

# Voorschrijven van antipsychotica; landelijke vergelijking van de Belgische gewesten, 2004-2012

M. MORRENS, G. DOM

- ACHTERGROND** Antipsychotica zijn frequent voorgeschreven geneesmiddelen die gehanteerd worden bij een brede waaier van psychiatrische en niet-psychiatrische indicaties. In verscheidene landen werd er de laatste jaren een duidelijke toename in antipsychoticaconsumptie waargenomen. Echter, het specifieke voorschrijfgedrag lijkt sterk bepaald te worden door regionale en landelijke verschillen.
- DOEL** Vergelijken van de ontwikkeling van de antipsychoticaverkoop in de periode 2004-2012 in de drie verschillende Belgische gewesten (Vlaanderen, Wallonië en Brussel).
- METHODE** De landelijke verkoopcijfers van antipsychotica werden verkregen bij Farmanet, een organisatie van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) dat verantwoordelijk is voor het verzamelen van informatie over het voorschrijfgedrag van de Belgische arts.
- RESULTATEN** In de periode 2004-2012 nam de verkoop van antipsychotica in België toe met 57%. Desalniettemin suggereerde het lage percentage voorschriften voor langdurig gebruik (6,6-8,7% van de verkochte antipsychotica voor een behandelperiode van 6 maanden of langer) een onderbehandeling van enkele belangrijke patiëntengroepen. In verhouding met de populatiegrootte werden er in Wallonië en Brussel meer antipsychotica verkocht dan in Vlaanderen, een trend die relatief stabiel bleef in de onderzochte periode. In Vlaanderen was de voorkeur voor antipsychotica van de tweede generatie meer uitgesproken en verliep de verschuiving naar deze generatie antipsychotica sneller dan in Wallonië en Brussel.
- CONCLUSIE** In België lijkt er duidelijke behoefte aan harmonisatie en het aansturen van een meer rationeel psychofarmacabeleid.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 161-170

**TREFWOORDEN** antipsychotica, België, onderbehandeling, regio's, voorschrijfgedrag



Antipsychotica zijn frequent voorgeschreven geneesmiddelen die voornamelijk gebruikt worden in de behandeling van psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen. Daarnaast worden ze ook off-label gehanteerd in een brede waaier van andere psychiatrische en niet-psychiatrische indicaties (Patteet e.a. 2012; 2013).

De ontwikkeling van het antipsychotica-voorschrijfgedrag van artsen werd in verscheidene landen onderzocht. Een uitgesproken toename in gebruik van antipsychotica

werd geobserveerd in zowel Europese (Ashcroft e.a. 2002; Ronsley e.a. 2013; Santamaria e.a. 2002) als niet-Europese landen (Mond e.a. 2003; Verdoux e.a. 2010). Bovendien hebben artsen de laatste jaren een uitgesproken voorkeur ontwikkeld voor de antipsychotica van de tweede generatie (*second generation* antipsychotica; SGA) wanneer antipsychotische behandeling wenselijk is (Maric e.a. 2011; Mond e.a. 2003; Verdoux e.a. 2010).

Het voorschrijfgedrag en de voorkeur voor SGA blijken echter sterk bepaald door regionale en landelijke verschillen in behandelcultuur. Gallini e.a. (2013) toonden recent dat SGA in de Verenigde Staten 86% uitmaakten van alle verkochte antipsychotica, daar waar in Frankrijk 60% van de verkochte antipsychotische medicatie antipsychotica van de eerste generatie (*first generation* antipsychotica; rGA) waren.

België bestaat uit 3 gewesten (Vlaanderen, Wallonië en het Brussels Hoofdstedelijk gewest). Hoewel de zorg centraal gefinancierd wordt, bestaan er opmerkelijke verschillen wat betreft de zorgorganisatie, de gehanteerde psychotherapeutische praktijken en de farmacologische behandelingen (Hermans e.a. 2012). Zo gebruikte in 2008 14% van inwoners in Wallonië antidepressiva, versus 10% in Brussel en 9% in Vlaanderen. In 2008 lag het gebruik van methylfenidaat in Vlaanderen 4 maal zo hoog als in Brussel en 3,5 maal zo hoog als in Wallonië (Claes e.a. 2010).

**TABEL 1** Dosis (in mg) per antipsychoticum (AP) overeenkomend met 1 *defined daily dosage* (DDD)

Eerste generatie AP		Tweede generatie AP	
Benperidol	1,5	Amisulpride	400
Broomperidol	10	Aripiprazol	15
Clotiapine	80	Asenapine	20
Droperidol	5	Clozapine	300
Flufenazine	10	Olanzapine	10
Flupentixol	6	Paliperidon	6
Fluspirileen	0,7	Quetiapine	400
Haloperidol	7,5	Risperidon	5
Levomepromazine	300	Sertindol	16
Melperon	312,5		
Penfluridol	6		
Periciazine	50		
Pimozide	4		
Pipamperon	200		
Prothipendyl	240		
Sulpiride	800		
Sultopride	1200		
Tiapride	400		
Thioridazine	300		
Zuclopentixol	30		

## AUTEURS

**MANUEL MORRENS**, psychiater, Psychiatrisch centrum Broeders Alexianen Boechout, en docent en post-doconderzoeker, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen.

**GEERT DOM**, psychiater, Psychiatrisch centrum Broeders Alexianen Boechout, en docent en post-doconderzoeker, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen.

## CORRESPONDENTIEADRES

Prof. dr. M. Morrens, Collaborative Antwerp Psychiatric Research Institute (CAPRI), Universiteit Antwerpen, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen, België.

E-mail: manuel.morrens@uantwerpen.be

Strijdige belangen: Manuel Morrens heeft financiële ondersteuning gekregen voor onderzoeksactiviteiten en wetenschappelijke presentaties van Johnson & Johnson, AstraZeneca, Lundbeck en Bristol-Myers Squibb. Geert Dom heeft financiële ondersteuning gekregen voor onderzoeksactiviteiten en wetenschappelijke presentaties van Johnson & Johnson, AstraZeneca, Lundbeck, Bristol-Myers Squibb en Eli Lilly.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 15-9-2014.

De hoge algemene consumptie van psychofarmaca en de grote regionale verschillen waren recent aanleiding voor het oprichten van een nieuwe landelijke commissie psychofarmacologie, op aansturen van de minister van Volksgezondheid.

In de huidige studie presenteren we de recentste beschikbare gegevens betreffende het voorschrijven van antipsychotica. De focus ligt hierbij op de verschillen tussen de gewesten en de ontwikkeling over de tijd van de verkoop van deze farmaca. Ten slotte wordt gekeken naar mogelijke verklaringen voor deze verschillen.

## METHODE

We gebruikten gegevens van Farmanet, een organisatie van het Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV) dat verantwoordelijk is voor het verzamelen van informatie over het voorschrijfgedrag van de Belgische arts. Data van de jaren 2004, 2008 en 2012 werden geanalyseerd. In de periode voor het jaar 2004 werden de data niet per gewest geregistreerd. Per jaar werden de volgende data verzameld: naam van het voorgeschreven antipsychoticum, *defined daily dosage* (DDD) en het specialisme van de voorschrijvende arts. De eenheid DDD is een maat voor medicatieconsumptie zoals gedefinieerd door de Wereld-

gezondheidsorganisatie en is een weergave van 'de aangenomen gemiddelde onderhoudsdosis per dag voor een geneesmiddel zoals in zijn voornaamste indicatie gebruikt bij volwassenen' (WHO 2013). Concreet betekent dit dat we de gemiddelde dosis die per product gegeven werd, standaardiseerden naar 1 DDD, zoals berekend door het RIZIV. De gemiddelde dosis per antipsychoticum die overeenkomt met 1 DDD staat weergegeven in **TABEL 1**.

Vanaf het jaar 2010 verzamelt Farmanet eveneens demografische gegevens (leeftijd, geslacht) van zowel patiënt als voorschrijvend arts. Deze data werden in de huidige studie bijgevolg eveneens voor het jaar 2012 geanalyseerd.

Belangrijk is dat deze data verzameld werden in alle Belgische apotheken die niet verbonden waren aan een ziekenhuis en dus alleen ambulante behandelde patiënten weerspiegelen.

Alle data werden geanalyseerd met SPSS versie 22.0. *General linear model* (GLM)-analyses werden gebruikt om groepsverschillen te berekenen, alsook voor het analyseren van de ontwikkeling door de tijd (*GLM repeated measures*).  $\chi^2$ -analyses werden gebruikt voor vergelijkingen van categoriale data. Om te onderzoeken of de snelheid in een eventuele verschuiving van eerste- naar tweedegeratieantipsychotica significant verschillend was tussen de gewesten werd een drieweginteractie onderzocht (tijd\*gewest\*AP-generatie), waarbij 'tijd' het jaar van voorschrijven was en 'AP-generatie' de generatie weerspiegelde waartoe elk van de antipsychotica behoorde.

## RESULTATEN

### Vergelijking voorschrijfgedrag antipsychotica tussen de gewesten

In het jaar 2004 werden in België 28,8 miljoen DDD's voorgeschreven. Tegen 2012 was dit gestegen naar 45,2 miljoen DDD's, een stijging van 57%. Deze stijging kon in gelijke mate geobserveerd worden in de drie Belgische gewesten (zie **FIGUUR 1**).

Rekening houdende met het aantal inwoners per gewest, werden er relatief meer antipsychotica verkocht in het Brusselse en Waalse gewest (zie **FIGUUR 2**): vergeleken met het Vlaamse gewest gingen er in 2004 gemiddeld per inwoner 31% meer antipsychotica over de Waalse toonbanken; in het Brusselse gewest lag de verkoop zelfs 35% hoger. Acht jaar later was dit verschil iets afgenomen, maar nog duidelijk aanwezig (22 en 25% voor Wallonië en Brussel respectievelijk).

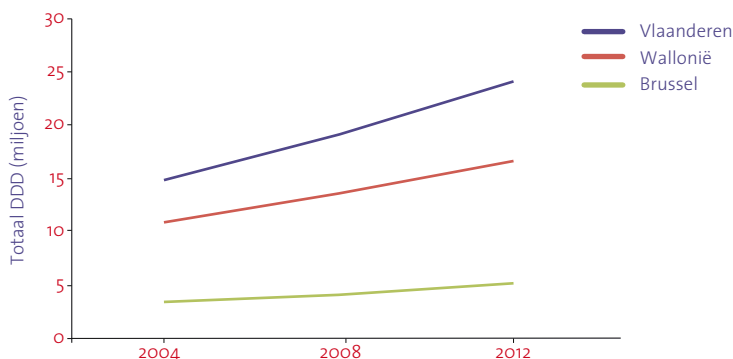
In 2012 werden antipsychotica hoofdzakelijk gekocht voor zeer korte behandeltermijnen. Meer dan de helft van de antipsychotica werd aangekocht voor een gemiddelde behandelperiode die maximaal één maand duurde (56% van de verkochte AP in Vlaanderen; 55% in Wallonië; 52% in Brussel). Slechts 6,6-8,7% van de AP werd verkocht voor DDD's die een gemiddelde behandelperiode van 6 maanden weerspiegelden.

Bovendien konden enkele verschillen gezien worden in het aantal effectief behandelde patiënten. In het jaar 2012 werden in Vlaanderen antipsychotica verkocht aan 204.096 patiënten (van wie 58% vrouwen; gemiddelde leeftijd 58,0 jaar (SD 21,5)), daar waar dit in Wallonië gold voor 132.004 patiënten (van wie 58% vrouwen; gemiddelde leeftijd 57,5 jaar (SD 20,8)) en in Brussel 31.212 patiënten (vrouwen: 55%; gemiddelde leeftijd 55,5 jaar (SD 20,7)). In 2012 kreeg in Vlaanderen 3,4% van de bevolking dus minstens éénmalig één antipsychoticum voorgeschreven, daar waar dit in Wallonië het geval was voor 3,8% en in het Brussels Hoofdstedelijk gewest voor 3,0% van de algemene bevolking.

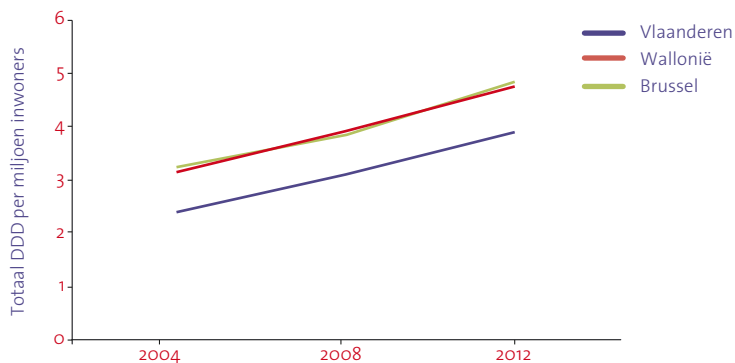
Vlaamse patiënten kochten in 2012 gemiddeld 2,02 verschillende antipsychotica, Waalse patiënten 2,16 antipsychotica, Brusselse patiënten 2,44 verschillende antipsychotica.

Slechts 6,6% (Vlaanderen) tot 8,7% (Brusselse Gewest) van de voorgeschreven antipsychotica werd verkocht voor een periode van 6 maanden of langer, wat overeenkomt met 0,24-0,25% van de totale Belgische populatie die éénzelfde

**FIGUUR 1** Totaal aantal defined daily dosages (DDD) per Belgisch gewest in de periode 2004-2012



**FIGUUR 2** Totaal aantal defined daily dosages (DDD) per miljoen inwoners in de 3 Belgische gewesten tussen 2004 en 2012



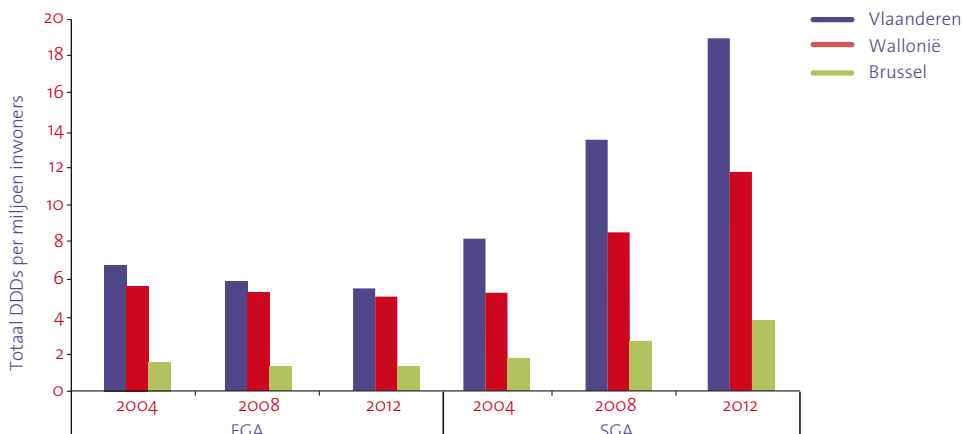
antipsychoticum voor een periode van minstens 6 maanden in 2012 kreeg. In de hypothetische situatie dat alle voorgeschreven antipsychotica in België alleen maar aan patiënten met schizofrenie werden voorgeschreven (gezien de levensprevalentie van 1%), zou dit betekenen dat nog maar 24-25% van de totale Belgische patiëntenpopulatie met schizofrenie een adequate behandeling met antipsychotica kreeg. Echter, volgens een recent onderzoek (Sugarman e.a. 2013) maakt off-labelgebruik 65% uit van alle antipsychoticagebruik, wat zelfs zou kunnen suggereren dat volgens de huidige data slechts 0,09% (0,25% \* 35%) van de Belgische patiëntenpopulatie antipsychotica volgens de juiste indicatie kreeg. Als dit alweer vertaald zou worden naar een aandoening als schizofrenie zou dit zelfs kunnen betekenen dat 91% van deze populatie niet adequaat behandeld werd.

Als per behandelde patiënt alle antipsychotica samengevoegd werden, had 19% van de Vlaamse patiëntenpopulatie een DDD die een behandelperiode van 6 maanden of langer weerspiegelde, voor de Waalse patiëntengroep was

dit 19,3% en voor de Brusselse patiëntengroep 26,1%.

Deze cijfers gelden echter alleen als de antipsychotica elkaar opvolgend in monotherapie gegeven werden en er geen sprake van polyfarmacie was. Als polyfarmacie ingecalculeerd zou worden, liggen deze percentages wellicht lager. Echter, uit de huidige data kon niet afgeleid worden in welke mate de periodes van aankoop van de verschillende producten per patiënt overlappend waren. In datzelfde jaar was in Vlaanderen de DDD gemiddeld 120,8 (SD 211,3), in Wallonië 127,4 (SD 221,1) en in Brussel was de DDD 166,4 (SD 279,4). Overigens waren deze verschillen statistisch significant ( $F = 573,5; p < 0,001$ ), een verschil dat in contrastanalyses significant bleef zowel voor de vergelijking tussen Vlaanderen en Wallonië ( $p < 0,001$ ) als tussen Vlaanderen en Brussel ( $p < 0,001$ ). Dit suggereert dat in Vlaanderen patiënten gemiddeld behandeld werden voor kortere duur vergeleken met de andere gewesten. Dit zou tevens kunnen betekenen dat in Vlaanderen gemiddeld lagere doses gegeven werden.

**FIGUUR 3** Ontwikkeling in voorschrijfgedrag van antipsychotica van de eerste generatie (FGA) en van de tweede generatie (SGA) in de drie Belgische gewesten



## Vergelijking tussen de Belgische gewesten in verkoop eerste versus tweede generatie antipsychotica

In het jaar 2004 werden FGA en SGA in gelijke mate verkocht in België, met een lichte voorkeur voor FGA in Wallonië, en voor SGA in Vlaanderen. Tegen 2012 had er een duidelijk verschuiving plaatsgevonden waarbij globaal een sterke voorkeur voor SGA gezien kon worden (zie **FIGUUR 3**). Dit vertaalde zich in een statistisch significante verschuiving van FGA naar SGA in de drie gewesten: Vlaanderen ( $F = 8,627$ ;  $p < 0,001$ ), Wallonië ( $F = 7,309$ ;  $p = 0,001$ ) en Brussel ( $F = 10,540$ ;  $p < 0,001$ ).

Bovendien was er een significante driewegsinteractie Tijd\*Gewest\*Antipsychotica-generatie ( $F = 2,758$ ;  $p = 0,028$ ), die in contrastanalyses vooral verklaard kon worden door de verschillen tussen Vlaanderen en Brussel ( $p < 0,001$ ), hoewel er ook een randsignificant verschil was tussen Vlaanderen en Wallonië ( $p = 0,10$ ). Deze bevinding suggereert een significant snellere verschuiving in Vlaanderen vergeleken met de andere 2 gewesten, voornamelijk Brussel.

Dit weerspiegelde zich in de bevinding dat in Vlaanderen SGA 77,3% uitmaakten van alle verkochte antipsychotica, daar waar dit in Brussel (74,1%) en zeker in Wallonië (69,8%) lager lag.

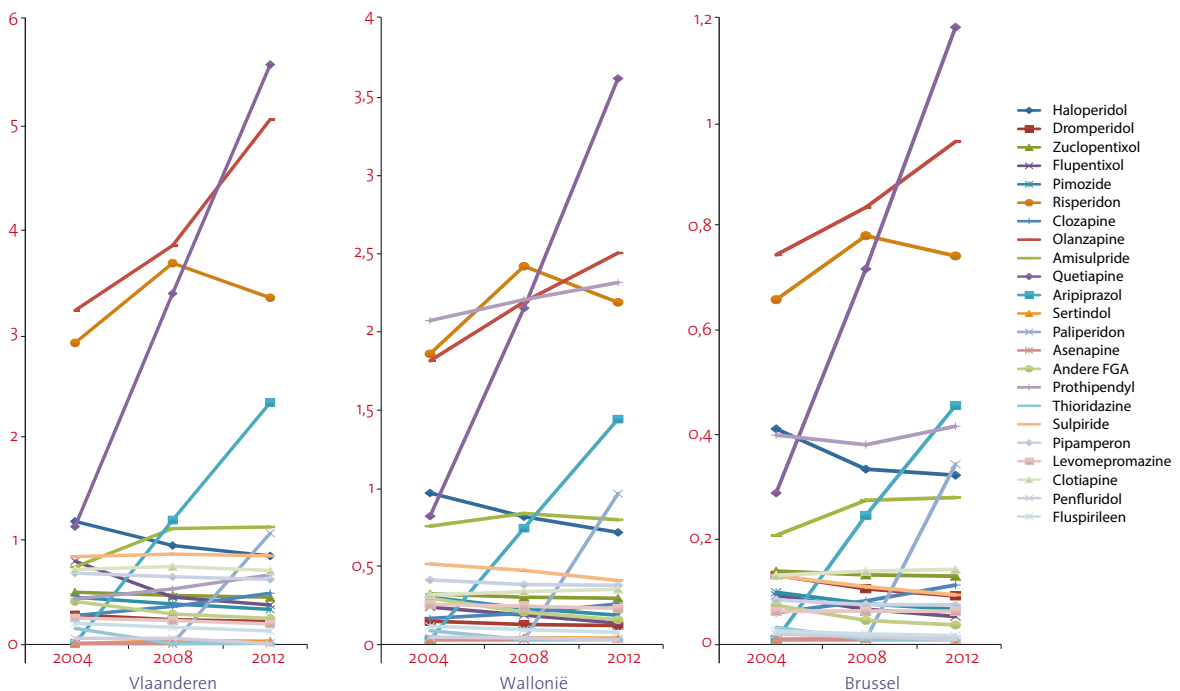
## Vergelijking tussen de Belgische gewesten in de ontwikkeling per product

Wanneer we over de onderzochte periode naar de ontwikkeling van de afzonderlijke producten keken, viel op dat deze trends zeer vergelijkbaar waren voor de meeste producten tussen de Belgische gewesten, op enkele verschillen na (zie **FIGUUR 4**). Hierbij viel een verschil in trend voor 2 producten op, vooral wanneer de vergelijking tussen Vlaanderen en Wallonië gemaakt werd. Prothipendyl werd zeer vaak verkocht in Wallonië (DDD = 2,3 miljoen) vergeleken met Vlaanderen, waar het amper verkocht werd (DDD = 0,6 miljoen). Omgekeerd had olanzapine een grotere populariteit in Vlaanderen (DDD = 4,9 miljoen) vergeleken met Wallonië (DDD = 2,4 miljoen) hoewel het product in alle gewesten het tweede meest voorgeschreven product was.

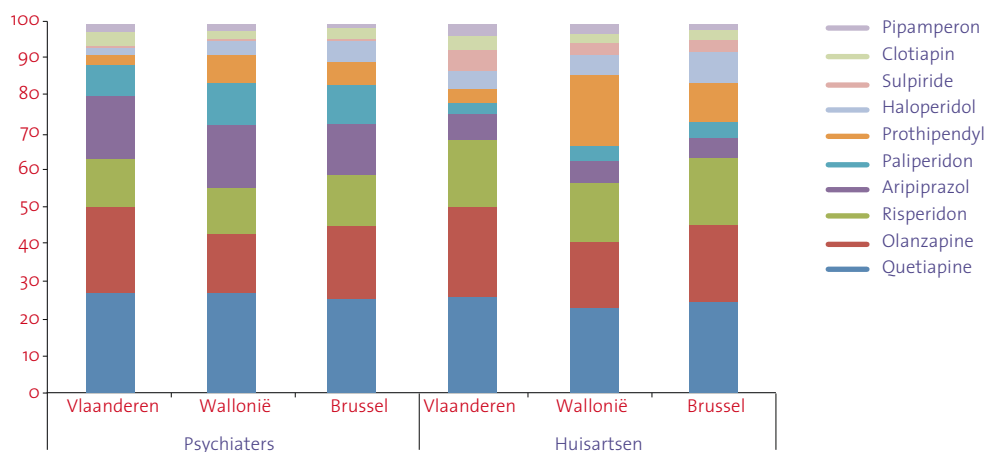
## Vergelijking kenmerken artsen tussen de Belgische gewesten

In de drie gewesten was de leeftijd van de gemiddelde voorschrijvende arts in hoge mate vergelijkbaar (Vlaanderen: 50,5 jaar; Wallonië 51,4 jaar; Brussel: 51,0 jaar), hoewel deze kleine verschillen wel statistisch significant waren ( $F = 525,8$ ;  $p < 0,001$ ). In het geslacht van de voorschrijvende arts waren subtiele verschillen op te merken: Vlaanderen (vrouw: 30,8%); Wallonië (vrouw: 28,5%); Brussel (vrouw: 32,4%) ( $\chi^2 = 620,3$ ;  $p < 0,001$ ). In Vlaanderen was 28,8% van

**FIGUUR 4** Ontwikkeling van de verkoop (aantal vermeld in miljoen) van elk individueel antipsychoticum tussen 2004 en 2012 in elk van de drie Belgische gewesten; FGA = antipsychotica van de eerste generatie



**FIGUUR 5** Verhouding van de 5 meest voorgeschreven antipsychotica van de eerste en de tweede generatie (FGA en SGA) voor (neuro)psychiaters/neurologen en huisartsen in de drie gewesten; onder het kopje 'Psychiaters' scharen we (neuro)psychiaters en neurologen



de voorschrijvende artsen (neuro)psychiater of neuroloog, en een ruime 65,3% was huisarts. In Wallonië was deze verhouding vergelijkbaar: 26,8% was (neuro)psychiater/neuroloog; 65,9% was huisarts. In Brussel lag dit duidelijk anders: 41,2% van de voorschriften was van de hand van een (neuro)psychiater of neuroloog, daar waar de helft (50,6%) voorgeschreven werd door een huisarts.

In **FIGUUR 5** wordt een overzicht gegeven (per gewest) van de voorkeur van elk type voorschrijvend arts (huisarts versus (neuro)psychiater/neuroloog) voor elk van de in België 5 meest voorgeschreven producten van beide generaties antipsychotica (FGA en SGA).

## DISCUSSIE

### Opvallendste bevindingen

Uit dit onderzoek komen enkele interessante bevindingen naar voren. Ten eerste worden er, in verhouding met de populatiegrootte, in Wallonië en Brussel meer antipsychotica verkocht dan in Vlaanderen, een trend die relatief stabiel blijft over de periode 2004-2012. Ten tweede is in Vlaanderen de voorkeur voor SGA meer uitgesproken en is de verschuiving naar deze generatie antipsychotica sneller verlopen. Ten derde is over het algemeen het voorkeursprofiel per specifiek product zeer vergelijkbaar in de drie gewesten, maar heeft Vlaanderen een grotere voorkeur voor olanzapine, daar waar Wallonië, en in mindere mate Brussel, een zeer sterke voorkeur heeft voor het gebruik van prothipendyl, een product dat amper voorgeschreven wordt in Vlaanderen. Ten vierde, globaal suggereren de data zeer veel gebruik binnen een off-labelkader.

Tussen 2004 en 2012 was er een stijging in de verkoop van antipsychotica met 57%. Deze stijging kan in gelijke mate gezien worden in de drie verschillende gewesten. Dezelfde sterke stijging werd eveneens geobserveerd in andere landen. Zo vonden Santamaria e.a. (2002) in Spanje een maar liefst viervoudige stijging in consumptie van antipsychotica tussen 1985 en 2000. Ook in Australië zag men een duidelijke toename in voorgeschreven antipsychotica tussen 1995 en 2001, waarbij het gebruik van SGA zelfs toenam met een factor 14 (Mond e.a. 2003).

Echter, in België is meer dan de helft van de verkochte antipsychotica voor een behandelduur van maximaal één maand. Dit zal in de meeste gevallen dus overeenkomen met een éénmalig bezoek aan de apotheker voor dat specifieke product. Dit lijkt te suggereren dat meer dan de helft van de Belgische patiënten hun medicatie binnen de maand onderbreekt of zelfs nooit ingenomen heeft. In Vlaanderen zijn deze behandelduren zelfs nog iets korter dan in de twee andere gewesten. Daartegenover staat dat slechts 6,6-8,7% van de voorgeschreven antipsychotica in België verkocht is voor een periode van 6 maanden of langer, waarbij in Brussel antipsychotica iets langer (of hoger gedoseerd) verkocht werden. Dit komt overeen met 0,24-0,25% van de totale Belgische populatie die éénzelfde antipsychoticum kreeg voor een periode van 6 maanden of langer.

### Aanwijzingen voor onderbehandeling

Wanneer per patiënt alle aangekochte antipsychotica samengevoegd worden, valt op dat 26,1% van de Brusselse patiënten DDD's heeft die het equivalent zijn van een behandelperiode van 6 maanden of langer (met 2,44 ver-

schillende antipsychotica), daar waar dit beduidend lager ligt in Vlaanderen (19% met 2,02 verschillende antipsychotica) en Wallonië (19,3% met 2,16 verschillende antipsychotica). Echter, het is onmogelijk uit de huidige data op te maken of deze verschillende antipsychotica overlapend of in verschillende periodes aangekocht werden. We weten dus niet wanneer een patiënt veranderde van het ene naar het andere antipsychoticum en wanneer er sprake was van polyfarmacie. Desalniettemin betekent dit dat in het beste geval 0,6-0,8% van de Belgische populatie behandeling kreeg voor langere duur, waarbij in die periode weliswaar 2-3 maal veranderd werd van product.

Deze bevindingen staan in scherp contrast met het feit dat de primaire indicaties voor antipsychoticagebruik voornamelijk psychotische stoornissen en stemmingsstoornissen (zouden moeten) zijn, aandoeningen waarbij de patiënt deze medicatie doorgaans voor langere tijd (typisch voor een periode van jaren) moet krijgen. Schizofrenie is een aandoening met een prevalentie van ongeveer 1% waarbij antipsychotica de hoeksteen van de behandeling uitmaken. Ook stemmingsstoornissen zoals de bipolaire stoornis of majeure depressie zijn hoogfrequente aandoeningen waarbij veelal antipsychotica gehanteerd worden in de farmacologische behandeling.

Het feit dat in Vlaanderen slechts 0,24% en in Wallonië 0,25% van de algemene bevolking antipsychotica nam voor een periode van minstens 6 maanden suggereert dat het overgrote deel van deze ernstig zieke psychiatrische patiënten onderbehandeld wordt. Immers, zelfs als alle in België verkochte antipsychotica door patiënten met schizofrenie ingenomen werden, dan nog zou 75% van deze patiënten niet adequaat behandeld zijn.

Wanneer daarboven nog eens in rekening gebracht wordt dat volgens een recent onderzoek (Sugarman e.a. 2013) off-labelgebruik 65% uitmaakt van alle antipsychoticagebruik, ongeacht de duur van de behandeling, wordt deze situatie nog schrijnender. Dit zou impliceren dat tot 91% van de Belgische patiënten met schizofrenie onvoldoende of niet behandeld zijn. Deze inschatting houdt overigens geen rekening met andere eerder vermelde erkende indicaties, en gaat er bovendien van uit dat alle verkochte antipsychotica ook daadwerkelijk ingenomen werden.

Mogelijk is de realiteit dus nog somberder. Zelfs wanneer voor elke patiënt de antipsychotica samengevoegd werden, suggereren de cijfers dat het overgrote deel van deze patiënten in België onbehandeld achterblijft. Hoewel het gebruik van antipsychotica duidelijk toeneemt in alle Belgische gewesten zijn er wellicht nog erg veel patiënten die gebaat zijn bij een antipsychotische behandeling.

Hoewel we op basis van deze gegevens geen rechtstreekse uitspraken kunnen doen over het aantal patiënten dat inadequate of geen behandeling krijgt, hebben we wel een

duidelijk beeld over de meerderheid van patiënten met een psychotische stoornis (of patiënten met een bipolaire stoornis die primair behandeld worden met een antipsychoticum). Onze bevindingen suggereren dat de meerderheid van deze ambulante patiënten een behandeling staakt door niet meer op consultaties op te dagen en/of de voorgeschreven medicatie niet (meer) aan te schaffen.

Gebrekkige therapietrouw is een zeer bekend fenomeen bij patiënten met een psychotische stoornis en dit is een belangrijke factor bij de uitkomst. Daarom lijkt het ten eerste aangewezen bij deze patiënten snel aan langwerkende antipsychotische preparaten te denken. Daarnaast kan tijdig gedacht worden aan een consequente bemoeizorg van zorgwekkende/zorgmijdende patiënten om de behandeltrouw te verbeteren. In het Vlaams psychiatrisch landschap is de vermaatschappelijking van de psychiatrische zorg sterk in opkomst, onder meer met meer outreachmogelijkheden, wat zou kunnen helpen om in de toekomst de ambulante farmacotherapie beter te implementeren.

Toch kan men zich afvragen wat de oorzaak is van de gevonden toename in antipsychoticaverkoop. Men zou de hypothese kunnen formuleren dat een algemene stijging in verkochte antipsychotica het resultaat is van een toename in off-labeltoepassingen en indicaties waarvoor deze voorgeschreven worden. Een verschuiving in indicatiestelling kan hieraan ook hebben bijgedragen. Zo hebben antipsychotica in deze periode een prominentere positie gekregen bij de behandeling van bipolaire stoornissen. Men zou zich tevens kunnen afvragen of de stap naar het voorschrijven van antipsychotica, en wellicht algemener, psychofarmaca, sneller gezet wordt dan voorheen. Daar staat tegenover dat de cijfers lijken te suggereren dat antipsychotica efficiënter ingezet worden aangezien, zoals eerder aangegeven, er nog een groot deel van de patiënten onder- of niet behandeld lijkt te zijn. Jammer genoeg kunnen de huidige data hier geen uitsluitel over geven.

### Regionale verschillen

De laatste jaren hebben artsen op korte termijn een sterke voorkeur ontwikkeld voor SGA. Deze verschuiving vond sneller plaats in Vlaanderen vergeleken met Wallonië en Brussel. Het relatief lagere succes van SGA in het Franstalige landsgedeelte sluit aan bij Gallini e.a. (2013), die in Frankrijk aantoonde dat FGA in 2008 nog steeds populairder waren dan SGA.

Onze resultaten bevestigen dat er culturele verschillen lijken te bestaan tussen de gewesten in België in deze voorkeur. Het blijft onduidelijk welke factoren deze verschillen in behandelcultuur kunnen verklaren. De artsen waren gemiddeld even oud in de drie gewesten. Er waren wel verschillen in het geslacht van de voorschrijvende arts,

waarbij verhoudingsgewijs het laagste aantal vrouwelijke artsen in Vlaanderen actief waren, en het hoogste aantal in Brussel. Het is wellicht onwaarschijnlijk dat deze verschuivingen de verschillen in het voorschrijfgedrag kunnen verklaren, maar dit zou onderzocht moeten worden.

Wel werden beduidend meer antipsychotica door psychiaters voorgeschreven in het Brusselse gewest dan in de twee andere gewesten, hoewel in alle gewesten de meerderheid van de voorschriften van de hand van een huisarts was. Het werd reeds aangetoond dat huisartsen minder snel nieuwere producten adopteren (Huskamp e.a. 2013). Mogelijk worden verschillen tussen regio's in stand gehouden door het nog heel beperkt gebruik van richtlijnen in de Belgische psychiatrische zorg. Er wordt momenteel nog (te) weinig geïnvesteerd in het uitwerken van toepasbare richtlijnen en protocollen. De weinige richtlijnen die er zijn, worden ook nauwelijks over de taalgrenzen heen geharmoniseerd. De overheid is hier weinig sturend in en vanuit het werkveld ervaart men een gebrek aan (financiële) mogelijkheden om dit ten volle te ontwikkelen en te implementeren. Hier ligt een belangrijk aandachtspunt, onder meer voor de nieuwe commissie psychofarmaca en verwante (kwaliteits)initiatieven.

### Afzonderlijke middelen

In alle gewesten valt de opkomst van risperidon, olanzapine en vooral quetiapine op. Deze eerste twee producten zijn de eerste SGA die op de Belgische markt verschenen (risperidon in 1996, olanzapine in 1999), wat grotendeels zal bijgedragen hebben tot hun succes. Immers, in dat tijdperk werden SGA verwelkomd als producten met een superieure werking en een veel gunstiger bijwerkingenprofiel, vergeleken met de oudere FGA (Lieberman 1996). Recent onderzoek (Rummel-Kluge e.a. 2012; Leucht e.a. 2013; Zhang e.a. 2013) relateert de superioriteit van SGA sterk, maar deze nieuwe relativerende bevindingen hebben weinig impact op hun succes. Slechts weinig artsen grijpen terug naar de oudere (goedkopere) middelen.

Voor quetiapine werd in alle gewesten op zeer korte termijn het populairste antipsychoticum. Dit middel heeft een indicatie voor schizofrenie, maar ook voor manie en als toegevoegde therapie bij majeure depressie, en ten slotte als het enige antipsychoticum in de behandeling van bipolaire depressie, wat zeker (althans partieel) het succes kan verklaren. Wellicht stimuleert de dempende en sederende werking van dit middel off-labelgebruik in indicaties zoals slaapstoornissen, agitatie en gedragsproblemen.

Maar ook olanzapine wordt hiervoor gebruikt. Bervoets e.a. (nog niet gepubliceerde gegevens) demonstreerden recent dat 23,9% van de Belgische psychiaters olanzapine prefereerde als sederend product, daar waar quetiapine bij 7% de eerste keuze was. Dit komt overeen met een Britse

studie die aantoonde dat olanzapine het meest voorgeschreven antipsychoticum was in 2006 voor een andere aandoening dan schizofrenie (Hodgson & Belgamwar 2006). In dat jaar was olanzapine ook in Vlaanderen en Brussel het meest verkochte antipsychoticum.

Opvallend is ten slotte dat prothipendyl erg geliefd is bij Waalse artsen, vooral de Waalse huisartsen, en zelfs als enige FGA aan populariteit lijkt te winnen met de jaren. In Vlaanderen staat dit product op de rode plaats en wordt het drastisch minder voorgeschreven, daar waar we het succes van dit product in Brussel kunnen plaatsen tussen dat in de twee andere gewesten. Een verklaring hiervoor kan moeilijk gevonden worden en ligt wellicht aan onregelmatig off-labelgebruik van dit product in Wallonië. Demografische verschillen in de patiëntenpopulatie lijken onvoldoende een verklaring te bieden voor deze verschillen tussen de regio's. Ook regiogebonden demografische verschillen tussen de voorschrijvende artsenpopulaties kunnen geen afdoende verklaring bieden voor verschillen in voorschrijfgedrag.

### Beperkingen

Dit onderzoek heeft enkele beperkingen. Ten eerste laten onze data alleen uitspraken toe over de ambulante setting en zijn ze wellicht niet geheel te extrapoleren naar de ziekenhuissetting. Zo zal de gemiddelde behandelduur in een ziekenhuis, zeker in psychiatrische ziekenhuizen, wellicht hoger liggen. Daarnaast kan verondersteld worden dat een vermindering van het aantal psychiatrische bedden in de onderzochte periode kan bijdragen tot een grotere ambulante patiëntenpopulatie. Volgens cijfers van het Vlaams Agentschap Zorg & Gezondheid (2014) werd er echter in de periode tussen 2005 en 2012 een reductie van slechts 26 psychiatrische bedden gerealiseerd (van 10.228 naar 10.202 bedden). Dit zal wellicht slechts in beperkte mate bijgedragen hebben tot de gevonden stijging in ambulant voorschrijfgedrag.

Ten tweede is de meeteenheid voor medicatieconsumptie DDD en deze mag niet verward worden met effectieve behandeldagen. De omrekening van de doseringen per product naar de eenheid DDD weerspiegelt niet de effectieve dosis die elke individuele patiënt kreeg, maar weerspiegelt de gemiddelde toegediende dosis zoals berekend door het RIZIV. Bovendien toonden Bianchi e.a. (2011) aan dat in een ziekenhuissetting effectieve doseringen ongeveer de helft van de DDD van dat product waren, zeker in geval van FGA. Mogelijk geldt dit dus ook voor de Belgische ambulante patiëntenpopulatie en leidt dit tot een (lichte) onderschatting van effectieve behandelduren.

Ten slotte geeft deze studie geen zicht op de klinische indicaties waarvoor de antipsychotica voorgeschreven worden, wat de interpretatie van deze data bemoeilijkt.




## CONCLUSIE

Ons onderzoek laat enkele interessante bevindingen zien. Over een periode van 8 jaar tijd zien we een duidelijke toename in consumptie van antipsychotica in alle gewesten. Echter, het lage percentage voorschriften voor langdurig gebruik suggereert onderbehandeling: beduidend minder antipsychotica worden verkocht dan verwacht wanneer (theoretisch) alle Belgische patiënten met schizofrenie adequaat behandeld zouden zijn. Daarnaast lijkt er overbehandeling te bestaan wat betreft off-labelindicaties. Specifiek voor België blijven er verschillen tussen de gewesten. In het Waalse en Brusselse gewest worden er per patiënt meer antipsychotica voorgeschreven dan in Vlaanderen, een verschil dat vooral veroorzaakt wordt door antipsychotische behandelingen die van zeer korte duur

zijn. Er heeft een duidelijke verschuiving plaatsgevonden naar SGA als voorkeursproduct bij antipsychotische behandeling, vooral in Vlaanderen. Olanzapine wordt vaker voorgeschreven in Vlaanderen vergeleken met Wallonië. Prothipendyl is dan weer een uitgesproken voorkeursproduct in Wallonië, wat niet het geval is in Vlaanderen.

Wij concluderen dat er duidelijk behoefte is aan harmonisatie en het aansturen van een rationeler psychofarmacabeleid.

 Farmanet België en met name Joos Tielemans leverden ons de data; Karo Vrints las de tekst van dit artikel taalkundig na.

## LITERATUUR

- Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 285-9.
- Bianchi S, Bianchini E, Scanavacca P. Use of antipsychotic and antidepressant within the Psychiatric Disease Centre, Regional Health Service of Ferrara. *BMC Clin Pharmacol* 2011; 11: 21.
- Claes S, Casteels M, Danckaerts M. Het toenemend gebruik van psychofarmaca. Leuven: Katholieke Universiteit Leuven; 2010.
- Gallini A, Donohue JM, Huskamp HA. Diffusion of antipsychotics in the US and French markets, 1998-2008. *Psychiatr Serv* 2013; 64: 680-7.
- Hodgson R, Belgamwar R. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatr Bull* 2006; 30: 55-7.
- Huskamp HA, O'Malley AJ, Horvitz-Lennon M, Taub AL, Berndt ER, Donohue JM. How quickly do physicians adopt new drugs? The case of second-generation antipsychotics. *Psychiatr Serv* 2013; 64: 324-30.
- Leucht S, Cipriani A, Spinelli L, Mavridis D, Orey D, Richter F, e.a. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2013; 382: 951-62.
- Lieberman JA. Atypical antipsychotic drugs as a first-line treatment of schizophrenia: a rationale and hypothesis. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 Suppl 11: 68-71.
- Maric NP, Pavlovic Z, Jasovic-Gasic M. Changes in antipsychotic prescription practice at University Hospital in Belgrade, Serbia: 2009 vs. 2004. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 495; author reply
- Mond J, Morice R, Owen C, Korten A. Use of antipsychotic medications in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37: 55-61.
- Patteet L, Maudens KE, Sabbe B, Morrens M, De Doncker M, Neels H. High throughput identification and quantification of 16 antipsychotics and 8 major metabolites in serum using ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 2013; 429C: 51-8.
- Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 629-51.
- Ronsley R, Scott D, Warburton WP, Hamdi RD, Louie DC, Davidson J, e.a. A population-based study of antipsychotic prescription trends in children and adolescents in British Columbia, from 1996 to 2011. *Can J Psychiatry* 2013; 58: 361-9.
- Rummel-Kluge C, Komossa K, Schwarz S, Hunger H, Schmid F, Kissling W, e.a. Second-generation antipsychotic drugs and extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of head-to-head comparisons. *Schizophr Bull* 2012; 38: 167-77.
- Santamaria B, Perez M, Montero D, Madurga M, de Abajo FJ. Use of antipsychotic agents in Spain through 1985-2000. *Eur Psychiatry* 2002; 17: 471-6.
- Sugarman P, Mitchell A, Frogley C, Dickens GL, Picchioni M. Off-licence prescribing and regulation in psychiatry: current challenges require a new model of governance. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 233-43.
- Verdoux H, Tournier M, Begaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 4-10.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Definition and general considerations. [http://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/2013](http://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/2013).
- Zhang JP, Gallego JA, Robinson DG, Malhotra AK, Kane JM, Correll CU. Efficacy and safety of individual second-generation vs. first-generation antipsychotics in first-episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013; 16: 1205-18.
- Zorg & Gezondheid <https://http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Zorgaanbod-en-verlening/Ziekenhuizen/Ontwikkeling-van-aantal-psihiatrische-ziekenhuizen,-uitbatingplaatsen-en-bedden/> 2014.

## SUMMARY

# Comparison between the regions of Belgium with regard to the amounts of antipsychotics prescribed during the period 2004-2012: a national survey

M. MORRENS, G. DOM

- BACKGROUND** Antipsychotics are prescribed frequently to treat 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. However, specific prescribing patterns seem to be determined mainly by regional and national differences.
- AIM** In this study we compare developments in the sales of antipsychotics in the three Belgian regions (Flanders, Wallonia and Brussels) between 2004 and 2012.
- METHOD** For our study we used data supplied by Pharmanet regarding the sales of their antipsychotics in Belgium. Pharmanet forms part of the National Institute for Health and Disability Insurance (RIZIV), which is the organisation responsible for collecting information about the prescription behaviour of Belgian doctors.
- RESULTS** Between 2004 and 2012 the sales of antipsychotics in Belgium increased by 57%. Nevertheless, the low percentage of prescriptions for long-term use (6.6-8.7% of the antipsychotics prescribed for a treatment period of six months or longer) suggests that several important groups of patients were being undertreated. Relative to the size of the population of Belgium as a whole, more antipsychotics were sold in Wallonia and Brussels than in Flanders, a trend that remained relatively stable over time, namely over the period 2004 and 2012. The preference for second-generation antipsychotics was more pronounced in Flanders and the shift to second-generation antipsychotics occurred faster in Flanders than in Wallonia and Brussels.
- CONCLUSION** In Belgium there seems a clear need for a more unified and rational policy with regards to the prescribing and use of psychotropic drugs.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 57(2015)3, 161-170

**KEY WORDS** antipsychotics, Belgium, prescription behavior, regions, undertreatment