

**Faculteit Farmaceutische, Biomedische
en Diergeneeskundige Wetenschappen**

Departement Farmaceutische Wetenschappen

**Het effect van de maximumfactuur op het
aankoopgedrag van patiënten in het kader van
psychoactieve geneesmiddelen**

Toxicologisch Centrum
Promotor : Prof. Dr. Alexander van Nuijs
Begeleiders: Drs. Tim Boogaerts
Drs. Maarten Degreef

Eindverhandeling ingediend
tot het behalen van het diploma van
Master in de Farmaceutische Zorg
door Tinne VANHOOYDONCK

Antwerpen 2021

AUTEURSRECHT

De auteur en de promotor(en) geven de toelating deze eindverhandeling voor consultatie beschikbaar te stellen en delen ervan te kopiëren voor persoonlijk gebruik. Elk ander gebruik valt onder de beperkingen van het auteursrecht, in het bijzonder met betrekking tot de verplichting uitdrukkelijk de bron te vermelden bij het aanhalen van de resultaten uit deze eindverhandeling.

DANKWOORD

Om mijn opleiding farmaceutische wetenschappen af te ronden, kreeg ik de kans om een masterproef te schrijven rond de maximumfactuur. Dit onderwerp is naast erg actueel ook enorm relevant binnen mijn opleiding tot apotheker en was bijgevolg een duidelijke eerste keuze. Het schrijven van deze masterproef had ik echter nooit alleen kunnen doen en dus wil ik graag enkele mensen bedanken.

Allereerst bedank ik prof. dr. Alexander van Nuijs, Drs. Tim Boogaerts en Drs. Maarten Degreef voor hun onuitputtelijke geduld en goudeerlijke feedback. Ik kon altijd met al mijn vragen bij hen terecht en ben er dan ook van overtuigd dat ik geen betere promotor en begeleiders had kunnen krijgen. Verder kon ik steeds rekenen op de opinie en feedback van prof. dr. Hans De Loof wat vaak zorgde voor erg mooie en nieuwe inzichten die mijn masterproef alleen maar ten goede kwamen.

Ook wil ik Maarten Rasschaert en Patrick Van Dooren van IQVIA bedanken voor het ter beschikking stellen van de datasets omtrent verpakkingsgroottes. Wouter Hamelinck en Jan Saevels van APB dank ik voor het delen van de datasets van IQVIA en IFSTAT omtrent de verkoopcijfers van psychoactieve geneesmiddelen, welke de basis vormden voor mijn data-analyse. Aurélie Luc en Daniël Gvardeitsev van het RIZIV wil ik bedanken voor het beantwoorden van al mijn vragen omtrent de maximumfactuur en het ter beschikking stellen van de financiële data.

Ten slotte wil ik ook erg graag mijn vriend Toon Stoot bedanken voor zijn oneindige steun en geduld tijdens deze toch wel hectische periode. Ook zijn kennis omtrent het gebruik van Excel, Word en zijn alziend oog tijdens het nalezen hebben mij enorm geholpen. Mijn ouders bedank ik om mij te steunen met lekker eten en mijn masterproef na te lezen zoals alleen ouders dat kunnen. Verder wil ik ook mijn vrienden en in het bijzonder mijn zussen en mijn bompa bedanken om alles na te lezen en mij op mijn vingers te tikken wanneer het toch niet allemaal was zoals het hoort te zijn. Zonder hun hulp zou ik nooit zo trots geweest zijn op mijn werk als ik nu ben.

INHOUDSOPGAVE

Auteursrecht.....	1
Dankwoord	1
Inhoudsopgave.....	1
Gebruikte afkortingen.....	1
Verklarende begrippenlijst.....	1
1 Inleiding.....	1
2 Doelstellingen.....	3
3 Literatuurstudie.....	5
3.1 Gezondheidszorg in België	5
3.1.1 Organisatie.....	5
3.1.2 Geneeskundige verzorging	7
3.2 Maximumfactuur.....	8
3.2.1 Wat is de maximumfactuur?.....	8
3.2.2 Evolutie van de maximumfactuur.....	9
3.2.2.1 Geschiedenis.....	9
3.2.2.2 Effect nieuwe terugbetalingsregeling.....	11
3.2.2.3 Huidige situatie.....	12
3.2.3 Voor- en nadelen.....	13
3.3 Patiënten.....	14
3.4 Internationale situatie	16
3.4.1 Terugbetalingssysteem	18
3.4.2 <i>Deductible</i>	18
3.4.3 Co-payments.....	19
3.4.4 Generische geneesmiddelen.....	20
3.4.5 Referentieprijssysteem (RPS).....	21
3.5 Psychoactieve geneesmiddelen	21
3.5.1 Wat zijn psychoactieve geneesmiddelen?	21
3.5.1.1 Aandeel binnen de maximumfactuur	22
3.5.1.2 Misbruik van psychoactieve geneesmiddelen	23
3.5.1.3 Strategieën om misbruik tegen te gaan.....	24
3.6 Aankoopgedrag	25
4 Data-analyse	27
4.1 Inleiding	27
4.1.1 <i>Defined daily dose</i>	27
4.1.2 Databanken	27

4.1.2.1	IFSTAT	27
4.1.2.2	IQVIA	28
4.1.3	Gebruikte statistieke methoden	28
4.1.3.1	Normaliteit	28
4.1.3.2	Lineaire regressie	29
4.1.3.3	Correlatie	29
4.1.3.4	<i>Area under the curve</i>	29
4.2	Benzodiazepines	30
4.2.1	Totalen	30
4.2.2	Specifieke geneesmiddelen	31
4.2.3	Conclusie	32
4.3	Antidepressiva	32
4.3.1	Totalen	32
4.3.2	Specifieke geneesmiddelen	34
4.3.3	Conclusie	37
4.4	Opioiden	38
4.4.1	Totalen	38
4.4.2	Specifieke geneesmiddelen	41
4.4.3	Conclusie	44
4.5	Discussie	44
5	Besluit	47
6	Samenvatting	49
7	<i>Summary</i>	51
8	Toekomstperspectieven	53
9	Samenvatting voor het brede publiek	55
10	Literatuurlijst	57
11	Bijlagen	67
11.1	Bijlage 1	67
11.2	Bijlage 2	68
11.3	Bijlage 3	69
11.4	Bijlage 4	70

GEBRUIKTE AFKORTINGEN

APB	Algemene Farmaceutische Bond
ATC	Anatomisch Therapeutisch Chemisch
AUC	<i>Area under the curve</i>
BSF	Bijzonder solidariteitsfonds
DDD	<i>Defined daily dose</i>
FDA	<i>U.S. Food & Drug Administration</i>
GMD	Globaal medisch dossier
GVU	Geneeskundige Verzorging en Uitkeringen
H ₀	Nulhypothese
HZIV	Hulpkas voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
IFEB	Instituut voor Farmaco-Epidemiologie in België
INN	<i>International Nonproprietary Name</i> = generische naam
MAF	Maximumfactuur
OOP	<i>Out-of-pocket</i>
OTC	<i>Over-the-counter</i> = niet voorschriftplichtig
PDMP	<i>Prescription Drug Monitoring Program</i>
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RPS	<i>Reference price system</i> = referentieprijssysteem
RSVZ	Rijkdienst voor Sociale Verzekeringen der Zelfstandigen
RSZ	Rijkdienst voor Sociale Zekerheid
SSRI	Selectieve serotonine <i>reuptake</i> inhibitor
TCA	Tricyclisch antidepressivum
VAD	Vlaams expertisecentrum Alcohol en andere Drugs
VOS	Voorschrift op stofnaam
WHO	<i>World Health Organisation</i> = Wereldgezondheidsorganisatie

VERKLARENDE BEGRIPPENLIJST

- ATC-codering: Deze indeling groepeerd geneesmiddelen naargelang het orgaan of het systeem waarop deze inwerken. De indeling kan ook gebruikt worden om te groeperen naargelang de therapeutische of chemische eigenschappen.¹
- Co-payment = eigen bijdrage: De patiënt zal voor elke terugbetaalde medische verstrekking een bepaald bedrag zelf betalen.^{2,3}
 - o Fixed co-payment = vaste eigen bijdrage: Het aandeel dat de patiënt betaalt per geneesmiddel of per voorschrift zal altijd gelijk zijn.^{2,3}
 - o Percentage co-payment = co-insurance = procentuele eigen bijdrage: Het aandeel dat de patiënt betaalt per geneesmiddel zal een percentage zijn van de verkoopprijs of de referentieprijs waarbij de verzekeringsinstelling het overige percentage zal betalen.^{2,3}
 - o Deductible = eigen risico: In bepaalde gevallen zal de patiënt zijn medische kosten 100% *out-of-pocket* (OOP) betalen tot een bepaald maximumbedrag bereikt wordt. Vanaf dit bedrag (*deductible*) zal de verzekeringsinstelling de kosten deels tot volledig dekken.^{2,3}
- Defined daily dose (DDD): Dit is het behandelingsvolume, gebaseerd op de gemiddelde hoeveelheid van een geneesmiddel die dagelijks vereist is, voor de behandeling van een volwassen patiënt voor de meest belangrijke indicatie van dat geneesmiddel.⁴ Dankzij deze standaardisatie is een internationale vergelijking mogelijk.⁵ Een DDD is telkens specifiek voor een bepaalde toedieningsweg en per ATC-code is er slechts één DDD.^{1,5} De DDD is niet altijd gelijk aan de toegepaste dosis in werkelijkheid (de *Prescribed Daily Dose*).¹
- Drug diversion: Dit is het proces waarbij een geneesmiddel van het legale naar het illegale distributiemilieu of gebruik gaat. Geneesmiddelen die door een patiënt op legale wijze werden verkregen, worden doorverkocht of doorgegeven op illegale wijze of gebruikt voor therapeutisch onnodige of illegale doeleinden.^{6,7}
- Geconventioneerd: Geconventioneerde zorgverleners rekenen een officieel tarief aan dat wordt vastgesteld door een akkoord met de ziekenfondsen. Niet-geconventioneerde zorgverleners sloten geen akkoord met de ziekenfondsen en bepalen daardoor hun eigen honorarium. Gedeeltelijk geconventioneerde zorgverleners hanteren het akkoord met de ziekenfondsen enkel op bepaalde tijdstippen of plaatsen.⁸

- INN: De *International Nonproprietary Name*, ook wel de generische naam, identificeert een farmaceutische substantie of een actieve farmaceutische stof via een unieke naam die globaal erkend wordt. Deze INN mag niet als merknaam geregistreerd worden en wordt toegekend door de WHO.^{2,9}
- Medical shopping: Hierbij gaat een patiënt langs bij verschillende artsen om meerdere voorschriften te verkrijgen voor hetzelfde geneesmiddel en/of bij verschillende apothekers om geen argwaan te wekken omtrent het gebruik.^{6,7,10,11}
- Out-of-pocket: Het bedrag dat de patiënt zelf (met of zonder tussenkomst van een verzekeringsinstelling) moet betalen. De co-payment is een onderdeel van de totale OOP kosten.²
- Periodieke trend: Een wederkerend patroon over de jaren heen.
- Reference price system = referentieprijssysteem: Het RPS bestaat uit referentiegroepen waarin geneesmiddelen zijn geclusterd die onderling uitwisselbaar zijn. Meestal gaat het om geneesmiddelen met dezelfde actieve stof, maar in sommige gevallen worden zelfs chemisch gerelateerde subgroepen geclusterd. Per referentiegroep wordt een referentieprijs bepaald die toegepast wordt op alle geneesmiddelen in de groep. Dit maakt dat de patiënt het verschil zal betalen tussen het specifieke geneesmiddel dat wordt afgeleverd en de referentieprijs.²
- Stockpiling: Overmatige accumulatie van voorgeschreven (of niet-voorgeschreven) geneesmiddelen voor later gebruik of voor *drug diversion*.¹²
- Tolerantie: Tolerantie is de behoefte aan een duidelijk toegenomen hoeveelheid van het middel om het gewenste effect te bekomen.¹³⁻¹⁵

1 INLEIDING

Tussen 1999 en 2010 verviervoudigde het gebruik van voorschriftplichtige opioïden in de Verenigde Staten waardoor ook het misbruik toenam.¹⁶ Gekoppeld aan dit misbruik begonnen overdoseringen met opioïden frequent voor te komen en schakelden veel patiënten over van voorschriftplichtige opioïden naar het illegale heroïne. Het misbruik en de overdoseringen leidden tot een nationale gezondheids crisis die de ‘*opioid crisis*’ werd gedoopt en nog steeds meer dan een miljoen slachtoffers maakt per jaar.^{16,17}

Er werd gevreesd voor een gelijkaardige crisis in België en hoewel die er tot op heden niet is gekomen, is het gebruik van opioïden ook hier sterk gestegen. Zo steeg in België het percentage patiënten dat minstens eenmalig een van de vijf opioïden gebruikte die door het RIZIV werden onderzocht (tramadol, tilidine, oxycodone, fentanyl, piritramide) met maar liefst 88%. Het overmatige gebruik van opioïden bij chronische niet-kankerpijn blijkt hiervoor één van de hoofdoorzaken.¹⁸ Op dit moment staat België op plaats vijf in de wereldranglijst van opioïdenconsumptie per inwoner en hoewel dit zeker geen ereplaats is, wordt er momenteel nog niet gevreesd voor gelijkaardige sterftcijfers als in de Verenigde Staten.¹⁹

Ook de antidepressiva zijn in België geen onbekende geneesmiddelenklasse. Uit de gezondheidsenquête van Sciensano in 2018 blijkt dat 9% van de volwassenen lijdt aan een depressie ten opzichte van 15% in 2013. Deze dalende trend staat in contrast met het feit dat uit diezelfde gezondheidsenquête blijkt dat 8% van de bevolking antidepressiva gebruikte in 2018, wat wel evenveel is als in 2013.²⁰ Ook stonden de antidepressiva in 2016 in de top tien van de meestgebruikte therapeutische klassen in België. Gezien de beperkte plaats van antidepressiva bij milde en matige depressie, lijkt dit een hoog cijfer.²⁰⁻²² Vermoedelijk worden antidepressiva te frequent gebruikt in de behandeling van depressie wat onder andere leidde tot een herziening van de richtlijn bij depressie in 2017.²³

In België worden grote inspanningen geleverd om de gezondheidszorg zo toegankelijk mogelijk te maken voor alle inwoners.^{24,25} Eén van deze inspanning was het invoeren van de maximumfactuur welke een limiet stelt aan de uitgaven voor medische verstrekkingen.^{26,27} Wanneer wordt gekeken naar de situatie in de Verenigde Staten kan gevreesd worden dat het gratis beschikbaar maken van boven vernoemde geneesmiddelenklassen (wat gebeurt wanneer de maximumfactuur wordt bereikt (cfr. 3.2.1)) het risico op misbruik sterk zou kunnen vergroten. Gezien het frequent tot zelfs overmatig gebruik van deze klassen in België, lijkt het dan ook interessant om na te gaan of deze maximumfactuur een aan te tonen effect heeft op de verbruikscijfers van deze geneesmiddelen.

2 DOELSTELLINGEN

Deze masterproef tracht een beeld te schetsen van de maximumfactuur (MAF) in België en het effect hiervan op het aankoopgedrag van patiënten en dit specifiek voor psychoactieve geneesmiddelen.

Het eerste deel van de masterproef bestaat uit een literatuurstudie waarin onderzoek zal worden gedaan naar de gezondheidszorg in België en hoe de MAF hierin past. De evolutie van de MAF zal worden bekeken en een onderscheid tussen verschillende statuten zal worden gemaakt. Naast deze inleiding op de MAF zelf zal er op internationaal vlak een vergelijking worden gemaakt tussen de gezondheidszorg in België en deze in enkele andere relevante Europese landen om na te gaan of gelijkaardige systemen als de MAF ook in andere landen bestaan. Verder zal er ook een inleiding gegeven worden over de psychoactieve geneesmiddelen waarin het aandeel van deze geneesmiddelen binnen de MAF gekaderd zal worden en er dieper zal worden ingegaan op het misbruikpotentieel.

In het data-analyse luik zal cijfermatig gekeken worden naar de verkoopcijfers van opioïden en antidepressiva met de benzodiazepines als referentie. Er zal een onderscheid worden gemaakt tussen niet-MAF-verkopen en MAF-verkopen van deze geneesmiddelen en op deze manier zal worden nagegaan of er een effect is van de MAF op de verkoopcijfers in functie van de tijd. Daarnaast zal ook worden gekeken of er algemeen stijgende of dalende trends aanwezig zijn in de verkoopcijfers waarvoor zal worden getracht deze eventuele trends te verklaren. Zowel de effecten van de MAF als algemene trends zullen worden onderzocht op totale verkoopcijfers, maar ook op deze van enkele specifieke geneesmiddelen. Na het analyseren van de data zullen adviezen worden gevormd omtrent toekomstig onderzoek en de MAF in het algemeen.

3 LITERATUURSTUDIE

3.1 GEZONDHEIDSZORG IN BELGIË

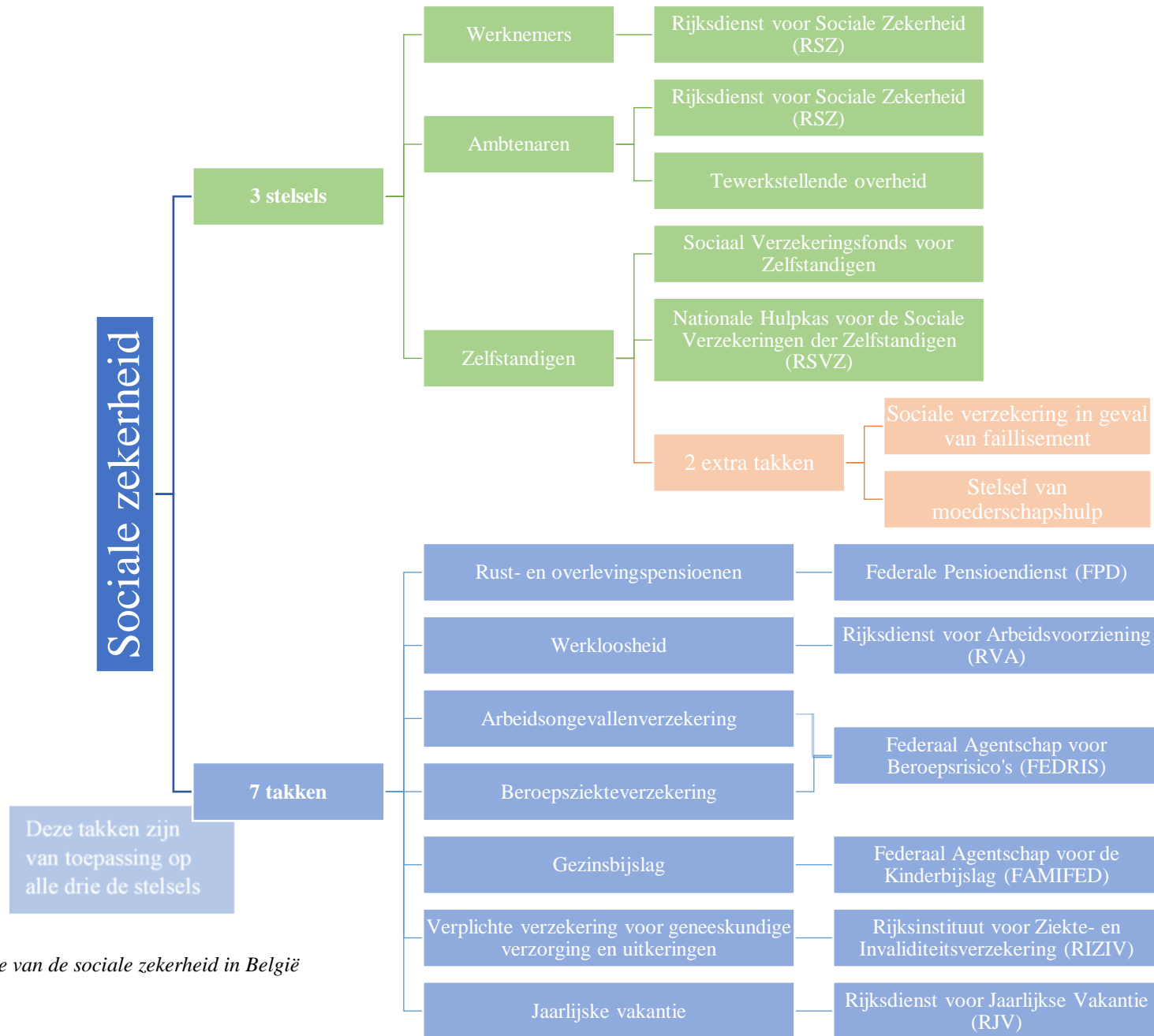
3.1.1 Organisatie

De gezondheidszorg in België is geregeld via de sociale zekerheid. Burgers moeten zich aansluiten bij een verzekeringsinstelling om gebruik te kunnen maken van de verplichte verzekering bij ziekte en invaliditeit. Dat kan bij één van de vijf ziekenfondsen (de Christelijke Mutualiteit, het Liberaal Ziekenfonds, het Onafhankelijk Ziekenfonds, het Neutraal Ziekenfonds en het Socialistisch Ziekenfonds), de Hulpkas voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (HZIV) of de Kas der Geneeskundige Verzorging bij de NMBS.^{25,28,29}

De sociale zekerheid is opgedeeld in drie stelsels (cfr. Figuur 3.1) (i) het stelsel voor werknemers, (ii) het stelsel voor zelfstandigen en (iii) het stelsel voor ambtenaren. Hiernaast is de sociale zekerheid ook nog opgedeeld in zeven takken (cfr. Figuur 3.1): rust- en overlevingspensioenen, werkloosheid, arbeidsongevallenverzekering, beroepsziekteverzekering, gezinsbijslag, verplichte verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen en jaarlijkse vakantie. Voor zelfstandigen zijn er daarnaast nog de sociale verzekering in geval van faillissement en het stelsel van moederschapshulp.^{30,31}

In het stelsel voor werknemers is de Rijksdienst voor Sociale Zekerheid (RSZ) de overkoepelende instelling die werknemers- en werkgeversbijdragen voor de sociale zekerheid int. Zelfstandigen moeten zich aansluiten bij het sociaal verzekeringsfonds voor zelfstandigen of bij de Nationale Hulpkas voor de Sociale Verzekeringen der Zelfstandigen (RSVZ). Voor ambtenaren zijn er twee opties: indien de ambtenaar een personeelslid is van een plaatselijke of provinciale overheid, is de RSZ ook hier het overkoepelende orgaan. Wanneer de ambtenaar een personeelslid is van een andere administratie, is de tewerkstellende overheid zelf verantwoordelijk voor de inning en uitbetaling van de bijdragen. Voor de geneeskundige verzorging vallen ambtenaren echter ook onder de werknemersregeling.^{30,31}

Het stelsel van de sociale zekerheid is gebaseerd op solidariteit. Hierdoor bouwt de financiering van de sociale zekerheid op drie bronnen: de overheid, de werkgeversbijdragen en de werknemersbijdragen.³²⁻³⁴ Deze verschillende inkomsten worden verdeeld over de zeven takken van de sociale zekerheid. Voor werknemers wordt de bijdrage berekend op basis van hun brutoloon, waar de werkgeversbijdrage ongeveer 25% bedraagt. Bij zelfstandigen is deze bijdrage vergelijkbaar met deze bij werknemers, maar deze wordt jaarlijks berekend op basis van het netto beroepsinkomen en wordt per kwartaal betaald. Voor ambtenaren ten slotte is de bijdrage dezelfde als bij de werknemers.^{30,33}



Figuur 3.1 Organisatie van de sociale zekerheid in België

In deze thesis zal vooral worden gekeken naar de gezondheidszorg binnen de sociale zekerheid. Het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) is de overheidsinstelling die instaat voor de uitbetaling van de uitkeringen binnen de verzekeringen voor Geneeskundige Verzorging en Uitkeringen (GVU).^{34,35}

3.1.2 Geneeskundige verzorging

De rechthebbenden op geneeskundige verzorging zijn werknemers, zelfstandigen en ambtenaren maar ook werklozen, gepensioneerden, burgers die beroep kunnen doen op een leefloon, burgers met een handicap, studenten, wezen, niet-begeleide minderjarige vreemdelingen en alle personen die deze mensen ten laste hebben. Deze rechthebbenden dienen zich aan te sluiten bij een verzekeringsinstelling en bijdragen te betalen (Bijlage 1).³⁵

Dankzij de sociale zekerheid kunnen burgers rekenen op terugbetalingstarieven voor hun geneeskundige verstrekkingen en geneesmiddelen.^{25,36} Bij de meeste zorgverleners betaalt de patiënt het volledige bedrag waarna de verzekeringsinstelling een deel zal terugbetalen. Het uiteindelijke persoonlijke aandeel van de patiënt noemt men het remgeld. In de apotheek wordt echter niet het volledige bedrag aangerekend maar enkel het remgeld. De apotheker recupereert het overige aandeel rechtstreeks via de verzekeringsinstellingen. De tegemoetkoming varieert telkens volgens de aard van de verstrekking, het statuut van de verzekerde en de hoedanigheid van de zorgverlener (al dan niet geconventioneerd).^{25,35} Bepaalde supplementen op geneeskundige verstrekkingen vallen buiten deze zorgverzekering. Het gaat hier om de honoraria van niet-geconventioneerde zorgverleners en bepaalde bijzondere eisen van de patiënt (raadplegingen bij geconventioneerde zorgverleners na 21u, op zaterdag en op zon- en feestdagen, huisbezoeken en ziekenhuisopnames in een eenpersoonskamer).⁸

Binnen de GVU-verzekering bestaan er verschillende systemen voor financiële toegankelijkheid. Dit zijn extra maatregelen die de geneeskundige verzorging toegankelijker maken.²⁴ Zo kan de huisarts een globaal medisch dossier (GMD) opstellen waarin alle medische gegevens van de patiënt verzameld worden. Patiënten met een GMD genieten van een hogere terugbetaling voor hun raadpleging bij de desbetreffende huisarts.^{24,37} De patiënt zal in eerste instantie betalen voor het afsluiten van een GMD maar zal dit bedrag volledig recupereren via de ziekteverzekering.³⁷ Wanneer de huisarts de patiënt dan doorverwijst naar een specialist is de terugbetaling bij de specialist eveneens hoger dan wanneer de patiënt een rechtstreekse afspraak zou maken. Elke patiënt kan per specialisme eenmaal per jaar gebruik maken van dat voordeel.^{24,38} Ook bestaat de derdebetalersregeling die toelaat dat de patiënt enkel het remgeld (plus een eventueel supplement) betaalt.^{24,39} Verder zijn er nog de

zorgtrajecten voor diabetes type 2 en chronische nierinsufficiëntie waardoor raadplegingen bij zorgverleners binnen het kader van deze ziektes volledig worden terugbetaald en het statuut voor chronische aandoeningen waardoor patiënten met een chronische aandoening, zeldzame ziekte of weesziekte automatisch genieten van de derdebetalersregeling en een verlaging van het plafond van de maximumfactuur (MAF, cfr. 3.2).^{24,40,41}

Naast deze systemen bestaan er nog enkele bijkomende maatregelen die afhankelijk zijn van de financiële situatie van de patiënt. Zo genieten sommige patiënten van een verhoogde tegemoetkoming op hun geneeskundige zorg. Het gaat hier onder andere om burgers met een sociale uitkering of een toelage voor personen met een handicap, kinderen die voor minimaal 66% invalide zijn verklaard, weduwen en weduwnaars, gepensioneerden en werklozen.^{24,42} Deze burgers kunnen eveneens gebruikmaken van de sociale maximumfactuur (cfr. 3.2.2.3) en in veel gevallen ook van de derdebetalersregeling.²⁴ Ten slotte bestaan er uitzonderlijke maatregelen via het Bijzonder Solidariteitsfonds (BSF) voor medische verstrekkingen die niet worden terugbetaald door de ziekteverzekering. Het gaat hier meestal om erg dure verstrekkingen waarvoor geen alternatieve behandelingen mogelijk zijn (bv. behandelingen met immunoglobulines, behandeling van patiënten met epidermolysis bullosa en cochleaire implantaten).^{24,43,44}

3.2 MAXIMUMFACTUUR

3.2.1 Wat is de maximumfactuur?

Het systeem van de MAF werd ontwikkeld en geïmplementeerd om te garanderen dat de medische kosten van gezinnen niet te hoog zouden oplopen.^{26,27,35} Een gezin wordt in deze context gezien als alle personen die op 1 januari van het desbetreffende jaar officieel zijn ingeschreven op hetzelfde adres.³⁵ Ook worden door de verschillende MAF statuten kwetsbare groepen beter beschermd tegen te hoge medische kosten. De MAF gaat in van zodra het collectief betaalde remgeld van het gezin een bepaald maximumbedrag (plafond) bereikt. Vanaf dat moment zal de ziekteverzekering de kosten die er nog bijkomen volledig terugbetalen.^{26,27,35}

De verzekeringsinstelling waarbij het gezin is aangesloten, houdt de medische kosten bij. Op het moment dat het gezin het plafond bereikt heeft, betaalt de verzekeringsinstelling de medische kosten maandelijks automatisch terug. Het gezin wordt hiervan op de hoogte gebracht via een attest bij de eerste terugbetaling.²⁷ Voor geneesmiddelen wordt de terugbetaling automatisch verrekend in de apotheek.⁴⁵

3.2.2 Evolutie van de maximumfactuur

3.2.2.1 Geschiedenis

In 1994 werd een systeem van sociale en fiscale uitzonderingen ingevoerd. De sociale uitzondering was van toepassing op elk huishouden wiens gezinshoofd recht had op een verhoogde tegemoetkoming. Wanneer de co-payments van de medische en paramedische diensten op een specifieke lijst een plafond van € 372 bereikten, moest het huishouden in kwestie geen extra co-payments meer betalen voor de rest van dat kalenderjaar. Onder deze sociale uitzondering vielen echter niet alle gezinnen met een laag inkomen: een groot deel van hen viel onder de fiscale uitzondering waarbij de plafonds werden bepaald op basis van het inkomen. De terugbetaling van de co-payments na het bereiken van de plafonds verliep hierbij niet door het ziekenfonds maar door de belastingdienst, waardoor de terugbetaling veelal pas na meer dan twee jaar plaatsvond. Hierdoor hadden veel gezinnen met een laag inkomen alsnog grote kosten die pas later gerecupereerd konden worden.⁴⁶

In juni 2002 werd de wet betreffende de MAF^a ingevoerd, die retroactief inging vanaf januari 2002. Deze wet specificeert vier groepen: (i) de inkomens-MAF, (ii) de sociale MAF, (iii) de fiscale MAF en (iv) de MAF voor kinderen (nu de MAF op grond van individuele titel).⁴⁷ De inkomens-MAF was de grote innovatie binnen deze wet omdat hierin gezinnen met een laag of bescheiden inkomen werden opgenomen. De beperking hierop was echter dat enkel de laagste twee inkomenscategorieën tot deze MAF behoorden waardoor andere gezinnen alsnog onder de fiscale MAF terecht kwamen. De sociale MAF was een verlenging van de sociale uitzondering en de fiscale MAF een verlenging van de fiscale uitzondering. Het grote verschil tussen de eerste drie groepen was dat de inkomens-MAF en de sociale MAF via de ziekenfondsen verliepen en dat de terugbetalingen onmiddellijk gebeurden vanaf het moment dat het plafond bereikt werd. De fiscale MAF verliep nog steeds via de belastingdienst en deze gezinnen moesten bijgevolg nog steeds meer dan twee jaar wachten op terugbetaling. Tot slot was er nog de MAF voor kinderen die er voor zorgde dat kinderen altijd konden genieten van een plafond van € 650.⁴⁶

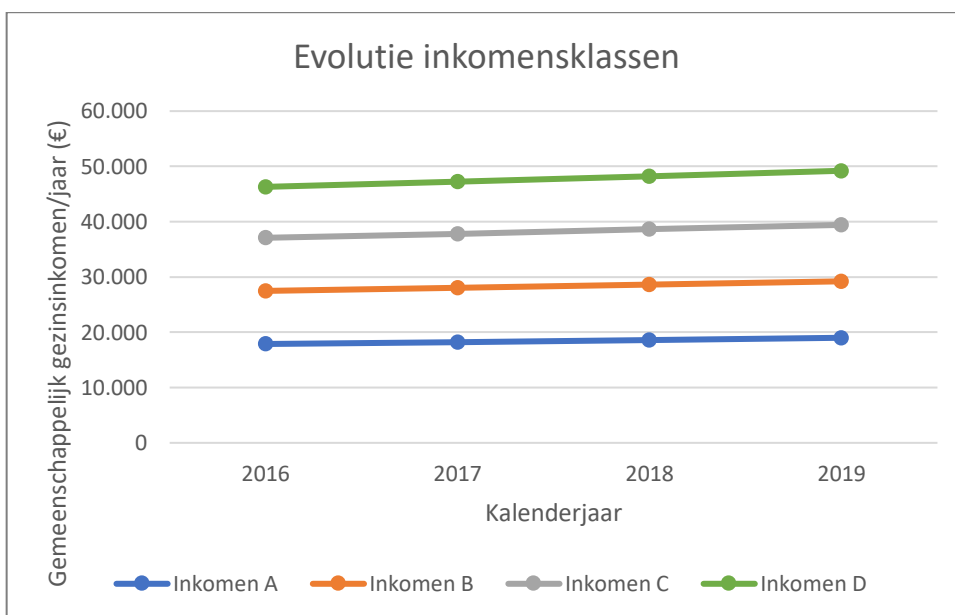
In de oorspronkelijke wet werd enkel een terugbetaling van geneesmiddelen uit klasse A en B voorzien. Vanaf 2003 werden ook geneesmiddelen uit klasse C opgenomen maar niet klasse C_x en C_s (cfr. Bijlage 2). Verder werd in 2005 de fiscale MAF afgeschaft en geïntegreerd in de inkomens-MAF welke vanaf dan volledig door de ziekenfondsen werd geregeld.⁴⁶

^a https://www.ejustice.just.fgov.be/mopdf/2002/07/04_1.pdf#Page1

In 2006 werd het begrip ‘gezin’ gherdefinieerd; tot 2006 werden het gezinshoofd en leden van het huishouden voor wie het hoofd verantwoordelijk was (diens partner indien deze niet werkte en familieleden in directe lijn (ouders en/of kinderen)), beschouwd als gezin. Dit werd vanaf 2006 aangepast naar iedereen die op 1 januari officieel was ingeschreven op hetzelfde adres. Ook werden in 2006 magistrale bereidingen en het remgeld voor implantaten opgenomen in de MAF. In 2007 werden pijnstillers voor chronisch zieken en actieve verbandmaterialen opgenomen in de MAF en in 2008 werd de MAF voor chronisch zieke patiënten ingevoerd.⁴⁶

Tot slot vond in 2015 nog een grote verandering plaats: t.e.m. 2014 werd het remgeld in de apotheek nog steeds aangerekend ondanks het bereiken van het plafond en werden deze remgelden nadien automatisch terugbetaald door de ziekteverzekeringen. Sinds 2015 wordt dit remgeld niet langer aangerekend van zodra het plafond bereikt is. Dit wil zeggen dat gezinnen geen twee jaar meer moeten wachten op de terugbetaling van hun geneesmiddelen maar dat deze automatisch wordt verrekend bij de apotheker zelf.⁴⁸

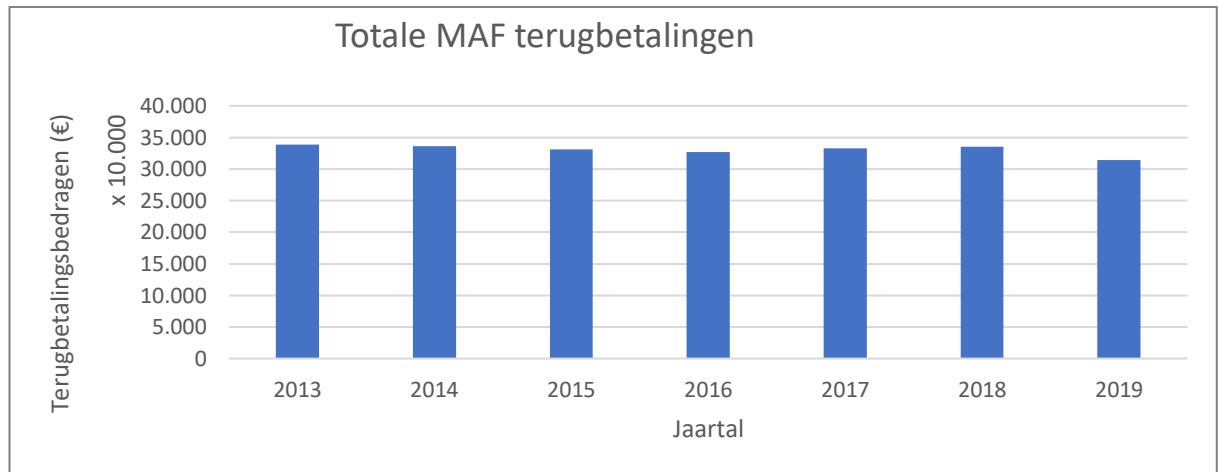
Naast deze conceptuele veranderingen die doorheen de jaren zijn doorgevoerd, vinden er ook kleinere aanpassingen plaats. Zo worden de inkomenscategorieën jaarlijks opnieuw gedefinieerd door middel van de indexering (Figuur 3.2) wat een aanpassing van de plafonds tot gevolg heeft.^{49,50} In Bijlage 3Bijlage worden de inkomensklassen en bijhorende plafonds uit 2019 opgesomd (Tabel 11.2) en is een overzicht gegeven van het effect van de indexering van de inkomensklassen op de plafonds van de inkomens-MAF (Figuur 11.2).



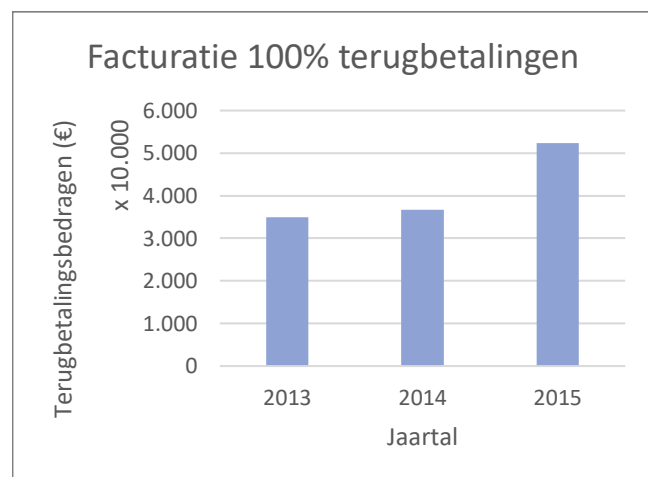
Figuur 3.2 Evolutie van de grensbedragen gebruikt voor de afbakening van de inkomensklassen waaruit de inkomens-MAF is opgedeeld.⁴⁹

3.2.2.2 Effect nieuwe terugbetalingsregeling

Dankzij de wijziging in 2015 moesten gezinnen geen twee jaar meer wachten op de terugbetaling van aangekochte geneesmiddelen.⁴⁸ Een mogelijk gevolg van deze verandering zou een stijging kunnen zijn in de farmaceutische aankopen na bereiken van het MAF-plafond. Wanneer echter wordt gekeken naar de totale terugbetalingen in het kader van de MAF doorheen de jaren worden er geen grote veranderingen gezien; de terugbetalingsbedragen blijven in dezelfde grootteorde (Figuur 3.3).^{49,51}



Figuur 3.3 Totale terugbetalingen (medische en farmaceutische verstrekkingen) binnen de MAF per kalenderjaar.⁴⁹



Figuur 3.4 Terugbetalingen binnen de 100% facturatie waarbij de patiënt het remgeld van farmaceutische verstrekkingen en hospitaalverstrekkingen niet eerst zelf moet betalen voor dit wordt teruggevorderd.⁵¹

Uit deze gegevens zou kunnen worden geconcludeerd dat de nieuwe maatregel geen effect heeft op het aankoopgedrag van patiënten. Deze conclusie is echter te ongenueanceerd: het RIZIV verzamelt namelijk niet enkel cijfers van de totale terugbetalingen, maar hanteert ook opdelingen van deze cijfers zoals de ‘facturatie 100%’ terugbetalingen (Figuur 3.4). Binnen deze groep van terugbetalingen wordt enkel gekeken

naar terugbetalingen in het kader van verstrekkingen in ziekenhuizen en apotheken (de remgelden die de patiënt niet eerst zelf moet betalen voor deze kunnen worden teruggevorderd).^{51,52} Uit deze cijfers blijkt dat in 2015 weldegelijk een sterke stijging plaatsvond in het aantal verstrekkingen dat werd terugbetaald.

3.2.2.3 Huidige situatie

Op dit moment zijn er vier soorten MAF-statuten: (i) de inkomens-MAF, (ii) de sociale MAF, (iii) de MAF op grond van individuele titel en (iv) de MAF voor personen met een chronische aandoening (cfr. Tabel 3.1).^{26,27,35,50}

Tabel 3.1 Soorten MAF statuten.^{26,27,35,50,53}

MAF statuut	Doelgroep	Bepaling plafond	Gevolg
Inkomens-MAF	Iedere burger komt in aanmerking.	Het plafond wordt bepaald op basis van het netto belastbaar gezinsinkomen ^b (Bijlage 3Bijlage).	Het plafond is hoger naarmate het gezinsinkomen hoger is.
Sociale MAF	Burgers die recht hebben op een verhoogde tegemoetkoming.	Het plafond is niet afhankelijk van het inkomen.	Het plafond ligt vast op € 450 gezinsuitgaven.
MAF op grond van individuele titel	Kinderen jonger dan 19 jaar.	Het plafond is niet afhankelijk van het gezinsinkomen en wordt enkel bepaald op basis van het persoonlijk aandeel van het kind.	Het plafond ligt vast op € 650 persoonlijk aandeel van het kind.
MAF voor personen met een chronische aandoening	Patiënten met een chronische aandoening, zeldzame ziekte of weesziekte.	Het plafond is afhankelijk van één van de bovenstaande statuten waarin de patiënt zich bevindt.	Het plafond van één van de bovenstaande statuten wordt verlaagd met € 100.

Doorheen de jaren is er eveneens een sterke evolutie geweest van de zaken die meetellen in de berekening van het plafond van de MAF. In onderstaande lijst worden de verstrekkingen vermeld die in 2021 zijn opgenomen in de berekening.^{26,27,35,45,46}

- Het remgeld voor de prestaties van artsen, tandartsen, kinesitherapeuten, verpleegkundigen en andere zorgverleners;
- Het remgeld voor terugbetaalde geneesmiddelen uit terugbetalingscategorieën A, B, C (niet voor C_s en C_x), F_a en F_b (cfr. Bijlage 2) en voor magistrale bereidingen;
- Het remgeld voor technische prestaties (operaties, röntgenfoto's, laboratoriumonderzoeken,...);
- Het remgeld voor de ligdagprijs in een algemeen ziekenhuis voor de volledige periode en in een psychiatrisch ziekenhuis voor de eerste 365 dagen;
- Het forfaitair remgeld voor geneesmiddelen tijdens hospitalisaties;

^b Het netto belastbaar gezinsinkomen is de som van alle netto-inkomens van alle gezinsleden.⁵⁰

- Enterale voeding via een sonde of stoma voor jongeren onder de 19 jaar;
- Endoscopisch materiaal en viscerosynthesemateriaal;
- Supplementen voor implantaten.

Niet alle co-payments voor zorgverstrekkingen worden reeds gedekt binnen de MAF (geneesmiddelen uit categorie C_s en C_x, verpleegkundige zorg in psychiatrische centra, woonzorgcentra voor ouderen, supplementen bij niet-geconventioneerde artsen,...). De overheid integreert echter geleidelijk aan meer medische verstrekkingen in de berekening van het plafond voor zover dit mogelijk is binnen de grenzen van het zorgbudget.⁴⁶

3.2.3 Voor- en nadelen

Het grootste voordeel van de MAF is ook meteen de reden voor het invoeren ervan: een garantie voor gezinnen dat hun jaarlijkse medische uitgaven een bepaald bedrag (plafond) niet zullen overschrijden.²⁷ Naast deze garantie wordt er eveneens gezorgd voor een extra vangnet voor chronisch zieke patiënten, patiënten jonger dan 19 jaar én patiënten die recht hebben op een verhoogde tegemoetkoming.⁵⁰

Het systeem van de MAF is echter niet perfect: er zitten enkele valkuilen in het concept. Eén van de nadelen is het feit dat het principe van sociale kwetsbaarheid voornamelijk gebaseerd is op inkomen, hoewel zaken als fysieke en geestelijke gezondheid hierbij ook een erg belangrijke rol spelen. Er wordt uiteraard rekening gehouden met bepaalde aandoeningen, maar in de praktijk is het systeem vaak nog te algemeen. Er zijn twee duidelijke groepen die hierdoor niet het gewenste voordeel halen uit de MAF: gezinnen waarin minstens een persoon een handicap heeft en patiënten met psychiatrische aandoeningen.⁴⁶

Gezinnen van gehandicapten vallen vaak onder de inkomens-MAF ondanks de vele hoge kosten die gemaakt worden. Wanneer deze gezinnen het plafond van de MAF alsnog bereiken, valt een groot deel van de kosten die zij maken buiten het MAF-kader waardoor de OOP uitgaven van deze gezinnen erg hoog blijven (in sommige gevallen zelfs hoger dan het plafond van de hoogste inkomensklasse). Het gaat vaak om ziekenhuiskosten, supplementen op verstrekkingen en niet-medische kosten. Ook psychiatrische patiënten blijven erg hoge OOP kosten hebben omdat een groot deel van de voor hen noodzakelijke verstrekkingen niet worden vergoed binnen de MAF.⁴⁶ Een voorbeeld van medicatie die noodzakelijk is voor veel psychiatrische patiënten, zijn de benzodiazepines; in België wordt deze klasse niet terugbetaald.⁵⁴ Nederland maakt bij deze klasse wel een onderscheid op basis van de indicaties en betaalt benzodiazepines terug bij gebruik voor epilepsie en multiple psychiatrische aandoeningen.²

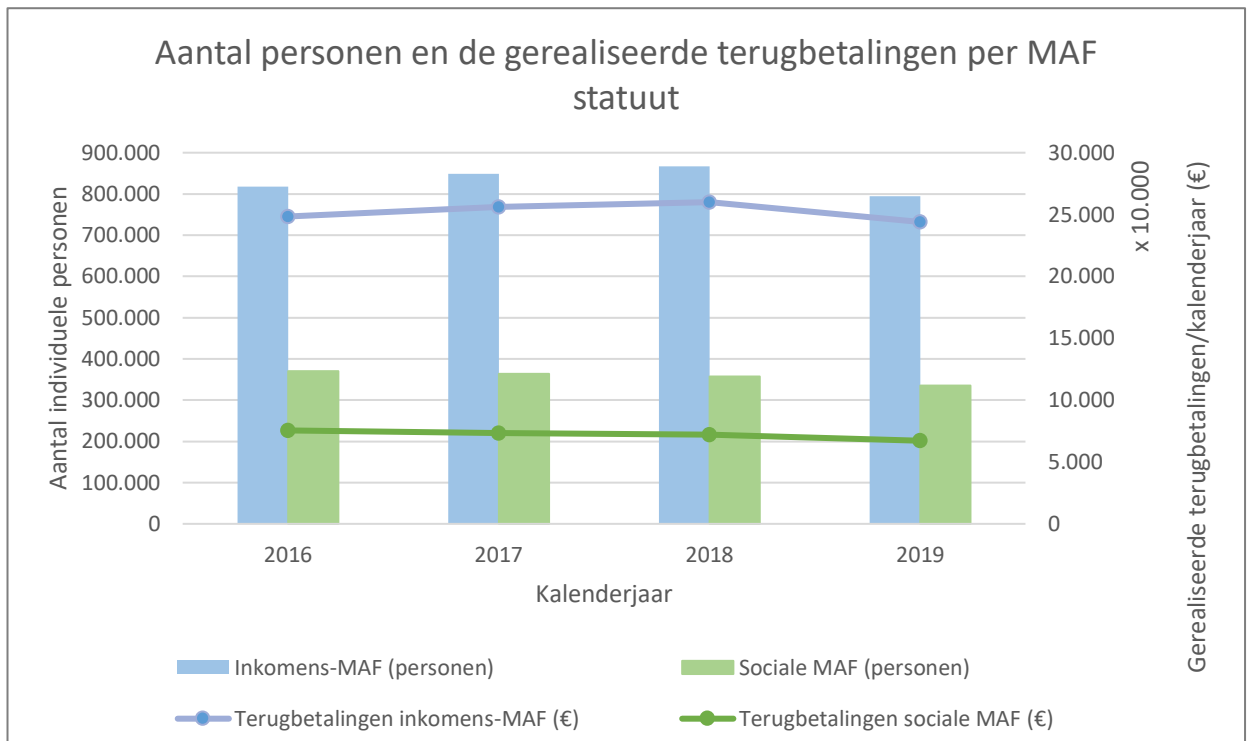
Bovenstaande nadelen kunnen deels worden verklaard door het feit dat de MAF per kalenderjaar bekeken wordt. Wanneer gezinnen blijvend hoge kosten hebben, heeft dit geen effect op de bepaling van het plafond. Tevens worden niet alle co-payments opgenomen in de berekening van de MAF. Dit is echter contradictorisch: het feit dat deze verstrekkingen deels worden vergoed door de ziekteverzekering, wil zeggen dat deze als essentiële verstrekkingen worden beschouwd. De reden voor het selectief onderbrengen van co-payments onder de MAF is dat de kosten met betrekking tot de MAF te hoog zouden oplopen voor de overheid indien alle terugbetaalde verstrekkingen zouden worden ondergebracht.⁴⁶

Ten slotte speelt er nog de vraag of het implementeren van de MAF heeft gezorgd voor een verandering in het consumptiegedrag van patiënten. Het rapport van het Instituut voor Farmaco-Epidemiologie in België (IFEB) van november 2018 haalde reeds aan dat het wegvallen van de remgeldkosten mogelijk zou kunnen leiden tot een verhoogd aantal afleveringen van oxycodone aan MAF-patiënten.⁵⁵ Dit zal verder worden onderzocht in het data-analyse luik, maar wordt ook al deels besproken onder punt 3.6.

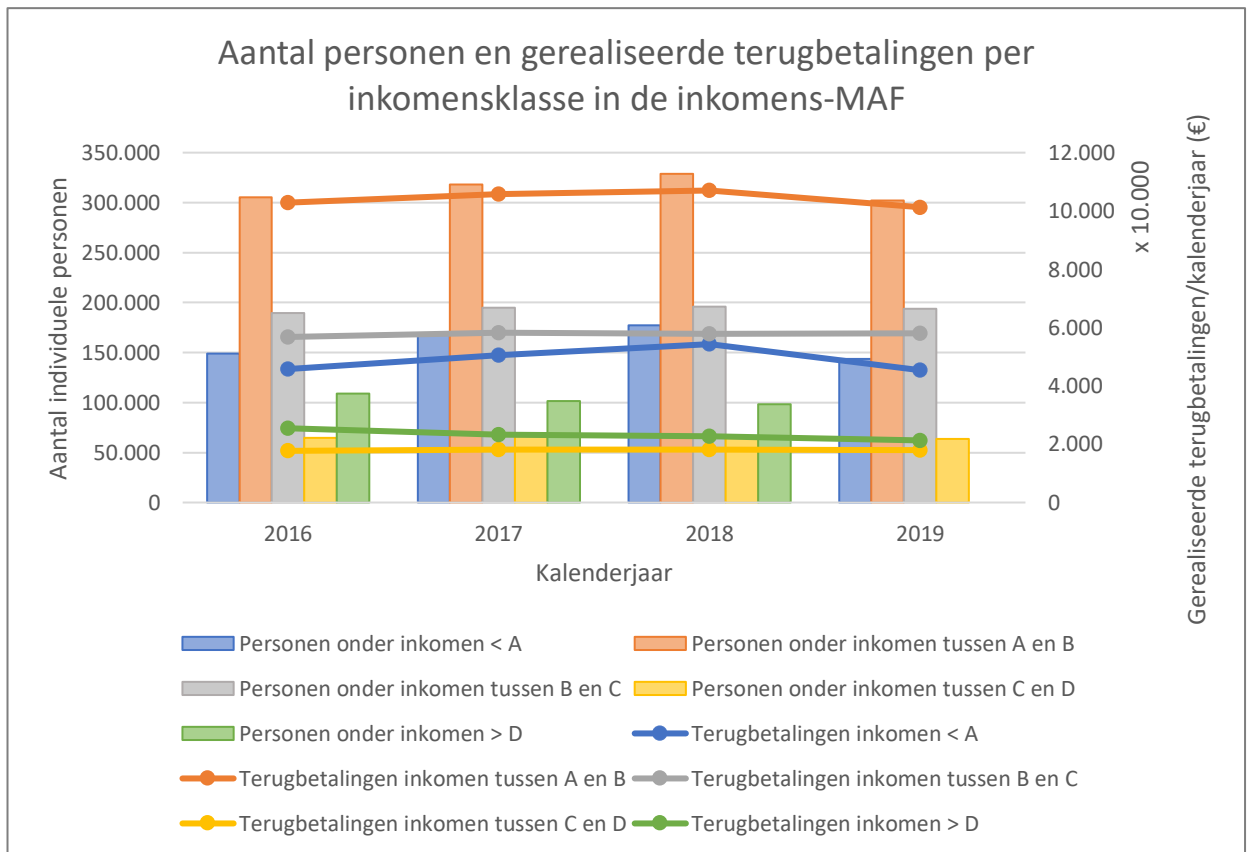
Het is dus duidelijk dat, hoewel de MAF voor erg veel mensen een oplossing biedt voor hoog oplopende kosten, er nog ruimte is om deze te optimaliseren voor gezinnen die niet noodzakelijk een laag inkomen hebben.

3.3 PATIËNTEN

Zoals eerder besproken zijn er verschillende statuten binnen de MAF. Uit gegevens van het RIZIV van kalenderjaren 2016 t.e.m. 2019 blijkt dat de inkomens-MAF telkens het grootste deel van de patiënten omvat (Figuur 3.5). Binnen deze inkomens-MAF is de middenklasse met een jaarlijks gemeenschappelijk gezinsinkomen tussen € 19.004 en € 29.215 de grootste groep (Figuur 3.6). Zoals te zien in beide figuren zijn de uitgaven per groep telkens evenredig met het aantal personen in elke groep. De MAF op grond van individuele titel is de kleinste groep binnen de verschillende MAF-statuten met tussen de 11.000 en 13.000 individuele personen onder het statuut.⁴⁹



Figuur 3.5 Indeling aantal personen per MAF-statuut (linkse y-as, balken) en gerealiseerde terugbetalingen per MAF-statuut (rechtse y-as, lijnen).⁴⁹ Gegevens omtrent de MAF op grond van individuele titel werden niet geplott wegens te lage aantallen, gegevens omtrent de MAF voor chronisch zieken konden niet verkregen worden.



Figuur 3.6 Indeling aantal personen per inkomensklasse binnen de inkomens-MAF (linkse y-as, balken) en gerealiseerde terugbetalingen per inkomensklasse binnen de inkomens-MAF (rechtse y-as, lijnen).⁴⁹

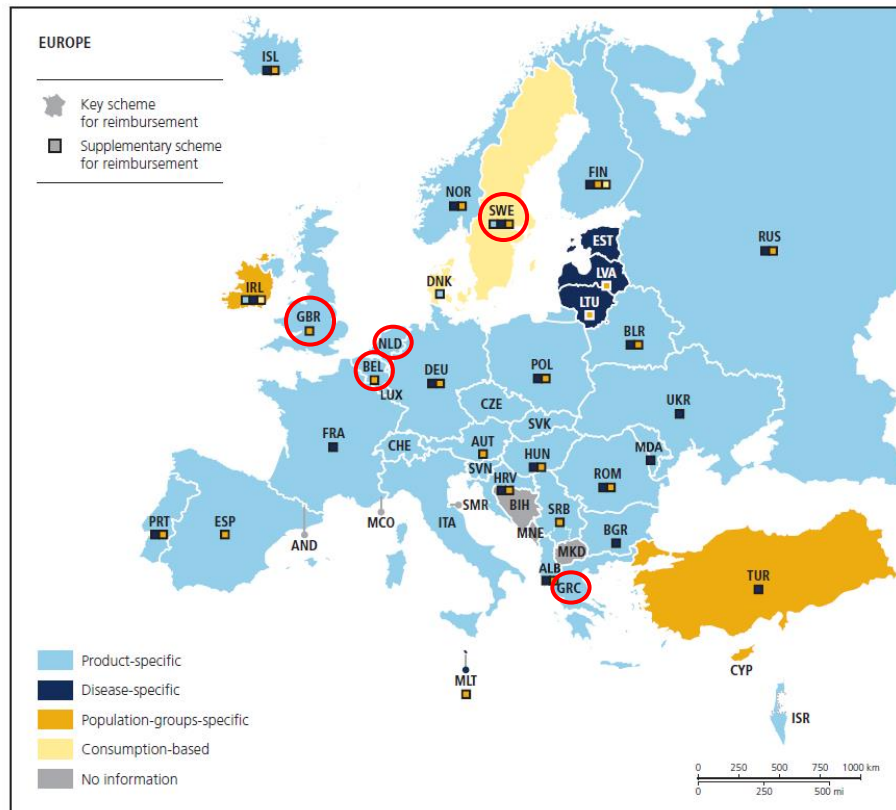
3.4 INTERNATIONALE SITUATIE

De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) deelt de organisatie van de gezondheidszorg op in vier systemen (Tabel 3.2). Hoewel elk land hoofdzakelijk een systeem gebruikt, worden er meestal nog andere systemen in combinatie met de hoofdkeuze gebruikt.²

Tabel 3.2 Terugbetalingssystemen voor geneesmiddelen.²

Productafhankelijk	De terugbetaling van een geneesmiddel is afhankelijk van het geneesmiddel in kwestie. Het vergoedingstarief wordt bepaald op basis van het therapeutisch voordeel, een eventueel extra therapeutisch voordeel t.o.v. alternatieve producten, de kosten-batenverhouding en de impact op het budget van de organisatie die de terugbetaling voorziet.
Ziekteafhankelijk	De terugbetaling van een geneesmiddel is afhankelijk van de onderliggende ziekte die behandeld zal worden. Hierdoor kan het vergoedingstarief voor één geneesmiddel verschillend zijn bij verschillende indicaties.
Bevolkingsgroepafhankelijk	In dit systeem komen bepaalde groepen (onder andere kinderen en gepensioneerden) in aanmerking voor een verhoogde terugbetaling van geneesmiddelen. Dit systeem wordt vaak gebruikt ter aanvulling van een ander systeem.
Consumptieafhankelijk	De terugbetaling van een geneesmiddel is afhankelijk van de uitgaven aan geneesmiddelen die een patiënt binnen een bepaalde tijdsperiode (meestal één jaar) deed. Normaliter stijgt het vergoedingstarief naarmate de uitgaven stijgen.

Er werd gekozen om in deze thesis enkele relevante landen te bespreken om de vergelijking met België te maken. Zoals uit Figuur 3.7 valt af te leiden, bevinden België en Nederland zich beiden in het productafhankelijke systeem met voor België een toevoeging van een bevolkingsgroepafhankelijk systeem. Hoewel het Verenigd Koninkrijk dezelfde terugbetalingssystemen hanteert als België, blijkt de organisatie van de gezondheidszorg alsnog sterk te verschillen. Ook Griekenland valt binnen het productafhankelijke systeem maar ging in 2008 door een zware financiële crisis wat het interessant maakt om na te gaan welk effect dit heeft gehad op de gezondheidszorg. Ten slotte zal de vergelijking gemaakt worden met Zweden aangezien dit land in een consumptieafhankelijk systeem zit waarbij de drie andere systemen bijkomstig worden gebruikt in de organisatie van de gezondheidszorg.²



Figuur 3.7 Terugbetalingssystemen binnen de WHO landen in Europa (landen die verder besproken zullen worden, werden aangeduid met een rode cirkel).²

In Tabel 3.3 is een overzicht gegeven van de verschillende internationale situaties die zullen worden besproken in vergelijking met België. Ieder van deze punten zal hieronder verder worden uitgediept.

Tabel 3.3 Overzichtstabel vergelijking Europese landen met België. (reference price system, RPS)

Land	Hoofdsysteem	Deductible	Co-payment	RPS	Generische geneesmiddelen
België	Product	MAF	+	+	Niet verplicht
Nederland	Product	+	+	+	Niet verplicht
Verenigd Koninkrijk	Product	-	Prescription fee in Engeland Geen co-payment in Schotland, Noord-Ierland en Wales	-	Niet verplicht
Griekenland	Product	-	+	+	Verplichte generische substitutie en INN voorschrijven
Zweden	Consumptie	Deductible en hogekosten plafond	+	-	Verplichte generische substitutie

3.4.1 Terugbetalingssysteem

Elk land bevindt zich in een specifiek terugbetalingssysteem dat eventueel wordt aangevuld met aspecten uit andere systemen. België bevindt zich in het productafhankelijke systeem dat gebaseerd is op de verschillende terugbetalingsklassen (cfr. Bijlage 2).^{2,56,57} Dit systeem wordt aangevuld door het bevolkingsgroepafhankelijke systeem waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen onder andere patiënten met specifieke aandoeningen (bv. zorgtrajecten voor diabetes en chronische nierinsufficiëntie) en patiënten met een laag inkomen.^{24,41} Ook Nederland maakt gebruik van het productafhankelijke systeem.² De graad van terugbetaling is hier niet afhankelijk van specifieke producten maar wel van de referentieclusters waarin geneesmiddelen worden opgedeeld binnen het referentieprijssysteem (RPS) (cfr. 3.4.5).⁵⁸

Het Verenigd Koninkrijk hanteert eveneens een productafhankelijk systeem, al zijn de verschillen met de twee bovenstaande landen groot. In additie tot dit systeem wordt er rekening gehouden met de bevolkingsgroepen (bv. uitzonderingen op de *prescription fee* (cfr. 3.4.3)).² Het productafhankelijke systeem dat in Griekenland wordt toegepast, is afhankelijk van een aantal lijsten. Er wordt een positieve lijst gehanteerd die alle terugbetaalde geneesmiddelen bevat waarnaast er eveneens een negatieve lijst bestaat met geneesmiddelen die zijn uitgesloten van terugbetaling. Naar aanleiding van de financiële crisis werd ook een *over-the-counter* (OTC) lijst ingevoerd met geneesmiddelen die eerder werden terugbetaald maar nu onder *out-of-pocket* (OOP) uitgaven vallen.^{2,59}

Zweden werkt met een systeem dat gebaseerd is op het consumptiegedrag waardoor de co-payments afhankelijk zijn van de uitgaven van patiënten. In aanvulling op dit systeem houdt Zweden eveneens rekening met aandoeningen, bevolkingsgroepen en producten. Zo zijn kinderen jonger dan 18 jaar uitgezonderd van de co-payments op geneesmiddelen en geldt dit voor jongeren onder de 20 jaar en ouderen boven de 85 jaar eveneens voor medische consultaties. Anticonceptie is volledig terugbetaald voor jongeren onder 21 jaar en geneesmiddelen tegen de verspreiding van onder andere hepatitis C en hiv zijn volledig terugbetaald voor de volledige bevolking.^{2,60,61}

3.4.2 *Deductible*

Het principe van een *deductible* is dat de patiënt zijn medische kosten volledig zelf betaalt tot een bepaald bedrag bereikt wordt. Wanneer dat bedrag bereikt is, zijn er twee opties: (i) de verzekeringsinstelling zal vanaf dat moment een deel van de medische kosten terugbetalen waardoor de patiënt nog slechts een bepaalde co-payment moet betalen, of (ii) de verzekeringsinstelling zal vanaf dat moment het volledige bedrag terugbetalen.^{2,3}

In België kan de MAF gezien worden als een variatie op dit systeem; de patiënt betaalt de co-payments van de verstrekkingen zelf tot het plafond bereikt is en zal vanaf dat moment de kosten volledig terugbetaald krijgen.^{26,27,35}

Naast België maken ook Nederland en Zweden gebruik van een *deductible*.² Nederland werkt met een eigen risico van € 385 per jaar. Dit eigen risico is een minimumbedrag dat de burger OOP betaalt voordat de zorgverzekeraar terugbetaling voorziet. Er zijn echter uitzonderingen (onder andere een bezoek aan de huisarts en zorg bij bepaalde chronische aandoeningen) waarvoor geen eigen bijdrage geldt. Naast deze eigen bijdrage betaalt iedere verzekerde burger vanaf 18 jaar een nominale premie van € 1200 aan de zorgverzekeraar. De burger kan vrijwillig het eigen risico verhogen waardoor de nominale premie lager zal liggen.^{62,63}

Zweden werkt daarentegen met een ander soort *deductible*: een hoge-kosten plafond in combinatie met een eigen risico. Het hoge-kosten plafond is erg gelijkaardig aan de MAF: patiënten krijgen in Zweden de garantie dat er nooit meer dan € 113 aan medische verstrekkingen en € 231 aan geneesmiddelen zal moeten worden betaald. Van zodra dit plafond bereikt is, moeten voor de terugbetaalde medische verstrekkingen en geneesmiddelen geen co-payment meer betaald worden. Een groot verschil met de MAF is dat er geen onderscheid wordt gemaakt op basis van het inkomen. Naast dit plafond is er voor geneesmiddelen echter ook nog een *deductible* zoals in Nederland aanwezig: patiënten betalen geneesmiddelen volledig OOP tot een bedrag van € 110. Eens dit bedrag bereikt is, zal de co-payment voor de geneesmiddelen gradueel afnemen naarmate er meer uitgaven zijn totdat het remgeld 0% bereikt.^{2,60,61}

Het Verenigd Koninkrijk hanteert *fixed* co-payments maar biedt de optie om een vast beperkt bedrag te betalen per jaar waardoor alle co-payments van dat jaar gedekt worden (zie 3.4.3). Dit bedrag kan gezien worden als een soort plafond zoals in Zweden bestaat.⁶⁴

3.4.3 Co-payments

België en Nederland bevinden zich in een productafhankelijk terugbetalingssysteem. Bijgevolg zullen de co-payments hier afhankelijk zijn van het product in kwestie. Daarnaast zullen in België de co-payments wegvallen wanneer het gezin de MAF bereikt waar in Nederland de 100% OOP kosten pas zullen worden omgezet in co-payments indien de *deductible* is bereikt.

In het Verenigd Koninkrijk betalen patiënten geen co-payments: geneesmiddelen worden volledig terugbetaald. In Engeland wordt er echter wel gewerkt met een *prescription fee*: per item op het voorschrift wordt er een bedrag van € 10,75 aangerekend. Patiënten die veel

geneesmiddelen nodig hebben, kunnen een certificaat voor drie maanden (€ 35) of voor 12 maanden (€ 124) aankopen waarmee ongelimiteerd geneesmiddelen op voorschrift kunnen worden afgehaald zonder het extra bedrag te moeten betalen. Uitzonderingen op dit bedrag zijn kinderen van 15 jaar of jonger, fulltime studenten van 16 tot 18 jaar, volwassenen van 60 jaar en ouder, personen met een laag inkomen, zwangeren of vrouwen die in het laatste jaar bevallen zijn, kankerpatiënten en patiënten met chronische aandoeningen en specifiek contraceptiva en geneesmiddelen die door de arts werden toegediend.^{2,64,65} Zoals reeds eerder werd besproken zal de co-payment in Zweden afhankelijk zijn van de uitgaven van patiënten (cfr. 3.4.2).

Griekenland past twee verschillende soorten co-payments toe: een procentuele co-payment en een *fixed* co-payment.^{2,59} De procentuele co-payment is een vereenvoudigde versie van de terugbetalingsklassen in België en ziet er als volgt uit:

- 0% co-payment bij bepaalde ernstige aandoeningen (diabetes type 1, mucoviscidose, multiple sclerose,...) en bij personen met een laag inkomen.^{2,59}
- 10% co-payment bij bepaalde chronische aandoeningen (diabetes type 2, ziekte van Alzheimer, Parkinson, epilepsie,...) en bij gepensioneerden met een laag inkomen.^{2,59}
- 25% co-payment als standaard terugbetalingstarief.^{2,59}

De *fixed* co-payment is vergelijkbaar met de *prescription fee* in het Verenigd Koninkrijk: per voorschrift wordt er bovenop de procentuele co-payment een vast bedrag van € 1 aangerekend. Indien gebruik gemaakt kan worden van de 0% procentuele co-payment, wordt dit vaste bedrag echter niet aangerekend.^{2,59}

3.4.4 Generische geneesmiddelen

Generische geneesmiddelen zijn voor veel landen een manier van besparen binnen de gezondheidszorg. In een aantal landen is het toegestaan of zelfs verplicht om voor te schrijven op stofnaam (INN) waar dit in andere landen verboden is. Ditzelfde wordt gezien bij generische substitutie.²

In België is de arts niet rechtstreeks verplicht om generisch voor te schrijven maar deze moet wel een minimumpercentage (100 verpakkingen gedurende zes maanden) aan goedkope geneesmiddelen voorschrijven.^{2,66} Dit betekent dat de arts een specifieke specialiteit mag voorschrijven en dat de apotheker verplicht is om deze specialiteit af te leveren. Generisch voorschrijven is echter wel toegelaten en dit heet dan een voorschrift op stofnaam (VOS).^{2,67} Bij antibiotica en antimycotica is generische substitutie wel verplicht; ook indien de arts een merknaam voorschrijft, is de apotheker verplicht de goedkoopste specialiteit af te leveren.⁶⁸ Ook in Nederland is voorschrijven op stofnaam toegelaten maar geen verplichting.²

Het Verenigd Koninkrijk moedigt generisch voorschrijven sterk aan maar verplicht dit niet.² De apotheker is hier te allen tijde verplicht om af te leveren wat de arts voorschreef.⁶⁹ Als antwoord op de financiële crisis in 2008 voerde Griekenland verplicht generisch voorschrijven én verplichte generische substitutie in. Op deze manier werd reeds een groot deel van de medische kosten sterk gedrukt. In Zweden is generische substitutie eveneens verplicht maar is INN voorschrijven niet toegelaten: de arts zal dus altijd een specialiteit moeten voorschrijven.²

3.4.5 Referentieprijssysteem (RPS)

Een andere manier om te kunnen besparen op kosten in de gezondheidszorg is het referentieprijssysteem. Het RPS bestaat uit referentiegroepen waarin geneesmiddelen zijn geclusterd die onderling uitwisselbaar zijn. Meestal gaat het om geneesmiddelen met dezelfde actieve stof, maar in sommige gevallen worden zelfs chemisch gerelateerde subgroepen geclusterd. Per referentiegroep wordt een referentieprijs bepaald die toegepast wordt op alle geneesmiddelen in de groep. Dit maakt dat de patiënt het verschil zal betalen tussen het specifieke geneesmiddel dat wordt afgeleverd en de referentieprijs.²

Zowel België als Nederland maken gebruik van dit systeem. In Nederland kan de zorgverzekeraar bijkomstig nog beslissen om slechts een generiek uit iedere cluster te voorzien van een terugbetaling, de zogeheten *preference policy*. Indien de arts zijn voorschrift voorziet van de mededeling ‘medische noodzaak’ zal de zorgverzekeraar echter wel verplicht zijn om ook andere generieken terug te betalen.^{2,63,70} Het RPS in Griekenland is gebaseerd op andere Europese landen: de prijs van de referentiegeneesmiddelen wordt bepaald door het gemiddelde van de laagste drie prijzen van de referentie in de Europese Unie.^{2,59}

Het Verenigd Koninkrijk maakte nooit gebruik van een RPS.² Zweden ten slotte schafte het RPS af aangezien het niet voordelig genoeg bleek. Ter vervanging werden er voorkeursproducten ingevoerd: een lijst met producten die worden aangeraden ten opzichte van andere producten.²

3.5 PSYCHOACTIEVE GENEESMIDDELEN

3.5.1 Wat zijn psychoactieve geneesmiddelen?

Psychoactieve geneesmiddelen zijn geneesmiddelen die hun hoofdwerking uitoefenen ter hoogte van het centraal zenuwstelsel waardoor ze voornamelijk de psychische functies beïnvloeden.⁷¹ Binnen de psychoactieve geneesmiddelen wordt er een onderscheid gemaakt tussen drie klassen van geneesmiddelen: (i) analgetica, (ii) psycholeptica en (iii) psychoanaleptica (cfr. Tabel 3.4).⁴

Tabel 3.4 Indeling van de psychoactieve geneesmiddelen.⁴

Klasse	Verklaring	Onderverdeling	Voorbeeld
Analgetica	Pijnstillers	Narcotisch (opioïden)	Tramadol ⁷²
		Niet-narcotisch	Paracetamol ⁷²
Psycholeptica	Onderdrukken bepaalde geestelijke functies	Neuroleptica (antipsychotica)	Quetiapine ⁷³
		Anxiolytica	Benzodiazepines ⁷⁴⁻⁷⁶
		Hypnotica	
		Sedativa	
Psychoanaleptica	Opwekkende en stimulerende werking	Antidepressiva	Fluoxetine ⁷⁷
		Psychostimulantia	Methylfenidaat ⁷⁸

Veel van deze geneesmiddelen worden gebruikt voor een waaier aan indicaties. Zoals hierboven reeds aangegeven, worden de benzodiazepines gebruikt voor hun anxiolytische, hypnotische en sedatieve eigenschappen, maar hiernaast werken ze ook spierontspannend en anti-epileptisch.⁷⁵ Wegens de vele toepassingen wordt benzodiazepinegebruik onder andere teruggezien bij alcoholontwenning, epilepsie, slapeloosheid en angststoornissen.⁷⁴ Ook de antidepressiva kennen een breed gebruik; naast hun indicatie bij depressie wordt het gebruik eveneens gezien bij angststoornissen, chronische pijn, gedragsstoornissen, migraineprofylaxe, rookstop, slaapstoornissen, urticaria, urine-incontinentie, obsessieve compulsieve stoornis, vasomotorische klachten tijdens de menopauze en premenstrueel syndroom.^{4,79}

De voornaamste indicatie van de opioïden ligt in de pijnbestrijding bij palliatieve zorg en bij kankerpijn. Het gebruik breidde de laatste jaren echter uit naar chronische niet-kankerpijn waarbij het langdurig gebruik van opioïden (meer dan drie maanden) niet goed onderbouwd is.^{80,81} Binnen acute pijn is het kortdurend gebruik van opioïden wel goed onderbouwd indien niet-opioïde pijnstilling onvoldoende werkzaam is.⁸¹

3.5.1.1 Aandeel binnen de maximumfactuur

Eerder werd reeds besproken welke verstrekkingen meetellen om het plafond van de MAF te bereiken (cfr. 3.2.2).^{26,27,35,45,46} Kijkend naar de psychoactieve geneesmiddelen blijkt dat hier een aantal zaken buiten vallen.

Voor de meeste psychoactieve geneesmiddelen is een terugbetaling voorzien in klasse B. Hierop zijn echter enkele uitzonderingen: zo worden de benzodiazepines, Z-geneesmiddelen, melatonine en geneesmiddelen op basis van Valeriaan niet terugbetaald. Dit maakt dat deze geneesmiddelen niet worden meegenomen in de berekening van het MAF-plafond.^{54,80,82-84} Ook voor de psychostimulantia is er een afzonderlijke regeling: deze worden enkel terugbetaald binnen klasse B in het kader van ADHD of narcolepsie en de terugbetaling geldt

ook slechts voor enkele specialiteiten (methylfenidaat onder de vorm van Rilatine[®] en Equasym[®] en modafinil) en in bepaalde leeftijdscategorieën.⁸⁵

Het merendeel van de opioïden wordt terugbetaald binnen klasse B (met uitzondering van methadon en bepaalde morfinepreparaten zoals MSDirect[®]).^{72,83} Voor de combinatiepreparaten geldt er een andere regeling; combinaties van analgetica met codeïne worden niet terugbetaald behalve enkele specialiteiten in het kader van chronische pijn. Bij de combinatie van tramadol met paracetamol worden de meeste specialiteiten terugbetaald in klasse C.⁸⁶

3.5.1.2 Misbruik van psychoactieve geneesmiddelen

De meeste psychoactieve geneesmiddelen kunnen tolerantie en afhankelijkheid veroorzaken. Tolerantie is de behoefte aan een duidelijk toegenomen hoeveelheid van het middel om het gewenste effect te bekomen.¹³⁻¹⁵ Belangrijk is dat deze tolerantie bij het gebruik van sommige geneesmiddelen reeds snel optreedt. Zo wordt bij opioïden reeds tolerantie vastgesteld binnen enkele uren na het toedienen van hogere doses.⁸⁷⁻⁸⁹ Naast tolerantie wordt ook afhankelijkheid waargenomen. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen fysische afhankelijkheid en psychische afhankelijkheid. Onder fysische afhankelijkheid wordt het optreden van onttrekkingsverschijnselen bij het stoppen van de inname van het middel in kwestie verstaan. Psychische afhankelijkheid daarentegen is het sterke gevoel van verlangen naar het middel (*craving*). Waar fysische afhankelijkheid vaak dagen tot weken aanhoudt, wordt psychische afhankelijkheid nog maanden tot jaren na het stoppen waargenomen.^{14,15,90}

Wanneer plots gestopt wordt met een middel waarvoor afhankelijkheid is opgebouwd, zal de patiënt onttrekkingsverschijnselen ervaren. Deze verschijnselen zijn telkens afhankelijk van het middel in kwestie en diens werkingsmechanisme. Door het geleidelijk afbouwen van het geneesmiddel kunnen onttrekkingsverschijnselen worden voorkomen.⁷⁹ Wanneer het gebruik echter niet wordt afgebouwd maar onderhouden, bestaat de kans dat de patiënt afhankelijkheid ontwikkelt zonder zich hier in eerste instantie van bewust te zijn.^{14,17,87,89,91}

Deze afhankelijkheid leidt frequent tot misbruik van psychoactieve geneesmiddelen. Onder misbruik wordt 'het sporadisch of aanhoudend, intentioneel overmatig gebruik van een geneesmiddel niet bedoeld voor therapeutische doeleinden' verstaan en dit kan leiden tot schadelijke lichamelijke of psychologische effecten.^{13,92} Verschillende zaken kunnen de kans op misbruik vergroten: de eigenschappen van het geneesmiddel, de eigenschappen van de patiënt, bepaalde aandoeningen, de duur van de therapie,...^{15,17}

Ook *drug diversion* speelt een niet te verwaarlozen rol in het stimuleren van misbruik.^{6,7,93} Een methode om aan *diversion* te kunnen doen, is *medical shopping* waarbij de patiënt langsgaat bij verschillende artsen om meerdere voorschriften te verkrijgen voor hetzelfde geneesmiddel.^{6,10} Vaak gaat dit gepaard met het afhalen van deze geneesmiddelen in verschillende apotheken om geen argwaan te wekken en te voorkomen dat het misbruik wordt gedetecteerd.¹¹

Een andere factor die misbruik in de hand kan werken, is *stockpiling*. Oorzaken voor *stockpiling* kunnen o.a. de angst dat er een tekort van het geneesmiddel zal optreden, toekomstig verlies van een attest, een wijziging van de terugbetaling van het geneesmiddel of misbruik zijn.¹² Patiënten die een grote voorraad aan geneesmiddelen hebben (bijvoorbeeld door *medical shopping* of vermoedelijk door *stockpiling* na het bereiken van de MAF), lopen een groter risico om aan *diversion* te doen.¹⁰

Het is moeilijk om cijfers te verzamelen omtrent misbruik; het merendeel van deze middelen is legaal in België en enkel op voorschrift te gebruiken.⁹⁴ Sciensano voert elke vijf jaar een nationale gezondheidsenquête uit waarbij de verschillende aspecten van de gezondheidstoestand worden ondervraagd bij 10.000 personen.⁹⁵ Uit de enquête van 2018 bleek dat tussen 2004 en 2008 het opioïden gebruik steeg met bijna 10% maar daarna weer stabiliseerde, al blijft het gebruik in de 24u voor de ondervraging wel verder stijgen.⁹⁶ Dit is in lijn met de stijging die begin jaren 2000 in Amerika werd vastgesteld.⁹⁷ Wat opviel was dat van iedereen die opioïden gebruikte 84% dit op regelmatige basis deed. Dit zou kunnen wijzen op een groot aandeel van chronisch gebruik waar de evidentie beperkt voor is.⁹⁶

3.5.1.3 Strategieën om misbruik tegen te gaan

In de Verenigde Staten werden recent *Prescription Drug Monitoring Programs* (PDMP's) opgestart om het voorschrijven en afleveren van deze geneesmiddelen te monitoren. Het doel van deze PDMP's is om patiënten te identificeren die de psychoactieve geneesmiddelen excessief gebruiken of zelfs misbruiken en zo overdoseringen en sterfte te voorkomen.¹⁰ Behalve deze programma's wordt in de Verenigde Staten ook getest met opioïde voorschrijflimieten (bijvoorbeeld maximaal gedurende vijf dagen) en elektronische meldingen voor voorschrijvers wanneer nieuwe voorschriften deze limiet overschrijden. Dit systeem zou moeten voorkomen dat patiënten geneesmiddelen die overbleven na eerdere voorschriften later terug zouden gaan gebruiken zonder de begeleiding van een arts.⁹⁸

In België en Nederland zijn er geen specifieke organisaties om het gebruik van psychoactieve geneesmiddelen op te volgen. Wel werd in 2018 in België een RIZIV-consensusvergadering

gehouden omtrent het gebruik van opioïden bij chronische pijn waarin aanbevelingen werden gedaan om het opioïdengebruik te beperken.⁹⁹ Zo raadde de jury aan om opioïden te laten voorschrijven door één arts en te laten afleveren door één apotheker. Behalve aanbevelingen zijn hierrond echter geen regelgevingen.⁹⁹

3.6 AANKOOPGEDRAG

In het data-analyse luik van deze thesis zal onderzocht worden of het bereiken van de MAF effect heeft op het aankoopgedrag van patiënten m.b.t. psychoactieve geneesmiddelen. Een eerder onderzoek naar het algemene aankoopgedrag werd reeds uitgevoerd door het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg in het kader van de evaluatie van de effecten van de MAF in 2008. Om dit onderzoek te begrijpen, moet er echter een onderscheid worden gemaakt tussen vier scenario's die verwacht kunnen worden (Tabel 3.5).⁴⁶

Tabel 3.5 Te verwachten consumptiescenario's bij het bereiken van de MAF.⁴⁶

Scenario	Verklaring
Inflexibel	De patiënt past zijn consumptie niet aan wanneer het plafond bereikt is.
Myopisch	De patiënt vergroot zijn consumptie wanneer het plafond bereikt is.
Rationeel	De patiënt anticipeert dat het plafond bereikt zal worden en zal zijn consumptie reeds vergoten voordat het plafond bereikt is.
Uitstellend	De patiënt anticipeert dat het plafond bereikt zal worden op het einde van het kalenderjaar en stelt medische verstrekkingen uit tot het daaropvolgende kalenderjaar om langer gebruik te kunnen maken van de voordelen van de MAF.
	De patiënt anticipeert het bereiken van het plafond op het einde van het kalenderjaar en plant een groot aantal medische verstrekkingen in die in normale omstandigheden pas in het daaropvolgende kalenderjaar zouden worden uitgevoerd.

Uit de studie in 2008 bleek dat er in de kosten voor algemene medische verstrekkingen geen (of slechts erg zwak) myopisch gedrag vast te stellen was. Ook uitstellend gedrag kon niet worden vastgesteld in de data van het Kenniscentrum. Bij patiënten met chronische aandoeningen werd echter wel een combinatie gezien van het rationele en inflexibele scenario aangezien deze patiënten jaarlijks het plafond bereiken. Door deze jaarlijkse herhaling kunnen chronische patiënten het verloop van de MAF goed inschatten. Vaak passen deze patiënten hun consumptiegedrag echter niet aan omdat hun uitgaven jaarlijks gelijklopend zijn.⁴⁶

Bijgevolg zal het interessant zijn om na te gaan of de aanpassing van de terugbetalingsregeling in 2015 wel een verandering in het consumptiegedrag teweeg heeft gebracht. Dit wordt reeds geïmpliceerd in de 100% facturatie data van het RIZIV in 2015 (cfr. 3.2.2.2).⁵¹

4 DATA-ANALYSE

4.1 INLEIDING

4.1.1 *Defined daily dose*

De *defined daily dose* (DDD) is een internationaal gestandaardiseerde maat van de WHO om het verbruik van geneesmiddelen weer te geven. Hiermee wordt de gemiddelde onderhoudsdosis per dag weergegeven voor de belangrijkste indicatie van het geneesmiddel in kwestie. De DDD geeft geen voorgeschreven doseringen weer en is ook geen maat voor individuele dosering; er wordt geen rekening gehouden met de leeftijd, het gewicht, de ernst van de aandoening,...^{1,5,100,101} Het voordeel van werken met een DDD is dat deze internationaal gezien overal gelijk is. Wanneer men geneesmiddelenconsumptie uitdrukt in kosten of een fysiek aantal dosissen, kan er een variatie zijn tussen verschillende landen. De DDD neemt deze variatie weg waardoor vergelijken gemakkelijker wordt.⁵

Door middel van de ATC-code worden geneesmiddelen ingedeeld op basis van het orgaansysteem waarop deze inwerken. Naast dit systeem is er dan een verdere opdeling naargelang de therapeutische indicatie, de farmacologische werking en het chemische uitzicht van het geneesmiddel.^{1,101,102} Een voorbeeld hiervan is het opioïde fentanyl met de ATC-code N02AB03 (Tabel 4.1).

Tabel 4.1 Verklaring ATC-code fentanyl.^{102,103}

Anatomische hoofdgroep	Zenuwstelsel	N
Therapeutische subgroep	Analgetica	N02
Farmacologische subgroep	Opioiden	N02A
Chemische subgroep	Fenylpiperidine derivaten	N02AB
Chemische substantie	Fentanyl	N02AB03

Per ATC-code en per toedieningsroute (oraal, intraveneus, transdermaal,...) wordt er één DDD toegewezen. Deze DDD is een schatting die onder andere is gebaseerd op de doseringen die in verschillende landen gebruikt worden. Hierdoor is het mogelijk dat de DDD een dosis is die in de praktijk niet wordt voorgeschreven.¹⁰⁰

4.1.2 Databanken

4.1.2.1 IFSTAT

De IFSTAT database is een initiatief van het IFEB, wat wordt beheerd door vertegenwoordigers van de beroepsverenigingen van artsen en apothekers. Hun hoofdactiviteit is het beheren en uitbaten van deze database. Hierin worden gegevens verzameld omtrent farmaceutische verstrekkingen in Belgische apotheken die worden terugbetaald door het RIZIV. Het IFEB is een niet-winstgevende vzw en werd opgericht vanuit een initiatief van de Algemene Farmaceutische Bond (APB).¹⁰⁴

De IFSTAT database dekt meer dan 93% van de afleveringen in België en maakt gebruik van het ATC/DDD-systeem van de WHO.¹⁰¹ In de data gebruikt voor deze analyse wordt een onderscheid gemaakt tussen verstrekkingen die onder de MAF vielen en verstrekkingen waarbij de patiënt het remgeld nog wel zelf moest betalen en dit voor antidepressiva en opioïden. De verkregen data lopen van 1 januari 2013 tot en met 1 mei 2020 en zijn uitgedrukt in het aantal afgeleverde DDD's per maand.¹⁰⁵

4.1.2.2 IQVIA

IQVIA is een '*human data science company*' die onder andere in de Verenigde Staten en de Europese Unie werkzaam is en zich bezighoudt met het verzamelen en gebruiken van data binnen de gezondheidszorg.¹⁰⁶ De informatie uit deze databank houdt verkoopcijfers in van opioïden, benzodiazepines, Z-geneesmiddelen en antidepressiva. Voor deze masterproef werden de data van 1 januari 2011 t.e.m. 1 juli 2019 verkregen. In deze database wordt geen onderscheid gemaakt tussen MAF uitgaven en niet-MAF uitgaven.¹⁰⁷

4.1.3 Gebruikte statistieke methoden

De statistische analyse van de data gebeurt door middel van Graphpad Prism versie 9.1.0 voor Windows. In een eerste stap zal er getracht worden om de verbruikscijfers descriptief te benaderen door de DDD's uit te zetten in functie van de tijd. Hierna zal door middel van statistische testen nagegaan worden of de waargenomen trends significant zijn.

4.1.3.1 Normaliteit

De eerste stap in de statistische analyse is nagaan of de data normaal verdeeld zijn. Dit is een belangrijke voorwaarde om bepaalde statistische testen uit te mogen voeren. Dit gebeurt in Prism door het opstellen van een normaalplot: hierin worden de gegevens opgedeeld in kwantielen welke de *actual residual* weergeven. Hiernaast wordt een theoretische normaalverdeling opgedeeld in gelijkaardige kwantielen welke de *predicted residual* weergeven. Indien de geanalyseerde data normaal verdeeld zijn, zullen de punten in de normaalplot op een rechte lijn liggen aangezien de *predicted residual* overeen zal komen met de *actual residual*.^{108,109} Een voorbeeld hiervan is weergegeven in Bijlage 4 waarbij de DDD's van respectievelijk antidepressiva onder het niet-MAF statuut en antidepressiva onder het MAF statuut zijn uitgezet.

Naast deze grafische voorstelling kan de normaliteit ook beschreven worden via een p-waarde en dit door middel van de Kolmogorov-Smirnov test, gezien de grootte van de dataset.^{108,109} Indien de p-waarde die bekomen wordt via deze test kleiner dan of gelijk aan 0,05 is, moet er geconcludeerd worden dat de dataset niet normaal verdeeld is.¹⁰⁸

4.1.3.2 Lineaire regressie

Door middel van een lineaire regressie wordt nagegaan of er een verband is tussen de DDD en de tijd, welke beide gezien worden als continue variabelen. Voordat deze test kan worden uitgevoerd, moet eerst een nulhypothese (H_0) worden opgesteld welke in dit geval stelt dat er geen verband zal zijn tussen de DDD en de tijd. Indien de p-waarde kleiner dan of gelijk aan 0,05 is, kan de H_0 worden verworpen en zal er dus wel degelijk een lineair verband zijn.¹⁰⁸

Om na te gaan of lineaire regressie een goede analysemethode is voor deze specifieke data, moeten er drie assumpties getest worden. De data moeten normaal en lineair verdeeld zijn en er moet gekeken worden naar de homoscedasticiteit van de data. Er wordt gesproken over assumpties omdat deze zaken pas kunnen worden nagekeken na het uitvoeren van de test.¹⁰⁹ Homoscedasticiteit doelt op het feit dat alle gegevens onafhankelijk zijn van elkaar en bijgevolg een gelijke variantie hebben rond de regressielijn, wat wordt getest door middel van een homoscedasticiteitsplot.^{109,110}

4.1.3.3 Correlatie

Om na te gaan of er een verband is tussen de tijd en de DDD wordt een correlatietest uitgevoerd. Indien de data normaal verdeeld zijn, zal voor de Pearson correlatie gekozen worden, indien de data niet normaal verdeeld zijn, wordt de Spearman correlatie toegepast.¹⁰⁸

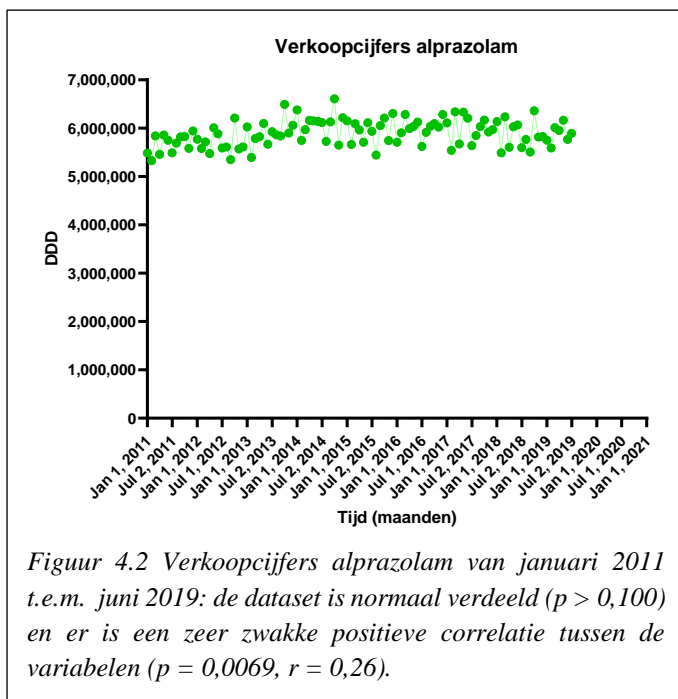
De sterkte van deze correlatie wordt aangeduid met een r-waarde bij Pearson en een ρ -waarde bij Spearman. Deze waarden kunnen tussen -1 en 1 liggen en hoe dichter bij 1 of -1, hoe sterker de correlatie. Een waarde dicht bij -1 duidt op een negatieve correlatie, een waarde die richting 1 gaat, wijst op een positieve correlatie.¹⁰⁸

4.1.3.4 *Area under the curve*

De area under the curve (AUC) meet het gedekte oppervlak onder de curve van een grafiek. In dit geval zal de AUC een maat zijn voor de totale DDD (de som van alle individuele DDD's) over de tijd. Er wordt als het ware een samenvatting gegeven van de DDD in functie van de tijd d.m.v. één waarde.¹¹¹

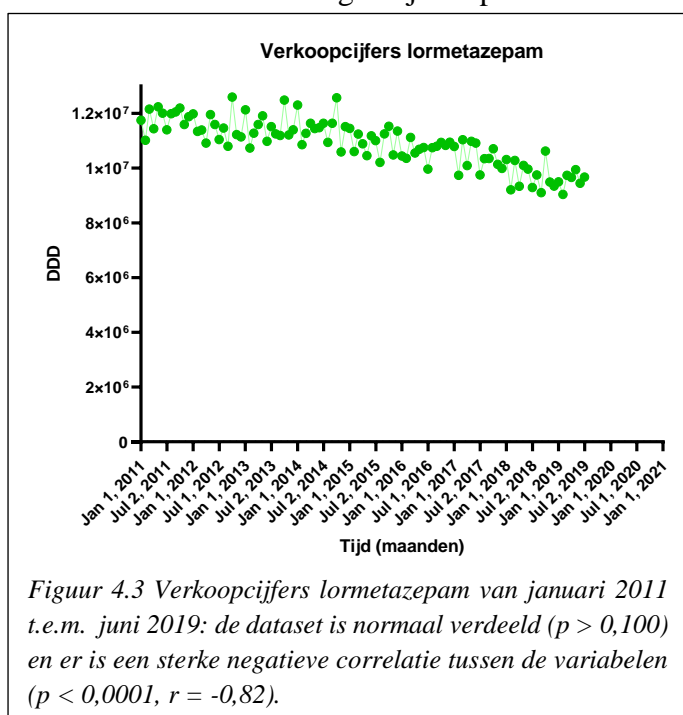
4.2.2 Specifieke geneesmiddelen

Hieronder zullen twee specifieke benzodiazepines besproken worden om na te gaan of het ontbreken van een trend niet enkel een totaaleffect is. Er wordt gekozen voor lormetazepam en alprazolam omdat deze bij de meeste gebruikte benzodiazepines behoren.¹¹³



Wanneer de DDD's van alprazolam worden uitgezet in functie van de tijd is in Figuur 4.2 geen periodieke trend te zien. In tegenstelling tot de totale DDD's is hier een zeer zwakke positieve correlatie vast te stellen. Dit zou verklaard kunnen worden via de werking van alprazolam: deze is voornamelijk anxiolytisch en hoewel in de praktijk gebruik bij slapeloosheid eveneens voorkomt, zal alprazolam hier niet de eerste keuze zijn.^{54,75,76}

Waar bij slaapproornissen de aanbeveling is om het gebruik te beperken tot één week, wordt een benzodiazepine bij angststoornissen soms twee tot vier weken aan een stuk gebruikt om de initieel toenemende angst bij de opstart van een SSRI (cfr. 4.3) op te vangen.^{54,114}



Bij het uitzetten van de DDD's van lormetazepam in functie van de tijd is ook in Figuur 4.3 geen periodieke trend waar te nemen, maar wel een sterke algemene negatieve correlatie. De hoofdindicatie van lormetazepam is slapeloosheid en kortdurend gebruik is bijgevolg vereist.⁵⁴ De sterk dalende trend wijst mogelijk op een daling in nieuwe gebruikers (cfr. 4.2.1) of een overschakeling op Z-geneesmiddelen.¹¹³

4.2.3 Conclusie

Bij de benzodiazepines werd gekeken naar de data van de zes meest voorgeschreven benzodiazepines. Zowel in de totale DDD's van deze zes benzodiazepines als in deze van enkele specifieke geneesmiddelen is visueel en statistisch geen periodieke trend op te merken. Wel wordt een algemene negatieve correlatie vastgesteld welke aantoont dat het benzodiazepinegebruik in België licht begint af te nemen. Dit is mogelijk een gevolg van de vele sensibilisatiecampagnes die door de jaren heen werden gevoerd.

Aangezien deze niet-terugbetaalde geneesmiddelen geen periodieke trend vertonen, zal met meer zekerheid een conclusie getrokken kunnen worden over potentieel aanwezige trends bij de antidepressiva en de opioïden.

4.3 ANTIDEPRESSIVA

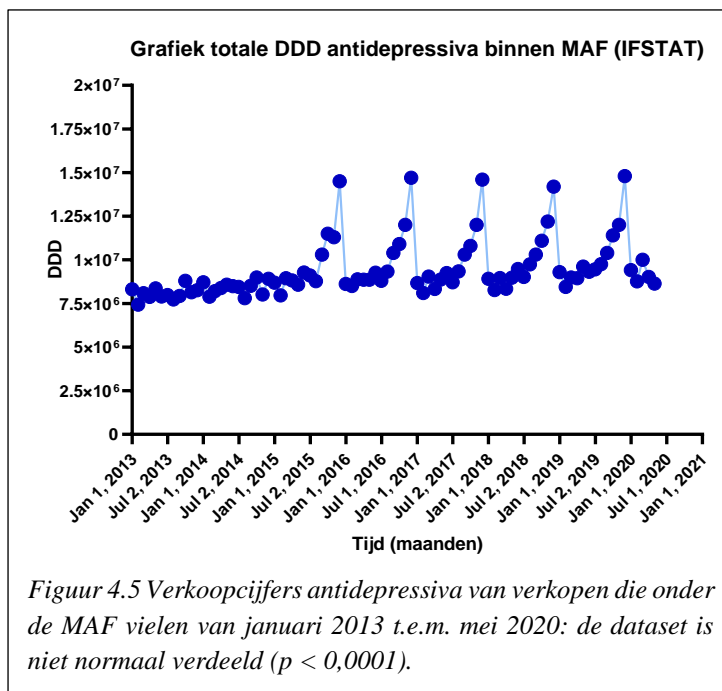
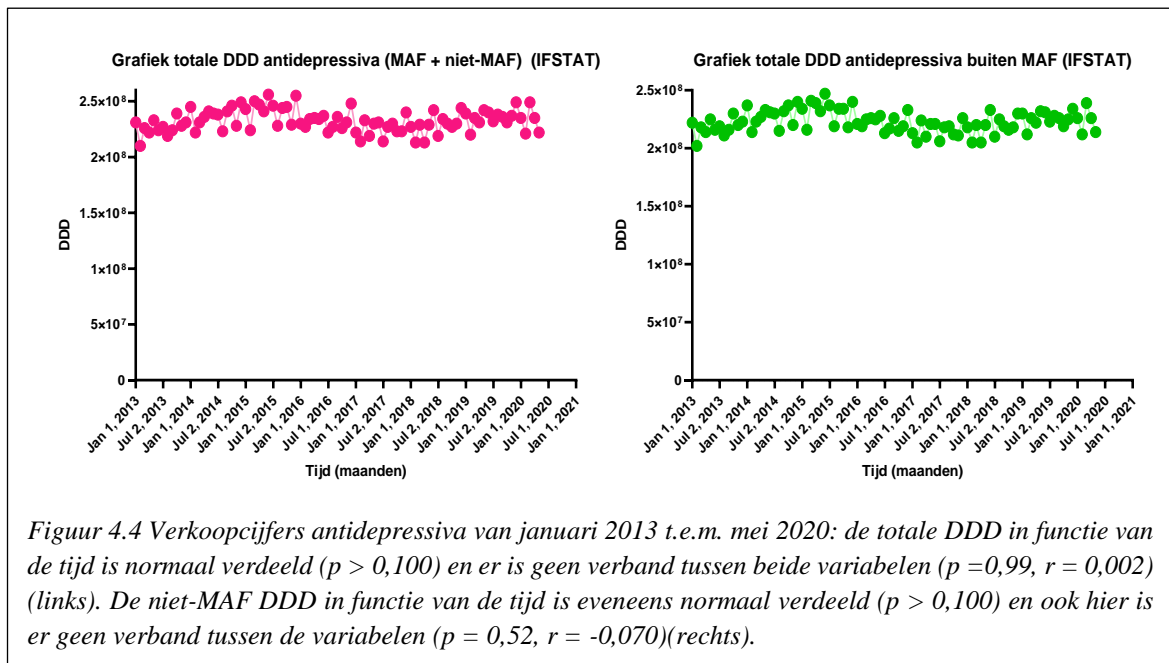
4.3.1 Totalen

Uit de databank van IFSTAT werden de verkoopcijfers van de antidepressiva in Tabel 4.3 opgevraagd.¹⁰⁵ Zowel de totale verkoopcijfers betreffende deze antidepressiva als deze van enkele specifieke stoffen zullen besproken worden in dit onderdeel.

Tabel 4.3 Onderzochte antidepressiva uit de IFSTAT databank.¹⁰⁵

Selectieve serotonine reuptake inhibitoren	
Citalopram	Fluvoxamine
Escitalopram	Paroxetine
Fluoxetine	Sertraline
Selectieve noradrenaline reuptake inhibitoren	
Reboxetine	
Tricyclische antidepressiva	
Amitriptyline	Imipramine
Clomipramine	Maprotiline
Dosulepine	Nortriptyline
Serotonine- en noradrenaline reuptake inhibitoren	
Duloxetine	Venlafaxine
Noradrenaline- en dopamine reuptake inhibitoren	
Bupropion	
MAO-inhibitoren	
Moclobemide	
Andere antidepressiva	
Doxepine (niet meer op de markt)	Mirtazapine
Mianserine	Trazodone

In eerste instantie werden de totale DDD's van de geneesmiddelen in Tabel 4.3 uitgezet in functie van de tijd. In Figuur 4.4 is te zien dat er geen verband waarneembaar is tussen de totale DDD's en de tijd. Ook voor de specifieke verkoop van antidepressiva aan patiënten die niet onder de MAF vallen, kan er geen tijdsafhankelijk patroon worden aangetoond.

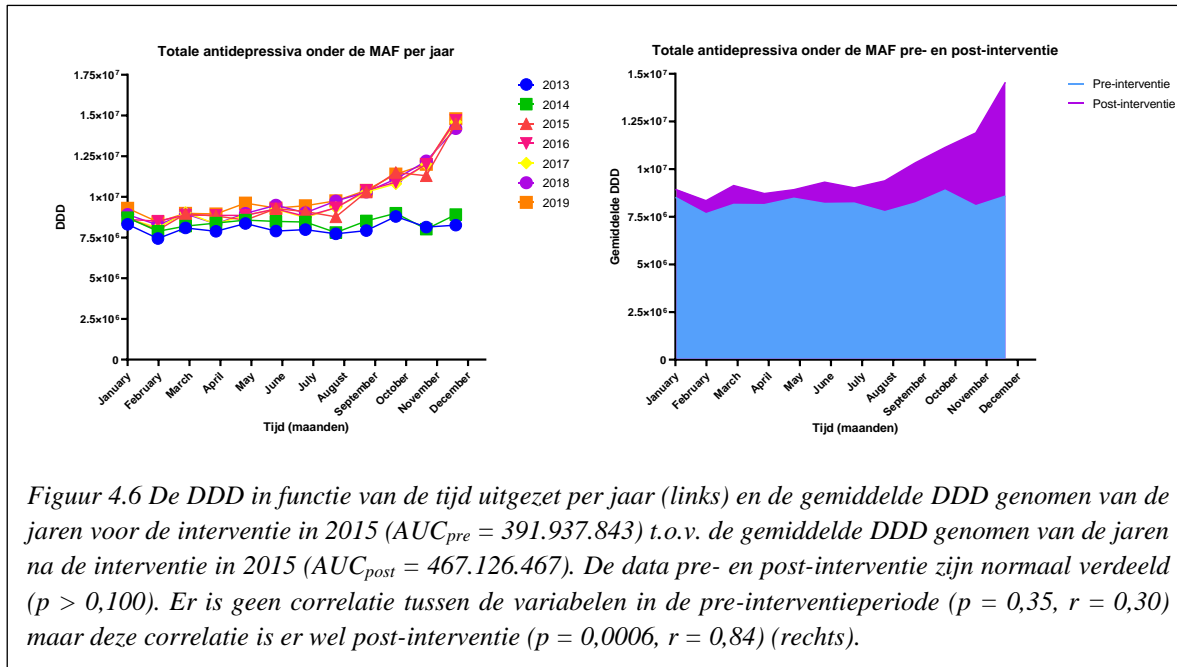


Wanneer de verkoopcijfers bekeken worden van antidepressiva verkocht aan patiënten die wel onder het MAF-statuut vallen, wordt een totaal ander beeld waargenomen. Zoals eerder aangehaald (cfr. 3.2.2.1), veranderde in 2015 de terugbetalingsmodaliteit van de MAF. In Figuur 4.5 valt vanaf het ingaan van deze maatregel een periodieke trend op te merken. Rond het laatste kwartaal van het

jaar beginnen de DDD's te stijgen tot deze een piek bereiken in december waarop de cijfers in januari weer dalen tot op een gelijkaardig niveau als voor de stijging. Visueel gezien kan bijgevolg vastgesteld worden dat er meer antidepressiva worden afgeleverd wanneer de patiënt hiervoor niet meer moet betalen.

Om de dataset statistisch te kunnen analyseren, werd deze opgedeeld in een 'pre-interventie' periode vanaf januari 2013 t.e.m. december 2014 en een 'post-interventie' periode vanaf januari 2015 t.e.m. december 2019. De data van 2020 werden voor deze analyse niet gebruikt omdat deze slechts de periode t.e.m. mei 2020 dekt.

In Figuur 4.6 is het verloop van de DDD's weergegeven per jaar om het effect van de nieuwe maatregel in 2015 nog duidelijker te zien. Rechts in de figuur zijn de gemiddelde DDD's pre-2015 en post-2015 uitgezet om de AUC te kunnen bepalen. Wanneer gekeken wordt naar de AUC per jaar kan een duidelijke shift worden vastgesteld in 2015: de AUC stijgt tussen 2014 en 2015 met 15%. Na 2015 blijft de AUC zich situeren rond dezelfde waarde mits een lichte stijging doorheen de jaren. De stijging van de gemiddelde AUC is 19%.



Wanneer de dataset wordt uitgezet volgens de pre- en post-interventieperiode is deze wel normaal verdeeld waardoor een lineaire regressie en correlatietest mogelijk worden. Uit zowel de visuele als statistische analyse blijkt een duidelijk verschil tussen de pre- en post-interventie: pre-interventie is er geen verband vast te stellen tussen de DDD en de tijd. Post-interventie is er een sterk positief verband tussen beide variabelen aanwezig ($r = 0,84$).¹¹⁵

4.3.2 Specifieke geneesmiddelen

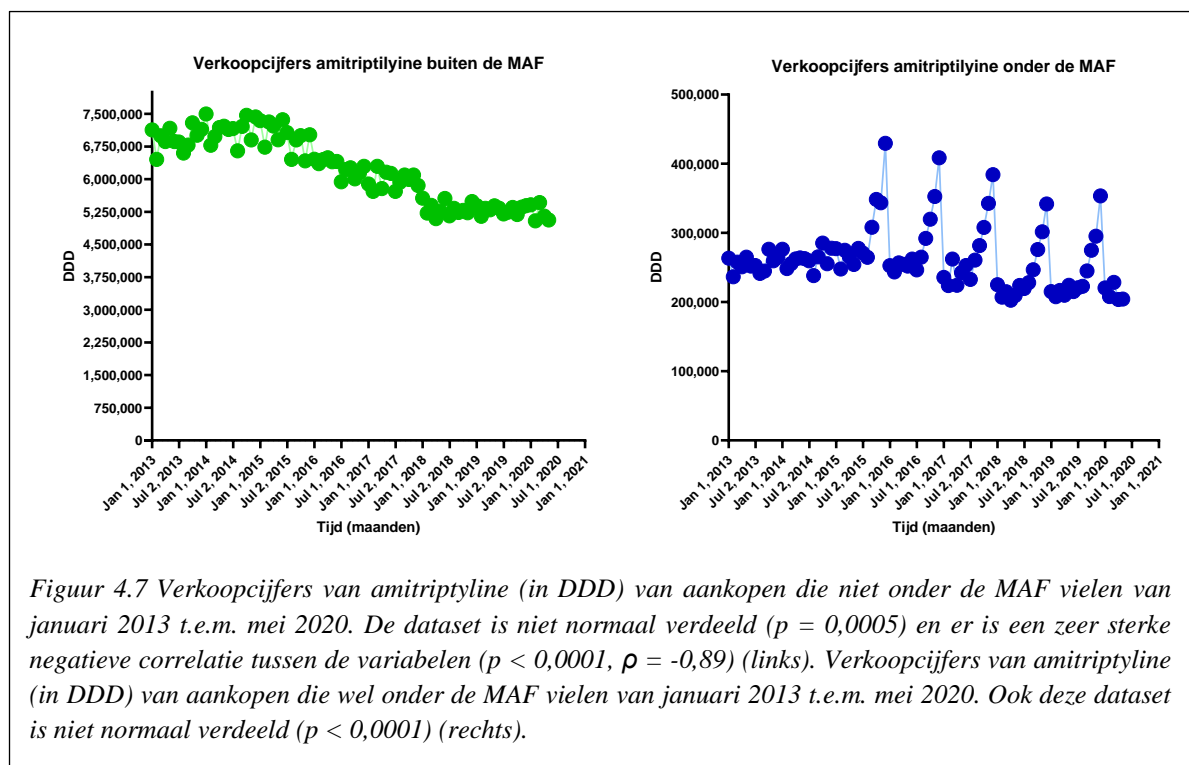
De data omtrent de totale verkoopcijfers zijn erg duidelijk, maar geven een algemeen beeld. Niet elk antidepressivum wordt in dezelfde mate gebruikt en bij sommige stoffen ziet de algemene trend er anders uit. 81% van de onderzochte antidepressiva vertonen een visuele trend vanaf de interventie in 2015. De enkele antidepressiva zonder of met een erg onduidelijke trend hebben DDD's die veel lager liggen dan deze van de andere antidepressiva. Zo bleven de DDD's van maprotiline en imipramine respectievelijk onder de 2000 en 6000 wat het moeilijk maakt om visuele trends waar te nemen. Hieronder zullen drie specifieke antidepressiva besproken worden om het verschil in algemene trends te kaderen. De drie gekozen voorbeelden vertonen dezelfde sterke periodieke trend die reeds gezien werd bij de totale data, wat nogmaals bevestigt dat de MAF een erg duidelijk effect heeft op de

verkoopcijfers. Om deze reden zal hier voornamelijk worden toegespitst op de algemene trends die al dan niet aanwezig zijn.

Allereerst wordt er gekeken naar het tricyclisch antidepressivum (TCA) amitriptyline.

Visueel gezien (Figuur 4.7) is de periodieke trend vanaf 2015 in de MAF-data duidelijk aanwezig, maar hiernaast is er ook een dalende algemene trend zichtbaar in zowel de MAF-data als de niet-MAF-data. Deze trend kan bevestigd worden met de Spearman correlatietest op de niet-MAF-data welke een zeer sterk negatieve correlatie aangeeft ($\rho = -0,89$).

Een mogelijke verklaring voor deze daling in gebruik zou kunnen zijn dat amitriptyline een van de meest sedatieve TCA's is. Verder heeft amitriptyline sterk anticholinerge eigenschappen, wat het af te raden maakt bij ouderen en mictiestoornissen. Ook bij bestaande hartproblematiek is het geen eerste keuze gezien het risico op QT-verlenging.^{79,116,117}

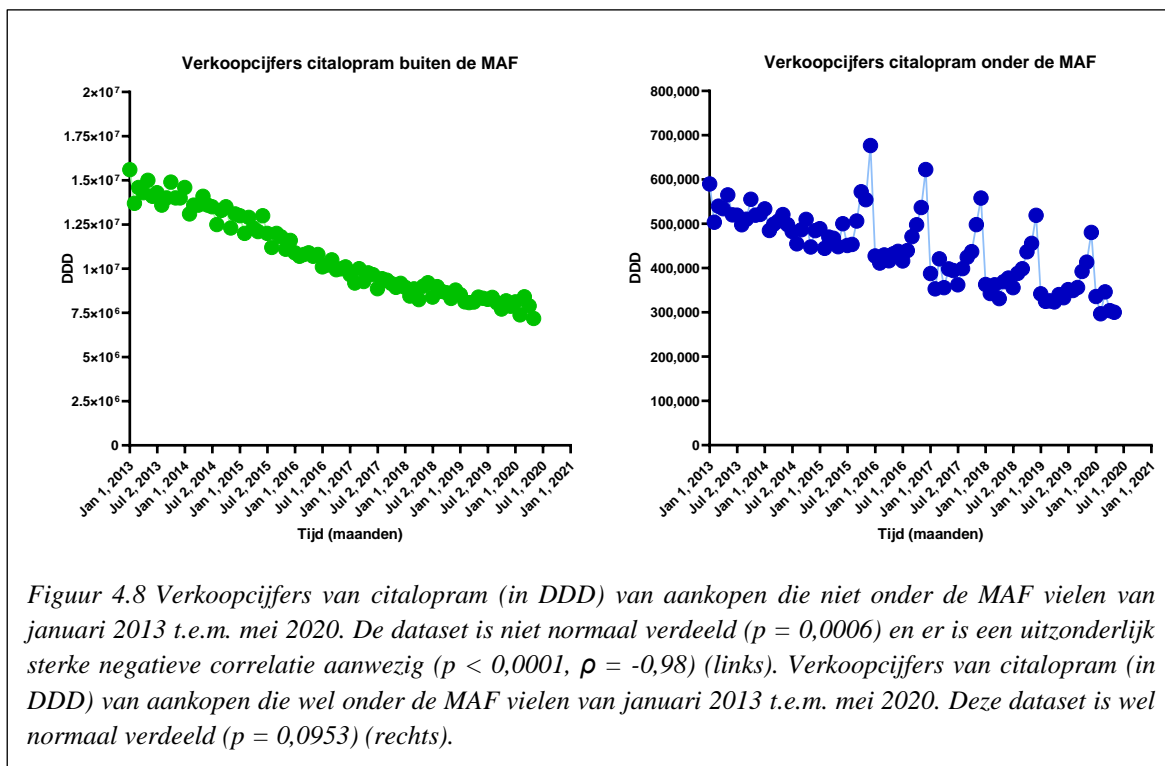


Ook bij de selectieve serotonine *reuptake* inhibitor (SSRI) citalopram is in Figuur 4.8 een duidelijke periodieke trend te zien wanneer de DDD's van MAF-verkopen worden uitgezet in functie van de tijd. Naast deze periodieke trend is net als bij amitriptyline visueel een algemene dalende trend te zien, welke hier zelfs sterker blijkt ($\rho = -0,98$).

De sterke daling lijkt in eerste instantie vreemd: citalopram is een antidepressivum met weinig interacties dat algemeen goed verdragen wordt en daarom frequent wordt voorgeschreven. Wanneer er echter verder wordt gekeken, blijkt citalopram een dosisafhankelijke QT-verlenging te veroorzaken vanaf 40 mg/dag. In het verleden werd een groot aantal patiënten

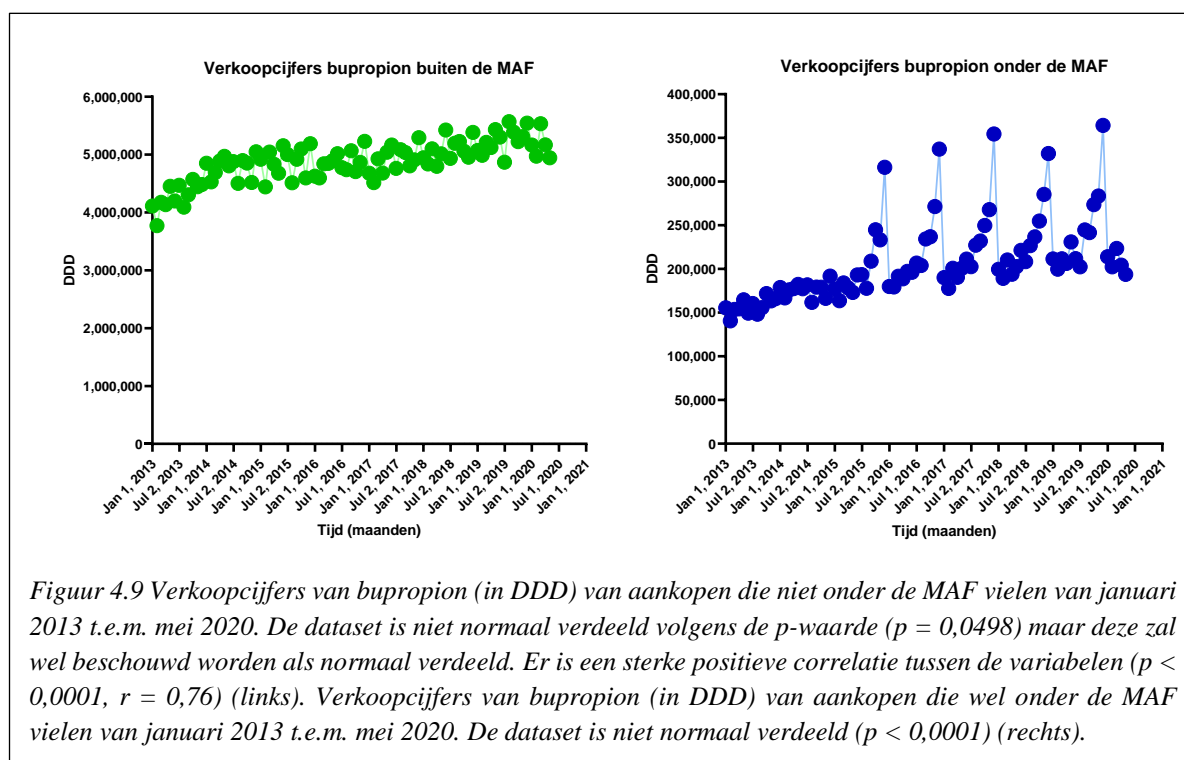
behandeld met deze hoge doseringen, maar voorzichtigheid blijkt toch vereist bij patiënten ouder dan 60 jaar, bij patiënten met verminderde leverfunctie, familiale of reeds bestaande hartafwijkingen en bij gecombineerd gebruik met CYP2C19 inhibitoren.^{79,118,119} De *U.S. Food & Drug Administration* (FDA) communiceerde daarom in augustus 2011 dat het gebruik van citalopram in doseringen hoger dan 40 mg/dag niet meer wordt aangeraden. In maart 2012 werd dit advies gewijzigd naar het vermijden van deze hoge doseringen in patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen of hartritmestoornissen (of een verhoogd risico hierop) en patiënten ouder dan 60 jaar.¹²⁰

In oktober 2011 werd in samenspraak met het FAGG door de firma Lundbeck een brief rondgestuurd naar artsen en apothekers om hen te wijzen op dit risico. In de brief werd gemeld dat de maximale dagdosering van citalopram nu 40 mg per dag zou gaan bedragen (wat eveneens de maximale dagdosering is die kan worden teruggevonden in het BCFI) en dat bij de risicogroepen die de FDA reeds meldde, een dagdosering van 20 mg werd aangeraden.^{121,122} Verder werd ook aangetoond dat citalopram minder werkzaam is dan escitalopram, wat een shift naar het gebruik van escitalopram kan hebben veroorzaakt.^{119,123}



Ten slotte werd nog gekeken naar de noradrenaline- en dopamine-heropnameremmer bupropion. Bij het uitzetten van de DDD's van verkopen die onder de MAF vielen in functie van de tijd in Figuur 4.9, wordt ook hier dezelfde duidelijke periodieke trend opgemerkt. In tegenstelling tot de vorige twee antidepressiva, kan in de DDD's van verkopen buiten de MAF een sterke stijging worden opgemerkt ($r = 0,76$).

Een reden voor dit stijgend gebruik zou kunnen zijn dat bupropion een lagere incidentie heeft voor seksuele bijwerkingen ten opzichte van venlafaxine of de SSRI's.⁷⁹ Uiteraard kan de stijging in gebruik ook het gevolg zijn van een stijgende prevalentie van depressieve stoornissen in België tussen 2008 (8,0%) en 2013 (14,8%).^{20,124,125}



4.3.3 Conclusie

Het totale gebruik van antidepressiva blijft stabiel doorheen de jaren; er is geen stijgende of dalende trend vast te stellen. Wanneer wordt gekeken naar de individuele geneesmiddelen die werden besproken onder 4.3.2, blijkt dat hierbij wel algemene trends merkbaar zijn die te wijten kunnen zijn aan verschillende oorzaken (zoals nieuw ontdekte nevenwerkingen).

Naast deze algemene trends is zowel in de totale dataset omtrent antidepressiva, als in 81% van de specifiek onderzochte geneesmiddelen een periodieke trend op te merken vanaf 2015. Hieruit kan besloten worden dat het implementeren van de MAF, en meer specifiek de nieuwe terugbetalingsregeling hiervan, een duidelijke impact heeft op het aankoopgedrag van patiënten. Aangezien de verkopen onder de MAF slechts een klein deel uitmaken van de totale verkoopcijfers van antidepressiva, is de periodieke trend ten gevolge van de MAF tot nu toe niet zichtbaar in de totale cijfers. Een risico hierbij is dat het effect van de MAF op deze manier potentieel over het hoofd zou worden gezien.

4.4 OPIOÏDEN

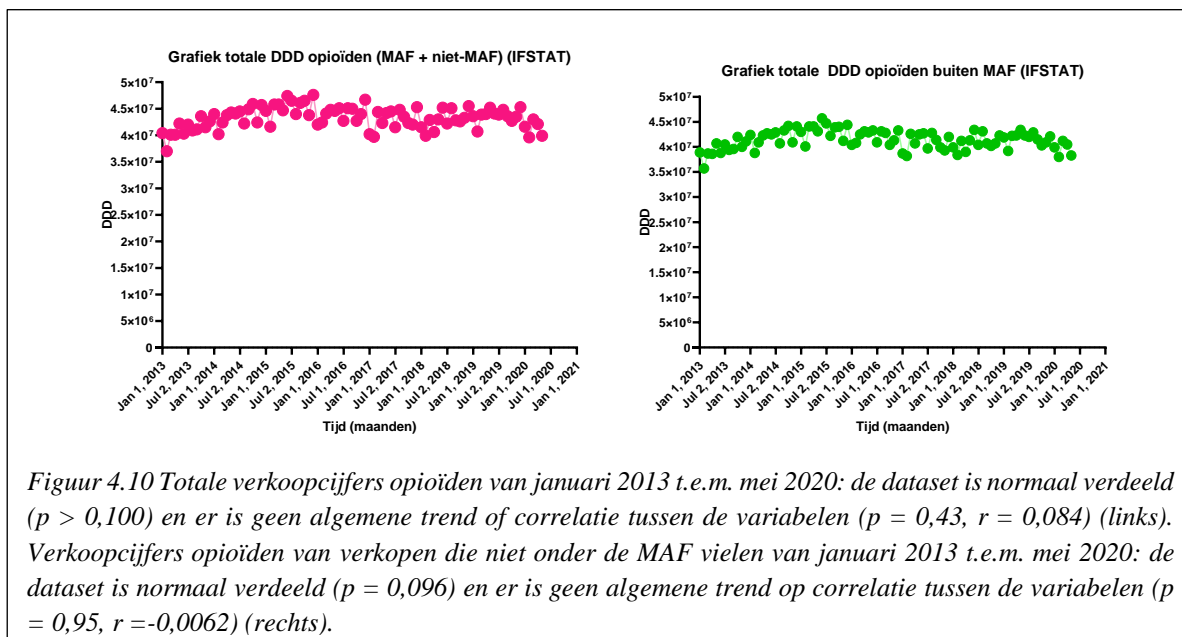
4.4.1 Totalen

Uit de databank van IFSTAT werden de verkoopcijfers van de opioïden in Tabel 4.4 opgevraagd.¹⁰⁵ Zowel de totale verkoopcijfers betreffende deze opioïden als deze van enkele specifieke stoffen zullen besproken worden in dit onderdeel.

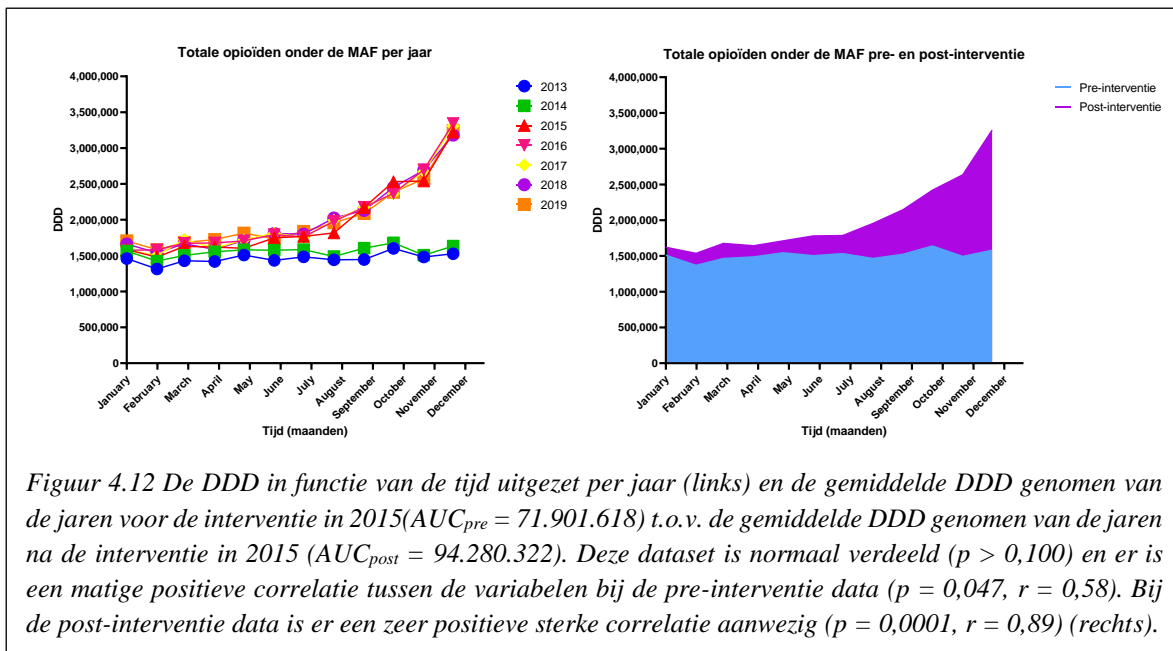
Tabel 4.4 Onderzochte opioïden uit de IFSTAT databank.

Zwakke opioïden	
Codeïne + paracetamol	Tramadol + paracetamol
Tramadol	
Krachtige opioïden	
Buprenorfine	Oxycodone
Fentanyl	Pethidine
Hydromorfone	Piritramide
Morfine	Tapentadol
Oxycodone + naloxone	
Niet in te delen	
Pentazocine (van de markt)	Tilidine (enkel in combinatie met naloxone)

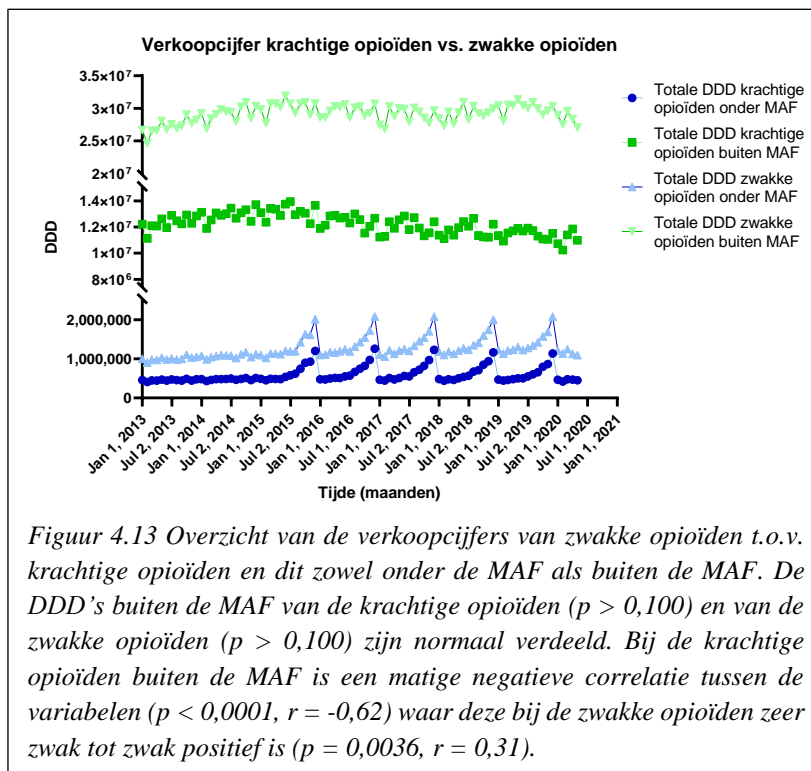
In eerste instantie werden de totale DDD's van de opioïden uitgezet in functie van de tijd. Wanneer wordt gekeken naar Figuur 4.10 is duidelijk dat zowel in de totale DDD's als in de niet-MAF DDD's geen periodieke trend valt op te merken. Zowel visueel als statistisch valt eveneens geen algemene trend vast te stellen: de DDD's blijven relatief constant met de tijd.



Dit gebrek aan algemene trend is vreemd aangezien door verschillende instanties een stijgend gebruik in opioïden werd gerapporteerd in België. Zo stelde het RIZIV in 2018 nog dat tussen 2006 en 2017 het aantal patiënten dat één van de vijf onderzochte opioïden (tramadol, tilidine, oxycodone, fentanyl en piritramide) gebruikte, steeg met 88%.¹⁸ Ook het Vlaams



Nu de data normaal verdeeld zijn door de opdeling per jaar, kan ook de correlatie tussen de variabelen worden nagegaan. Bij de pre-interventie data worden visueel geen periodieke of algemene trend waargenomen. De statistische analyse geeft echter een matige positieve correlatie weer. Aangezien de p-waarde erg dicht bij de cut-off waarde (0,05) ligt, kan er echter wel getwijfeld worden over de effectieve aanwezigheid van een correlatie. Bij de post-interventie data is er zowel visueel als statistisch duidelijk een zeer sterke positieve correlatie aanwezig ($r = 0,89$).



Ten slotte kan de vraag nog gesteld worden of er een merkbaar verschil is tussen de zwakke en de krachtige opioïden. De totale DDD's werden opgesplitst in de totalen voor zwakke en krachtige opioïden zoals deze zijn ingedeeld in Tabel 4.4 en dit zowel onder de MAF als erbuiten. In Figuur 4.13 is een overzicht gegeven van deze DDD's. Naast de

aanwezigheid van de periodieke trend bij de MAF-data valt ook meteen iets anders op: de verkoopcijfers voor zwakke opioïden liggen merkbaar hoger dan deze voor krachtige

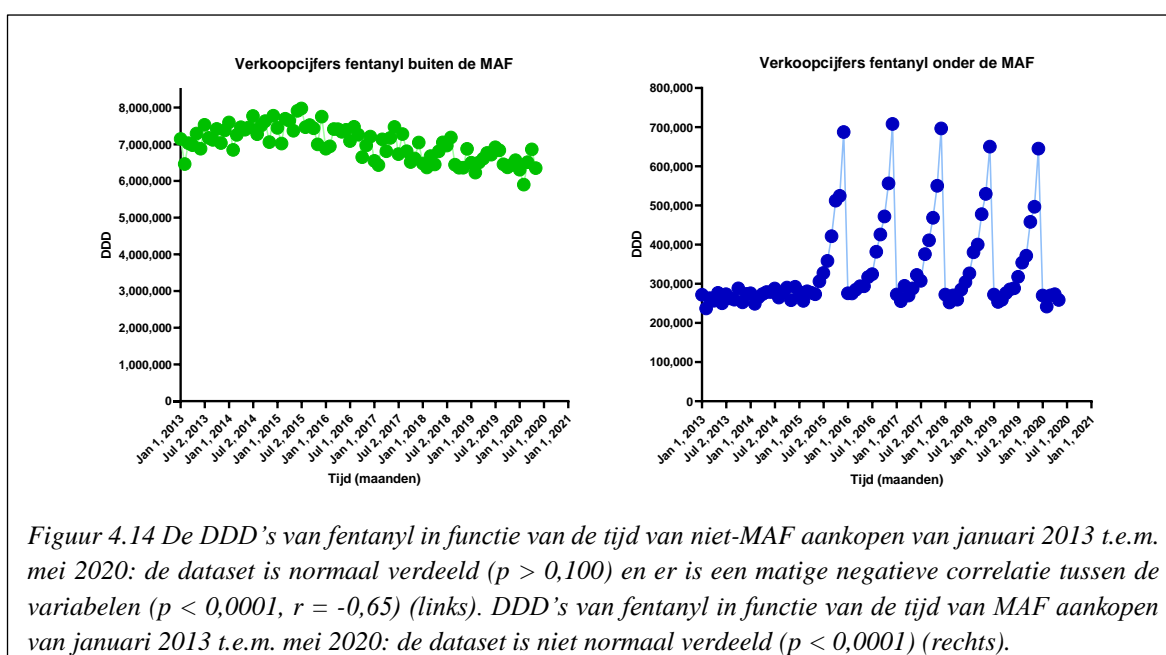
opioïden. Bij de krachtige opioïden is er verder een matig dalende algemene trend aanwezig ($r = -0,62$) waar bij de zwakke opioïden een zeer zwakke stijgende algemene trend ($r = 0,31$) valt vast te stellen. Deze algemene trends zijn opnieuw niet wat verwacht wordt, maar dit heeft te maken met de aanwezigheid van geneesmiddelen in de dataset met erg lage DDD's.

Het grote verschil tussen zwakke en krachtige opioïden valt mogelijk te verklaren door het meer voorzichtig voorschrijfgedrag van artsen jegens de krachtige opioïden, waar zwakke opioïden nog frequent worden voorgeschreven. Zo is tramadol het meest voorgeschreven opioïde in België en dit voor zowel de mono- als combinatiepreparaten.¹⁹

4.4.2 Specifieke geneesmiddelen

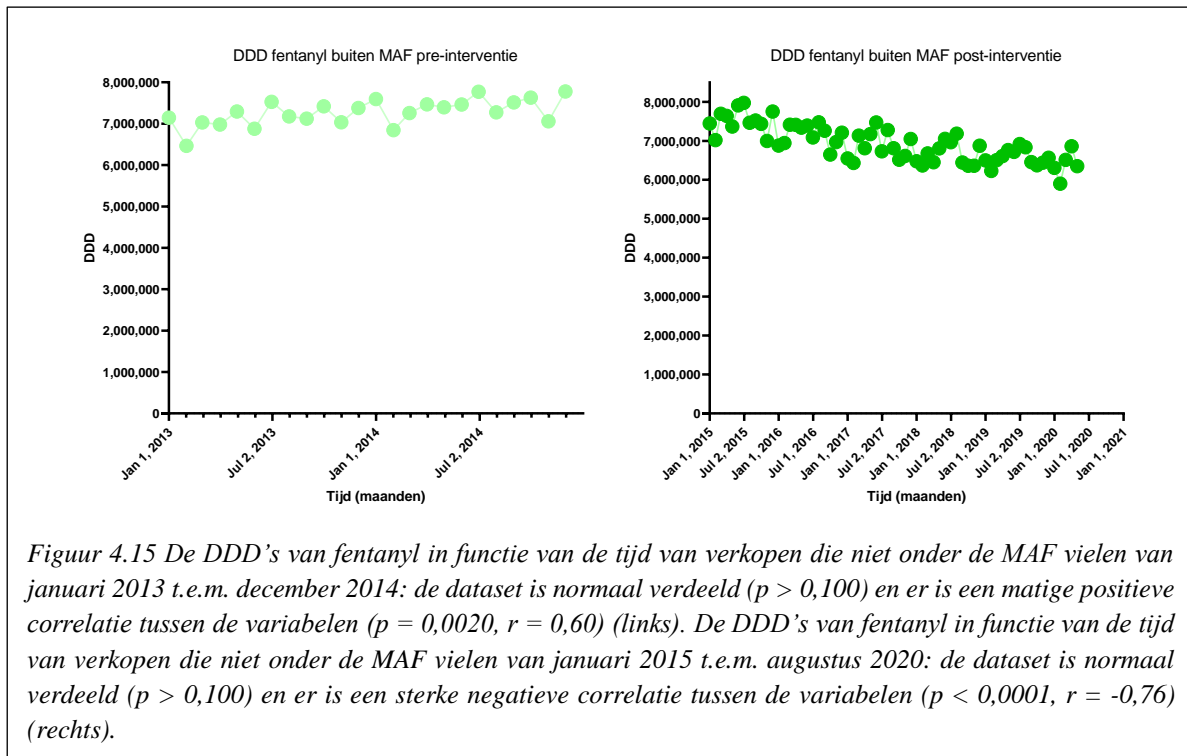
Zoals reeds werd aangehaald, lijkt de stijgende trend die de laatste jaren wordt gerapporteerd met betrekking tot het opioïdengebruik gemaskeerd te zijn in deze dataset. Om deze reden zullen hieronder drie specifieke geneesmiddelen besproken worden om na te gaan of er effectief geen algemene trend aanwezig is bij de opioïden.

In eerste instantie wordt gekeken naar het krachtige opioïde fentanyl.¹²⁸ In Figuur 4.14 is de periodieke trend t.g.v. de MAF duidelijk zichtbaar vanaf 2015. Bij de niet-MAF-data lijkt er een dalende trend aanwezig te zijn maar wanneer een statistische analyse wordt uitgevoerd, blijkt deze slechts matig te zijn ($r = -0,65$). Gedurende de eerste jaren is er een lichte stijging te zien welke de negatieve correlatie minder significant zou kunnen maken. Om na te gaan of dit effectief het geval is, wordt ook hier de data opgesplitst in pre- en post-interventie.



In Figuur 4.15 is de dataset opgedeeld in pre- en post-interventie; voor de verandering in 2015 was er een matige stijging van de DDD's buiten de MAF maar rond de periode van het ingaan

van deze nieuwe maatregel start er een sterke negatieve correlatie die aangeeft dat het gebruik van fentanyl daalt. Aangezien de stijging voor de maatregel slechts matig is, zal hier niet verder op worden ingegaan.



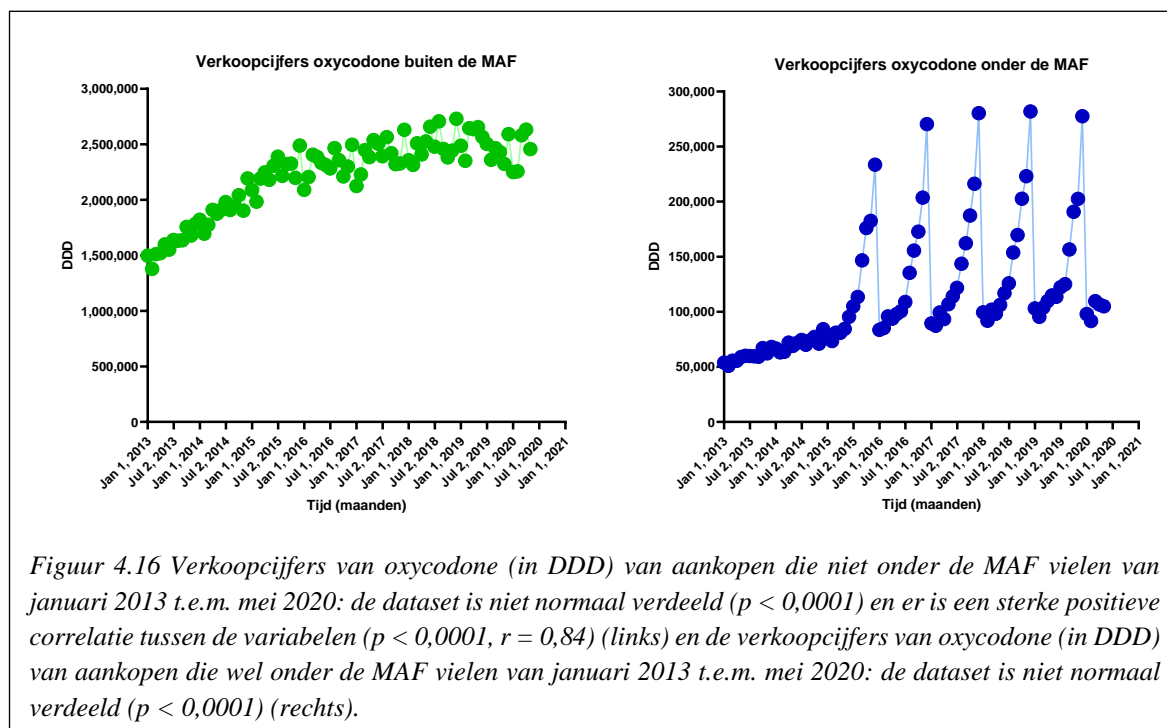
Hoewel er een sterke daling is in het aantal DDD's van fentanyl, is dit nog steeds een opioïde met een enorm hoog verbruik. Dit is o.a. te wijten aan het feit dat fentanyl bij de meerderheid van de patiënten langdurig gebruikt wordt. Ook werd er vastgesteld dat fentanyl-gebruikers frequent een voorgeschiedenis hebben van methadongebruik en aan *medical shopping* doen, wat leidt tot verslaving en het illegaal doorverkopen van het geneesmiddel.¹⁹

Ondanks deze vaststellingen is er alsnog een daling in de verkoopcijfers zichtbaar buiten de MAF. Eenzelfde daling is niet te zien in de MAF-data, wat eveneens de verklaring voor de daling hier zou kunnen zijn. Patiënten die fentanyl langdurig gebruiken of misbruiken, zullen aan het einde van het kalenderjaar een grotere kans hebben om het plafond van de MAF te bereiken. Dit wil ook zeggen dat deze patiënten niet meer zullen worden opgenomen in de niet-MAF-data wat bijgevolg zou leiden tot een daling in deze data.

Wanneer wordt gekeken naar Figuur 4.16, worden de DDD's van oxycodone uitgezet in functie van de tijd en dit van zowel de verkopen onder de MAF als buiten de MAF. Opnieuw is bij de MAF-data een duidelijke periodieke trend waarneembaar sinds het invoeren van de nieuwe maatregel in 2015. In deze dataset is naast deze periodieke trend eveneens een

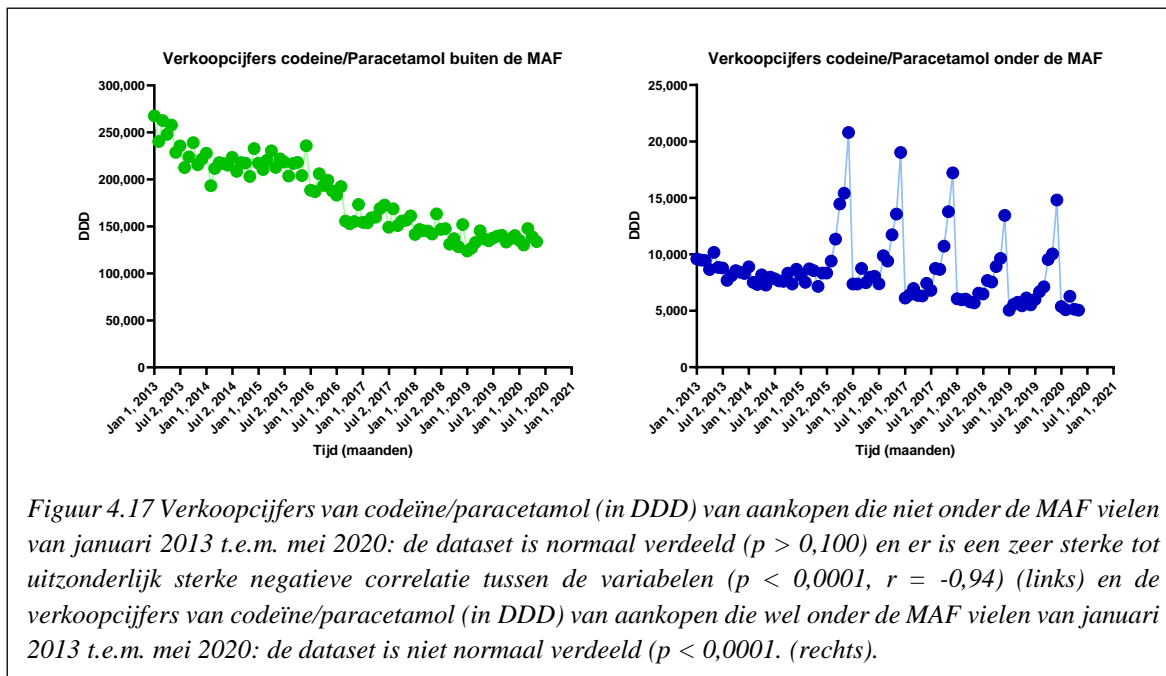
duidelijk stijgende algemene trend merkbaar, en dit zowel bij de MAF-data als bij de niet-MAF-data.

Uit de studie van het VAD in 2018 werd ook duidelijk dat het gebruik van oxycodone tussen 2013 en 2017 met de helft toenam. Dit zou onder andere te wijten kunnen zijn aan het feit dat het middel nog maar enkele tientallen jaren op de markt is.¹⁹ Verder wordt oxycodone steeds frequenter gebruikt bij chronische pijn waardoor het gedurende een langere tijd gebruikt wordt dan wat wordt aangeraden.^{99,126}



Als laatste worden in Figuur 4.17 de DDD's van het combinatiepreparaat van paracetamol en codeïne uitgezet in functie van de tijd voor zowel de MAF-data als de niet-MAF-data. Een duidelijke periodieke trend is zichtbaar sinds 2015 bij de MAF-data en zowel bij deze als bij de niet-MAF-data is eveneens een duidelijk dalende algemene trend op te merken.

Wanneer statistisch naar de niet-MAF-data wordt gekeken, blijkt dat er een zeer sterke negatieve correlatie aanwezig is die neigt naar een uitzonderlijk sterke correlatie ($r = -0,94$). Vermoedelijk is dit te danken aan het feit dat combinaties van analgetica met codeïne sinds 2002 op voorschrift zijn geplaatst.¹²⁹ Ook kan de aanhoudende daling potentieel te linken zijn aan chronische gebruikers die deze preparaten moesten afbouwen om onttrekkingsverschijnselen te voorkomen. Tevens zou het zwakkere analgetische effect van codeïne ten opzichte van de andere opioïden een verschuiving naar combinatiepreparaten met paracetamol en tramadol in de hand gewerkt kunnen hebben.¹⁹



4.4.3 Conclusie

Wanneer wordt gekeken naar de totale verkoopcijfers van de opioïden, blijken deze geen stijgende of dalende trend te vertonen. Uit andere bronnen is echter geweten dat de verkoopcijfers van opioïden de laatste jaren sterk zijn gestegen en nog steeds blijven stijgen. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn het feit dat er geneesmiddelen aanwezig zijn in de dataset met zeer lage verkoopcijfers, geneesmiddelen die werden geschrapt van de markt en geneesmiddelen die pas recent op de markt kwamen.

Bij de specifieke geneesmiddelen worden wel algemene trends waargenomen. Zo is in de dataset van oxycodone een zeer sterke stijging op te merken en bij de data van fentanyl en paracetamol/codeïne een daling. Naast deze algemene trends blijkt ook dat bij 79% van de onderzochte opioïden een periodieke trend aanwezig is sinds de nieuwe maatregel in 2015 is ingegaan. Net als bij de antidepressiva kan dus besloten worden dat de MAF, en meer specifiek de onmiddellijke terugbetaling van geneesmiddelen, een merkbaar effect heeft op het aankoopgedrag van patiënten.

4.5 DISCUSSIE

In 3.6 werd reeds aangehaald dat het Kenniscentrum in hun evaluatie van de MAF in 2008 geen myopisch of uitstellend gedrag kon vaststellen. Uit de toen geanalyseerde data bleek dus dat de MAF geen tot een slechts beperkt effect had op het aankoopgedrag van patiënten.⁴⁶ Wanneer echter naar de data wordt gekeken die in deze masterproef werden geanalyseerd, kan een andere conclusie getrokken worden: patiënten vertonen myopisch gedrag onder de MAF in de tweede jaarhelft en dit patroon herhaalt zich ieder jaar opnieuw.

Het valt relatief eenvoudig te verklaren waarom het Kenniscentrum dit myopisch gedrag niet kon vaststellen: de evolutie die de MAF de laatste jaren doormaakte heeft hierbij een belangrijk aandeel. In 2008 moesten patiënten nog twee jaar wachten op de terugbetaling van hun geneesmiddelen aangekocht binnen de MAF. Ditzelfde kan ook in deze dataset worden gezien in de data van 2013 en 2014. Het myopisch gedrag wordt dan ook pas vastgesteld vanaf het ingaan van de nieuwe terugbetalingsmaatregel in 2015.⁴⁸

Een extra reden waarom uit de data-analyse uitgevoerd in deze masterproef besloten kan worden dat het periodieke patroon te wijten is aan de MAF, is het feit dat dit patroon afwezig is voor de benzodiazepines. Deze geneesmiddelen worden niet terugbetaald en worden bijgevolg niet meegenomen in de MAF.⁵⁴ Het ontbreken van een periodieke trend bij deze data in tegenstelling tot terugbetaalde geneesmiddelen, bevestigt het vermoeden dat het aankoopgedrag van patiënten myopisch wordt ten gevolge van het bereiken van de MAF.

Opvallend aan deze data is wel dat er geen terugval onder de basale lijn van de verkoopcijfers wordt gezien in januari; de DDD's dalen opnieuw naar hun oorspronkelijke punt vóór de stijging, maar niet lager. Ervan uitgaande dat patiënten niet meer geneesmiddelen nodig hebben in het laatste kwartaal van het jaar, kan er dus worden besloten dat er een duidelijk teveel aan geneesmiddelen wordt afgeleverd; er wordt aan *stockpiling* gedaan van zodra de MAF bereikt is. Wat er nadien gebeurt met dit teveel aan geneesmiddelen is onduidelijk, maar vermoedelijk zal met een groot deel van deze geneesmiddelen aan *diversion* gedaan worden.¹⁰ Het is mogelijk dat deze *diversion* misbruik in de hand werkt maar het is ook mogelijk dat niet alle geneesmiddelen die worden afgeleverd, effectief worden gebruikt. Het is bijgevolg zeker mogelijk dat deze geneesmiddelen worden weggegooid wanneer hun houdbaarheidstermijn is verstreken.

Dat deze *stockpiling* economisch gezien geen gewenst scenario is, spreekt voor zich, maar ook het in de hand werken van misbruik is een duidelijk probleem. De MAF slaagt in zijn opzet om meer kwetsbare groepen financieel te beschermen, maar een nieuwe clause die deze *stockpiling* tegengaat, zou mogelijk een goed idee kunnen zijn. Hiervoor zou zeker inspiratie opgedaan kunnen worden uit de internationale situatie. Enkele potentiële alternatieven zullen hieronder kort worden toegelicht.

Zowel in Engeland als in Griekenland wordt gebruik gemaakt van een soort *fixed* co-payment. Waar dit in Engeland een *prescription fee* van € 10,75 per voorschrift is, wordt in Griekenland een bedrag van € 1 per voorschrift gehanteerd.^{2,59,64,65} Of het invoeren van een *fixed* co-

payment van € 0,50 of € 1 in België, ondanks het bereiken van het MAF-plafond, *stockpiling* zou kunnen tegengaan, is iets wat de praktijk zou moeten uitwijzen.

Een ander alternatief dat geopperd kan worden, is een *deductible* systeem zoals in Zweden. Hier moeten patiënten geleidelijk aan minder co-payment betalen tot deze de 0% bereikt. Een groot nadeel hierbij is dat er 100% co-payment betaald moet worden tot de *deductible* bereikt is.^{2,60,61} Een combinatie van dit systeem met de MAF zou een potentieel goed alternatief lijken: patiënten betalen geleidelijk aan minder van zodra het plafond bereikt is.

Specifiek voor de opioïden zou dan ten slotte nog het systeem uit de Verenigde Staten geopperd kunnen worden waarbij artsen niet meer opioïden mogen voorschrijven dan vereist voor de behandelperiode. Hierdoor zou *stockpiling* van opioïden onmogelijk worden.⁹⁸ Ook indien de geneesmiddelen gebruikt zouden worden voor chronische pijn, zouden er in dit systeem niet meer voorschriften aangemaakt kunnen worden dan nodig. Indien op deze manier *stockpiling* zou worden tegengegaan, zou het risico op *diversion* mogelijk ook sterk worden ingeperkt.

5 BESLUIT

De MAF is een systeem dat gezinnen en kwetsbare bevolkingsgroepen beschermt tegen te hoog oplopende medische kosten. Niet alle co-payments voor zorgverstrekingen worden gedekt binnen de MAF, maar de overheid integreert geleidelijk aan meer medische verstrekingen voor zover dit mogelijk is binnen de grenzen van het zorgbudget.⁴⁶

Het invoeren van de nieuwe terugbetalingsmaatregel binnen de MAF in 2015 heeft tot gevolg gehad dat patiënten myopisch aankoopgedrag zijn gaan vertonen van zodra het plafond van de MAF bereikt is.⁴⁸ Dat kan besloten worden uit de geanalyseerde datasets waarin een duidelijke periodieke trend op te merken is in het laatste kwartaal van het jaar, en dit elk jaar opnieuw. Het ontbreken van deze periodieke trend bij de onderzochte benzodiazepines bevestigt deze conclusie aangezien deze geneesmiddelen niet worden terugbetaald binnen de MAF.

Verder kon ook geen terugval tot onder de basale lijn worden vastgesteld in januari wat erop wijst dat een duidelijk teveel aan geneesmiddelen wordt afgeleverd op het einde van elk kalenderjaar. Dit teveel laat ons vermoeden dat er ten gevolge van de MAF aan *stockpiling* wordt gedaan, wat het risico op *diversion* en bijgevolg ook het risico op misbruik vergroot.¹⁰

Naast deze periodieke trend door het myopisch aankoopgedrag, konden ook verschillende algemene trends worden vastgesteld. Zowel stijgende als dalende verkoopcijfers worden opgemerkt bij de specifieke geneesmiddelen, wat benadrukt dat deze niet enkel onderhevig zijn aan de effecten van de MAF maar ook aan andere omgevingsfactoren zoals recent ontdekte neveneffecten (dosisafhankelijke QT-verlenging bij citalopram^{121,122}) en sensibiliserings-campagnes (afraden van langdurig gebruik van benzodiazepines^{54,75,112,113}).

Uit de internationale situatie kan veel geleerd worden omtrent potentieel alternatieve terugbetalingsregelingen van geneesmiddelen. Belangrijk is wel dat in het terugbetalingsbeleid wordt gestreefd naar een balans tussen betaalbare medicatie voor risicogroepen en het vermijden van geneesmiddelenverspilling. Enkele mogelijke aanvullingen op de MAF werden besproken: (i) een lage *fixed* co-payment per voorschrift, ook wanneer het plafond bereikt is,^{2,59,64,65} (ii) een graduele afname van de co-payment van zodra het plafond bereikt is^{2,60,61} of (iii) een *opioid prescribing limit* welke voorkomt dat meer voorschriften worden opgesteld voor opioïden dan vereist voor de behandeling.⁹⁸

6 SAMENVATTING

De maximumfactuur is een systeem dat werd geïmplementeerd om te garanderen dat de medische kosten van gezinnen niet te hoog zouden oplopen. In dit systeem wordt een plafond gesteld aan de kosten voor medische verstrekkingen. Dat plafond is onder andere afhankelijk van de inkomensklasse, de sociale klasse, de leeftijd of eventuele chronische aandoeningen van de gezinsleden. Wanneer de medische kosten van een gezin dit plafond bereiken, zullen de kosten die worden gemaakt gedurende de rest van het kalenderjaar worden terugbetaald door de verzekeringsinstelling.^{26,27,35} Vandaag worden nog niet alle medische verstrekkingen opgenomen in dit plafond, maar integreert de overheid geleidelijk aan meer verstrekkingen voor zover dit mogelijk is binnen de grenzen van het zorgbudget.⁴⁶

Internationaal gezien blijkt het hoge-kosten plafond in Zweden het sterkst te lijken op de maximumfactuur in België: inwoners krijgen namelijk de garantie dat er niet meer zal moeten worden betaald aan medische verstrekkingen dan een vooraf vastgesteld bedrag. In Zweden is dit bedrag hetzelfde voor alle inwoners, waar in België verschillende plafonds zijn ingesteld.^{2,60,61} De *fixed* co-payment die wordt gehanteerd in Engeland kan ook worden vergeleken met de maximumfactuur omdat inwoners ervoor kunnen kiezen een vast bedrag te betalen per jaar, wat hen vrijstelt van een co-payment en waardoor niet meer gespendeerd moet worden aan geneesmiddelen dan dat vaste bedrag.^{2,64,65}

In 2015 werd door de overheid een nieuwe terugbetalingsmaatregel ingevoerd met betrekking tot de maximumfactuur. Tot op dat moment moesten gezinnen twee jaar of langer wachten op de terugbetaling van geneesmiddelen die werden aangekocht na het bereiken van het plafond. Sinds 2015 wordt echter geen remgeld meer aangerekend in de apotheek van zodra dit plafond is bereikt: de terugbetaling wordt nu automatisch verrekend in de apotheek.⁴⁸

De implementatie van deze maatregel wordt duidelijk teruggezien in de geanalyseerde datasets. Sinds 2015 wordt zowel bij de onderzochte antidepressiva als bij de onderzochte opioïden een sterk periodieke trend teruggezien: de verkoopcijfers stijgen rond september t.e.m. december en dalen terug naar de basale waarde in januari. Eenzelfde periodieke trend kan niet worden vastgesteld bij de benzodiazepines, welke niet worden terugbetaald binnen de maximumfactuur. Deze vaststelling leidt tot de eerste conclusie die uit de datasets kan worden getrokken: patiënten vertonen myopisch gedrag van zodra het plafond van de maximumfactuur bereikt is.

Opvallend in deze data is ook dat er geen terugval onder de basale lijn van de verkoopcijfers wordt gezien in januari; de verkoopcijfers dalen terug naar hun oorspronkelijke punt vóór de

stijging, maar niet lager. Er van uitgaande dat patiënten niet meer geneesmiddelen nodig hebben in het laatste kwartaal van het kalenderjaar, kan er dus worden besloten dat er een duidelijk teveel aan geneesmiddelen wordt afgeleverd. Hieruit kan een tweede conclusie getrokken worden: er wordt aan *stockpiling* gedaan van zodra de maximumfactuur bereikt is. Wat er nadien gebeurt met dit teveel aan geneesmiddelen, is onduidelijk maar vermoedelijk zal met een groot deel van deze geneesmiddelen aan *diversion* gedaan worden, wat misbruik in de hand werkt.¹⁰

Hoewel het systeem van de maximumfactuur erg veel kwetsbare gezinnen verder helpt, lijken de *stockpiling* en *diversion* ongewenste effecten die best vermeden kunnen worden. Om deze effecten tegen te gaan werden drie potentiële alternatieven besproken; (i) een lage *fixed* co-payment per voorschrift, ook wanneer het plafond bereikt is,^{2,59,64,65} (ii) een graduele afname van de co-payment van zodra het plafond bereikt is^{2,60,61} of (iii) een *opioid prescribing limit* die voorkomt dat meer voorschriften worden opgesteld voor opioïden dan vereist voor de behandeling.⁹⁸

7 SUMMARY

The maximum billing system in Belgium is a reimbursement policy which was implemented to guarantee families that their medical costs would not become too high as well as to ensure essential pharmaceutical treatment to vulnerable patient groups. In this system an upper limit is set on the out-of-pocket payments, which is dependent on the income, the social status, the age and potential chronic illnesses of family members. When the combined medical costs of a family reach this upper limit, all subsequently made costs for that year will be reimbursed by their insurance company.^{26,27,35}

In 2015 the government implemented a new reimbursement measure within the maximum billing system. Up until then, families had to wait two years or longer before receiving any reimbursement for medication bought after reaching the upper limit. From 2015 on, co-payments are no longer charged in the pharmacy as soon as the upper limit has been reached: the reimbursement is automatically settled in the pharmacy.⁴⁸

The effects of the 2015 update are clearly reflected in the analysed datasets. Since that year a strong periodic trend is seen for the examined antidepressants as well as for the examined opioids: sales numbers rise starting around September until the end of December and return to baseline values in January when out-of-pocket payments resume. This observation leads to the first conclusion that could be drawn from this dataset: patients show myopic behaviour as soon as the upper limit of the maximum billing system has been reached.

It should be noted from these data that there is no relapse of the sales numbers below the baseline in January. Assuming that patients do not require more medication in the last quarter of the year, it could be concluded that a clear excess of medication is being delivered. A second conclusion could be drawn from this: stockpiling is carried out as soon as the maximum billing system has been reached.

8 TOEKOMSTPERSPECTIEVEN

In deze masterproef werd aangetoond dat de MAF een duidelijk effect heeft op het aankoopgedrag van patiënten, maar een aantal aspecten bleven nog onduidelijk. Zo werd vastgesteld dat een teveel aan geneesmiddelen wordt afgeleverd op het einde van elk kalenderjaar wat *stockpiling* tot gevolg zou kunnen hebben. Een belangrijke opvolgvraag is wat met dit teveel aan geneesmiddelen wordt gedaan: kan er een bewijs gevonden worden voor *diversion*?¹⁰ Verder kan ook dieper worden ingegaan op de oorzaak van deze *stockpiling*: doen patiënten voornamelijk aan *medical shopping*, schrijven artsen een te grote hoeveelheid geneesmiddelen voor, of is er nog een andere oorzaak die dit zou kunnen verklaren? Interessant zou zijn om enquêtes af te nemen bij artsen en patiënten om hierover een duidelijker beeld te kunnen vormen.

De statistische analyse in deze masterproef werd uitgevoerd op de meest gebruikte geneesmiddelen uit de geanalyseerde klassen. Het lijkt nuttig om in toekomstig onderzoek alle geneesmiddelen uit deze klassen te gaan analyseren om na te gaan of er noemenswaardige verschillen aanwezig zijn in periodieke en algemene trends.

Naast het duidelijk aangetoonde effect van de MAF op *stockpiling*, zou het effect van grote verpakkingen onderzocht kunnen worden in het kader van chronisch gebruik of misbruik. Het zou interessant zijn om na te gaan of patiënten een groter risico lopen op chronisch gebruik of misbruik wanneer onmiddellijk een grote verpakking van psychoactieve geneesmiddelen wordt afgeleverd. Dit zou onderzocht kunnen worden aan de hand van de IQVIA dataset omtrent verpakkingsgroottes van opioïden en benzodiazepines. Deze geneesmiddelen zijn namelijk gekend voor hun chronisch gebruik, hoewel dit niet goed onderbouwd is.

Tot slot heeft COVID-19 eveneens een grote impact gehad op de gezondheidszorg. Zo zou het in het Verenigd Koninkrijk nog jaren duren voordat alle ingrepen die werden uitgesteld tijdens deze pandemie zijn ingehaald.¹³⁰⁻¹³² Het uitstellen van ingrepen zou langdurig geneesmiddelengebruik tot gevolg kunnen hebben. Het zou interessant kunnen zijn om ook hieromtrent cijfergegevens te analyseren en de exacte impact van COVID-19 te bepalen.

9 SAMENVATTING VOOR HET BREDE PUBLIEK

De maximumfactuur is een systeem dat door de overheid werd ingevoerd om te garanderen dat de medische kosten van gezinnen niet te hoog oplopen. In dit systeem wordt een maximumbedrag ingesteld en dit bedrag is afhankelijk van het inkomen, de sociale klasse, de leeftijd en eventuele chronische aandoeningen van de gezinsleden. Wanneer de totale medische kosten van een gezin dit maximumbedrag bereiken, zullen de kosten die worden gemaakt gedurende de rest van dat kalenderjaar worden terugbetaald door de verzekeringsinstelling.^{26,27,35}

In 2015 voerde de overheid een nieuwe terugbetalingsmaatregel in voor de maximumfactuur. Tot op dat moment moesten gezinnen twee jaar of langer wachten op de terugbetaling van geneesmiddelen die ze aankochten na het bereiken van het maximumbedrag. Vanaf 2015 wordt de terugbetaling automatisch verrekend in de apotheek en moet de patiënt deze kosten niet meer voorschieten.⁴⁸

In deze masterproef werden verkoopcijfers geanalyseerd om na te gaan of de maximumfactuur effect heeft op het aankoopgedrag van patiënten. Zowel bij de antidepressiva als de opioïde pijnstillers werd een stijging in de verkoop teruggezien in het laatste kwartaal van het kalenderjaar. Aangezien dit de typische periode is waarin gezinnen het maximumbedrag bereiken, kon besloten worden dat wel degelijk meer geneesmiddelen worden afgeleverd aan patiënten wanneer hiervoor niet langer betaald hoeft te worden.

Ook werd gezien dat de verkoopcijfers in januari terug naar hetzelfde niveau dalen als vóór de stijging, wat doet vermoeden dat er meer geneesmiddelen worden afgeleverd dan effectief nodig zijn voor de behandeling. Patiënten slaan dus meer geneesmiddelen in dan nodig wanneer het maximumbedrag is bereikt. Het risico dat deze geneesmiddelen nadien in een illegaal milieu terechtkomen is groot, wat de kans op misbruik van deze geneesmiddelen eveneens vergroot.¹⁰

10 LITERATUURLIJST

1. KNMP. ATC/DDD [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.knmp.nl/producten/gebruiksrecht-g-standaard/farmaceutische-gegevens/atc-ddd>
2. Vogler S, Haasis MA, Dedet G, Lam J, Pedersen HB. Medicines reimbursement policies in Europe [Internet]. Copenhagen: WHO; 2018. Available from: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0011/376625/pharmaceutical-reimbursement-eng.pdf
3. eHealth Insurance. Understanding a Health Insurance Copayment [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.ehealthinsurance.com/resources/small-business/understanding-health-insurance-copayment>
4. De Donder E. Factsheet psychoactieve medicatie [Internet]. Brussel; 2020 Dec [cited 2021 Mar 21]. Available from: www.vad.be
5. WHO. Defined Daily Dose (DDD) [Internet]. [cited 2021 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/about-ddd>
6. Centers for Medicare and Medicaid Services. Do You Know About Drug Diversion? [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Downloads/infograph-Do-You-Know-About-Drug-Diversion-%5BApril-2016%5D.pdf>
7. Centers for Medicare and Medicaid Services. Drug Diversion in the Medicaid Program - State Strategies for Reducing Prescription Drug Diversion in Medicaid [Internet]. Baltimore ; 2012 Jan [cited 2021 May 17]. Available from: <http://www.justice.gov/ndic/pubs38/38661/index.htm>
8. Christelijke Mutualiteit. Wat betekent geconventioneerd zijn? [Internet]. [cited 2021 Apr 2]. Available from: <https://www.cm.be/ziekte-en-behandeling/zorgverleners/conventie>
9. WHO. Guidance on the use of international nonproprietary names (INNs) for pharmaceutical substances [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 26]. Available from: <http://apps.who.int/bookorders>.
10. Liang D, Shi Y. Prescription drug monitoring programs and drug overdose deaths involving benzodiazepines and prescription opioids. *Drug Alcohol Rev* [Internet]. 2019;38(5):494–502. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317593/>
11. Peirce GL, Smith MJ, Abate MA, Halverson J. Doctor and Pharmacy Shopping for Controlled Substances. *Med Care* [Internet]. 2012 Jun [cited 2021 May 17];50(6):494–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22410408/>
12. Academy of Managed Care Pharmacy. Medication Stockpiling | AMCP.org [Internet]. 2018 [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.amcp.org/about/managed-care-pharmacy-101/concepts-managed-care-pharmacy/medication-stockpiling>
13. De Loof H. Verslavingsproblematiek en farmacotherapie. In: *Farmacotherapie en farmaceutische zorg II*. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2019.
14. Domus Medica. Geneesmiddelenverslaving ebpnet [Internet]. 2009 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm0023b>

15. Gezondheid en Wetenschap. Geneesmiddelenverslaving [Internet]. 2018 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/geneesmiddelenverslaving>
16. Donroe JH, Socias ME, Marshall BDL. The Deepening Opioid Crisis in North America: Historical Context and Current Solutions. *Curr Addict Reports* [Internet]. 2018 Oct 17 [cited 2021 May 27];5(4):454–63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40429-018-0228-5>
17. National Institute on Drug Abuse. Opioid Overdose Crisis [Internet]. 2021 [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/drug-topics/opioids/opioid-overdose-crisis>
18. FAGG. Flash VIG-news: misbruik van opioïde pijnstillers - voor een rationeel gebruik van opioïden | FAGG [Internet]. 2020 [cited 2021 May 3]. Available from: https://www.fagg.be/nl/news/flash_vig_news_misbruik_van_opioide_pijnstillers_voor_een_rationeel_gebruik_van_opioïden
19. Goesaert G, Baitar A. Dossier: opioïde pijnstillers [Internet]. Brussel; 2018 [cited 2021 May 21]. Available from: www.epo.be
20. Gisle L. Gezondheidsenquête 2018: Geestelijke Gezondheid [Internet]. Brussel; 2018 Jan [cited 2021 May 20]. Available from: www.gezondheidsenquête.be
21. Ntahonganyira R-M, Avalosse H, Vandeleene G, Lebbe C, Stokx J, Vandenberg J. Geneesmiddelengebruik: De top 10 van therapeutische klassen . C [Internet]. 2018 Mar [cited 2021 May 27];271. Available from: https://www.cm.be/media/CM-Info-geneesmiddelen_tcm47-48769.pdf
22. Gezondheid en Wetenschap. Behandeling van depressie [Internet]. 2019 [cited 2021 May 27]. Available from: <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/behandeling-van-depressie>
23. Declercq T, Habraken H, Van Den Aemele H, Callens J, De Lepeleire J, Cloetens Richtlijn H. Depressie bij volwassenen. Antwerpen; 2017 Oct.
24. RIZIV. Financiële toegankelijkheid van uw gezondheidszorg - RIZIV [Internet]. 2014 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/default.aspx>
25. RIZIV. Geneeskundige verzorging: kosten en terugbetaling - RIZIV [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/Paginas/default.aspx>
26. socialezekerheid.be. Gezondheid - De Maximumfactuur (MAF) [Internet]. [cited 2021 Mar 18]. Available from: <https://www.socialsecurity.be/citizen/nl/gezondheid/ziekenfonds/de-maximumfactuur>
27. RIZIV. De maximumfactuur (MAF) houdt medische kosten binnen de perken - RIZIV [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 19]. Available from: [https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/maximumfactuur-\(maf\)-houdt-medische-kosten-binnen-perken.aspx](https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/maximumfactuur-(maf)-houdt-medische-kosten-binnen-perken.aspx)
28. socialezekerheid.be. Gezondheid - Ziekenfonds - Burger [Internet]. [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://www.socialsecurity.be/citizen/nl/gezondheid/ziekenfonds>
29. Belgische Federale Overheidsdiensten. Organisatie van de gezondheidszorg [Internet].

- [cited 2021 Mar 15]. Available from: https://www.belgium.be/nl/gezondheid/gezondheidszorg/medische_diensten/organisatie_van_de_gezondheidszorg
30. socialezekerheid.be. Algemene structuur: 3 stelsels en 7 takken [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.socialsecurity.be/citizen/nl/over-de-sociale-zekerheid/de-sociale-zekerheid-belgie/algemene-structuur-3-stelsels-en-7-takken>
 31. socialezekerheid.be. Organisatie [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.socialsecurity.be/citizen/nl/over-de-sociale-zekerheid/de-sociale-zekerheid-belgie/organisatie>
 32. socialezekerheid.be. Solidariteit [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.socialsecurity.be/citizen/nl/over-de-sociale-zekerheid/de-sociale-zekerheid-belgie/solidariteit>
 33. socialezekerheid.be. Financiering van de 3 stelsels [Internet]. [cited 2021 Mar 15]. Available from: <https://www.socialsecurity.be/citizen/nl/over-de-sociale-zekerheid/de-financiering-van-de-sociale-zekerheid/financiering-van-de-3-stelsels>
 34. RIZIV. De financiering van de verzekering voor geneeskundige verzorging en uitkeringen (GVU) - RIZIV [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/financiering/Paginas/default.aspx>
 35. FOD Sociale Zekerheid. De sociale zekerheid - Alles wat je altijd al wilde weten [Internet]. Brussel; 2018 [cited 2021 Mar 16]. Available from: <https://socialsecurity.belgium.be/nl/publicaties/alles-wat-je-altijd-al-wilde-weten-over-de-sociale-zekerheid>
 36. RIZIV. De geneeskundige verstrekkingen die uw ziekenfonds terugbetaalt - RIZIV [Internet]. 2018 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/Paginas/default.aspx>
 37. RIZIV. Door een globaal medisch dossier (GMD) kan u goedkoper naar de huisarts - RIZIV [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/globaal-medisch-dossier.aspx>
 38. RIZIV. Goedkoper raadplegen van bepaalde specialisten als een huisarts u doorverwijst - RIZIV [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/goedkoper-raadplegen-bepaalde-specialisten-huisarts-u-doorverwijst.aspx>
 39. RIZIV. Derdebetalersregeling: betaal alleen uw deel, het ziekenfonds vergoedt de zorgverlener rechtstreeks - RIZIV [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/derdebetalersregeling.aspx>
 40. RIZIV. Het statuut van persoon met een chronische aandoening verbetert de toegang tot de zorgen - RIZIV [Internet]. 2019 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/ziekten/chronische-ziekten/Paginas/statuut-persoon-chronische-aandoening-toegang-zorgen.aspx>
 41. RIZIV. Zorgtrajecten - RIZIV [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/Paginas/Zorgtrajecten.aspx>

42. RIZIV. Verhoogde tegemoetkoming: betere vergoeding van medische kosten - RIZIV [Internet]. 2017 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/verhoogde-tegemoetkoming-betere-vergoeding-medische-kosten.aspx>
43. RIZIV. Het Bijzonder solidariteitsfonds (BSF): uitzonderlijke vergoeding van medische verstrekkingen - RIZIV [Internet]. 2020 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/bijzonder-solidariteitsfonds/Paginas/default.aspx>
44. College van artsen-directeurs. Jaarverslag van het Bijzonder Solidariteitsfonds (BSF) [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 Apr 2]. Available from: https://www.inami.fgov.be/SiteCollectionDocuments/jaarverslag_bsf_2018.pdf
45. Christelijke Mutualiteit. Maximumfactuur [Internet]. [cited 2021 Apr 2]. Available from: <https://www.cm.be/diensten-en-voordelen/ziekte-en-behandeling/specifieke-regelingen/maximumfactuur>
46. Schokkaert E, Guillaume J, Lecluyse A, Avalosse H, Cornelis K, De Graeve D, et al. Evaluatie van de effecten van de maximumfactuur op de consumptie en financiële toegankelijkheid van de gezondheidszorg [Internet]. Brussel; 2008. Available from: <https://kce.fgov.be/nl/evaluatie-van-de-effecten-van-de-maximumfactuur-op-de-consumptie-en-financiële-toegankelijkheid-van>
47. Rekenhof. De maximumfactuur in de verzekering voor geneeskundige verzorging [Internet]. 2005. Available from: <https://www.ccrek.be/NL/Publicaties/Fiche.html?id=f0b8940f-76f2-4d80-91dc-3fefe78e437b>
48. Koninklijk Limburgs Apothekers Verbond. De maximumfactuur in de praktijk [Internet]. 2015 [cited 2021 Apr 22]. Available from: <https://www.klav.be/klavinfo/nl/de-maximumfactuur-in-de-praktijk>
49. RIZIV. Administratieve gegevens maximumfactuur 2016 - 2019. 2019.
50. RIZIV. Types van maximumfactuur (MAF) - RIZIV [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 19]. Available from: [https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/types-maximumfactuur-\(MAF\).aspx](https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/types-maximumfactuur-(MAF).aspx)
51. Gvardeitsev D. E-mail "Gegevens maximumfactuur" RIZIV. RIZIV; 2021 Apr 26.
52. Gvardeitsev D. E-mail RIZIV betreffende 100% facturatie. 2021 May.
53. RIZIV. Sociale derdebetaler: betaal uw huisarts enkel uw deel van de kosten - RIZIV [Internet]. 2015 [cited 2021 Mar 19]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/financiele-toegankelijkheid/Paginas/sociale-derdebetaler-kosten-huisarts-betalen-enkel-uw-deel.aspx>
54. BCFI. Hypnotica, sedativa, anxiolytica [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=7468>
55. IFEB. IPhEB - Report November 2018 publication (September 2018 data) [Internet]. Brussel; 2018. Available from: https://www.ipheb.be/wa_files/IPhEB_20Report_20November_202018_20-_20NL.pdf

56. BCFI. Gecommentarieerd geneesmiddelen repertorium - inleiding - prijzen en terugbetalingsmodaliteiten [Internet]. 2021 [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/1>
57. RIZV. De lijst van de vergoedbare farmaceutische specialiteiten: de vergoedingscategorieën [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 2]. Available from: <https://www.inami.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/terugbetalen/specialiteiten/Paginas/farmaceutische-specialiteiten-vergoedingscategorieen.aspx>
58. Farmacotherapeutisch Kompas. De kosten voor farmaceutische zorg [Internet]. [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/algemeen/kosten#geneesmiddelen-vergoedingssysteem>
59. Economou C, Kaitelidou D, Karanikolos M, Maresso A. Greece - Health system review [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 8]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/what-we-publish/publication->
60. Sweden.se. Healthcare in Sweden [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://sweden.se/society/health-care-in-sweden/>
61. Tikkanen R, Osborn R, Mossialos E, Djordjevic A, Wharton GA, Glennard AH. International Health Care System Profiles - Sweden [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 30]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/sweden>
62. Rijksoverheid. Wanneer betaal ik een eigen risico voor mijn zorg? [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/zorgverzekering/vraag-en-antwoord/eigen-risico-zorgverzekering>
63. Ministerie van Volksgezondheid Welzijn en Sport. Het Nederlandse zorgstelsel [Internet]. Den Haag; 2016. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/documenten/brochures/2016/02/09/het-nederlandse-zorgstelsel>
64. Tikkanen R, Osborn R, Mossialos E, Djordjevic A, Wharton GA, Thorlby R. International Health Care System Profiles - England [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 4]. Available from: <https://www.commonwealthfund.org/international-health-policy-center/countries/england>
65. NHS. NHS prescription charges [Internet]. 2021 [cited 2021 Apr 5]. Available from: <https://www.nhs.uk/nhs-services/prescriptions-and-pharmacies/nhs-prescription-charges/>
66. RIZIV. Artsen en tandartsen: minimumpercentage goedkope geneesmiddelen voorschrijven [Internet]. 2015 [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.riziv.fgov.be/nl/professionals/individuelezorgverleners/artsen/verzorging/Paginas/minimumpercentage-goedkope-geneesmiddelen-voorschrijven.aspx>
67. RIZIV. Voorschrijven op stofnaam: regels voor de voorschrijver [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.riziv.fgov.be/nl/themas/kost-terugbetaling/door-ziekenfonds/geneesmiddel-gezondheidsproduct/geneesmiddel-voorschrijven/Paginas/voorschrijven-stofnaam-regels-voorschrijver.aspx>

68. Belgische Vereniging van Artsensyndicaten. Verplichte substitutie .. Geneesmiddelen [Internet]. 2019 [cited 2021 May 1]. Available from: <https://www.absym-bvas.be/nl/geneesmiddelen/verplichte-substitutie>
69. NHS Digital. Prescriptions Dispensed in the Community [Internet]. 2017 Jun [cited 2021 Apr 4]. Available from: www.statisticsauthority.gov.uk/assessment/code-of-practice
70. Rijksoverheid. Welke medicijnen krijg ik vergoed? [Internet]. [cited 2021 Mar 29]. Available from: <https://www.rijksoverheid.nl/onderwerpen/zorgverzekering/vraag-en-antwoord/welke-medicijnen-krijg-ik-vergoed>
71. VAD. Psychoactieve medicatie [Internet]. [cited 2021 Mar 21]. Available from: <https://www.vad.be/themas/psychoactieve-medicatie>
72. BCFI. Pijn en koorts. In: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. 33rd ed. Brussel; 2020. p. 275–97.
73. BCFI. Zenuwstelsel: antipsychotica. In: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. 33rd ed. Brussel; 2020. p. 337–47.
74. BCFI. Zenuwstelsel: hypnotica, sedativa, anxiolytica. In: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. 33rd ed. Brussel; 2020. p. 327–36.
75. De Meyer G. Farmacotherapie en farmaceutische zorg bij slaapstoornissen. In: Farmacotherapie en farmaceutische zorg I. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2019.
76. De Meyer G. Farmacotherapie en farmaceutische zorg bij angststoornissen. In: Farmacotherapie en farmaceutische zorg I. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2019.
77. BCFI. Zenuwstelsel: antidepressiva. In: Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. 33rd ed. Brussel; 2020. p. 348–63.
78. De Meyer G. Farmacotherapie en farmaceutische zorg bij ADHD. In: Farmacotherapie en farmaceutische zorg I. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2019.
79. De Meyer G. Farmacotherapie en farmaceutische zorg bij depressies. In: Farmacotherapie en farmaceutische zorg I. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2019.
80. BCFI. Pijn en koorts [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?frag=6544&matches=Pijnstillers%7Cpijnbestrijding%7Cpijnstillend%7Cpijnstilling%7Cpijn>
81. BCFI. Medicamenteuze koorts- en pijnbestrijding [Internet]. [cited 2021 May 16]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?frag=6403>
82. BCFI. Antipsychotica [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=7799>
83. BCFI. Niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/10?frag=6767>
84. BCFI. Antidepressiva [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=7997>
85. BCFI. Middelen bij ADHD en narcolepsie [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=8318>
86. BCFI. Combinatiepreparaten [Internet]. [cited 2021 May 17]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?frag=6718>

87. Hayhurst CJ, Durieux ME. Differential Opioid Tolerance and Opioid-induced Hyperalgesia: A Clinical Reality [Internet]. Vol. 124, *Anesthesiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016 [cited 2021 May 17]. p. 483–8. Available from: http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/124/2/483/269245/20160200_0-00036.pdf
88. Dumas EO, Pollack GM. Opioid tolerance development: A pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *AAPS J* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 May 17];10(4):537–51. Available from: [/pmc/articles/PMC2628209/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19111111/)
89. Guignard B, Bossard AE, Coste C, Sessler DI, Lebrault C, Alfonsi P, et al. Acute opioid tolerance: Intraoperative remifentanyl increases postoperative pain and morphine requirement. *Anesthesiology* [Internet]. 2000 Aug 1 [cited 2021 May 17];93(2):409–17. Available from: <http://pubs.asahq.org/anesthesiology/article-pdf/93/2/409/408977/0000542-200008000-00019.pdf>
90. De Meyer G. Analgetica. In: *Farmacologie partim II*. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2018.
91. Lugoboni F, Faccini M, Casari R, Zamboni L. The hidden phenomenon of high dose benzodiazepine use . *Focus Farm* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 17];86(3). Available from: <https://www.pharmaco-vigilance.eu/content/hidden-phenomenon-high-dose-benzodiazepine-use>
92. FAGG. Melden van misbruik of van verkeerd gebruik van een geneesmiddel [Internet]. 2020 [cited 2021 May 17]. Available from: https://www.fagg.be/nl/melden_van_misbruik_of_van_verkeerd_gebruik_van_een_geneesmiddel
93. Rajagopal MR, Joranson DE, Gilson AM. Medical use, misuse, and diversion of opioids in India. *Lancet*. 2001 Jul 14;358(9276):139–43.
94. De Druglijn. Medicijnen: de cijfers [Internet]. [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://www.druglijn.be/over-ons/schoolopdracht-drugs/cijfers-en-statistieken/medicijnen>
95. Sciensano. Gezondheidsenquêtes [Internet]. [cited 2021 May 18]. Available from: <https://www.sciensano.be/nl/over-sciensano/organigram-van-sciensano/levensstijlen-chronische-ziekten/gezondheidsenquettes>
96. Van Der Heyden J, Berete F, Drieskens S. Gezondheidsenquête 2018: Gebruik van geneesmiddelen [Internet]. Brussel; 2018 [cited 2021 May 18]. Available from: https://www.sciensano.be/sites/default/files/dr_report_2018_nl_final.pdf
97. Bohnert ASB, Ilgen MA. Understanding Links among Opioid Use, Overdose, and Suicide. *N Engl J Med* [Internet]. 2019 Jan 3 [cited 2021 May 18];380(1):71–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30601750/>
98. Lowenstein M, Hossain E, Yang W, Grande D, Perrone J, Neuman MD, et al. Impact of a State Opioid Prescribing Limit and Electronic Medical Record Alert on Opioid Prescriptions: a Difference-in-Differences Analysis. *J Gen Intern Med* [Internet]. 2020;35(3):662–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31602561/>
99. RIZIV. Consensusvergadering: Het rationeel gebruik van de opioïden bij chronische pijn [Internet]. 2018 Dec [cited 2021 May 3]. Available from: www.riziv.fgov.be
100. WHO. DDD: Definition and general considerations [Internet]. 2018 [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/

101. Instituut voor Farmaco-Epidemiologie in België. IFSTAT [Internet]. 2021 [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.ipheb.be/crbst_29_nl.html
102. WHO. ATC: Structure and principles [Internet]. 2018 [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/
103. WHO. ATC/DDD Index: fentanyl [Internet]. 2020 [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N02AB03
104. Instituut voor Farmaco-Epidemiologie in België. Wat is IFEB [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.ipheb.be/crbst_0_nl.html
105. Instituut voor Farmaco-Epidemiologie in België. IFSTAT database 2013 - 2020. 2020.
106. IQVIA. About Us [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: <https://www.iqvia.com/about-us>
107. IQVIA. IQVIA database psychoactieve geneesmiddelen 2011 - 2019. 2019.
108. Wuyts F. Cursustekst Farmaceutische Data-analyse. Antwerpen: Universiteit Antwerpen; 2005.
109. Boogaerts T, Degreef M. Tutorial : Statistical Analysis. Antwerpen; 2019.
110. Clement L. Cursus Statistiek 2017-2018 [Internet]. Gent; 2017 Dec [cited 2021 May 9]. Available from: <https://users.ugent.be/~lclement/statistiek/index.html>
111. NCBI. Area Under Curve - MeSH [Internet]. Dictionary of Clinical Research. 1997 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=Area+Under+Curve>
112. Domus Medica. Campagne voor beter gebruik slaap- en kalmeermiddelen [Internet]. 2016 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.domusmedica.be/actueel/campagne-voor-beter-gebruik-slaap-en-kalmeermiddelen>
113. FAGG. Psychofarmacabeleid in België: wat met slaap-en kalmeermiddelen? [Internet]. 2019 Oct [cited 2021 May 20]. Available from: https://www.afmps.be/sites/default/files/content/psychofarmacabeleid_in_belgie_wat_met_slaap-en_kalmeermiddelen.pdf
114. Farmacotherapeutisch Kompas. Angststoornissen [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/indicatieteksten/angststoornissen#angststoornissen_behandelplan_1
115. Doom PK, Rhebergen MP. Correlatie en Regressie [Internet]. Statistiek voor Historici. 2006 [cited 2021 May 15]. Available from: <https://www.let.leidenuniv.nl/history/RES/stat/html/les10.html>
116. Farmacotherapeutisch Kompas. Amitriptyline [Internet]. [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/a/amitriptyline#indicaties>
117. Lexicomp. Amitriptyline: Drug information [Internet]. UpToDate. [cited 2021 May 20]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/amitriptyline-drug-information?search=amitriptyline&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1#F133717

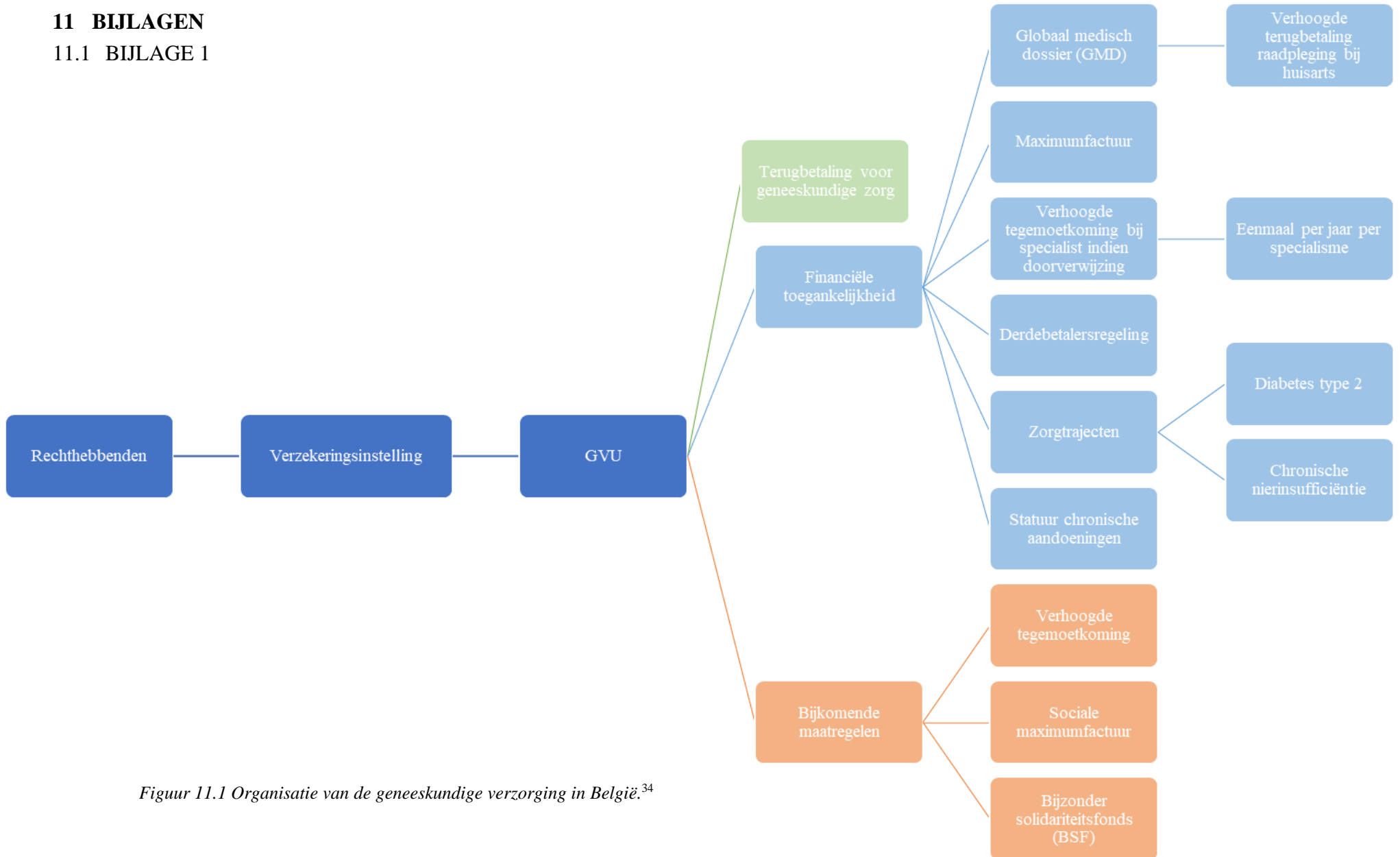
118. Sheeler RD, Ackerman MJ, Richelson E, Nelson TK, Staab JP, Tangalos EG, et al. Considerations on safety concerns about citalopram prescribing. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2012 [cited 2021 May 20];87(11):1042–5. Available from: [/pmc/articles/PMC3532688/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786497/)
119. Cipriani A, Purgato M, Furukawa TA, Trespido C, Imperadore G, Signoretti A, et al. Citalopram versus other anti-depressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2012 Jul 11 [cited 2021 May 20];7(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22786497/>
120. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Revised recommendations for Celexa (citalopram hydrobromide) related to a potential risk of abnormal heart rhythms with high doses | FDA [Internet]. 2012 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-revised-recommendations-celexa-citalopram-hydrobromide-related>
121. Dedecker T. Direct Healthcare Professional Communication: het verband van een dosisafhankelijke QT-verlenging met de inname van Cipramil [Internet]. Brussel; 2011 Oct [cited 2021 May 29]. Available from: https://www.fagg.be/sites/default/files/downloads/Cipramil_2011_10_NL.pdf
122. BCFI. Citalopram [Internet]. [cited 2021 May 29]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/11?frag=8169>
123. Montgomery S, Hansen T, Kasper S. Efficacy of escitalopram compared to citalopram: A meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2021 May 20];14(2):261–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20875220/>
124. Gezond België. Angst en depressie [Internet]. 2021 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.gezondbelgie.be/nl/gezondheidstoestand/geestelijke-gezondheid/angst-en-depressie#references>
125. Statistiek Vlaanderen. Psychische stoornissen [Internet]. 2020 [cited 2021 May 20]. Available from: <https://www.statistiekvlaanderen.be/nl/psychische-stoornissen>
126. Spaas C, Verkooijen J, Brzezinska E, Loos N, Haems JP. Behandeling van chronische pijn. *Antwerps Farm Tijdschr* [Internet]. 2019 Nov [cited 2021 May 21];97(8):5–12. Available from: www.curalia.be
127. BCFI. Recente informatie januari 2015. *Folia Pharmacother* [Internet]. 2015 Feb [cited 2021 May 21];42(2):16–7. Available from: www.bcfi.be
128. BCFI. Fentanyl [Internet]. [cited 2021 May 21]. Available from: <https://www.bcfi.be/nl/chapters/9?frag=6601>
129. BCFI. De associaties van analgetica die codeïne bevatten op voorschrift. *Folia Pharmacother* [Internet]. 2002 Feb [cited 2021 May 21]; Available from: <https://www.bcfi.be/nl/articles/1153?folia=1130>
130. Pym H. 4.7 million waiting for operations in England [Internet]. *BBC News*. 2021 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.bbc.com/news/health-56752599>
131. Carr A, Smith JA, Camaradou J, Prieto-Alhambra D. Growing backlog of planned surgery due to covid-19. *BMJ* [Internet]. 2021 Feb 9 [cited 2021 May 31];372(339). Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n339>
132. Gibney J. UK: Delays to medical treatment during pandemic will cost thousands of

lives [Internet]. World Socialist Web Site. 2020 [cited 2021 May 31]. Available from: <https://www.wsws.org/en/articles/2020/05/02/dela-m02.html>

133. Christelijke Mutualiteit. Farmaceutische specialiteiten [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://www.cm.be/diensten-en-voordelen/ziekte-en-behandeling/geneesmiddelen/specialiteiten>

11 BIJLAGEN

11.1 BIJLAGE 1



Figuur 11.1 Organisatie van de geneeskundige verzorging in België.³⁴

11.2 BIJLAGE 2

Tabel 11.1 Terugbetalingscategorieën toegepast in België.^{56,57,133}

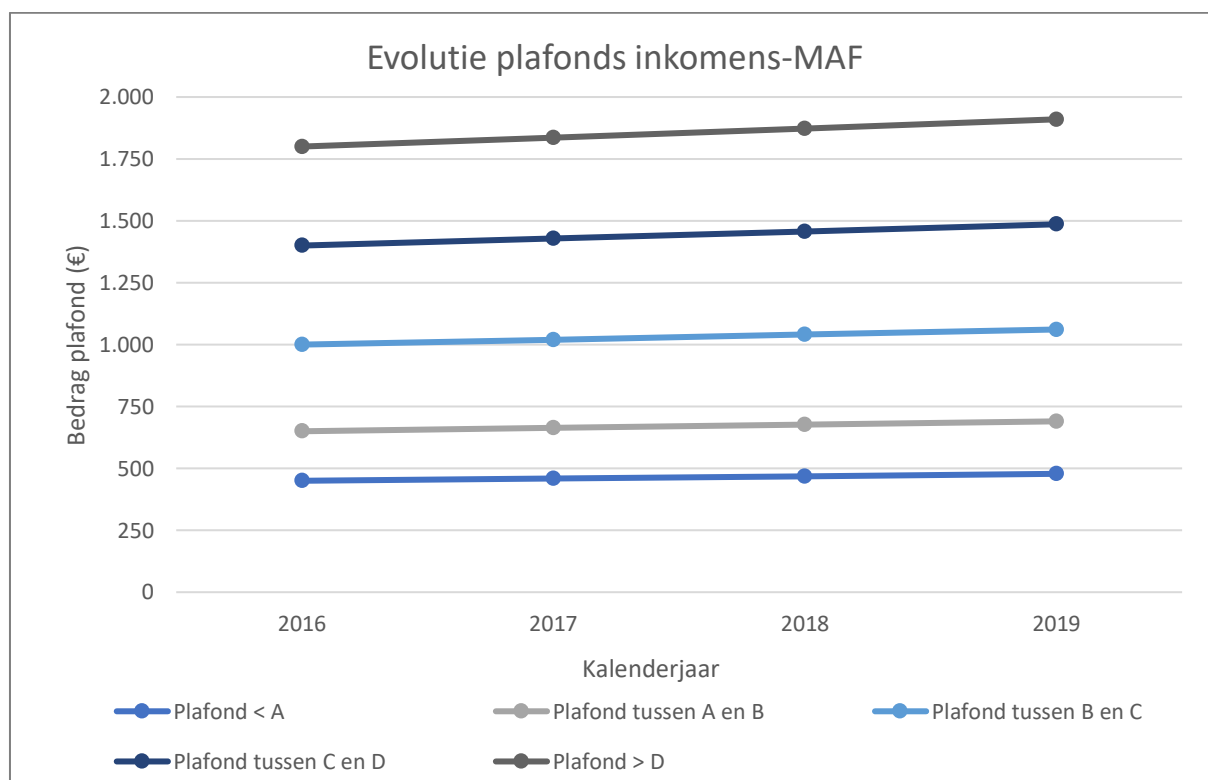
Terugbetalingscategorie	Verklaring	Remgeldplafond	Voorbeeld
Categorie A	Levensnoodzakelijke specialiteiten	Geen remgeld (€0)	Geneesmiddelen voor de behandeling van diabetes
Categorie B	Therapeutisch belangrijke specialiteiten	€12,10 (€15 voor grote verpakkingen ^c)	Antihypertensiva
Categorie C	Symptomatische behandelingen	€15	Slijmverdunnende middelen bij bronchitis
- Categorie C _s	Hoog persoonlijk aandeel	Remgeld heeft geen plafond	Griepvaccins of geneesmiddelen bij allergie
- Categorie C _x	Heel hoog persoonlijk aandeel	Remgeld heeft geen plafond	Contraceptie
Categorie F	Ziekenhuismilieu		
- Categorie F _a	Levensnoodzakelijke specialiteiten	Vergoedingsbasis is een vast bedrag	Erythropoëtines
- Categorie F _b	Therapeutisch belangrijke specialiteiten	Vergoedingsbasis is een vast bedrag	Geneesmiddelen bij maculaire degeneratie
Categorie D ⁵⁷	Geneesmiddelen die niet behoren tot één van bovenstaande categorieën	Geen terugbetaling	Kalmeer- en slaapmiddelen

^c Een grote verpakking is een verpakking die meer dan 60 gebruikseenheden bevat.⁵⁶

11.3 BIJLAGE 3

Tabel 11.2 Bepaling plafond inkomens-MAF voor 2019. Voor chronisch zieke patiënten ligt het plafond € 100 lager.⁴⁹

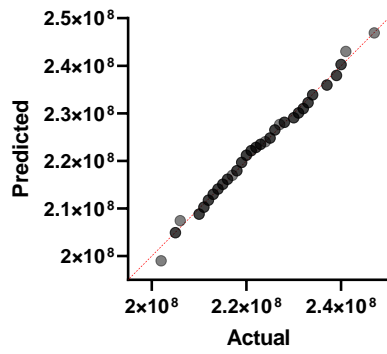
Inkomen	Inkomensklasse	Plafond
Tot €19.003,89	< A	€478
€19.003,90 - €29.214,93	Tussen A en B	€690
€29.214,94 - €39.426,00	Tussen B en C	€1061
€39.426,01 - €49.211,59	Tussen C en D	€1486
Vanaf €49.211,60	> D	€1910



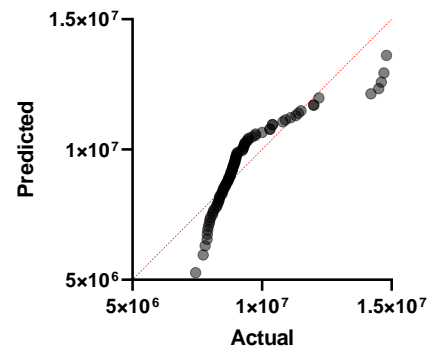
Figuur 11.2 Evolutie van het plafond van de verschillende inkomensklassen afgebakend door de inkomens in Figuur 3.2 binnen de inkomens-MAF tussen 2016 en 2019.⁴⁹

11.4 BIJLAGE 4

Normalplot totale DDD antidepressiva niet-MAF



Normalplot totale DDD antidepressiva MAF



Figuur 11.3 Normalplots van de DDD's van antidepressiva welke werden afgeleverd buiten de MAF (links, normaal verdeeld, $p > 0,100$) en binnen de MAF (rechts, niet normaal verdeeld, $p < 0,0001$).