

Gebruik van depotantipsychotica in België, 1997-2016

S. Tielens, M. Destoop, M. Morrens

- Achtergrond** Antipsychotica vormen de hoeksteen van de behandeling van schizofrenie en worden toenemend gebruikt bij stemmingsstoornissen. Medicamenteuze therapieontrouw is een frequent voorkomend probleem. Depotantipsychotica werden mede ontwikkeld om dit probleem op te vangen.
- Doel** In kaart brengen van het voorschrijfgedrag van psychiaters en huisartsen van depotantipsychotica in de ambulante praktijk in België.
- Methode** Analyse van verkoopgegevens van antipsychotica in de periode 1997-2016. Data werden verkregen via Farmanet, een databank binnen het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV).
- Resultaten** Tussen 1997 en 2004 nam de ambulante verkoop van depotantipsychotica af met 20%. Het aandeel van depotantipsychotica in de totale antipsychoticaverkoop liep terug van 14,9% (1997) naar 8,5% (2004). Na introductie van de depotpreparaten van tweedegeneratieantipsychotica vanaf 2004 namen de verkoopcijfers van depotantipsychotica toe met 83%. In 2016 was 9,8% van de antipsychoticavoorschriften een voorschrift voor een depotantipsychoticum. Vanaf 2012 werden meer depotantipsychotica van de tweede generatie (52,2%) verkocht dan van de eerste generatie (47,8%). Psychiaters kozen vroeger voor depotantipsychotica van de tweede generatie dan huisartsen, een trend die vergelijkbaar is met die bij orale antipsychotica.
- Conclusie** De ambulante verkoop van depotantipsychotica in België toonde een opmars nadat depotpreparaten van antipsychotica van de tweede generatie op de markt kwamen. Recente Scandinavische onderzoeken suggereren dat het vaker voorschrijven van depotantipsychotica kan bijdragen tot betere klinische uitkomsten.

Antipsychotica vormen de hoeksteen van de behandeling van psychosespectrumstoornissen en worden ook steeds meer naar voren geschoven als medicamenteuze behandelingsoptie bij stemmingsstoornissen, voornamelijk bij de bipolaire stoornis (Geddes & Miklowitz 2013). Verminderde therapietrouw is een frequent voorkomend probleem en wordt gezien bij 34-81% van de patiënten met schizofrenie en bij 20-60% van de patiënten met een bipolaire stoornis (Garcia e.a. 2016). Langwerkende of depotantipsychotica werden ontwikkeld om therapietrouw te bevorderen en zijn beschikbaar sinds de jaren 1960 (Stahl 2014). Ze zorgen voor een trage en aanhoudende afgifte van de werkzame stof, waardoor het toedieningsinterval verlengd wordt tot 1 à 2 toedieningen per maand (Castillo & Stroup 2015). Depotpreparaten van antipsychotica van de tweede generatie zijn beschikbaar in Europa sinds 2001 en in België sinds 2004. Het driemaandelijkse paliperidonpalmitaatdepot kwam in 2016 op de Belgische markt, waar-

door een nog langer toedieningsinterval mogelijk werd. In de literatuur zijn er tegenstrijdige bevindingen over de superioriteit van depotantipsychotica boven orale antipsychotica wat betreft opnames en opnameduur. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) vonden geen consistent voordeel van depotantipsychotica (Kishimoto e.a. 2014), terwijl naturalistische studies wel voordelen aantoonde (Kim e.a. 2020). Bij introductie werden depotantipsychotica voornamelijk beschouwd als *treatment of last resort* bij patiënten met chronische schizofrenie en frequente recidieven, beperkt ziekte-inzicht, gebrekkige therapietrouw, agressiviteit en gedragsproblemen (Brissos e.a. 2014; Stahl 2014). Recent onderzoek suggereert dat depotantipsychotica ook een plaats kunnen hebben bij de behandeling van eerste psychotische episodes bij patiënten met schizofrenie (Taipale e.a. 2018) en bij patiënten met een bipolaire stoornis of een schizo-affectieve stoornis (Pacchiarotti e.a. 2019).

AUTEURS

Sam Tielens, ten tijde van het schrijven van dit artikel: arts in opleiding tot psychiater, Universiteit Antwerpen, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI); thans: psychiater, PC Multiversum campus Alexianen.

Marianne Destoop, psychiater en onderzoeker, Universiteit Antwerpen, CAPRI, en PC Multiversum, campus Alexianen.

Manuel Morrens, psychiater, docent en postdoctoraal onderzoeker, Universiteit Antwerpen, CAPRI, en Universitair Psychiatrisch Centrum Duffel.

Correspondentie

Dr. Sam Tielens (sam.tielens@multiversum.broedersvanliefde.be)

Strijdige belangen: Manuel Morrens meldde dat hij de afgelopen 5 jaar financiële ondersteuning heeft gekregen voor onderzoeksactiviteiten en wetenschappelijke presentaties van Takeda Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Lundbeck, AstraZeneca en GlaxoSmithKline.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 1-4-2021.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2021;63(9):630-637

De meeste richtlijnen voor de behandeling van schizofrenie adviseren het continueren van antipsychotica. Toch is er ook bezorgdheid over het profylactisch gebruik van antipsychotica op lange termijn (Murray e.a. 2016). Er rijzen vragen over de cumulatieve effecten van antipsychotica wat betreft lichamelijke gezondheid en hersenstructuur. Internationaal zijn er grote verschillen in het voorschrijfgedrag betreffende depotantipsychotica (Bosanac & Castle 2015).

In deze studie brengen we de patronen in voorschrijven van Belgische psychiaters en huisartsen van depotantipsychotica in de ambulante praktijk in kaart. Verder toetsen we deze veranderingen aan de huidige wetenschappelijke inzichten inzake behandeling met depotantipsychotica.

METHODE

We verkregen verkoopgegevens van antipsychotica in de periode 1997-2016 via Farmanet, een databank binnen het RIZIV (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering) met gegevens over de farmaceutische verstrekkingen die de openbare apotheken afleveren en die de verplichte ziekteverzekering vergoedt.

Data werden verzameld in openbare Belgische apotheken die niet verbonden waren aan een ziekenhuis. De gegevens weerspiegelden bijgevolg enkel de ambulante behandelde patiënten en gaven geen weergave van het voorschrijfgedrag van artsen binnen een penitentiaire setting, een residentiële behandelsetting, een woonzorgcentrum of een psychiatrisch verzorgingstehuis.

De verkochte hoeveelheid per antipsychoticum wordt weergegeven als *defined daily dose* (DDD). Het concept DDD werd ontwikkeld door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) eind jaren 1970. Het is een weergave van 'de aangenomen gemiddelde onderhoudsdosis per dag voor een geneesmiddel zoals in zijn voornaamste indica-

tie gebruikt bij volwassenen' (WHO 2018). Eén DDD van een bepaald product betekent dus de gemiddelde dagdosis per product (zie [tabel 1](#)). De eenheid DDD maakt vergelijking van medicatiegebruik mogelijk (Leucht e.a. 2016). Een belangrijke beperking van deze methode is dat de informatie die gebruikt wordt om DDD's te schatten waarschijnlijk verschilt tussen geneesmiddelen (Leucht e.a. 2016). Bovendien is deze informatie niet publiek beschikbaar, waardoor onderzoek hiernaar niet mogelijk is.

Bevolkingsgegevens werden verkregen via de website STATBEL, het Belgische statistiekbureau dat cijfers over de Belgische economie, de samenleving en het territorium verzamelt, produceert en verspreidt (STATBEL 2020).

Psychiaters, neuropsychiaters en neurologen werden samengenomen in één groep om vergelijkbaarheid over de jaren heen te faciliteren. Aangezien antipsychotica beperkt voorgeschreven worden door andere artsen-specialisten, werd hun voorschrijfgedrag niet specifiek geanalyseerd.

Data werden geanalyseerd met IBM SPSS Statistics Data Editor versie 26.

We betrokken de volgende variabelen in onze analyses: jaartal, productnaam, DDD, generatie van het antipsychoticum (eerstegeneratieantipsychoticum of *first-generation antipsychotic* (FGA); tweedegeneratieantipsychoticum of *second-generation antipsychotic* (SGA)), toedieningsvorm (oraal (PO) of depotpreparaat (*long-acting injectable*; LAI)) en specialisatie van de voorschrijvende arts (huisarts; psychiater of andere voorschrijver).

Vanaf het jaar 2010 hebben we zicht op de demografische gegevens van de patiënten die een voorschrift inwisselden bij de apotheker. Vanaf 2010 betrokken we de leeftijd en het geslacht van de patiënt als variabelen. De impact van de introductie van depotantipsychotica van de tweede generatie (depot-SGA) op de verhouding

Tabel 1. Dosis (in mg) per antipsychoticum overeenkomend met 1 DDD (oraal/depot)

Antipsychotica van de eerste generatie (FGA)			Antipsychotica van de tweede generatie (SGA)		
Productnaam	Dosis oraal (mg/dag) [°]	Dosis depot ^{° °}	Productnaam	Dosis oraal (mg/dag) [°]	Dosis depot ^{° °}
Bromperidol	10	4,5 mg/dag - 126,4 mg/4 weken	Aripiprazol	15	15 mg/dag - 420 mg/4 weken
Flufenazine	10*	1 mg/dag** - 28 mg/4 weken	Olanzapine	10	10 mg/dag - 280 mg/4 weken
Flupentixol	6	4 mg/dag - 56 mg/2 weken	Paliperidon	6	2,5 mg/dag - 70 mg/4 weken
Fluspirileen		0,7 mg/dag - 4,9 mg/week	Risperidon	5	2,7 mg/dag - 37,8 mg/2 weken
Haloperidol	7,5	3,3 mg/dag - 92,4 mg/4 weken			
Zuclopentixol	30	15 mg/dag - 210 mg/2 weken			
Clotiapine	80		Amisulpride	400	
Levomepromazine	300		Asenapine	20	
Pimozide	4		Clozapine	300	
Pipamperon	200		Quetiapine	400	
Prothipendyl	240		Sertindol	16	
Sulpiride	800				
Tiapride	400				

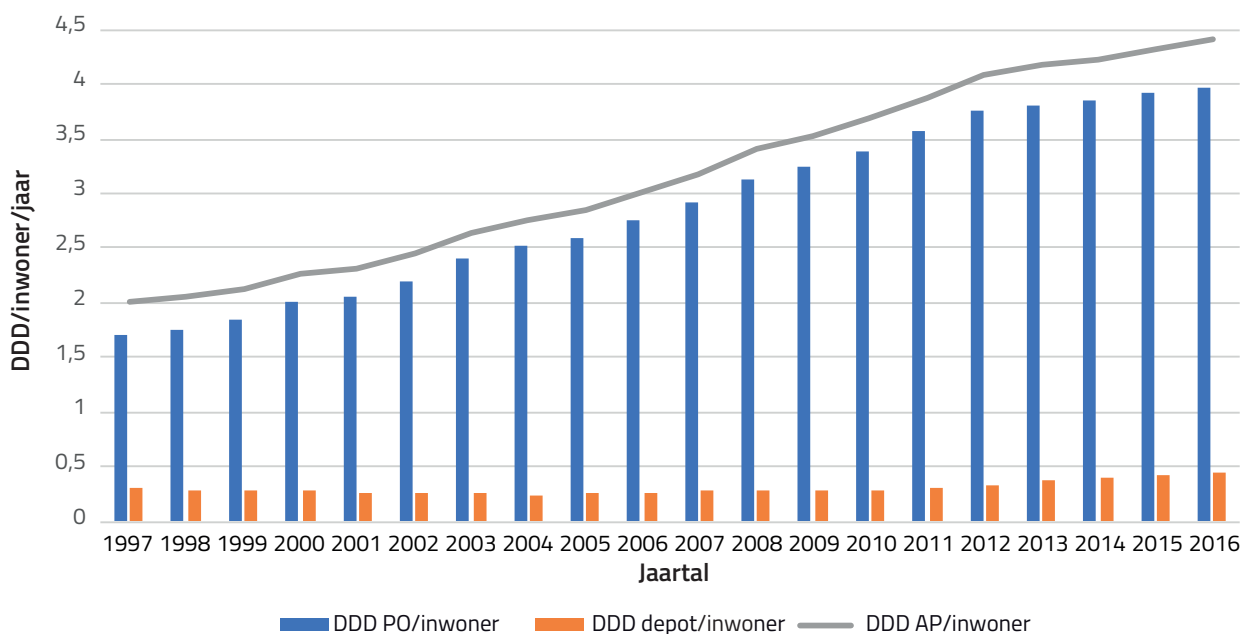
DDD = defined daily dose.

*Laatste verkoop in 1999, **laatste verkoop in 1998, ° overeenkomend met 1 DDD, ° ° overeenkomend met 1 DDD en volgens het meest toegepaste toedieningsinterval.

verkochte orale versus depotantipsychotica werd berekend aan de hand van een χ^2 -test (met correctie volgens Yates). Hiervoor gebruikten we een 2x2-contingentieta-

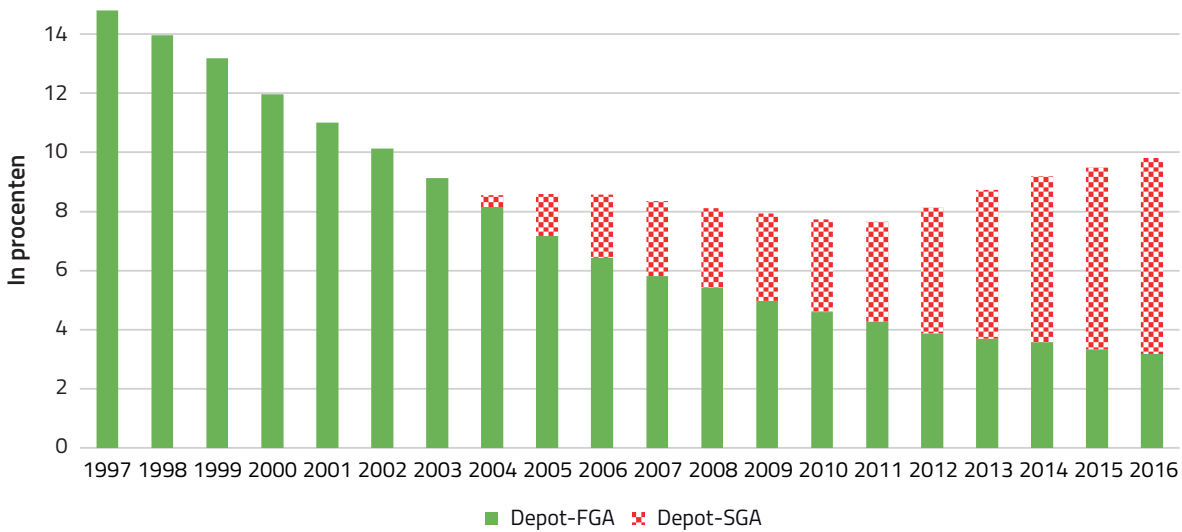
bel waarin het aantal verkochte DDD's antipsychotica in 2004 en 2016 vergeleken werden.

Figuur 1. Verkoopcijfers antipsychotica, 1997-2016 (in DDD/inwoner/jaar)



DDD = defined daily dose; PO = per os (oraal); AP = antipsychotica

Figuur 2. Procentueel aandeel van depotantipsychotica in de totale verkoop van antipsychotica, 1997-2016



FGA: antipsychotica van de eerste generatie, SGA: antipsychotica van de tweede generatie

RESULTATEN

Patronen in voorschrijven van orale en depotantipsychotica

De verkoop van antipsychotica per inwoner nam toe met een factor 2,2 tijdens de periode van onze data-analyse. Waar in 1997 voor 2 DDD's antipsychotica per inwoner verkocht werden, bedroeg dit in 2016 reeds 4,4 DDD's per inwoner. Verkoop van orale antipsychotica steeg van 1,7 DDD's/inwoner in 1997 naar 4,0 DDD's/inwoner in 2016, een stijging van 133%. In dezelfde periode nam de verkoop van depotantipsychotica toe van 0,3 DDD's/inwoner (1997) naar 0,4 DDD's/inwoner (2016), een stijging van 46% (zie [figuur 1](#)).

Tussen 1997 en 2004 daalde de verkoop van depotantipsychotica met 20% (van 0,3 naar 0,2 DDD's/inwoner). De verkoop van orale antipsychotica nam in deze periode toe met 48% (van 1,7 DDD's/inwoner in 1997 naar 2,5 DDD's/inwoner in 2004). Door deze wending nam het overwicht van orale antipsychotica versus depotantipsychotica in de totale ambulante antipsychoticaverkoop toe. Het aandeel van de depotantipsychotica viel terug van 14,9% van de totale verkoop van alle antipsychotica in 1997 naar 8,5% in 2004 (zie [figuur 2](#)).

Deze dalende trend zette zich voort tot in 2011 (orale antipsychotica: 92,3%; depotantipsychotica: 7,7%). Vanaf 2012 was er een stijging van het relatieve aantal depotantipsychotica in de totale verkoop. Deze trend zette zich voort tot in 2016, het laatste jaar van onze analyse (orale antipsychotica: 90,2%; depotantipsychotica: 9,8%).

Eerste versus tweede generatie depotantipsychotica

Verkoopcijfers van depotantipsychotica van de eerste generatie (depot-FGA) daalden tussen 1997 en 2016 met

48%. Deze trend konden we voornamelijk toeschrijven aan een afname in het aantal verkochte DDD's depotpreparaten van haloperidol en fluspirileen (zie [tabel 2](#)). Terwijl verkoopcijfers van andere depot-FGA steeds daalden, nam de verkoop van depotzuclopentixol licht toe.

Wanneer we de verkoop in 2004, het jaar waarin depot-SGA geïntroduceerd werden, vergeleken met de verkoop in 2016, zagen we een duidelijk significante stijging in het aantal depotpreparaten dat verkocht werd ($\chi^2 = 34,3$; $p < 0,0001$).

Tussen 2009 en 2016 verdrievoudigden de verkoopcijfers van depot-SGA, hetgeen toe te schrijven was aan de introductie van olanzapinedepot in 2010 en van paliperidondepot in 2011.

De voorkeur voor het voorschrijven van depot-SGA zette zich voort met de tijd. Vanaf 2012 werden meer depot-SGA (52,2%) verkocht dan depot-FGA (47,8%). In 2016 was 67,5% van de verkochte depotantipsychotica van de tweede generatie en 32,5% van de eerste generatie. Ter vergelijking: vanaf 2003 werden er meer orale SGA verkocht dan orale FGA (orale SGA: 50,9%; orale FGA: 49,1%). In 2016 was vier vijfde van de orale antipsychoticavoorschriften er één voor een product van de tweede generatie (orale SGA: 79,2%; orale FGA: 20,8%).

Tussen 2010 en 2016 zagen we een sterkere toename van verkoopcijfers van depotantipsychotica bij mannelijke patiënten (+68%) dan bij vrouwelijke patiënten (+44%). De tendens om meer depot-SGA voor te schrijven ontwikkelde zich op vergelijkbare wijze bij patiënten van beide seksen (+166% bij mannen; +159% bij vrouwen), maar het patroon van minder voorschrijven van depot-FGA was het meest uitgesproken bij vrouwen (-10% bij mannen; -18% bij vrouwen).

Tabel 2. Verkoopcijfers depotantipsychotica in miljoen DDD's (tussen haakjes: percentage van de totale verkoop van depotantipsychotica in dat jaar)

	1997	2000	2004	2008	2012	2016
Depot-FGA						
Broomperidol	0,5 (17,5)	0,4 (14,9)	0,4 (16,7)	0,3 (11,7)	0,3 (8,7)	0,3 (5,5)
Flupentixol	0,2 (7,7)	0,2 (8,1)	0,2 (8,5)	0,2 (5,9)	0,1 (4,1)	0,1 (2,6)
Fluspirileen	0,5 (15,7)	0,4 (14,8)	0,3 (11,7)	0,2 (7,6)	0,2 (4,7)	0,1 (2,8)
Haloperidol	1,5 (48,0)	1,4 (49,1)	1,1 (44,5)	0,9 (29,1)	0,8 (20,6)	0,7 (13,9)
Zuclopentixol	0,3 (11,2)	0,4 (13,1)	0,3 (14,0)	0,4 (12,4)	0,4 (9,8)	0,4 (7,7)
Depot-FGA totaal	3,0 (100,0)	2,8(100,0)	2,4 (95,4)	2,0 (66,7)	1,8 (47,8)	1,6 (32,5)
Depot-SGA						
Aripiprazol						0,2 (4,3)
Olanzapine					0,1 (3,9)	0,4 (7,5)
Paliperidon					0,6 (17,0)	1,8 (37,8)
Risperidon			0,1 (4,6)	1,0 (33,3)	1,2 (31,4)	0,9 (17,9)
Depot-SGA totaal	0 (0,0)	0 (0,0)	0,1 (4,6)	1,0 (33,3)	1,9 (52,2)	3,3 (67,5)
Depot totaal	3,0	2,8	2,5 m	3,0	3,7	4,9

DDD = defined daily dose, FGA = antipsychotica van de eerste generatie, SGA = antipsychotica van de tweede generatie.

Huisartsen versus psychiaters

De totale antipsychoticaverkoop op voorschrift van huisartsen steeg in de periode 1997-2016 met 114%. De verkoop van orale antipsychotica nam toe met 128%, terwijl de verkoop van depotpreparaten toenam met 29%. In dezelfde periode steeg de totale verkoop van antipsychotica op voorschrift van psychiaters met 278%. De verkoop van orale antipsychotica nam toe met 298%, terwijl die van depotantipsychotica met 169% steeg.

Psychiaters kozen eerder in de tijd voor het voorschrijven van depot-SGA. In 2008 was de verhouding van de verkoop van depot-FGA (53,2%) en depot-SGA (46,8%) bijna gelijkgetrokken bij de psychiaters. In 2016 was 80,6% van de voorgeschreven depots door psychiaters depot-SGA.

Bij de huisartsen zagen we ook een evolutie van afname in het relatieve aantal voorschriften voor depot-FGA (in 2008: 73,9%; in 2016: 43,0%) ten voordele van een toename van het relatieve aantal voorschriften voor depot-SGA (in 2008: 26,1%; in 2016: 57,0%), maar deze verschuiving verliep duidelijk trager (zie [figuur 3](#)). Haloperidol als depot bleef, zowel bij huisartsen als psychiaters, steeds het meest voorgeschreven depotantipsychoticum van de eerste generatie.

De verkoop van risperidon als depotpreparaat toonde een steile opmars sinds dit product op de markt kwam in 2004, zowel bij huisartsen als psychiaters. Deze trend hield aan tot in 2011, waarna er een dalende trend te noteren was. Na de lancering van paliperidondepot in 2011 toonde de verkoop hiervan een sterke opmars. Paliperidondepot groeide uit tot het meest voorgeschreven depotantipsychoticum van de tweede generatie, sinds 2013 bij psychiaters en sinds 2015 ook bij huisartsen. In 2016 was 32,2% van de voorschriften van de huisarts voor depotantipsychotica een voorschrift voor paliperidondepot (0,9 miljoen DDD's), bij de psychiaters was

dit in 44,8% van de voorschriften voor een depotantipsychoticum het geval (1,0 miljoen DDD's).

Olanzapine als depotpreparaat kwam in 2010 op de Belgische markt en wordt bijna uitsluitend door psychiaters voorgeschreven (in 2016: 0,4 miljoen DDD's). Voor olanzapinedepot geldt een specifieke terugbetalingsregeling waarbij het enkel wordt terugbetaald op voorschrift van een psychiater of neuropsychiater. In 2016 was 16,5% van de voorschriften voor depotantipsychotica bij de psychiaters een voorschrift voor olanzapine als depot. Het was daarmee het tweede meest voorgeschreven depotantipsychoticum bij psychiaters.

Verkoopcijfers depotantipsychotica anno 2016 per leeftijdscategorie

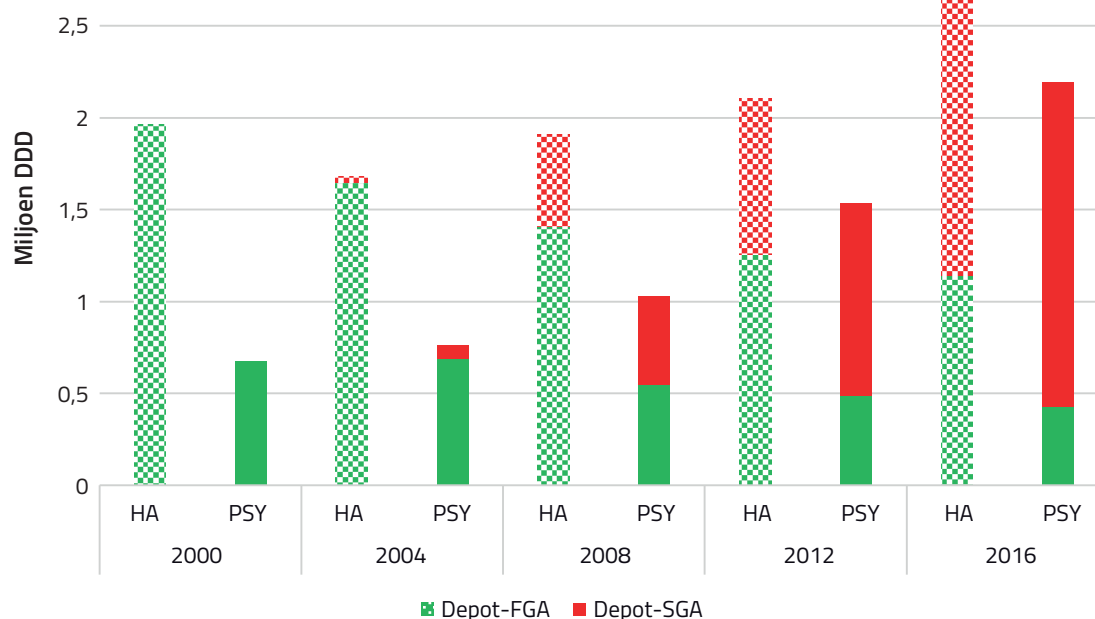
Depotantipsychotica werden bijna nooit voorgeschreven aan patiënten jonger dan 10 jaar (0,0001 DDD's/inwoner). Bij patiënten in de leeftijdscategorieën van 10-49 jaar werden depotantipsychotica voor het grootste deel door psychiaters (56,2% van de voorschriften) voorgeschreven (zie [figuur 4](#)). Bij de 50-plussers namen huisartsen het grootste deel van de voorschriften voor depotantipsychotica voor hun rekening (73,4% van de voorschriften) en bij 80-plussers waren het bijna uitsluitend huisartsen die depotantipsychotica voorschreven (96,7% van de voorschriften). Het voorschrijven van depot-SGA nam af naarmate de leeftijd van de patiënt vorderde.

DISCUSSIE

Veranderingen in voorschrijfgedrag

De introductie van diverse orale antipsychotica van de tweede generatie rond de millenniumwisseling hing samen met een terugval in de verkoop van depotantipsychotica in België. Nadat risperidondepot in 2004 als eerste depotantipsychoticum van de tweede generatie

Figuur 3. Voorschrijfgedrag langwerkende antipsychotica, 2000-2016 (in miljoen DDD) bij huisartsen en psychiaters



DDD: *defined daily dose*; FGA: antipsychotica van de eerste generatie; SGA: antipsychotica van de tweede generatie; HA: huisartsen; PSY: psychiaters

op de markt kwam, nam de populariteit van depotantipsychotica toe. We zien een aanhoudende trend van dalende verkoopcijfers van depot-FGA en stijgende verkoopcijfers van depot-SGA. Een voortzetting van deze tendens valt te verwachten, te meer daar broomperidol als depot (2018) en fluspirileen als depot (2020) van de markt verdwenen.

Soortgelijke ontwikkelingen werden ook geobserveerd in andere landen. Zo toonde een Canadese studie (Roy & Antoine 2019) dat het gebruik van depotantipsychotica met 88% toenam in de periode tussen 2003 en 2016. Verkoopcijfers voor depot-SGA verdrievoudigden, terwijl die voor depot-FGA afnamen met 27%.

Het aantal verkochte DDD's depot-FGA halveerde over een periode van 20 jaar. Dat valt grotendeels toe te schrijven aan de afname van het aantal verkochte DDD's haloperidoldepot. De uitgebreid gedocumenteerde extrapiramidale bijwerkingen bij gebruik van haloperidol zouden deze trend kunnen verklaren (Buchanan e.a. 2010). Deze kennis zou geleid kunnen hebben tot het voorschrijven van lagere onderhoudsdosissen haloperidol als depot. Verder zou het kunnen dat deze wetenschap ertoe geleid heeft dat men vaker voor het depot-SGA kiest en minder frequent voor depot-FGA. Desondanks behield haloperidoldepot zijn positie als populairste depotantipsychoticum tot in 2007 en bleef het tijdens de duur van onze studie het meest verkochte depotantipsychoticum van de eerste generatie.

De specifieke voorkeur voor een bepaald depotantipsychoticum verschilt overigens internationaal. Zo schrijven artsen in het Verenigd Koninkrijk eerder depots van

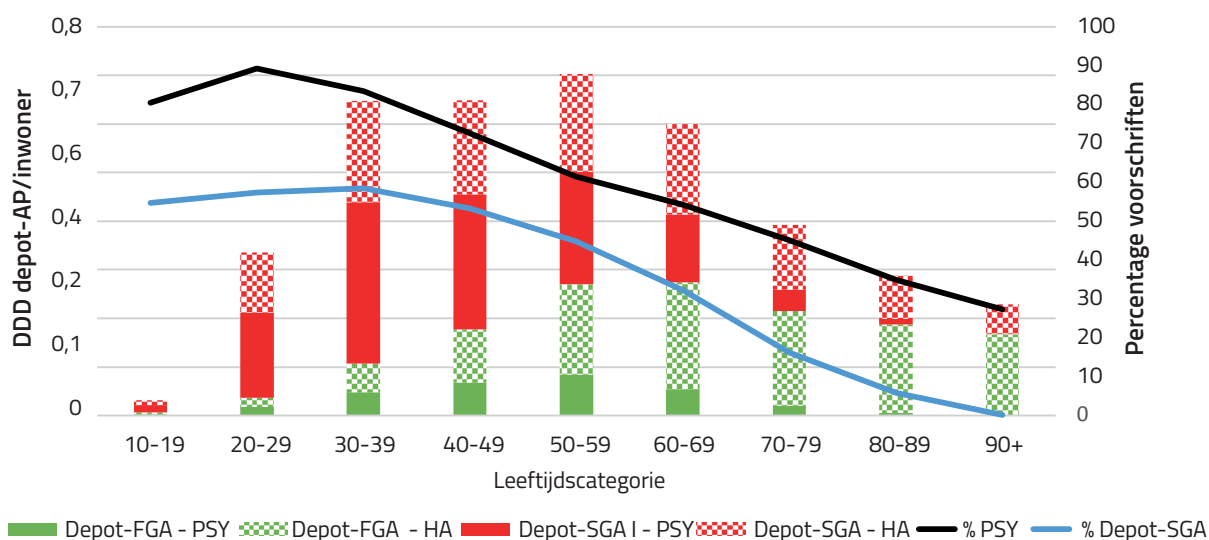
flupentixol en zuclopentixol voor wanneer ze kiezen voor een depotantipsychoticum van de eerste generatie (Barnes e.a. 2009).

Risperidondepot was tussen 2008 en 2012 het meest voorgeschreven depotproduct, een positie die vanaf 2013 door het depotpreparaat van paliperidon overgenomen werd. Paliperidon (9-OH-risperidon) is een actieve metabooliet van risperidon en heeft een vergelijkbaar werkingsmechanisme. We vermoeden dat een patiëntengroep die initieel behandeld werd met risperidondepot omschakelde naar onderhoudsbehandeling met paliperidondepot. Een mogelijke rationale hiervoor is de verlenging van het toedieningsinterval. Intramusculaire injectie met paliperidondepot vindt normaliter vierwekelijks plaats, in plaats van tweewekelijks bij risperidondepot. Introductie van het driemaandelijkse paliperidonpalmitaatdepot in 2016 maakt een nog langer toedieningsinterval mogelijk.

Huisartsen versus psychiaters

Zowel Belgische huisartsen als psychiaters schrijven steeds meer antipsychotica voor. Het aandeel verstrekte voorschriften door specialisten groeit, hetgeen voornamelijk geldt voor depotantipsychotica. Mogelijk passen deze ontwikkelingen binnen de vermaatschappelijking van de geestelijke gezondheidszorg. De zorg voor psychiatrische patiënten vindt toenemend buiten de ziekenhuiscontext plaats en outreachteams zijn in opkomst (Morrens & Dom 2015). Er wordt gestreefd naar een kortere opnameduur en intensivering van ambulante zorg. Dit zou het toegenomen aantal DDD's antipsycho-

Figuur 4. Verkoopcijfers depotantipsychotica in 2016 (in DDD/inwoner) bij huisartsen en psychiaters per leeftijdscategorie



Linker verticale as (staven): DDD depot-AP/inwoner per leeftijdscategorie.

Rechter verticale as (lijnen): percentage voorschriften door psychiaters (blauwe lijn) en percentage voorschriften depot-SGA (zwarte lijn) per leeftijdscategorie.

DDD = *defined daily dose*; FGA = antipsychotica van de eerste generatie; SGA = antipsychotica van de tweede generatie;

HA = huisartsen; PSY = psychiaters

tica dat voorgeschreven wordt door psychiaters kunnen verklaren.

Gegarandeerde medicatietoediening via depotantipsychotica zou de transitie van een residentiële behandelsetting naar ambulante hulpverlening kunnen bevorderen. Bij patiënten met gedwongen nazorg kan het accepteren van depotmedicatie een behandelafpraak vormen. Concrete cijfers hierover ontbreken, en het zou interessant zijn om dit nader te onderzoeken.

Verder lijken de leeftijd van de patiënt en de specialisatie van de voorschrijver te correleren met de productkeuze. Onze data suggereren dat jongere patiënten initieel veelal behandeld worden met een tweedegeneratieantipsychoticum op voorschrift van een psychiater. Bij stabilisatie van het acute toestandbeeld en indicatie voor het voorschrijven van een depotantipsychoticum wordt vervolgens overgeschakeld op depot-SGA.

Oudere patiënten daarentegen hadden hun eerste ziekte-episode vaker in het tijdperk waarin antipsychotica van de tweede generatie nog niet op de markt waren. We veronderstellen dat oudere patiënten die gestabiliseerd zijn onder depot-FGA deze behandeling continueren en voornamelijk begeleid worden door hun huisarts.

Beperkingen

Ons onderzoek heeft een aantal beperkingen. Ten eerste verkrijgen we via onze data geen zicht op de behandelindicatie van de voorgeschreven (depot)antipsychotica. Hierdoor is het onmogelijk om correct in te schatten welke patiënten met een psychosespectrumstoornis of een bipolaire stoornis behandeld worden met een

depotantipsychoticum. De mate waarin depotantipsychotica offlabel voorgeschreven worden, is onduidelijk. Ten tweede zijn onze cijfers gebaseerd op het concept 'defined daily dose' (DDD), hetgeen voor- en nadelen met zich meebrengt (Leucht e.a. 2016). We vermoeden dat er een vertekening kan optreden door het toekennen van het aantal DDD's per product. Antipsychotica van de eerste generatie worden heden ten dage immers in lagere onderhoudsdosissen voorgeschreven gezien de toegenomen kennis over dosisgerelateerde extrapyramidale bijwerkingen.

Tot slot weerspiegelen deze cijfers de ambulante behandelde patiëntengroep en zeggen ze niets over patiënten die verblijven in ziekenhuizen, penitentiaire instellingen of rust- en verzorgingstehuizen.

Afwegingen bij keuze voor depotantipsychotica

Recente onderzoeken ondersteunen het toegenomen gebruik van depotantipsychotica. Een langdurige Scandinavische follow-upstudie (Taipale e.a. 2018) toonde aan dat depotantipsychotica en clozapine de effectiefste behandelingen vormen in preventie van opnames, zowel bij patiënten met chronische schizofrenie als bij degenen met een eerste psychotische episode. Verder blijkt dat langdurig antipsychoticagebruik niet zorgt voor een toename in ernstige fysieke morbiditeit die leidt tot opnames, wanneer vergeleken wordt met het niet gebruiken van antipsychotica (Taipale e.a. 2020).

Onze data tonen een verschuiving in het voorschrijven van depot-FGA naar het voorschrijven van depot-SGA, ondanks ontbrekende overtuigende evidentie voor supe-

rioriteit van depot-SGA (Stone e.a. 2018). Promotie van nieuwere producten vanuit de farmaceutische industrie zou hierbij een rol kunnen spelen. Cleymans e.a. (2017) opperden dat het voorschrijfgedrag van Vlaamse psychiaters en huisartsen wat betreft antipsychotica beïnvloed wordt door de farmaceutische industrie.

Antipsychotica verschillen voornamelijk qua bijwerkingenprofiel en minder in effectiviteit (Leucht e.a. 2013). In een meta-analyse (Leucht e.a. 2013) werden hiërarchieën in verschillende domeinen opgesteld. Deze zouden klinici kunnen helpen kiezen tussen de verschillende antipsychotica. De productkeuze zou bepaald moet worden door het bijwerkingenprofiel, de aanvaardbaarheid voor de patiënt en de kostprijs van het product (Stone e.a. 2018).

Tot slot benadrukken we dat behandeling met een (depot)antipsychoticum steeds plaats dient te vinden binnen een breed psychosociaal behandelaanbod dat past binnen een herstelgerichte zorgvisie (Gentile 2019). Aandacht voor samen beslissen, behandeling op maat, crisis- en signaleringsplannen en frequente klinische evaluaties zijn nodig om therapietrouw te bevorderen (Gentile 2019). Naast therapietrouw zijn een beter psychosociaal functioneren en een optimale levenskwaliteit belangrijke doelen in de patiëntenzorg (Knegtering e.a. 2011).

CONCLUSIE

De ambulante verkoop van depotantipsychotica in België toonde een opmars nadat preparaten van de tweede generatie op de markt kwamen. Er is een trend van dalende verkoopcijfers van depot-FGA en stijgende verkoopcijfers van depot-SGA, waarbij het depotpreparaat van paliperidon geëvolueerd is tot het populairste depotantipsychoticum. Psychiaters schrijven vaker depot-SGA voor aan jongere patiënten, terwijl huisartsen vaker depot-FGA aan oudere patiënten voorschrijven.

Recente Scandinavische onderzoeken suggereren dat het vaker voorschrijven van depotantipsychotica kan bijdragen tot betere klinische uitkomsten. Behandeling met een (depot)antipsychoticum dient evenwel steeds plaats te vinden binnen een breed psychosociaal behandelaanbod dat past binnen een herstelgerichte zorgvisie.

 Farmanet België en met name Joos Tielemans leverden onze data aan.

LITERATUUR

- Barnes TR, Shingleton-Smith A, Paton C. Antipsychotic long-acting injections: prescribing practice in the UK. *Br J Psychiatry Suppl.* 2009; 52: 37-42.
- Bosanac P, Castle D. Why are long-acting injectable antipsychotics still underused? *BJPsych Advances* 2015; 21: 98-105.
- Brisso S, Veguilla MR, Taylor D, e.a. The role of long-acting injectable antipsychotics in schizophrenia: a critical appraisal. *Ther Adv Psychopharmacol* 2014; 4: 198-219.
- Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, e.a. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. *Schizophr Bull* 2010; 36: 71-93.
- Castillo EG, Stroup TS. Effectiveness of long-acting injectable antipsychotics: a clinical perspective. *Evid Based Ment Health* 2015; 18: 36-9.
- Cleymans S, Morrens M, Bervoets C. Prescription preferences in antipsychotics and attitude towards the pharmaceutical industry in Belgium. *J Med Ethics.* 2017; 43: 359-63.
- Garcia S, Martinez-Cengotitabengoa M, Lopez-Zurbano S, e.a. Adherence to antipsychotic medication in bipolar disorder and schizophrenic patients: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 355-71.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381: 1672-82.
- Gentile S. Discontinuation rates during long-term, second-generation antipsychotic long-acting injection treatment: a systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 216-30.
- Kim H, Seo G, Lee B. Real-world effectiveness of long-acting injections for reducing recurrent hospitalizations in patients with schizophrenia. *Ann Gen Psychiatry* 2020; 19: 1.
- Kishimoto T, Robenzadeh A, Leucht C, e.a. Long-acting injectable vs oral antipsychotics for relapse prevention in schizophrenia: a meta-analysis of randomized trials. *Schizophr Bull* 2014; 40: 192-213.
- Knegtering H, Oolders H, Ruijsink MA, e.a. Depotantipsychotica anno 2011. *Tijdschr Psychiatr* 2011; 53: 95-105.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2013; 382: 951-62.
- Leucht S, Samara M, Heres S, e.a. Dose equivalents for antipsychotic drugs: The DDD method. *Schizophr Bull* 2016; 42: 90-4.
- Morrens M, Dom G. Voorschrijven van antipsychotica; landelijke vergelijking van de Belgische gewesten, 2004-2012. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 161-70.
- Murray RM, Quattrone D, Natesan S, e.a. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? *Br J Psychiatry* 2016; 209: 361-5.
- Pacchiarotti I, Tiihonen J, Kotzalidis GD, e.a. Long-acting injectable antipsychotics (LAIs) for maintenance treatment of bipolar and schizoaffective disorders: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2019; 29: 457-70.
- Roy MA, Antoine L. The evolution of long-acting antipsychotics use in Quebec between 2003 and 2017. *Schizophr Bull* 2019; 45: 297.
- Stahl SM. Long-acting injectable antipsychotics: shall the last be first?. *CNS Spectr* 2014; 19: 3-5.
- STATBEL (België in cijfers). Structuur van de bevolking. 2020. <https://statbel.fgov.be/nl/themes/bevolking/structuur-van-de-bevolking#panel-13>
- Stone JM, Roux S, Taylor D, e.a. First-generation versus second-generation long-acting injectable antipsychotic drugs and time to relapse. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018; 8: 333-6.
- Taipale H, Mehtälä J, Tanskanen A, e.a. Comparative effectiveness of antipsychotic drugs for rehospitalization in schizophrenia - a nationwide study with 20-year follow-up. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1381-7.
- Taipale H, Tanskanen A, Mehtälä J, e.a. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World Psychiatry* 2020; 19: 61-8.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations. 2018. https://www.whooc.no/ddd/definition_and_general_considera/

SUMMARY

Use of depot antipsychotics in Belgium between 1997 and 2016

S. Tielens, M. Destoop, M. Morrens

Background Antipsychotics are considered the cornerstone for the treatment of schizophrenia and are increasingly used in the treatment of mood disorders. A lack of drug adherence is a frequently occurring problem. Depot antipsychotics have been co-developed in order to deal with this problem.

Aim To map the depot antipsychotics prescription behaviour of psychiatrists and general practitioners in outpatient practice in Belgium.

Method Analysis of sales data of antipsychotics between 1997 and 2016. Data were supplied by Pharmanet, a database within the National Institute for Health and Disability Insurance (NIHDI).

Results In the period 1997-2004, outpatient sales of depot antipsychotics decreased by 20%. The portion of depot antipsychotics in total antipsychotics sales dropped from 14.9% (1997) to 8.5% (2004). After second-generation depot antipsychotics were introduced from 2004, the sales figures of depot antipsychotics increased by 83%. In 2016, 9.8% of antipsychotic prescriptions was a depot antipsychotic prescription. As of 2012, more second-generation depot antipsychotics (52.2%) were sold than first-generation depot antipsychotics (47.8%). Psychiatrists were quicker to adopt second-generation depot antipsychotics than general practitioners, a trend similar to oral antipsychotics.

Conclusion Outpatient sales of depot antipsychotics in Belgium were on the rise after second-generation long-acting preparations were introduced to the market. Recent Scandinavian studies suggest that an increase in prescription of depot antipsychotics may contribute to better clinical outcomes.