor een motivatie paragraaf 8.2). Ook liggen de off-label indicaties veelal "dichtbij" de geregistreerde indicatie. Dit laatste wil echter niet zeggen dat off-label voorschrijven in dat geval geen probleem zou kunnen zijn. Op basis van dit onderzoek kunnen overigens geen uitspraken gedaan worden over de daadwerkelijke risico's van off-label voorschrijven.

### **Variatie in voorschrijven naar praktijkkenmerken**

Dit onderzoek was ook bedoeld om inzicht te krijgen in de vraag welke huisartsen vaak nieuwe geneesmiddelen (off-label) voorschrijven. Als eerste is daarbij gekeken naar praktijkkenmerken. Uit de analyses komt geen consistent beeld naar voren. Per middel zijn er andere praktijkkenmerken die samenhangen met het voorschrijven van de middelen. Het aantal recepten per 1000 patiënten is wel bij alle middelen groter als er meer oudere patiënten in de praktijk zijn. Dit kan verklaard worden door het feit dat ouderen meer geneesmiddelen gebruiken.<sup>20</sup> Verder valt op dat in apotheekhoudende praktijken meer voorgeschreven wordt. Dit komt – mede - vanwege het feit dat bij deze praktijken ook de specialistenreceptuur in het HIS is opgenomen. Een ander kenmerk dat samenhangt met verschillen in voorschrijven is de praktijkvorm. Solisten schrijven relatief gezien meer rofecoxib en esomeprazol voor. Ook schrijven zij vaker rofecoxib off-label voor. Wanneer naar de gecombineerde maten voor voorschrijven wordt gekeken (hoofdstuk 7) dan blijkt dat solisten van de in dit onderzoek geselecteerde middelen meer voorschrijven (per 1000 patiënten). Overigens verdwijnt het effect van de praktijkvorm vaak wanneer in de analyses gecontroleerd wordt voor huisartskenmerken. Dit laat zich als volgt verklaren. Uit de multivariate analyses blijkt dat met name de variabelen 'gebruik van informatie van de farmaceutische industrie', 'gebruik van schriftelijke informatiebronnen' en het 'ontvangen van artsenbezoekers' invloed lijken te hebben op het voorschrijfvolume. Uit hoofdstuk 3 kwam naar voren dat juist solisten meer gebruik maken van informatie van de farmaceutische industrie en schriftelijke informatiebronnen en dat zij vaker artsenbezoekers ontvangen. Het effect van praktijkvorm op het voorschrijven is derhalve indirect en verloopt via de genoemde huisartskenmerken.

---

<sup>20</sup> Het totaal aantal recepten dat een huisarts uitschrijft per patiënt per jaar is hoger naarmate er in de praktijk meer ouderen zijn, meer ziekenfondsverzekerden, de praktijk apotheekhoudend is en de werkdruk lager is.

### **Variatie in voorschrijfvolume naar huisartskenmerken: met name door invloed farmaceutische industrie**

De huisartskenmerken hangen vaker samen met variatie in het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen dan de praktijkkenmerken. Met name de farmaceutische industrie lijkt van invloed te zijn op het voorschrijfvolume van drie nieuwe geneesmiddelen. Het aantal artsenbezoekers dat een huisarts ontvangt, heeft een positief effect op het aantal recepten rofecoxib en losartan dat de huisarts voorschrijft. Het relatieve aandeel van esomeprazol ten opzichte van de andere protonpompremmers is hoger wanneer de huisarts veel artsenbezoekers ontvangt. Het relatieve aandeel van valsartan is groter als de huisarts meer artsenbezoekers ontvangt; het relatieve aandeel van losartan is daarentegen lager wanneer de huisarts meer artsenbezoekers ontvangt. Dit kan verklaard worden door het feit dat losartan en valsartan tot dezelfde markt behoren, die van de AII-antagonisten (welke hier als referentiemiddelen zijn gebruikt). Wanneer het relatieve aandeel van het ene middel groter wordt, wordt dat van het andere middel kleiner. Om een duidelijker beeld te krijgen van het effect van het ontvangen van artsenbezoekers op het voorschrijven van losartan en valsartan zou het goed zijn de middelen af te zetten tegen ACE-remmers. Naast het ontvangen van artsenbezoekers speelt ook het gebruik van informatie van de farmaceutische industrie (zoals het gebruik van het Repertorium en schriftelijk informatiemateriaal van de industrie) een rol. Zowel het aantal recepten per 1000 patiënten als het relatieve voorschrijfvolume van esomeprazol zijn hoger naarmate de huisarts vaker bronnen van de farmaceutische industrie raadpleegt. Ook het relatieve aandeel rofecoxib ligt in dat geval hoger.

### **Huisartskenmerken en off-label voorschrijven**

Huisartskenmerken lijken nauwelijks invloed te hebben op het off-label voorschrijven van rofecoxib, losartan en valsartan (voor esomeprazol is geen analyse gedaan om determinanten van off-label voorschrijven te bepalen). Huisartsen die vaker naar het FTO gaan, schrijven vaker rofecoxib off-label voor, terwijl huisartsen die veel artsenbezoekers ontvangen minder off-label recepten voor valsartan uitschrijven. De analyses zijn echter gedaan op kleine aantallen huisartsen, die op een aantal kenmerken niet representatief waren voor de huisartsen in de NS-2. Derhalve kunnen uit deze analyses geen sterke conclusies getrokken worden.

#### **8.1.3 *Off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen en het risicomodel***

Het onderzoek in dit rapport had als doel een bijdrage te leveren aan het risicomodel dat het RIVM in opdracht van de IGZ ontwikkelt. Uitgangspunt was de assumptie dat het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen een potentieel risico met zich mee zou kunnen brengen. Dit omdat bij *off-label* voorschrijven wetenschappelijke bewijslast voor werking en veiligheid ontbreekt. Bij *nieuwe geneesmiddelen* is niet geheel duidelijk hoe deze zich in de praktijk zullen gaan gedragen. Dit geldt voor voorschrijven bij indicaties waarvoor de geneesmiddelen wel zijn geregistreerd maar waarschijnlijk nog meer voor off-label voorschriften. Uitgaande van genoemde assumptie betekent dit dat huisartsen die veel nieuwe geneesmiddelen vaak off-label voorschrijven gezien kunnen worden als

zorgbeoefenaren waar potentiële risico's liggen voor het tekort schieten van de kwaliteit van de geleverde zorg.

Uit het onderzoek komt naar voren dat off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen door Nederlandse huisartsen veelvuldig voorkomt. Bij de twee nieuwe geneesmiddelen die in dit onderzoek betrokken waren, was een meerderheid off-label. Wel waren de off-label recepten voor aandoeningen die verwant waren aan de geregistreerde indicaties. Ook moet nogmaals aangetekend worden dat het aannemelijk is dat de percentages off-label voorschrijven in werkelijkheid lager zullen liggen dan in deze studie gevonden wordt (zie voor een motivatie paragraaf 8.2). Wat minder duidelijk uit het onderzoek naar voren komt is, welke factoren het off-label voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen beïnvloeden. Uit het onderzoek blijkt bijvoorbeeld dat gebruik van informatie van de farmaceutische industrie leidt tot vaker voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen, maar dat er geen effect van gebruik van deze informatie op het off-label voorschrijven. Er is ook geen indirect effect van de farmaceutische industrie op off-label voorschrijven gevonden. Zo'n effect zou er zijn geweest als huisartsen die een nieuw geneesmiddel veel voorschrijven, dit vaker off-label doen. Dit blijkt echter niet het geval te zijn: "veelvoorschrijvers" schrijven niet vaker off-label voor dan artsen die minder vaak nieuwe geneesmiddelen voorschrijven. Dit betekent overigens dat veel voorschrijven niet als indicator/proxy gebruikt worden voor de mate van off-label voorschrijven; om off-label voorschrijven te bestuderen, moet de diagnose van het recept bekend zijn.

Solisten wijken af in het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen. Zij schrijven deze vaker voor dan andere huisartsen. Bovendien schrijven zij rofecoxib vaker off-label voor. Daarbij komt dat solisten meer gebruik maken van informatie van de farmaceutische industrie. Gebruik van deze informatie blijkt samen te hangen met het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen.

Uit het onderzoek komt verder naar voren dat er geen samenhang is in het off-label voorschrijven van verschillende geneesmiddelen. Huisartsen die middel A veel off-label voorschrijven doen dat niet automatisch ook bij middel B. Dit betekent – in termen van het risicomodel – dat niet steeds dezelfde huisartsen tot de "risicogroep" behoren, maar dat deze groep per geneesmiddel verschillend zal zijn. Hiernaar dient nader onderzoek gedaan te worden. In de het vervolg van het hoofdstuk gaan we hierop nader in.

## 8.2 Kanttekeningen bij het onderzoek

Bij het in dit beschreven rapport kan een aantal kanttekeningen gemaakt worden. Deze paragraaf zal hierop ingaan.

### De "diagnose op recept"

LINH heeft als één van de weinige grootschalige registratiesystemen in Nederland gegevens over de "diagnose op recept". Voor het bepalen van het voorschrijfvolume is een diagnose niet persé noodzakelijk. Echter, om off-label voorschrijven te kunnen bestu-

deren is een diagnose onmisbaar. Dit onderzoek is het eerste onderzoek naar off-label voorschrijven in de huisartspraktijk dat op deze schaal gegevens levert. In hoofdstuk 2 gaven we ook een aantal beperkingen aan. In de eerste plaats registreren niet alle huisartsen de diagnoses even goed. Een deel van de praktijken heeft 90% of meer van de recepten van een diagnose voorzien, maar een ander deel van de praktijken heeft minder dan de helft van de recepten ICPC-gecodeerd (De Jong & Van Dijk, 2003). In dit rapport is ervoor gekozen alleen praktijken en huisartsen te selecteren die 70% of meer van hun recepten van een diagnose hadden voorzien. Dit betekende een aanzienlijke reductie van het aantal te includeren praktijken. Omdat onderhavig onderzoek één van de eerste onderzoeken was waarbij de diagnoses op recept gebruikt werden, is gekozen voor een vrij strenge inclusiegrens. Nader onderzoek moet uitwijzen of dit criterium niet verlegd kan worden. De Jong en Van Dijk (2003) rapporteren dat de kwaliteit van registreren van de NS-2 praktijken (welke een grote deelverzameling zijn van de LINH-praktijken) van praktijken die minder dan 40% van hun diagnoses coderen ook kwalitatief minder goed is. Dit zou betekenen dat praktijken geïnccludeerd kunnen worden als zij 40% of meer van hun recepten ICPC coderen.<sup>21</sup> Dit zou met name voor de determinantenanalyses van off-label voorschrijven belangrijk zijn; het aantal te includeren huisartsen was daarin laag.

Een andere beperking die we noemden, was dat in de LINH prescriptiemodule er altijd maar één diagnose op het recept staat. Echter, de relatie diagnose-voorgeschreven middel is niet altijd zo eenduidig. Dit wordt bijvoorbeeld duidelijk wanneer gekeken wordt naar patiënten met comorbiditeit. In dit rapport gaven we eerder al aan dat diabetespatiënten voor de bestrijding van hoge bloeddruk vaak een AII-antagonist voorgeschreven krijgen. Als dit gebeurt wanneer de patiënt ook op controle voor diabetes komt, dan kan het zijn dat de huisarts niet de code voor hypertensie invoert, maar de code voor diabetes mellitus. Diabetes mellitus ligt niet binnen het registratiegebied van losartan en valsartan (de AII-antagonisten in dit onderzoek) en is als off-label recept worden beschouwd, omdat niet zeker is of het daadwerkelijk hypertensie was waarvoor de patiënt dit recept kreeg (het kan bijvoorbeeld ook voor hartfalen of angina pectoris zijn). Waarschijnlijk is dat het percentage off-label recepten in werkelijkheid dus lager ligt dan in dit rapport wordt gerapporteerd. Er is nog een reden voor de veronderstelling van een overschatting van het percentage off-label voorschriften. Die is gelegen in het feit dat NS-2 huisartsen (en dus ook de meeste LINH-artsen) veel klachtcodes registreren.<sup>22</sup> In de training van de huisartsen is hen gevraagd de klachtcode te gebruiken in geval zij onvoldoende zeker waren van de diagnose. In dit onderzoek zijn klachtcodes veelal als off-label beschouwd. Een deel van de klachtcodes kan later omgezet zijn in een diagnosecode. Het is dan de voorzichtige codering van de huisarts die leidt tot een hoog percentage off-label voorschriften. In dit onderzoek is niet nagegaan of en in welke mate deze omzetting van klacht naar diagnoses heeft plaatsgevonden bij de onderzochte geneesmiddelen. De verwachting is dat dit bij een geneesmiddel als esomeprazol (zuurbranden, maagklachten als symptoomcodes) meer speelt dan bij rofecoxib. In vervolgonderzoek zou hieraan aandacht besteed moeten worden.

---

<sup>21</sup> Het verdient aanbeveling dan in analyses te controleren voor het percentage gecodeerde recepten.

<sup>22</sup> De ICPC-codering maakt onderscheid naar klachtcodes en diagnoses.

### **Meting van praktijk- en huisartskenmerken**

De meting van de onafhankelijke variabelen was grotendeels gebaseerd op de huisarts-enquête van de NS-2. Dit is een vragenlijst met vragen over veel onderwerpen. Echter, de vragen over het onderwerp van dit onderzoek waren vrij algemeen. We noemen hier een aantal voorbeelden. Het ontvangen van artsenbezoekers is gemeten als het aantal artsenbezoekers dat de huisarts de afgelopen vier weken ontving. Dit zegt weliswaar iets over de mate waarin de huisarts open staat voor informatie van de farmaceutische industrie, maar niet over de vraag welke artsenbezoekers de huisarts nu precies ontvangt. Wat betreft het FTO is alleen gekeken naar de frequentie van bezoek daarvan.

### **Invloed van de farmaceutische industrie reikt verder dan direct herkenbare marketing**

Al in het inleidende hoofdstuk werd aangegeven dat de invloed van de farmaceutische industrie verder reikt dan het plaatsen van advertenties, het inzetten van artsenbezoekers en het geven van cadeaus. Zo probeert de industrie invloed uit te oefenen via nascholing door het selecteren van onderwerpen en het mede bepalen van de inhoud. Ook bestaat het idee dat de farmaceutische industrie via het FTO invloed probeert uit te oefenen op het voorschrijven (en afleveren) van geneesmiddelen. Of dit zo is, is nog niet duidelijk. Momenteel houdt het Nederlands Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik (DGV) een peiling uit onder FTO-groepen ([www.medicijngebruik.nl](http://www.medicijngebruik.nl)). Hierin wordt de FTO-groepen gevraagd of er artsenbezoekers worden ontvangen door de deelnemers en door wie (huisartsen of apotheker) en de aanwezigheid/ondersteuning van farmaceutische industrie tijdens het FTO (informatie verkregen van A. van der Aalst, DGV).

### **Redenen van huisartsen om off-label voor te schrijven**

Huisartsen verschillen in de mate waarin zij off-label voorschrijven. Ook zijn er verschillen tussen geneesmiddelen in de mate waarin zij off-label voorgeschreven worden. Wat niet duidelijk naar voren komt, zijn de redenen waarom dat zo is. Een eerste voor de hand liggende verklaring is dat huisartsen niet weten voor welke indicaties de verschillende middelen geregistreerd zijn. Huisartsen kunnen echter ook duidelijke redenen hebben om een middel off-label voor te schrijven. Bij rofecoxib kan het bijvoorbeeld zijn ter vervanging van een NSAID omdat een patiënt als bijwerking maagklachten krijgt. Dit hoeft dan niet noodzakelijkerwijze voor een indicatie te zijn waarvoor rofecoxib geregistreerd is.

### **Invloed van specialisten en apothekers**

In dit onderzoek is geen aandacht besteed aan de invloed die specialisten hebben op het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen.<sup>23</sup> Medisch specialisten zijn eerder geneigd nieuwe geneesmiddelen voor te schrijven en beïnvloeden het voorschrijfgedrag van huisartsen (Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999). Huisartsen nemen bijvoorbeeld het voorschrijfgedrag van specialisten over als ze zien dat veel patiënten van de specialist dat middel krijgen. Een andere reden kan zijn dat huisartsen bang zijn patiënten te verliezen aan de specialist (Haaijer-Ruskamp & Denig, 1999). De invloed van de specialist zal niet

---

<sup>23</sup> Het lag in de bedoeling het aantal verwijzingen naar de specialist als proxy te nemen voor invloed van de specialist op de huisarts. Vanwege het feit dat dit – vanwege ontbrekende informatie – zou leiden tot een verdere reductie van het aantal huisartsen dat in de analyses betrokken kon worden, is dit niet gedaan.

bij iedere huisarts hetzelfde zijn. Sommige huisartsen zijn gevoeliger voor beïnvloeding dan andere en ook zullen specialisten verschillen in de mate van “vernieuwingsgezindheid”. Ook is in dit onderzoek nauwelijks aandacht besteed aan de rol van de apotheker. De apotheker kan via het FTO invloed uitoefenen op het voorschrijfgedrag van de huisarts. In sommige FTO-groepen ontvangt de apotheker bijvoorbeeld de artsenbezoekers.

### **De invloed van patiëntkenmerken op off-label voorschrijven**

In dit rapport was de insteek de vraag of de huisarts veel nieuwe geneesmiddelen off-label voorschrijft. Hierbij is wel gekeken of de samenstelling van de patiëntpopulatie invloed had op het voorschrijven maar niet gekeken is naar het effect van patiëntkenmerken op individueel patiëntniveau. Patiënten kunnen bijvoorbeeld hun huisarts vragen hen een bepaald middel voor te schrijven (Prosser e.a., 2003).

## **8.3 Aanbevelingen**

### **8.3.1 Onderzoeksaanbevelingen op basis van dit onderzoek**

De Metz en Stroo (2002) geven aan dat er nog niet veel bekend is over de mate van off-label voorschrijven in Nederland. Onderhavig onderzoek heeft hieraan een bijdrage geleverd. Het onderzoek laat zien dat off-label voorschrijven in de huisartspraktijk gebeurt en dat er verschillen zijn tussen huisartsen en naar geneesmiddelengroepen. Echter, we hebben in de vorige paragraaf ook een aantal kanttekeningen bij het onderzoek gemaakt. Mede op basis van deze kanttekeningen hebben we een aantal aanbevelingen voor verder onderzoek.

#### **Meer geneesmiddelen onderzoeken**

Onderhavig onderzoek bestudeerde slechts een beperkt aantal geneesmiddelen. Duidelijk werd dat er grote verschillen zijn in de mate van off-label voorschrijven van verschillende geneesmiddelen. Derhalve kunnen geen uitspraken gedaan worden over het off-label voorschrijven van geneesmiddelen in het algemeen. Voor iedere geneesmiddelengroep zal dit anders liggen. Bovendien lag de nadruk in dit onderzoek op nieuwe geneesmiddelen en geneesmiddelen waarvan de registratie uitgebreid gaat worden; bij andere geneesmiddelen kan echter ook sprake zijn van off-label voorschrijven. LINH biedt goede mogelijkheden om onderzoek te doen naar de omvang van off-label voorschrijven, zeker wanneer het gaat om geneesmiddelen die met name in de huisartspraktijk worden voorgeschreven. Alle recepten die de deelnemende huisartsen voorschrijven, worden geregistreerd en dit gebeurt in steeds ruimere mate met een diagnose. Bovendien is van de patiënten ook co-medicatie en comorbiditeit bekend. Dit maakt het mogelijk verder te kijken dan naar de diagnose op het recept.

#### **Off-label voorschrijven: meer dan de diagnose op recept**

In onderhavig onderzoek is namelijk alleen gekeken naar de één-op-één relatie tussen recept en diagnose. In vervolgonderzoek zou verder gekeken moeten worden. De medicatiehistorie van mensen zou in kaart gebracht kunnen worden, alsmede de consulten



die de patiënt met de huisarts heeft gehad. Een voorbeeld is weer de diabetespatiënt dienen die bij een voorgeschreven AII-antagonist de diagnose diabetes mellitus heeft gekregen. In de medicatiehistorie kan gekeken worden of bij de betreffende patiënt niet eerder (of later) een AII-antagonist is voorgeschreven voor de indicatie “hypertensie”. Als dat zo is, dan kan ervan uitgegaan worden dat alle voorschriften met een AII-antagonist bij deze patiënt bedoeld zijn voor de diagnose hypertensie. Sinds het begin van de NS-2 registreren de huisartsen ook bij elk consult dat zij met de patiënt hebben (ongeacht of zij voorschrijven of niet) een ICPC-code. Daarom kan ook bij de consulten van de patiënt gekeken worden of de patiënt ooit met hypertensie is gediagnosticeerd. Op deze manier kan het off-label voorschrijven nauwkeuriger in kaart gebracht worden. In twee onderzoeken die het NIVEL momenteel (mede) uitvoert op basis van LINH-gegevens, zal dit gedaan worden. In één onderzoek staan antidepressiva centraal (Van Dijk e.a., 2002), in het andere COX-2 remmers (Davidse & De Bakker, 2002).

### **Onderscheid naar huisartsen- en specialistenreceptuur**

Wanneer geneesmiddelen ook veel door specialisten worden voorgeschreven, is off-label onderzoek met LINH-gegevens in beginsel lastiger. In een deel van de praktijken, de apotheekhoudende praktijken, wordt de specialistenreceptuur wel in het HIS opgenomen, maar vaak is niet duidelijk of het recept door de specialist of door de huisarts is voorgeschreven. In de andere praktijken zijn de specialistenrecepten niet opgenomen. Bovendien is niet altijd duidelijk wie bepaalde medicatie geïnitieerd heeft, ofwel niet duidelijk is of de huisarts specialistenreceptuur herhaalt. In een onderzoek dat de vakgroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie van de Universiteit Utrecht uitvoert met behulp van gegevens uit de NS-2 (een deelverzameling van de LINH-artsen) wordt de invloed van de specialist in kaart gebracht.<sup>24</sup> Dit gebeurt met behulp van gegevens van apothekers van de NS-2 huisartsen. In deze gegevens zit ook de specialistenreceptuur. Hierdoor kan de invloed van de specialist op het voorschrijfgedrag van huisartsen beter in kaart gebracht worden. Ook de invloed van de apotheker kan met deze gegevens beter in kaart gebracht worden. Het verdient derhalve aanbeveling een dergelijke koppeling tussen huisarts- en apotheekgegevens voor langere termijn (en niet alleen voor de NS-2 periode) te continueren.

### **Off-label voorschrijven of doelmatig voorschrijven**

De definitie van off-label voorschrijven als “niet volgens de indicatie voorgeschreven” is als criterium niet altijd geschikt. Wanneer bij een patiënt met een klacht aan het bewegingsapparaat (anders dan reumatoïde arthritis of atrose) door het gebruiken van een NSAID maagklachten optreden als bijwerking, kan het aanbeveling verdienen een COX-2 remmer voor te schrijven. In dit geval kan een off-label voorschrift doelmatig zijn: de patiënt heeft er baat bij en er hoeven geen maatregelen (in de regel het voorschrijven van maagmiddelen) tegen de maagklachten te worden genomen. Daar tegenover staat dat een on-label recept niet persé doelmatig hoeft te zijn. Een voorbeeld is esomeprazol dat ondemand bij zuurbranden mag worden voorgeschreven. In veel gevallen werkt een goedkoper middel, bijvoorbeeld een H2-antagonist, ook tegen deze klacht. Hoewel het recept dan wordt voorgeschreven volgens de registratie zou het voorschrijfgedrag doel-

---

<sup>24</sup> Deze gegevens worden verzameld in het kader van het promotie-onderzoek van S. Florentinus, mede-auteur van dit rapport.

matiger hebben gekund. In de al eerder genoemde onderzoeken naar antidepressiva en COX-2 remmers wordt naast het off-label voorschrijven ook (en vooral) gekeken naar de doelmatigheid van voorschrijven. Ook hiervoor geldt dat LINH goede mogelijkheden biedt voor dergelijk onderzoek. Om doelmatigheid goed te kunnen bestuderen, is - net als bij off-label voorschrijven - informatie over diagnoses, comorbiditeit (i.v.m. contra-indicaties) en co-medicatie nodig.

### **Bekendheid met registraties in kaart brengen**

De Metz en Stroo (2002) bevelen aan patiënten meer voorlichting te geven over off-label voorschrijven. Ook bevelen zij aan dat patiënten voor off-label voorschrijven een informed consent moeten geven. De vraag is echter in hoeverre voorschrijvers en afleveraars op de hoogte zijn van de diagnoses waarvoor geneesmiddelen zijn geregistreerd. Rofecoxib is bijvoorbeeld in de markt gezet als pijnstillers, waarbij de nadruk niet uitsluitend lag op de diagnose waarvoor het middel aanvankelijk was geregistreerd. Derhalve verdient het aanbeveling te onderzoeken in hoeverre voorschrijvers en afleveraars op de hoogte zijn van de indicaties waarvoor geneesmiddelen geregistreerd zijn. Wanneer blijkt dat zij hiervan niet volledig op de hoogte zijn, dan heeft het aanbevelen van een informed consent (nog) geen zin; eerst moeten de voorschrijvers en afleveraars dan bewust worden gemaakt van de registraties.

### **Effecten van off-label voorschrijven**

In dit onderzoek is alleen ingegaan op de mate van off-label voorschrijven en op mogelijke determinanten van off-label voorschrijven. Echter, het is ook belangrijk te weten wat de effecten van off-label voorschrijven zijn. Deze zijn nog nauwelijks onderzocht en als er onderzoek gedaan is, dan is dit meestal bij kinderen (zie bijvoorbeeld 't Jong, 2002). Pas dan kan echt duidelijk worden in hoeverre off-label voorschrijven risico's met zich meebrengt en welke dat dan zijn. In de praktijk zal waarschijnlijk ook off-label voorgeschreven worden. Dit kan via monitoring in kaart gebracht worden. Hiervoor zouden registratiesystemen zoals LINH nuttig kunnen zijn. Patiënten die een off-label voorschrift van een bepaald middel hebben gekregen, kunnen vergeleken worden met patiënten die hetzelfde middel on-label hebben gekregen. Door patiënten door de tijd te volgen, kan bekeken worden of er verschillen zijn in de klachten waarmee mensen later bij de huisarts komen. De aantallen patiënten in LINH voor dergelijk onderzoek zijn echter klein en het is de vraag of alle mogelijke bijwerkingen getraceerd kunnen worden.

### **Determinantenonderzoek: specifiekere metingen**

De determinanten in dit onderzoek waren afkomstig uit een schriftelijke enquête waarin de huisarts over veel verschillende onderwerpen werd gevraagd. Om beter zicht te krijgen op factoren die off-label voorschrijven van (nieuwe) geneesmiddelen bepalen, zouden in vervolgonderzoek specifiekere metingen gebruikt kunnen worden. Wanneer bijvoorbeeld het off-label voorschrijven van geneesmiddel A door huisartsen bestudeerd wordt, zou gevraagd kunnen worden of dit onderwerp in het FTO besproken is, of er afspraken zijn gemaakt over het voorschrijven van dit middel en zo ja, welke afspraken etc. Ook zou gevraagd kunnen worden of de huisarts artsbezoekers heeft ontvangen van de fabrikant van het betreffende middel, en zo niet of een collega of apotheker dat heeft gedaan. Ook zou meer gevraagd kunnen worden naar de inhoud van de informatie over over het

middel doe de huisarts heeft gekregen van artsenbezoekers, maar ook van collega's. Bij het bestuderen van het effect van de farmaceutische industrie op het (off-label) voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen verdient het bovendien aanbeveling proberen inzicht te krijgen in indirecte vormen van beïnvloeding.

### **Redenen voor off-label en ondoelmatig voorschrijven**

Niet duidelijk is waarom huisartsen off-label of ondoelmatig voorschrijven. Om hierin meer inzicht te krijgen lijkt het goed redenen voor off-label en ondoelmatig voorschrijven in kaart te brengen. Dit kan aanknopingspunten voor beleid bieden. Immers, wanneer duidelijk is waarom huisartsen niet on-label of doelmatig voorschrijven, kan hierop worden ingesprongen. In het kader van de al eerder genoemde onderzoeken naar voorschrijven van antidepressiva en COX-2 remmers worden dergelijke redenen in kaart gebracht.

#### **8.3.2 Overige aanbevelingen**

Eind 2002 bracht DGV een rapport uit over off-label voorschrijven. Hierin stond onder andere een aantal aanbevelingen voor onderzoek, verbetering van registratie en voorlichting (De Metz & Stroo, 2002). Deze paragraaf zal kort ingaan op een aantal aanbevelingen, voor het overige wordt verwezen naar De Metz en Stroo.<sup>25</sup>

Hoewel de (negatieve) effecten van off-label voorschrijven op de gezondheid van patiënten niet duidelijk zijn, wordt er van verschillende kanten op aangedrongen zorgvuldig ermee om te gaan (De Metz & Stroo, 2002). Hiertoe is een aantal zaken belangrijk, zoals de al eerder genoemde bekendheid met registraties van middelen. Voorschrijvers en afleveraars dienen op de hoogte te zijn van de indicaties waarvoor middelen geregistreerd zijn. Als dit niet het geval blijkt te zijn, zou bijvoorbeeld het CBG meer aandacht kunnen besteden aan het bekendmaken van de registraties. Een andere mogelijkheid is om de registraties in elektronische formularia te vermelden.

Het verdient ook aanbeveling dat duidelijk wordt of bij een bepaald middel indicaties zijn teruggetrokken of afgewezen voor registratie (zie ook De Metz & Stroo). Er zijn waarschijnlijk (wetenschappelijke) gronden waarop besloten is het middel terug te trekken of er geen registratie aan te verlenen. Dit betekent dat bekend is dat het voorschrijven van het middel voor deze indicatie(s) wellicht risico's met zich meebrengt en dat voorschrijven voor de betreffende indicatie(s) ongewenst is. Ongewenste bijwerkingen worden als grootste mogelijk probleem gezien bij off-label voorschrijven. Om hier meer zicht op te krijgen zou bij gemelde bijwerkingen aan LAREB nagegaan kunnen worden in hoeverre deze samenhangen met off-label voorschrijven.

---

<sup>25</sup> In het rapport van De Metz en Stroo wordt ook veel aandacht aan off-label voorschrijven bij kinderen besteed. Omdat onderhavig onderzoek zich alleen heeft gericht op off-label voorschrijven bij volwassenen, zullen de aanbeveling met name op voorschrijven bij volwassenen zijn gericht.

Bij nieuwe geneesmiddelen zou het goed zijn in post-marketing research aandacht te besteden aan (de effecten van) off-label voorschrijven, zeker wanneer deze zijn geregistreerd voor een nauw indicatiegebied maar een groot omzetspotentieel hebben (zoals rofecoxib). Ook zouden beroepsverenigingen zich bij nieuwe geneesmiddelen actief kunnen opstellen door onderzoek naar die middelen in de gaten te houden en richtlijnen voor voorschrijvers of afleveraars op te stellen. Een goed voorbeeld is het NHG-standpunt over de preventie van NSAID-geïnduceerde maagproblemen en de plaats van de coxibs in de huisartspraktijk (<http://nhg.artsennet.nl>). De NHG noemt het standpunt een “levende richtlijn” waarmee relevante nieuwe wetenschappelijke inzichten snel vertaald kunnen worden in (gewijzigde) aanbevelingen. Dit initiatief verdient navolging.

# Literatuur

- Admiraal, P. & D. Bijl. Wat heeft 2001 ons gebracht? *Geneesmiddelenbulletin*, 2002, 36(1).
- Adviescommissie IGZ. Op weg naar Gezond Vertrouwen. Advies over de strategie voor de IGZ. Den Haag: Ministerie van VWS, 2001.
- Angell, M. The Pharmaceutical Industry – To Whom Is It Accountable? *N Eng J Med*, 2000, 342, 1092-1904.
- Anoniem. Selectieve COX-2 remmers en cardiovasculaire complicaties. *Pharmaceutisch weekblad*, 2001, 136(40), 1488.
- Anoniem. In focus... Rofexocib. *Current problems in pharmacovigilance*, 2000, 26, 13.
- Anoniem. 'COX-2 kan helpen tegen orale kanker'. *Medisch Vandaag*, 2002, 4 (21), 5.
- Baan, C.A., J.P.J.M. Smits & L.C.M. Limburg. Risico's verkend. Naar een risicomodel voor toezichtstrategie van IGZ. Bilthoven: RIVM, 2001.
- Bakker, D. de, L. Jabaaij, H. Abrahamse, H. van den Hoogen, J. Braspenning, T. van Althuis & R. Rutten. Jaarrapport LINH 2000. Contactfrequenties en verrichtingen in het Landelijk Informatie netwerk Huisartsenzorg (LINH). Utrecht: NIVEL, 2001.
- Bijl, D. Angiotensine II-antagonisten. *Geneesmiddelenbulletin*, 2000, 34, nr 8.
- Bombardier, C. e.a. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med*, 2000, 343(21), 1520-1528.
- Caamano, F., A. Figueiras & J.J. Gestal-Otero. Influence of commercial information on prescription quantity in primary care. *European Journal of Public Health*, 2002, 12, 187-191.
- Catella-Lawson, F. e.a. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(2), 735-741.
- CBG - College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. SmPC 07-06-2002 (W11) en 19-03-2002 (Samenvatting van de kenmerken van het product Nexium®).
- Cohn, J.N. & G. Tognoni. A randomized trial of of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*, 2001, 345(23), 1667-75.
- Coleman J., E. Katz & H. Menzel. *Medical innovation: a diffusion study*. New York: Bobbs-Merril, 1966.

Davids, W. & D. de Bakker. Onderzoek naar de bevordering van een doelmatige inzet van cox-2 remmers. Onderzoeksvorstel. Leiden/Utrecht: TNO/NIVEL, 2002.

Dijk, L. van, H. Barnhoorn & D. de Bakker. Het Farmaco Therapie Overleg in 1999. Stand van zaken en effecten op voorschrijven. Utrecht: NIVEL, 2001.

Dijk, L. van & D. de Bakker. Professionalization of Dutch PRGs and costs and volume of prescription. Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften, 2002, 10 (4), 292-304.

Dijk, L. van, D. de Bakker, P. Verhaak, J. Braspenning, F. Schellevis. Doelmatig voorschrijven van anti-depressiva. Onderzoeksvorstel. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/WOK, 2002.

Dijk, L. van, J. de Haan & S. Rijken. Digitalisering van de leefwereld. Een onderzoek naar informatie- en communicatietechnologie en sociale ongelijkheid. Den Haag: SCP, 2000.

Egberts, A.C.G. & H.G.M. Leufkens. Ongewenste, onbedoelde en suboptimale effecten van geneesmiddelen. In: H. Timmerman & A. van den Berg Jeths. Geneesmiddelen nu en in de toekomst. Volksgezondheid Toekomst Verkenning 2002. Achtergrondstudie. Houten/Bilthoven: Bohn Stafleu Van Loghum/RIVM.

FDA - Food and Drug Administration. Warning letter rofecoxib. 2001.

Feldman, M. & A. McMahon. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? Ann. Intern. Med., 2000, 132(2), 134-143.

GEBU – Geneesmiddelenbulletin. Met telmisartan (Micardis®) uit de bocht. GeBu, 1999; 33: 137-138.

Haaijer-Ruskamp, F.M. & P. Denig. Het voorschrijven van geneesmiddelen. In: H. Buurma, L.T.W. de Jong-van den Berg & H.G.M. Leufkens (red). Maarsse: Elsevier/Bunge, 1999, 35, 37-42.

Hawkey, C., COX-2 inhibitors. The Lancet, 1999, 353, 307-314.

Hekster, Y.A., J.A. Lisman, G.M. Heijmenberg & P.P.Koopmans. Het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie. Geneesmiddelenbulletin, 2000, 34.

Herings, R.M.C., M.J.M. Panneman & E.J. de Gaag. Farmacotherapie in beweging. Utrecht: PHARMO, 2000.

Horen B., J.L. Montastruc & M. Lapreyre-Mestre. Adverse drug reactions and off-label drug use in paediatric outpatients. Br. J Clin Pharmacol, 2002, 54 (6), 665-70.

IGZ - Inspectie voor de Volksgezondheid. Farmaceutische zorg door de apotheekhoudende huisartsen op het platteland. Utrecht: IGZ, 1999.

IGZ - Inspectie voor de Volksgezondheid. Marketingplannen voor U.R.-geneesmiddelen: de feitelijke stand van zaken. Utrecht: IGZ, tweede herziene druk, 2001.

Jabaaij, L., L.J. Stokx & D.H. de Bakker. Artrosemiddel in de lift: huisartsen schrijven rofecoxib breder voor dan geïndiceerd is. *Medisch Contact*, 2001, 56, 1493-6.

Jones, M.I., S.M. Greenfield & C.P. Bradley. A survey of the advertising of nine new drugs in the general practice literature. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 1999, 24, 451-460.

Jones, M.I., S.M. Greenfield & C.P. Bradley. Prescribing new drugs: qualitative study on influences on consultants and general practitioners. *BMJ*, 2001, 378.

Jones, R. Efficacy and safety of COX-2 inhibitors. *BMJ*, 2002, 325, 607-608.

de Jong, A. & L. van Dijk. Prescriptiemodule van de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Informatie over de data. Utrecht, NIVEL, werkdocument, 2003.

Jong, P., C. Demers, R.S. McKelvie & P.P. Liu. Angiotensin receptor blockers in heart failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Am. Coll. Cardiol*, 2002, 39(3), 462-70.

't Jong, G., I.A. Eland, M.C.J.M. Sturkenboom, J.N. van den Anker & B.H.C. Stricker. Unlicensed and off label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ*, 2002, 324, 1313-1314.

Kant, A., I. Palm & R. van Raak. Medisch-wetenschappelijk onderzoek en de farmaceutische industrie. Ongemakkelijke minnaars. 2001

Klein Haneveld, J. Maagklachten COX-2 remmer verschillen niet met NSAID's. *Pharmaceutisch weekblad*, 2002, 137(30), 1067-1068.

Laat, E.M. de, F. Windmeijer & R. Douven. How does pharmaceutical marketing influence doctors' prescribing behaviour? Den Haag: CPB, 2001.

Mamdani, M e.a. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ*, 2002, 325, 624-629.

McKelvie, R.S., S. Yusuf, D. Pericak, A. Avezum, R.J. Burns, J. Probstfield et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomised evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD Pilot Study Investigators). *Circulation*, 1999, 100(10), 1056-64.

Metz, J.E. de & M. Stroo. Signalement. Off-label gebruik van geneesmiddelen. Utrecht, DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik, 2002.

Mitchell, J. e.a.. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1994, 11693-11697.

MSD. Productinformatie Vioxx acute pijn. *Medisch Vandaag*, 2002. 4(18), 36.

Mukherjee, D., S.E. Nissen SE & E.J. Topol. Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 2001, 286 (8).

NHG - Nederlands Huisartsen.Genootschap. NHG-standpunt over de preventie van NSAID-geïnduceerde maagproblemen en de plaats van de coxib in de huisartsenpraktijk (versie oktober 2002). website: nhg.artsennet.nl, 2002.

Nelson, K.M. & R.L. Talbert. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*, 1996, 16, 701-707.

Pitt, B., P.A. Poole-Wilson, R. Segal, F.A. Martinez, K. Dickstein, A.J. Camm et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*, 2000, 355(9215), 1582-7.

Pitt, B., R. Segal, F.A. Martinez, G. Meurers, A.J. Cowley, I. Thomas et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly study, ELITE). *Lancet*, 1997, 349(9054), 747-52.

Prosser, H., S. Almond & T. Walley. Influences on GP's decision to prescribe new drugs – the importance of who says what. *Family Practice*, 20 (1), 61-68.

Roon, E. van, J. Brouwers & R. Posthuma, Opties voor veiliger alternatieven. *Pharmaceutisch weekblad*, 2000, 135(5), 162-167.

Schellevis, F., G. Westert, D.H. de Bakker, P.P. Groenewegen, J. van der Zee & J.M. Bensing. De tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: aanleiding en methoden. *Huisarts en Wetenschap*, 2003, 46 (1), 7-12.

SFK - Stichting Farmaceutische Kengetallen. Rofecoxib bestormt de markt. *Pharmaceutisch weekblad*, 2001a, 136(3), 77.

SFK - Stichting Farmaceutische Kengetallen. Opnieuw sterke stijging geneesmiddelenuitgaven. *Pharmaceutisch weekblad*, 2001b, 136(19), 667.EN.REFLIST

SFK - Stichting Farmaceutische Kengetallen. Data en feiten 2002. Den Haag: SFK, 2002a.

SFK - Stichting Farmaceutische Kengetallen. Farmacie in Cijfers: succesvolle introducties. *Pharmaceutisch Weekblad*, 2002b, 137, 1291.

SFK - Stichting Farmaceutische Kengetallen. Minder sterke toename geneesmiddelenuitgaven. *Pharmaceutisch weekblad*, 2002c, 137(40), 1399.

Smith, M.C., E.M. Kolassa, G. Perkins & B. Siecker. *Pharmaceutical Marketing, principles, environment, and practice*. Pharmaceutical Product Press, 2002.

Steffenson, F.H., H.T. Sørensen & F. Olesen. Diffusion of new drugs in Danish general practice. *Family practice* 1999, 16, 407-413.

Swan, S. et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133(1), 1-9.



Toenders, W., R. Koopmans & M. Kraan, COX-2-selectieve NSAID's: even effectief, maar minder bijwerkingen? Geneesmiddelenbulletin, 2001, 35(3).

Tulp, A. & J.R.B.J. Brouwers. Esomeprazol (Nexium®). Geneesmiddelenprofiel. Pharmaceutisch Weekblad, 2001, 136, 1012-1017.

Verheij, R. Urban-rural variations in health care. Utrecht: NIVEL, 1999.

Verheij, R., L. Jabaaij, D de Bakker, H. Abrahamse, H. van den Hoogen, J. Braspenning, T. van Althuis T & R. Rutten. Jaarrapport LINH 2001. Contactfrequenties en verrichtingen in het Landelijk Informatie netwerk Huisartsenzorg (LINH). Utrecht: NIVEL, 2001.

VWS - Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Interacties zonder ongewenste bijwerkingen. Een inventarisatie van de interacties tussen de innoverende farmaceutische industrie en de voorschrijvende arts. Den Haag: Ministerie van VWS, 2001.

Warner, T. et al. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1999, 96(13), 7563-7568.

Wazana, A. Physicians and the pharmaceutical industry. Is a gift ever just a gift? JAMA, 2000, 283 (3), 373-380.

Wolters, I., L. van Dijk, J. van Vliet, D. de Bakker. Evaluatie invoering Elektronisch Voorschrijfsysteem. Voorfase: ontwikkeling meetsystematiek. Utrecht, NIVEL, 2000.



## **Bijlage 1: ATC en ICPC-codes gebruikt in dit rapport**

### **Rofecoxib**

#### ATC-codes

M01AH02 : rofecoxib  
M01AH01 : celecoxib  
M01AB05 : diclofenac  
M01AB55 : Arthrotec  
M01AE01 : ibuprofen  
M01AE02 : naproxen

NSAIDs hebben als code M01A (hierboven zijn alleen de codes van de grootste vier NSAIDs gegeven)

#### ICPC-codes

L84 : artrose/spondylose wervelkolom  
L88 : reumatoïde arthritis/verwante aandoening  
L89 : coxartrose  
L90 : gondartrose  
L91 : andere artrose/verwante aandoening

A01 : gegeneraliseerde pijn  
D01 : gegeneraliseerde buikpijn/buikkrampen  
D02 : maagpijn  
D04 : pijn anus/rectum  
D06 : andere gelokaliseerde buikpijn  
F01 : pijn oog  
H01 : oorpijn  
K01 : pijn toegeschreven aan het hart  
K03 : andere pijn toegeschreven aan hart vaatstelsel  
L03 : lage rugpijn zonder uitstraling  
L18 : spierpijn  
N01 : hoofdpijn (exclusief N02, N89, R09)  
N02 : spanningshoofdpijn  
N03 : aangezichtspijn  
N90 : cluster-headache  
R01 : pijn toegeschreven aan luchtwegen  
R09 : symptomen/kalchten sinussen (inclusief pijn)  
S01 : pijn/gevoeligheid huid  
U01 : pijnlijke mictie  
X01 : pijn geslachtsorganen  
X02 : pijnlijke menstruatie  
X03 : intermenstruele pijn

- X04 : pijnlijke coïtus  
X18 : pijn in de borsten vrouw  
Y01 : pijn in penis  
Y02 : pijn testis/scrotum

## **Esomeprazol**

### ATC-codes

- A02BC01 : omeprazol  
A02BC02 : pantoprazol  
A02BC03 : lansoprazol  
A02BC04 : rabeprazol  
A02BC05 : esomeprazol

### ICPC-codes

- D02 : maagpijn  
D03 : zuurbranden  
D06 : Andere gelokaliseerde buikpijn  
D84 : ziekte oesofagus  
D85 : ulcus duodeni  
D86 : ander ulcus pepticum  
D87 : stoornis maagfunctie  
D90 : Hernia diafragmatica/hiatus

## **Losartan/valsartan**

### ATC-codes

- C09CA01 : losartan  
C09CA02 : eprosartan  
C09CA03 : valsartan  
C09CA04 : ibesartan  
C09CA05 : tasosartan  
C09CA06 : candesartan  
C09CA07 : telmisartan  
C09DA01 : losartan met diuretica  
C09DA02 : eprosartan met diuretica  
C09DA03 : valsartan met diuretica  
C09DA04 : ibesartan met diuretica  
C09DA05 : tasosartan met diuretica  
C09DA06 : candesartan met diuretica

ICPC-codes

- K85 : essentiële hypertensie
- K86 : essentiële hypertensie, zonder orgaanbeschadiging
- K87 : hypertensie, met orgaanbeschadiging/secundaire hypertensie
- K77 : hartfalen
- K74 : angina pectoris
- T90 : diabetes mellitus



## Bijlage 2: Vergelijking van de huisartsen betrokken in de off-label ‘determinanten-analyses’ met alle andere NS-2 huisartsen

Tabel B.1. Kenmerken van huisartsen die wel en huisartsen die niet geïnccludeerd zijn in de analyses met betrekking tot het off-label voorschrijven van **rofecoxib**

	Wel geïnccludeerd (N=61)	Niet geïnccludeerd (N=128)
Percentage huisartsen in solopraktijken	53,5***	27,0
Percentage huisartsen apotheekhoudende praktijken	5,1*	13
Werkdruk (aantal patiënten per FTE)	2386,7	2422,2
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)	2,6***	3,2
Percentage huisartsen werkzaam in achterstandswijk	17**	4
Percentage ziekenfondsverzekerden	65,6	63,9
Percentage vrouwelijke patiënten	51,0***	50,2
Percentage 65-74 jarigen	7,1	7,0
Percentage 75plussers	5,8**	5,0
Percentage vrouwelijke artsen	33	22
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	7,3	7,0
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	1,7	1,8
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	2,3	2,3
Gebruik van standaarden, kompas, formularium (1=nooit, 5=dagelijks)	3,8	3,9
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=dagelijks)	1,4	1,4
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	2,5*	1,8
Aantal uren bijscholing per jaar	64,3	48,3

\* p < 0,10 (t-test) , \*\* p < 0,05 (t-test), \*\*\* p < 0,01 (t-test).

Tabel B.2. Kenmerken van huisartsen die wel en huisartsen die niet geïnccludeerd zijn in de analyses met betrekking tot het off-label voorschrijven van **esomeprazol**

	Wel geïnccludeerd (N=32)	Niet geïnccludeerd (N=157)
Percentage huisartsen in solopraktijken	65,6***	28,8
Percentage huisartsen apotheekhoudende praktijken	6,3	12,0
Werkdruk (aantal patiënten per FTE)	2478,8	2397,2
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)	2,3***	3,1
Percentage huisartsen werkzaam in achterstandswijk	9,4**	8,4
Percentage ziekenfondsverzekerden	66,0	64,1
Percentage vrouwelijke patiënten	50,38	50,3
Percentage 65-74 jarigen	7,2	7,0
Percentage 75plussers	5,6	5,2
Percentage vrouwelijke artsen	22	26
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	6,6	7,2
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	1,8	1,7
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	2,4	2,2
Gebruik van standaarden, kompas, formularium (1=nooit, 5=dagelijks)	3,9	4,0
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=dagelijks)	1,8***	1,3
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	3,4***	1,7
Aantal uren bijscholing per jaar	49,22	54,25

\*  $p < 0,10$  (t-test) , \*\*  $p < 0,05$  (t-test), \*\*\*  $p < 0,01$  (t-test).



Tabel B.3. Kenmerken van huisartsen die wel en huisartsen die niet geïnccludeerd zijn in de analyses met betrekking tot het off-label voorschrijven van **losartan**<sup>26</sup>

	Wel geïnccludeerd (N=62)	Niet geïnccludeerd (N=127)
Percentage huisartsen in solopraktijken	45,0*	30,4
Percentage huisartsen apotheekhoudende praktijken	4,9**	13,0
Werkdruk (aantal patiënten per FTE)	2364,38	2433,5
Mate van stedelijkheid (1=zeer stedelijk, 5=niet stedelijk)	2,7**	3,1
Percentage huisartsen werkzaam in achterstandswijk	15*	6
Percentage ziekenfondsverzekerden	65,7	63,8
Percentage vrouwelijke patiënten	51,1	50,1
Percentage 65-74 jarigen	6,6	7,2
Percentage 75plussers	5,3	5,3
Percentage vrouwelijke artsen	35*	20
Aantal keren FTO-bezoek per jaar	7,3	6,8
Aantal mondelinge informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-3)	1,8	1,7
Aantal schriftelijke informatiebronnen dat wordt gebruikt (1-4)	2,1	2,3
Gebruik van standaarden, kompas, formularium (1=nooit, 5=dagelijks)	3,9	4,0
Gebruik van informatie van farmaceutische industrie (1=nooit, 5=dagelijks)	1,4	1,4
Aantal artsenbezoekers ontvangen in de laatste 4 weken	2,1	2,0
Aantal uren bijscholing per jaar	63,0	48,7

\* p < 0,10 (t-test) , \*\* p < 0,05 (t-test), \*\*\* p < 0,01 (t-test).

<sup>26</sup> De tabel voor valsartan wordt niet gegeven, de resultaten zijn vrijwel identiek aan die voor losartan..



## Bijlage 3: Indicaties voor protonpompremmers

### Indicaties protonpompremmers:

1. Omeprazol (Losec, A02BC01), registratie 9 november 1988:

- Ulcus duodeni (D85)
- Benigne ulcus ventriculi (D86.01)
- Reflux-oesophagitis (D84.03)
- Ernstige reflux-oesophagitis bij kinderen vanaf 1 jaar (D84.03)
- Zollinger-Ellison-syndroom (D86)
- Zuur gerelateerde dyspepsie (D87.02)
- Losec kan preventief gebruikt worden bij patiënten met peptische ulcera, erosies of dys-peptische symptomen in de anamnese, die door de aard van de onderliggende aandoening een behandeling met een niet-steroidaal anti-inflammatoir middel (NSAID) behoeven (D86).

Ruime definitie:

- Inclusief zuurbranden (D03).

2. Lansoprazol (Prezal, A02BC03), registratie 25 maart 1993:

- Ulcus duodeni (D85)
- Ulcus ventriculi (D86.01)
- Reflux-oesophagitis (D84.03)
- Zollinger-Ellison-syndroom (D86)
- In combinatie met twee geschikte antibiotica voor eradicatie van *Helicobacter Pylori* bij patiënten met peptische ulcera met het doel de kans op recidief van ulcus duodeni en ulcus ventriculi, veroorzaakt door dit micro-organisme te verlagen (D85 en D86).
- Verstoring van de maagfunctie (D87), alleen als in 2001 ook de diagnose ziekte oesofagus is gesteld (D84).

Ruime definitie:

- Inclusief zuurbranden (D03).

3. Pantoprazol (Pantozol A02BC02), registratie 6 juni 1995:

- In combinatie met twee geschikte antibiotica voor eradicatie van *Helicobacter Pylori* bij patiënten met peptische ulcera met het doel de kans op recidief van ulcus duodeni en ulcus ventriculi, veroorzaakt door dit micro-organisme te verlagen (D85 en D86).
- Ulcus duodeni (D85).
- Ulcus ventriculi (D86.01).
- Matige en ernstige reflux-oesofagitis (D84.03).
- Verstoring van de maagfunctie (D87), alleen als in 2001 ook de diagnose ziekte oesofagus is gesteld (D84).

Ruime definitie:

- Inclusief zuurbranden (D03).

4. Rabeprazol (Pariet, A02BC04), registratie 8 december 1998:

- Actieve ulcus duodeni (D85).
- Actieve benigne ulcus ventriculi (D86.01).
- Symptomatische, eroderende of ulceratieve gastro-oesofageale reflux (GOR) (D84.03).
- Langdurige behandeling van gastro-oesofageale reflux (onderhoudsdosis t.b.v. GOR) (D84.03).
- Eradicatie van *Helicobacter Pylori* in combinatie met twee geschikte antibacteriële therapie bij patiënten met een peptische ulcera (D86).
- Verstoring van de maagfunctie (D87), alleen als in 2001 ook de diagnose ziekte oesofagus is gesteld (D84).

Ruime definitie:

- Inclusief zuurbranden (D03).

5. Esomeprazol (Nexium, A02BC05), registratie 15 augustus 2000:

Strenge definitie:

- Reflux-oesophagitis (D84.03)
- In combinatie met twee geschikte antibiotica voor eradicatie van *Helicobacter Pylori* bij patiënten met peptische ulcera met het doel de kans op recidief van ulcus duodeni en ulcus ventriculi, veroorzaakt door dit micro-organisme te verlagen (D85 en D86).
- Verstoring van de maagfunctie (D87), alleen als in 2001 ook de diagnose ziekte oesofagus is gesteld (D84).

Ruime definitie:

- Inclusief zuurbranden (D03).

## Bijlage 4: Afkortingen

AII-antagonisten	: angiotensine II-antagonisten
ACE-remmer	: angiotensine I converterend enzym
ATC	: Anatomical Therapeutical Chemical
CBG	: College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ( <a href="http://www.cbg-meb.nl">www.cbg-meb.nl</a> )
COX1,2	: cyclo-oxygenase 1, 2
DGV	: Nederlands Instituut voor verantwoord medicijngebruik ( <a href="http://www.medicijngebruik.nl">www.medicijngebruik.nl</a> )
ELITE 1	: Evaluation of Losartan in the Elderly
ELITE 2	: Losartan Heart Failure Survival Study
EVS	: Elektronisch Voorschrijf Systeem
FDA	: Food and Drug administration
FTE	: Full Time Equivalent
FTO	: Farmaco Therapie Overleg
HIS	: Huisarts Informatie Systeem
HPK	: Handelsproductcode
ICPC	: International Classification of Primary Care
IGZ	: Inspectie voor de Gezondheidszorg ( <a href="http://www.igz.nl">www.igz.nl</a> )
LINH	: Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg ( <a href="http://www.linh.nl">www.linh.nl</a> )
NHG	: Nederlands Huisartsen Genootschap
NIVEL	: Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg ( <a href="http://www.nivel.nl">www.nivel.nl</a> )
NS-2	: Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk ( <a href="http://www.nivel.nl/nationalestudie">www.nivel.nl/nationalestudie</a> )
NSAID	: non-steroidal anti-inflammatory drug
POB	: perforatie, obstructie, bloeding
PUB	: perforatie, ulceratie, bloeding
RIVM	: Rijks Instituut voor Volksgezondheid en Milieu ( <a href="http://www.rivm.nl">www.rivm.nl</a> )
RNA	: ribonucleic acid (ribonucleïnezuur)
SFK	: Stichting Farmaceutische Kengetallen ( <a href="http://www.sfk.nl">www.sfk.nl</a> )
VAL-HeFT	: Valsartan Heart Failure Trial
VIGOR	: Vioxx Gastrointestinal Outcomes Research
VWS	: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport ( <a href="http://www.minvws.nl">www.minvws.nl</a> )