

Het gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren in België, 2005-2014

E. DEBOOSERE, J. STEYAERT, M. DANCKAERTS

ACHTERGROND Antipsychotica worden frequent voorgeschreven bij een brede waaier van psychiatrische en niet-psychiatrische indicaties. De afgelopen jaren werd een duidelijke toename in het gebruik van antipsychotica gerapporteerd, zowel in Europese als in niet-Europese landen, waarbij ook het gebruik bij kinderen en jongeren toeneemt.

DOEL Een overzicht bieden van de ontwikkeling van de verstrekingscijfers van antipsychotica bij kinderen en jongeren (0-17 jaar oud) in België, in de periode 2005-2014.

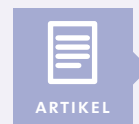
METHODE De Belgische verstrekingscijfers voor antipsychotica voorgeschreven aan minderjarigen werden verkregen bij Farmanet, de dienst van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) verantwoordelijk voor het verzamelen van informatie over het voorschrijfgedrag van artsen in België.

RESULTATEN In de periode 2005-2014 nam het aantal verstrekkingen van antipsychotica in België toe met 53%. Bij minderjarigen nam dit aantal toe met 75,5%. Vooral het aantal verstrekkingen van aripiprazol toonde een sterke toename, die weinig gecompenseerd werd door een gelijktijdige afname in de verstrekking van andere antipsychotica. In 2014 werden in België 21 verschillende antipsychotica verstrekt aan minderjarigen, waarbij de meest verstrekte middelen risperidon en aripiprazol waren. Er was veel offlabelgebruik. In uitzonderlijke gevallen werden antipsychotica verstrekt aan kinderen jonger dan 6, en zelfs jonger dan 2 jaar.

CONCLUSIE Net als in andere Europese en niet-Europese landen nam de verstrekking van antipsychotica bij kinderen en jongeren in België (2005-2014) toe. Het is onduidelijk of deze toename gerechtvaardigd is of niet.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 329-338

TREFWOORDEN antipsychotica, België, jongeren, kinderen



ARTIKEL



Antipsychotica werden oorspronkelijk ontwikkeld voor de behandeling van psychotische stoornissen. De afgelopen decennia nam het aantal indicaties voor het gebruik van antipsychotica toe. Daarnaast werd een toename van offlabelgebruik gezien, wat betekent dat een geneesmiddel gebruikt wordt voor een indicatie of in een dosering waarvoor het niet geregistreerd is. Volgens Carton e.a. (2015) wordt wereldwijd 40 tot 75% van de antipsychotica bij volwassenen offlabel voorgeschreven, bijvoorbeeld voor de behandeling van angststoornissen, insomnia en agita-

tie. Bij ouderen zou het offlabelgebruik wereldwijd oplopen tot 86% en bij kinderen zelfs tot 93,2%. Ook in België worden antipsychotica vaak offlabel voorgeschreven en is meer dan 40% van de voorschriften voor antipsychotica bedoeld voor de behandeling van andere psychiatrische stoornissen dan psychotische stoornissen of stemmingsstoornissen (Morrens e.a. 2015).

TABEL 1 toont een overzicht van de antipsychotica die werden geregistreerd voor gebruik bij minderjarigen door de American Food and Drug Administration (FDA, www.fda).

gov) of door de European Medicines Agency (EMA, www.ema.europa.eu). Wereldwijd, ook in België, wordt sinds het einde van de jaren 90 een uitgesproken toename in het gebruik van antipsychotica geobserveerd, zowel bij volwassenen als bij kinderen en jongeren (Verdoux e.a. 2010; Patten e.a. 2012; Morrens & Dom 2015).

Antipsychotica wereldwijd

Tot het einde van de 20ste eeuw werd weinig onderzoek verricht naar trends in het voorschrijven van antipsychotica. Tot die tijd werden antipsychotica volgens Verdoux e.a. (2010) voorbehouden voor de behandeling van (vaak opgenomen) patiënten met ernstige psychiatrische ziektebeelden en bijgevolg veel minder vaak voorgeschreven dan antidepressiva en stimulantia. Om die reden, en omdat er tot die tijd geen aanwijzingen waren voor drastische veranderingen in het gebruik van antipsychotica, richtte het onderzoek naar het gebruik van psychofarmaca op het einde van de 20ste eeuw zich vooral op deze twee laatste categorieën.

Toen in het midden van de jaren 90 de atypische antipsychotica (antipsychotica van de tweede generatie; SGA's) op de markt kwamen, werden deze verwelkomd als producten met een superieure werking en gunstiger bijwerkingenprofiel in vergelijking met de oudere antipsychotica van de eerste generatie (FGA's) (Morrens & Dom 2015) en nam het gebruik van antipsychotica – vooral SGA's – sterk toe (Verdoux e.a. 2010). Ten gevolge van deze toename werd opnieuw meer onderzoek verricht naar het voorschrijven van deze medicatieklasse. Hoewel recent onderzoek de superioriteit van SGA's relateert en aantoont dat ook het

AUTEURS

ELINE DEBOOSERE, kinder- en jeugdpsychiater in opleiding, UPC KU Leuven, campus Kortenberg; thans: kinder- en jeugdpsychiater, De Korbeel, Kortrijk.

JEAN STEYAERT, kinder- en jeugdpsychiater, UPC KU Leuven, departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

MARINA DANCKAERTS, kinder- en jeugdpsychiater, UPC KU Leuven, departement Neurowetenschappen, KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Eline Deboosere, De Korbeel, Groeningepoort 4, 8500 Kortrijk, België.
E-mail: eline.deboosere@hotmail.com

Srijdige belangen: dr. Danckaerts meldde grants van Janssen-Cilag, grants en persoonlijke honoraria van Shire en persoonlijke honoraria van Novartis en Medice.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 13-2-2017.

gebruik van SGA's gepaard gaat met heel wat bijwerkingen, heeft dit weinig impact op hun succes (Morrens & Dom 2015). De toename van het gebruik van antipsychotica is bijna volledig toe te schrijven aan een toename van het gebruik van SGA's, aangezien het gebruik van FGA's stabiel gebleven of afgenomen is.

TABEL 1 Indicaties volgens FDA en EMA voor gebruik van atypische antipsychotica

Antipsychoticum	indicatie FDA	EMA
Aripiprazol	schizofrenie (13-17 j) bipolaire I-stoornis (10-17 j) irritabiliteit bij ASS (6-17 j) syndroom van Gilles de la Tourette (6-17 j)	schizofrenie (15-17 j) bipolaire I-stoornis (13-17 j)
Risperidon	schizofrenie (13-17 j) bipolaire I-stoornis (10-17 j) irritabiliteit bij ASS (5-17 j)	persisterende agressie bij: – gedragsstoornissen (5-17 j) – adolescenten met MR
Olanzapine	schizofrenie (13-17 j) bipolaire I-stoornis (13-17 j)	
Quetiapine	schizofrenie (13-17 j) bipolaire I-stoornis (10-17 j)	

FDA: US Food and Drug Administration; EMA: European Medicines Agency; ASS: autismespectrumstoornis; MR: mentale retardatie

Antipsychotica bij kinderen en jongeren

Diverse studies tonen aan dat het gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren sterk is toegenomen, zowel in Europese als niet-Europese landen (Patten e.a. 2012).

In de Verenigde Staten nam de prevalentie van het gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren (tot en met 19 jaar) tussen 1996 en 2001 toe met 50 tot 200% (Patel e.a. 2005). Tussen 2002 en 2007 nam het aantal Amerikaanse kinderen en jongeren tussen 3 en 18 jaar dat SGA's gebruikte volgens Matone e.a. (2012) verder toe met 62%. Tussen 2006 en 2010 leek het gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren in de Verenigde Staten vervolgens te stabiliseren (Olfson e.a. 2015).

Ook in Europa nam het gebruik van antipsychotica bij minderjarigen toe. Volgens Kalverdijk e.a. (2008) nam de jaarprevalentie in Nederland tussen 1997 en 2005 toe met 127% bij kinderen en jongeren tot en met 19 jaar. In het Verenigd Koninkrijk was er sprake van een verdubbeling van de jaarprevalentie tussen 1992 en 2005 (Rani e.a. 2008) bij kinderen en jongeren tot en met 18 jaar. Volgens Patten e.a. (2012) is de toename van het gebruik niet enkel te wijten aan een toegenomen incidentie van gebruik, maar ook aan het langduriger gebruik van antipsychotica. Zo verdubbelde de gemiddelde gebruiksduur in Nederland van 0,8 jaar tot 1,6 jaar tussen 1998-1999 en 2001-2002 (Kalverdijk e.a. 2008).

Antipsychotica worden vaker voorgeschreven voor kinderen en jongeren in de Verenigde Staten dan in Europese landen (Zito e.a. 2008; Patten e.a. 2012) en SGA's worden veel vaker voorgeschreven dan FGA's. Antipsychotica worden vaker voorgeschreven bij jongens dan bij meisjes met een geslachtsverhouding jongens-meisjes 2:1 tot 4:1 (Cooper e.a. 2006; Kalverdijk e.a. 2008).

Antipsychotica worden voorgeschreven voor verschillende indicaties en er is veel offlabelgebruik. Volgens Carton e.a. (2015) wordt tot 93,2% van de antipsychotica bij kinderen en jongeren offlabel voorgeschreven. Ze worden het vaakst voorgeschreven voor kinderen en jongeren met een gedrags- of affectieve stoornis (Cooper e.a. 2006; Pringsheim e.a. 2011; Olfson e.a. 2006, 2015). Antipsychotica worden opvallend vaak voorgeschreven bij kinderen en jongeren met ADHD en het gebruik bij deze doelgroep blijft toenemen (Matone e.a. 2012; Birnbaum e.a. 2013). Volgens Matone e.a. (2012) worden antipsychotica het meest gebruikt door kinderen en jongeren met ADHD of drie of meer psychiatrische diagnoses. Risperidon is het antipsychoticum dat het vaakst wordt voorgeschreven bij kinderen en jongeren (Patten e.a. 2012).

Doelstellingen huidig onderzoek

In de huidige studie brengen we het gebruik van antipsychotica in België in kaart aan de hand van de landelijke

verstrekkingcijfers en beschrijven we een aantal ontwikkelingen gedurende de afgelopen tien jaar (2005-2014). We richten ons vooral op de cijfers over kinderen en jongeren.

METHODE

We baseerden ons op gegevens van Farmanet, de dienst van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) die verantwoordelijk is voor het verzamelen van informatie over het voorschrijfgedrag van de Belgische arts. Data van 2005 tot en met 2014 werden geanalyseerd. Data vanaf 2015 werden nog niet vrijgegeven.

Per jaar werden de volgende data verzameld: naam van het voorgeschreven antipsychoticum, het aantal verpakkingen, het aantal *defined daily dosages* (DDD) dat per leeftijd werd voorgeschreven en het specialisme van de voorschrijvend arts. Enkel voor de periode 2012-2014 werden ook gegevens verzameld over het aantal unieke patiënten aan wie antipsychotica (minstens één voorschrift) werd verstrekt.

De eenheid DDD is een maat voor medicatieconsumptie zoals gedefinieerd door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en is een weergave van 'de aangenomen gemiddelde onderhoudsdosis per dag voor een geneesmiddel zoals in zijn voornaamste indicatie gebruikt wordt bij volwassenen' (WHO 2013). Concreet betekent dit dat de gemiddelde dosis die per product gegeven wordt bij volwassenen, gestandaardiseerd wordt naar 1 DDD. De DDD wordt bepaald door deskundigen van het WHO Collaborating centre for Drug Statistics Methodology. De gemiddelde dosis per antipsychoticum die overeenkomt met 1 DDD bij volwassenen staat weergegeven in **TABEL 2**.

Hoewel te verwachten valt dat de gemiddelde dagdosis bij kinderen en jongeren lager is dan die bij volwassenen, is deze niet bekend. De gemiddelde dagdosis die geadviseerd wordt voor kinderen en jongeren bedraagt volgens de richtlijnen in de bijsluiters slechts 10 tot 20% van de DDD voor risperidon (1 mg/dag voor patiënten > 50 kg, 0,5 mg/dag voor patiënten < 50 kg) en 67% van de DDD voor aripiprazol (10 mg/dag voor jongeren > 13 jaar).

Belangrijk is dat de data die Farmanet verzamelt afkomstig zijn van alle Belgische openbare apotheken en dus alleen ambulante behandelde patiënten weerspiegelen. Bovendien worden enkel farmaceutische specialiteiten met een goedkeuring voor terugbetaling door de ziektekostenverzekering in rekening gebracht. In België komen bijna alle antipsychotica in aanmerking voor terugbetaling, behalve enkele antipsychotica in de vorm van een injecteerbare oplossing (zuclopentixol, droperidol, clotiapine en olanzapine), enkele antipsychotica in één specifieke dosering (sulpiride 50 mg en quetiapine 25 mg) en aripiprazol in de vorm van siroop (1 mg/ml).

Farmanet beschikt daarnaast enkel over informatie betref-

TABEL 2 Dosis (in mg) per antipsychoticum (AP) overeenkomend met 1 *defined daily dosage* (DDD) bij volwassenen (Morrens e.a. 2015)

FGA	(mg)	SGA	(mg)
Benperidol	1,5	Amisulpiride	400
Bromperidol	10	Aripiprazol	15
Clotiapine	80	Asenapine	20
Flupentixol	6	Clozapine	300
Fluspirileen	0,7	Olanzapine	10
Haloperidol	7,5	Paliperidon	6
Levomepromazine	300	Quetiapine	400
Pimozide	4	Risperidon	5
Pipamperon	200		
Prothipendyl	240		
Sulpiride	800		
Tiapride	400		
Zuclopentixol	30		

FGA: eerste generatie antipsychotica; SGA: tweede generatie antipsychotica

fende de hoeveelheid geneesmiddelen die werd afgeleverd door openbare apotheken en dus niet over de hoeveelheid geneesmiddelen die effectief werd voorgeschreven aan of werd ingenomen door een patiënt.

Wij analyseerden de gegevens per leeftijd, wetende dat 'de leeftijd' niet de exacte leeftijd was van de patiënt op datum van de aflevering van het antipsychoticum, maar de leeftijd die de patiënt bereikte in het gegeven afleveringsjaar. Farmanet heeft namelijk enkel het geboortjaar van de patiënt en niet de geboortedatum. Antipsychotica die werden voorgeschreven aan een patiënt van wie de leeftijd bij aflevering van het geneesmiddel niet bekend was, werden niet geïncludeerd.

In deze studie beschrijven we eerst een aantal trends in de verstrekking van antipsychotica aan de Belgische bevolking (alle leeftijden) tussen 2005 en 2014. Vervolgens beschrijven we de ontwikkeling van de verstrekking van antipsychotica aan kinderen en jongeren in diezelfde periode en analyseren we de verstrekking meer in detail voor het jaar 2014.

RESULTATEN

Gebruik van antipsychotica in België

ALGEMEEN

Uit de gegevens van Farmanet bleek dat de verstrekking van antipsychotica in België de laatste tien jaar was toege-

nomen met 53%. In 2005 werden 32 miljoen DDD's verstrekt, tegen 2014 was dit aantal gestegen tot 48,95 miljoen DDD's. De stijging was groter tussen 2005 en 2009 (+25%; + 8,07 miljoen DDD's) dan tussen 2010 en 2014 (+17%; + 7,04 miljoen DDD's). Zoals eerder gesteld, nam vooral het gebruik van SGA's sterk toe. Volgens Morrens en Dom (2015) werden FGA's en SGA's in 2004 nog in gelijke mate verstrekt in België, terwijl er in 2012 een duidelijke verschuiving had plaatsgevonden ten voordele van SGA's, die in 2012 77,3% uitmaakten van alle verstrekte antipsychotica in Vlaanderen (Morrens & Dom 2015).

Uit de MORSE-rapporten ('Monitoring of reimbursement significant expenses') van het RIZIV van 2008 tot 2014 bleek dat ook het aantal patiënten die behandeld werden met een antipsychoticum tussen 2006 en 2012 elk jaar bleef stijgen. Tot en met 2014 werd een blijvende toename gezien van het aantal patiënten die behandeld werden met quetiapine en aripiprazol (vergoedbaar sinds september 2005). Ook het aantal patiënten die behandeld werden met paliperidon bleef tot 2014 toenemen vanaf het moment dat dit product vergoedbaar werd in België (maart 2009). Het aantal patiënten die behandeld werden met olanzapine, risperidon, prothipendyl, sulpiride en aminosulpiride leek de laatste jaren te stabiliseren.

Het aantal patiënten die een terugbetaling van een antipsychoticum kregen, oversteeg ruim de epidemiologische schattingen van het aantal patiënten met de belangrijkste indicaties voor het gebruik van een antipsychoticum, vooral schizofrenie en bipolaire stoornissen. Uit het MORSE-rapport van het RIZIV uit 2009 bleek dat in 2009 bijna 370.000 patiënten terugbetaling van een behandeling met antipsychotica kregen, terwijl het epidemiologisch geschatte aantal patiënten met schizofrenie en bipolaire stoornissen 70.000 tot 200.000 bedroeg.

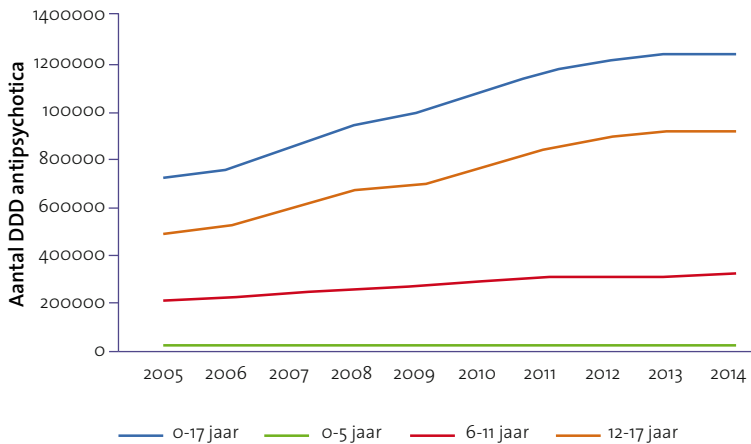
KINDEREN EN JONGEREN

TRENDS IN GEBRUIK (2005-2014)

In 2005 werden 0,7 miljoen DDD's verstrekt aan Belgische minderjarigen. Tegen 2014 was dit gestegen tot 1,24 miljoen, een stijging met 75,5% (FIGUUR 1). Opnieuw was de toename groter tussen 2005 en 2009 (+39,3%; + 0,28 miljoen DDD's) dan tussen 2010 en 2014 (+15,7%; + 0,17 miljoen DDD's). De toename deed zich vooral voor bij de 12- tot 17-jarigen.

In 2005 was 75,8% van de verstrekte dagdoses antipsychotica voor minderjarigen een SGA. In 2014 was dit gestegen tot 87,9%. De twee in 2014 meest verstrekte middelen waren risperidon en aripiprazol, de enige twee middelen die in België voor kinderen en jongeren geregistreerd zijn. Aripiprazol (geregistreerd in 2005) kende daarbij niet zozeer een spectaculaire stijging, maar kwam geleidelijk

FIGUUR 1 Aantal verstrekkingen van antipsychotica (in DDD) bij kinderen en jongeren in België per leeftijdscategorie



op gelijke hoogte met risperidon (FIGUUR 2). De verstrekking van risperidon maakte in 2014 een kleiner deel uit van de verstrekking van antipsychotica aan kinderen en jongeren (35,2%) in vergelijking met 2005 (56,8%).

FIGUUR 3 toont een overzicht van de ontwikkeling van de aantallen antipsychotica die in 2014 minder vaak verstrekt werden aan Belgische kinderen en jongeren en enkel offlabel gebruikt werden. Het aantal verstrekkingen van paliperidon, clotiapine, zuclopentixol en prothipendyl nam toe, terwijl dat van amisulpiride en haloperidol daalde. De toename van het aantal verstrekkingen van paliperidon, na registratie in 2008, lijkt misschien opmerkelijk, maar bleef beperkt in vergelijking met het aantal verstrekkingen van andere frequenter gebruikte SGA's zoals weergegeven in FIGUUR 2. Paliperidon leek enigszins de

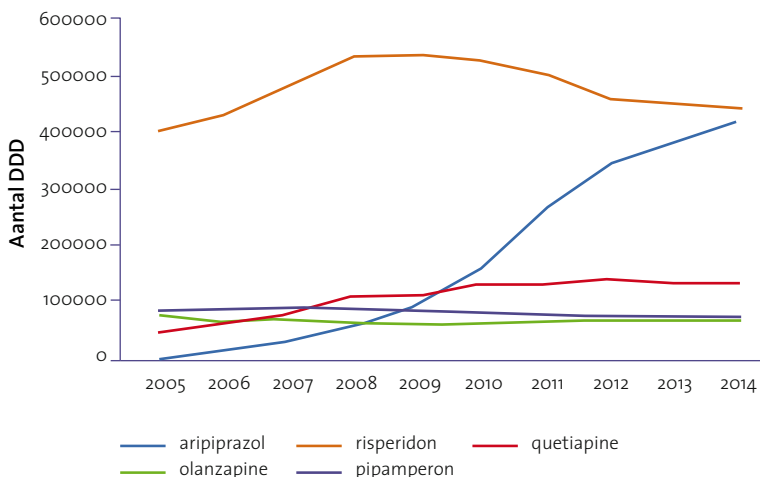
plaats te hebben ingenomen van pipamperon, waarvan het aantal verstrekkingen in dezelfde periode daalde.

Een aantal antipsychotica werd de afgelopen jaren niet meer verstrekt. Zo werd penfluridol voor het laatst verstrekt aan kinderen en jongeren in 2012, levosulpiride in 2010, melperon in 2008 en thioridazine in 2006.

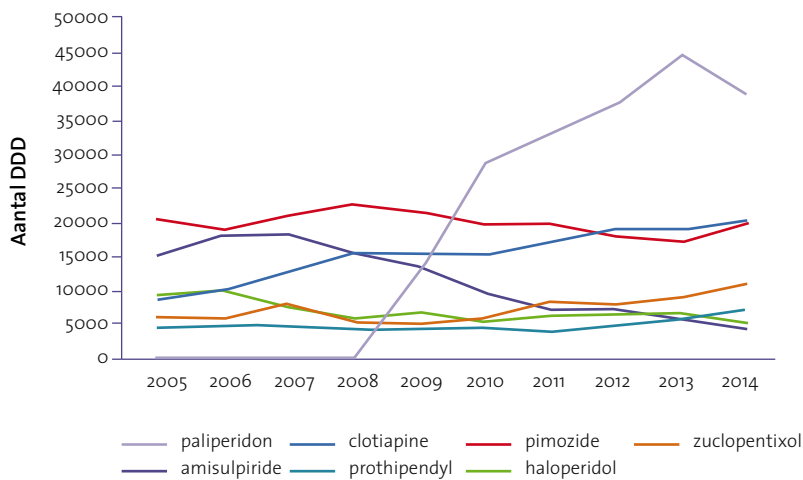
GEBRUIK IN 2014

In 2014 werden 1,24 miljoen DDD's antipsychotica verstrekt aan Belgische kinderen en jongeren, wat overeenkwam met 2,5% van het totale aantal verstrekkingen van antipsychotica in België. De overgrote meerderheid (73%) werd verstrekt aan 12- tot 17-jarigen. Een kwart werd verstrekt aan 6- tot 11-jarigen. Aangezien Farmanet voor de periode 2012-2014 beschikte over informatie over het aantal

FIGUUR 2 Ontwikkeling (2005-2014) van het gebruik van de vijf antipsychotica die in 2014 het vaakst werden verstrekt aan Belgische kinderen en jongeren



FIGUUR 3 Ontwikkeling van het gebruik van enkele antipsychotica die in 2014 weinig werden verstrekt aan kinderen en jongeren in België



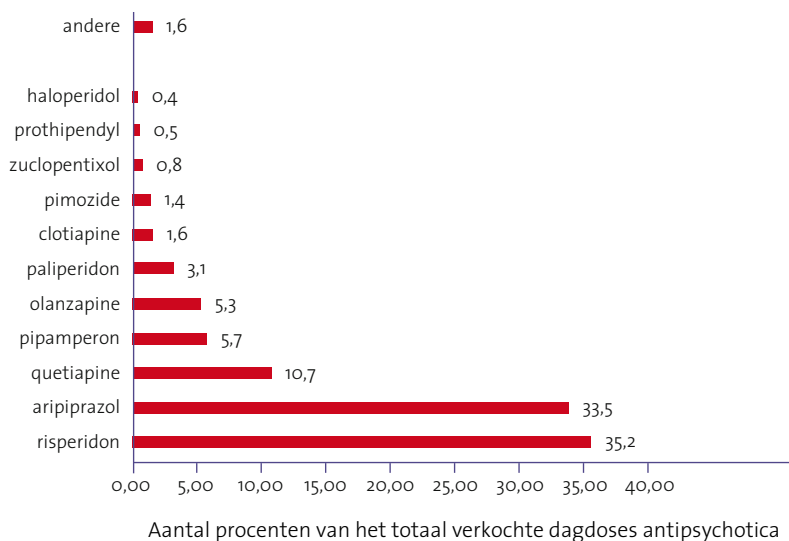
unieke patiënten aan wie antipsychotica werden verstrekt, konden wij aantonen dat antipsychotica in 2014 verstrekt werden aan 14.109 unieke patiënten jonger dan 18 jaar. Dit aantal kwam overeen met 0,6% van alle Belgische minderjarigen.

Het aantal DDD's die verstrekt werden aan een minderjarige nam toe met de leeftijd. Aan een 0- tot 5-jarige werden gemiddeld 37 DDD's verstrekt, aan een 6- tot 11-jarige gemiddeld 66 DDD's en aan een 12- tot 17-jarige gemiddeld

103 DDD's. Er werden maar liefst 21 verschillende antipsychotica verstrekt aan Belgische minderjarigen, waarvan SGA's 87,9% vertegenwoordigden. De twee in 2014 meest verstrekte middelen waren risperidon en aripiprazol, gevolgd door quetiapine, pipamperon en olanzapine (FIGUUR 4).

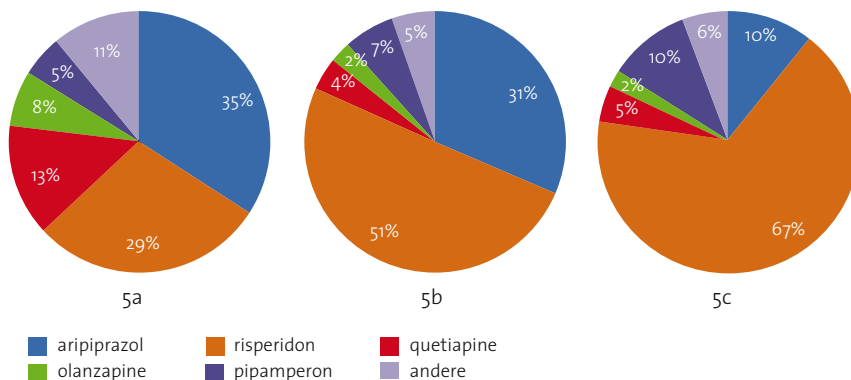
Bij 12- tot 17-jarigen was aripiprazol het antipsychoticum dat het meest werd verstrekt, terwijl dit bij de kinderen jonger dan 12 jaar risperidon was (FIGUUR 5).

FIGUUR 4 Verdeling van de verschillende antipsychotica (% DDD) die werden verstrekt aan kinderen en jongeren in België in 2014



Andere middelen: amisulpiride (0,3%), levomepromazine (0,3%), sulpiride (0,3%), lithiumzouten (0,2%), benperidol (0,2%), tiapride (0,1%), clozapine (0,1%), flupentixol (0,07%), asenapine (0,02%) en fluspirileen (0,01%)

FIGUUR 5 Overzicht van de verstrekking (% DDD) van de verschillende antipsychotica per leeftijdsgroep in 2014 (5a: 12-17-jarigen; 5b: 6-11-jarigen; 5c: 0-5-jarigen)



Antipsychotica werden in 2014 ook verstrekt aan 50 0- tot 2-jarigen, goed voor gemiddeld 41 DDD's per kind. Bij 0- tot 2-jarigen was quetiapine het middel dat het meest werd verstrekt (26,7%), gevolgd door risperidon (24,9%), zuclopentixol (12,8%), olanzapine (9%), pipamperon (7,1%) en clotiapine (6,6%). Belangrijk om te vermelden is dat antipsychotica 'maar' aan heel weinig kinderen van 2 jaar of jonger werden verstrekt. Risperidon werd in 2014 verstrekt aan 18 jonge kinderen, pipamperon aan 10, quetiapine aan 5, olanzapine aan 4, zuclopentixol aan 3 en clotiapine en levomepromazine elk aan 2 jonge kinderen.

Antipsychotica werden vooral verstrekt door psychiaters (49%) en huisartsen (41%) en in mindere mate door kinderartsen (2,9%) en neurologen (2,6%).

DISCUSSIE

Beperkingen

In deze studie werden de Belgische verstrekkingcijfers van antipsychotica geanalyseerd met de bedoeling zicht te krijgen op de ontwikkeling van het gebruik van antipsychotica door Belgische minderjarigen.

Een eerste belangrijke beperking is dat Farmanet werkt met DDD's, waarbij 1 DDD overeenkomt met de gemiddelde dagdosis van een geneesmiddel berekend voor een volwassene, zoals die gebruikt wordt voor zijn voornaamste indicatie. De gemiddelde dagdosis die gebruikt wordt bij kinderen en jongeren is niet bekend, maar is lager dan de DDD. De gemiddelde dagdosis die geadviseerd wordt voor kinderen en jongeren bedraagt volgens de richtlijnen in de bijsluiter slechts 10 tot 20% van de DDD voor risperidon (1 mg/dag voor patiënten > 50 kg, 0,5 mg/dag voor patiënten < 50 kg) en 67% van de DDD voor aripiprazol (10 mg/dag voor jongeren > 13 jaar). Een bijkomende moeilijkheid is dat de dosis van een antipsychoticum die gebruikt wordt

bij minderjarigen erg verschilt en dat het middel meestal niet voorgeschreven wordt voor de voornaamste indicatie van het antipsychoticum, namelijk schizofrenie. De eenheid DDD geeft m.a.w. geen informatie over de dosis die een individuele patiënt kreeg en bijgevolg ook niet over de behandelduur.

Een tweede beperking in deze studie is dat er enkel informatie beschikbaar is over de verstrekking van antipsychotica, wat niet helemaal in overeenstemming is met het daadwerkelijke gebruik ervan en ook niet met het voorschrijfgedrag van de Belgische arts. Het gebeurt immers vaak dat een voorschrift niet wordt gebruikt of dat afgehaalde geneesmiddelen niet worden ingenomen.

Een derde beperking is dat de cijfers die wij in deze studie weergeven slechts een benadering zijn van de reële cijfers aangezien er enkele beperkingen verbonden zijn aan de wijze waarop Farmanet gegevens verzamelt. Ten eerste verzamelt Farmanet enkel informatie over geneesmiddelen die worden verstrekt door openbare apotheken, wat betekent dat de gegevens enkel ambulante behandelde patiënten betreffen. Ten tweede is de leeftijd van een patiënt aan wie een antipsychoticum wordt verstrekt niet altijd beschikbaar, waardoor we deze gegevens niet konden includeren in deze studie. Deze laatste twee beperkingen leiden ertoe dat onze gegevens een onderschatting zijn van de reële verstrekkingcijfers.

Een laatste beperking in deze studie is dat er geen informatie beschikbaar is over de klinische indicaties waarvoor antipsychotica worden voorgeschreven.

Opvallendste bevindingen

Ondanks deze beperkingen toont onze studie wel een overzicht van enkele trends in de verstrekking van antipsychotica in België. De verstrekking van antipsychotica nam het afgelopen decennium (2005-2014) toe in België,

met een grotere proportionele toename bij minderjarigen in vergelijking met de algemene bevolking (inclusief minderjarigen). Het is onduidelijk of deze grotere proportionele toename wijst op een inhaalbeweging wat betreft de verstrekking van antipsychotica aan minderjarigen in vergelijking met die aan volwassenen of niet. De toename bij minderjarigen was het grootst bij 12- tot 17-jarigen. Zowel voor minderjarigen als voor de algemene bevolking (inclusief minderjarigen) was de toename groter tussen 2005 en 2009 dan tussen 2010 en 2014.

Risperidon was het afgelopen decennium het antipsychoticum dat het vaakst werd verstrekt aan Belgische minderjarigen. De verstrekking van aripiprazol toonde een sterke stijging sinds de registratie van dit middel in 2005 en kwam geleidelijk op gelijke hoogte met de verstrekking van risperidon. De toename werd slechts weinig gecompenseerd door een gelijktijdige afname in de verstrekking van andere antipsychotica. Aripiprazol wordt vaker verstrekt naarmate degene aan wie het wordt voorgeschreven ouder is. Het omgekeerde geldt voor risperidon, waarbij risperidon vaker wordt verstrekt naarmate degene aan wie het wordt voorgeschreven jonger is.

In 2014 werden maar liefst 21 verschillende antipsychotica verstrekt aan Belgische minderjarigen, waarbij het in 88% van de verstrekkingen om een SGA ging. Risperidon en aripiprazol werden het vaakst verstrekt, gevolgd door quetiapine, pipamperon en olanzapine. In 2014 werden antipsychotica verstrekt aan 0,6% van de Belgische minderjarigen. Deze cijfers benaderen de prevalentie van het gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren in Nederland (0,7% in 2005; Kalverdiijk e.a. 2008) en liggen een stuk lager dan de prevalentiecijfers in de Verenigde Staten (2,1% in 2010; Olfson e.a. 2015). In uitzonderlijke gevallen werden antipsychotica verstrekt aan kinderen jonger dan 6, en zelfs jonger dan 2 jaar.

Offlabelgebruik van antipsychotica bij minderjarigen

Dit onderzoek bevestigt dat antipsychotica vaak offlabel worden voorgeschreven bij kinderen en jongeren. Enkel aripiprazol en risperidon hebben in België een officiële erkenning voor gebruik bij kinderen en jongeren. Aripiprazol is in België officieel erkend voor de behandeling van schizofrenie vanaf 15 jaar en voor manie vanaf 13 jaar, en risperidon voor de behandeling van persisterende agressie bij gedragsstoornissen bij adolescenten met een verstandelijke beperking en bij kinderen vanaf 5 jaar. Alle andere gebruik van antipsychotica bij kinderen en jongeren is offlabelgebruik, wat betekent dat er onvoldoende kennis is over doeltreffendheid en bijwerkingen (op korte en lange termijn).

Dit gebrek aan kennis is grotendeels het gevolg van een gebrek aan studies hieromtrent, aangezien studies naar de werking en bijwerkingen van geneesmiddelen, mede wegens ethische redenen, vooral bij volwassenen gebeuren en niet bij minderjarigen. Offlabelgebruik van geneesmiddelen behoort tot de therapeutische vrijheid van artsen en is mogelijk, mits zij de keuze verantwoorden, voor- en nadelen van de behandeling afwegen en de effecten en de bijwerkingen intensief monitoren (Sijmons 2012).

Bijwerkingen

Sinds het midden van de jaren 90 neemt vooral het gebruik van SGA's toe ten nadele van FGA's, dit vooral wegens het kleinere risico op extrapiramidale symptomen (EPS). Het gebruik van SGA's gaat echter met enkele andere mogelijke bijwerkingen gepaard, waaronder vooral metabole en cardiale bijwerkingen zoals gewichtstoename, hyperglykemie, dyslipidemie en verlenging van het QT-interval (Caccia 2013). Andere bijwerkingen die kunnen voorkomen, zijn hyperprolactinemie, sedatie, levertoxiciteit, hematologische bijwerkingen, schildklierproblemen, epilepsie, maligne antipsychoticasyndroom en cholinerge symptomen (Van Lysebeth e.a. 2011). Hoewel een behandeling met een SGA ten slotte gepaard gaat met een kleiner risico op EPS, is dit risico niet verdwenen. Volgens Bernagie e.a. (2016) komen EPS voor bij 17,1% van de kinderen en jongeren die behandeld worden met aripiprazol.

Het gebruik van een SGA is dus niet zonder risico en zeker niet bij kinderen en jongeren, aangezien zij gevoeliger zijn voor bijwerkingen dan volwassenen (De Hert e.a. 2011). Bij elke behandeling met antipsychotica worden bijgevolg een grondige en nauwkeurige screening en monitoring op bijwerkingen geadviseerd.

Mogelijke verklaringen voor toename

Er zijn verschillende mogelijke verklaringen voor het feit dat het aantal verstrekkingen van antipsychotica aan minderjarigen toeneemt.

Ten eerste is er de laatste jaren meer aandacht voor mentale problemen dan enkele decennia terug en worden minderjarigen vaker verwezen naar gespecialiseerde instanties of artsen met een vraag naar behandeling (Steinhausen 2015).

Ten tweede was er de afgelopen jaren sprake van een uitbreiding wat betreft het aantal goedgekeurde indicaties voor het gebruik van antipsychotica bij minderjarigen, waarbij het opvalt dat deze uitbreiding groter was in de Verenigde Staten (FDA) dan in Europa (EMA) (zie **TABEL 1**).

Ten derde heeft de vaststelling dat een behandeling met een SGA gepaard gaat met een kleiner risico op EPS dan een behandeling met een FGA vermoedelijk geleid tot minder angst en terughoudendheid bij artsen voor het opstarten

van een behandeling met antipsychotica. Binnen de groep van de SGA's wordt aripiprazol volgens Bernagie e.a. (2016) beschouwd als een antipsychoticum met een gunstiger bijwerkingenprofiel (minder metabole bijwerkingen en minder kans op prolactinestijging) dan de andere SGA's, wat er vermoedelijk toe geleid heeft dat vooral het gebruik van dit antipsychoticum sterk is toegenomen.

Ten vierde zijn er volgens Patten e.a. (2012) aanwijzingen voor een toename van de behandelduur.

Ten slotte kan men zich afvragen of er sprake is van een toename van het aantal reële indicaties waarvoor het gebruik van antipsychotica gerechtvaardigd is.

CONCLUSIE

Ons onderzoek toont aan dat antipsychotica het afgelopen decennium (2005-2014) in toenemende mate werden verstrekt aan minderjarigen in België. De toename was het

grootst bij 12- tot 17-jarigen. De toename was zowel in de algemene bevolking (inclusief minderjarigen) als bij minderjarigen groter tussen 2005 en 2009 dan tussen 2010 en 2014.

Dit onderzoek bevestigt dat antipsychotica ook in België vaak offlabel worden voorgeschreven bij kinderen en jongeren. Vooral de verstreking van aripiprazol toonde een sterkte toename, die slechts weinig werd gecompenseerd door een gelijktijdige afname in de aantallen verstrekingen van andere antipsychotica. In 2014 werden antipsychotica verstrekt aan 0,6% van alle Belgische minderjarigen, wat overeenkomt met de prevalentie in Nederland.

Verder onderzoek is nodig om na te gaan of deze toename gerechtvaardigd is of niet en of antipsychotica worden voorgeschreven voor de juiste indicaties. Mede door het hoge offlabelgebruik is intensieve en nauwkeurige monitoring van effecten en bijwerkingen aangewezen.

LITERATUUR

- Bernagie C, Danckaerts M, Wampers M, De Hert M. Aripiprazole and acute extrapyramidal symptoms in children and adolescents: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2016; 30: 807-18.
- Birnbaum ML, Saito E, Gerhard T, Winterstein A, Olfson M, Kane JM, e.a. Pharmacoepidemiology of antipsychotic use in youth with ADHD: trends and clinical implications. *Curr Psychiatr Rep* 2013; 15: 382.
- Caccia S. Safety and pharmacokinetics of atypical antipsychotics in children and adolescents. *Pediatr Drugs* 2013; 15: 217-33.
- Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N, e.a. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3280-97.
- Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, Hickson GB, Fuchs C, Ray WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006; 6: 79-83.
- De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011; 26: 144-58.
- Kalverdijk LJ, Tobi H, van den Berg PB, Buiskool J, Wagenaar L, Minderaa RB, e.a. Use of antipsychotic drugs among Dutch youths between 1997 and 2005. *Psychiatr Serv* 2008; 59: 554-60.
- Matone M, Localio R, Huang YS, dosReis S, Feudtner C, Rubin D. The relationship between mental health diagnosis and treatment with second-generation antipsychotics over time: a national study of U.S. Medicaid-enrolled children. *Health Serv Res* 2012; 47: 1836-60.
- Morrens M, Dom G. Voorschrijven van antipsychotica; landelijke vergelijking van de Belgische gewesten, 2004-2012. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 161-70.
- Morrens M, Destoop M, Cleymans S, Van Der Spek S, Dom G. Evolution of first-generation and second-generation antipsychotic prescribing patterns in Belgium between 1997 and 2012: a population-based study. *Psychiatr Pract* 2015; 21: 248-58.
- Olfson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 679-685.
- Olfson M, King M, Schoenbaum M. Treatment of Young People With Antipsychotic Medications in the United States. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 867-74.
- Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Johnsrud MT, Rascati KL, Wilson JP, e.a. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005; 44: 548-56.
- Patten SB, Waheed W, Bresee L. A review of pharmacoepidemiologic studies of antipsychotic use in children and adolescents. *Can J Psychiatry* 2012; 57: 717-21.
- Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008; 121: 1002-9.
- RIZIV. Morse-rapport 2009: Monitoring of Reimbursement Significant Expenses-rapport (MORSE). Directie geneesmiddelen – Dienst voor geneeskundige verzorging, RIZIV; 2009.
- Sijmons H. Depressieve stoornissen bij kinderen en jongeren. In Dierick M, Claes S, De Nayer A, Cosyns P, Constant E, Souery D, red. *Handboek psychofarmacotherapie*. Gent: Academia Press; 2012. p. 379.

- Steinhausen HC. Recent international trends in psychotropic medication prescriptions for children and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015; 24: 635-40.
- Van Lysebeth SA, Hellemans H, Neves Ramos D, Janssens A, Deboutte D. Een veiligheidsprotocol voor het gebruik van psychofarmaca bij kinderen. *Tijdschrift voor Geneeskunde* 2011; 67: 267-7.
- Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 4-10.
- Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg LT, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, e.a. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 2008; 2: 26.

SUMMARY

Trends in antipsychotics use by Belgian children and adolescents between 2005 and 2014

E. DEBOOSERE, J. STEYAERT, M. DANCKAERTS

BACKGROUND Antipsychotics are frequently prescribed for a wide range of psychiatric and non-psychiatric indications. Over the last few years there has been a marked increase in the use of antipsychotics, in European and non-European countries. The use has also increased in children.

AIM To assess trends in the sales of antipsychotics for Belgian children and adolescents (7 to 17 years old) between 2005 and 2014.

METHOD We used data supplied by Farmanet, the official Belgian organisation responsible for collecting information about the prescription behaviour of doctors in Belgium.

RESULTS Between 2005 and 2014 there was a 53% increase in the number of prescriptions for antipsychotics issued by doctors in Belgium. This period also saw a 75,5% increase in the number of prescriptions for antipsychotics issued for the treatment of children and adolescents. There was a particularly large increase in the number of prescriptions for aripiprazole, the increase being only very slightly compensated by a simultaneous decrease in the number of prescriptions issued for other antipsychotics. In 2014, 21 different antipsychotics were prescribed for children, the majority of these prescriptions being for risperidone and aripiprazole. A large proportion of antipsychotics are used off-label. In exceptional cases, antipsychotics were prescribed for children under the age of six, and even for children younger than two.

CONCLUSION Between 2005 and 2014 there was an increase in the number of prescriptions for antipsychotics issued for children and adolescents in Belgium. During that period of time there was a similar increase in the use of antipsychotics by children and adolescents in other European and non-European countries. It is not clear whether these increases are justified.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 59(2017)6, 329-338

KEY WORDS antipsychotics, Belgium, children, adolescents