

University of Groningen

## Antidepressivarijnen slecht nageleefd bij jeugd

De Vries, Ymkje Anna; De Jonge, Peter; Kalverdijk, Luuk; Bos, H. J.Jens; Schuiling-Veninga, Catharina C.M.; Hak, Eelko

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2016

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

De Vries, Y. A., De Jonge, P., Kalverdijk, L., Bos, H. J. J., Schuiling-Veninga, C. C. M., & Hak, E. (2016). Antidepressivarijnen slecht nageleefd bij jeugd. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 160(35), Artikel D627.

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

# Antidepressivarijrichtlijnen slecht nageleefd bij jeugd\*

Ymkje Anna de Vries, Peter de Jonge, Luuk Kalverdijk, H.J. (Jens) Bos, Catharina C.M. Schuiling-Veninga en Eelko Hak

- DOEL** Onderzoeken of de Nederlandse richtlijnen voor de medicamenteuze behandeling van depressie bij kinderen en adolescenten worden opgevolgd.
- OPZET** Retrospectief databaseonderzoek.
- METHODE** We selecteerden de gegevens van kinderen en adolescenten van 6-17 jaar uit de IADB, een Nederlandse database over afgeleverde geneesmiddelen. We onderzochten of kinderen en adolescenten conform de richtlijnen fluoxetine als eerste antidepressivum kregen voorgeschreven en of de startdosering overeen kwam met de richtlijnen.
- RESULTATEN** Van de 2942 kinderen en adolescenten bij wie behandeling met een antidepressivum was geïnitieerd, steeg de proportie die fluoxetine als eerste antidepressivum kreeg voorgeschreven van 10,1% in 1994-2003 naar 19,7% in 2010-2014. Meestal werd echter paroxetine (1994-2003) of citalopram voorgeschreven (2004-2014). Startdoseringen waren conform de richtlijnen bij 58% van de kinderen, bij 31% van de preadolescenten en bij 16% van de adolescenten. Van de adolescenten kreeg 60% een startdosering voor volwassenen voorgeschreven.
- CONCLUSIE** De richtlijnen worden slecht opgevolgd. Zo verkiezen artsen citalopram boven fluoxetine bij kinderen en adolescenten met een depressie. Verder krijgen adolescenten vaak een volwassen startdosering voorgeschreven. Extra inzet is nodig om naleving van de richtlijnen te verbeteren.

Nederlandse en internationale richtlijnen bevelen aan dat alleen kinderen en adolescenten met een ernstige depressie medicijnen krijgen.<sup>1,2</sup> Ook wordt aanbevolen dat bij deze behandeling wordt begonnen met fluoxetine, en dat sertraline of citalopram wordt gebruikt als fluoxetine niet werkt. Daarnaast moet de startdosering laag zijn.<sup>3,4</sup> Tweede-generatieantidepressiva zijn enigszins effectief in de behandeling van kinderen en adolescenten met een depressie; fluoxetine heeft het beste bewijs voor effectiviteit.<sup>5</sup> Ze zijn echter ook in verband gebracht met meer suïcidale gedachten en meer suïcidaal gedrag.<sup>6</sup> In 2004 gaf de Amerikaanse Food and Drug Administration zelfs de sterkst mogelijke waarschuwing ('black box warning') af voor antidepressiva vanwege het risico op suïcidaliteit bij jongeren. Het lijkt erop dat fluoxetine hierop minder risico geeft dan sommige andere tweede-generatieantidepressiva.<sup>7</sup> Ook is het risico op suïcidaliteit mogelijk dosisafhankelijk.<sup>8</sup> In Nederland is citalopram het meest voorgeschreven antidepressivum bij jongeren,<sup>9</sup> in plaats van het aanbevolen fluoxetine. Dit suggereert dat het 'Addendum depressie bij jeugd' bij de multidisciplinaire richtlijn niet altijd wordt opgevolgd. Maar aangezien geen onderscheid wordt gemaakt tussen het eerste voorschrift en latere voorschriften en citalopram wel wordt aanbevolen als tweede antidepressivum, is dit niet met zekerheid te stellen. Slechts 1 studie heeft onderzocht of ook de juiste doseringen worden gebruikt.<sup>10</sup> De onderzoekers van deze studie vonden dat kinderen en adolescenten in de Verenigde Staten sinds de waarschuwing in 2004 vaker een lage startdosering kregen. Toch ging het hierbij nog steeds om een minderheid van de patiënten.

*\*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *European Child and Adolescent Psychiatry* (17 maart 2016 (epub)) met als titel 'Poor guideline adherence in the initiation of antidepressant treatment in children and adolescents in the Netherlands: choice of antidepressant and dose'. Afgedrukt met toestemming.*

Rijksuniversiteit Groningen, Groningen.

UMCG, Universitair Centrum Psychiatrie: Y.A. de Vries, MSc, promovenda medische wetenschappen; prof.dr. P. de Jonge, psycholoog (tevens: Rijksuniversiteit Groningen, Vakgroep Ontwikkelingspsychologie); drs. L. Kalverdijk, psychiater. Afd. Farmacie: H.J. Bos, BSc, informaticus; dr. C.C.M. Schuiling-Veninga, apotheker; prof.dr. E. Hak, epidemioloog. Contactpersoon: Y.A. de Vries, MSc (y.a.de.vries@umcg.nl).

Het doel van ons onderzoek was het beantwoorden van de volgende 2 vragen: (a) beginnen artsen de behandeling van kinderen en adolescenten met een depressie met fluoxetine?; en (b) wat zijn de start- en onderhoudsdoseringen van antidepressiva bij deze patiëntengroep, en zijn deze doseringen in overeenstemming met de richtlijnen?

## METHODE

We verkregen de voorschrijfgegevens uit de periode 1994-2014 uit een database met informatie over afgeleverde medicijnen in Nederlandse openbare apotheken (IADB).<sup>11</sup> Deze database bevat informatie over de patiënt (geslacht en geboortedatum) en de recepten (voorschrijver, uitschrijfdatum, 'Anatomical therapeutical chemical'(ATC)-code, aantal tabletten, dagelijkse dosering (in aantal tabletten) en totale aantal 'defined daily doses' (DDD's) in het recept). Een DDD is gedefinieerd als de veronderstelde gemiddelde onderhoudsdosering voor een medicijn wanneer het wordt gebruikt voor de hoofdindicatie bij volwassenen.<sup>12</sup>

Uit de IADB selecteerden we jonge patiënten die begonnen met het gebruik van een antidepressivum. We inclueerden tricyclische antidepressiva (ATC-code: No6AA), selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's; No6AB) en overige antidepressiva (No6AX). Geïnccludeerde patiënten waren in de leeftijd van 6-17 jaar en hun gegevens maakten minimaal 6 maanden deel uit van de database ten tijde van het eerste antidepressivumrecept; ze hadden niet eerder een ander antidepressivum gekregen. We categoriseerden patiënten van 6-9 jaar als 'kinderen', patiënten van 10-13 jaar als 'preadolescenten' en patiënten van 14-17 jaar als 'adolescenten'.

We excludeerden patiënten die het antidepressivum mogelijk kregen voorgeschreven voor niet-psychiatrische indicaties, zoals bedplassen of pijn. We veronderstelden een indicatie voor bedplassen bij patiënten die een voorschrift voor amitriptyline of imipramine kregen en op enig moment gedurende de studieperiode ook een voorschrift voor desmopressine. Een indicatie voor pijn werd verondersteld bij patiënten die in de 6 maanden voorafgaand aan het voorschrift voor een tricyclisch antidepressivum, 2 of meer voorschriften voor pijnstillende middelen hadden ontvangen.

## ANALYSE

We splitsten de gegevens op in 3 tijdsperiodes: 1994-2003, 2004-2009 en 2010-2014. We kozen deze tijdsperiodes op basis van belangrijke gebeurtenissen. In 2004 was het mogelijke verband tussen antidepressiva en suicidaliteit bij jongeren algemeen bekend en in december 2009 werd het 'Addendum jeugd' bij de multidisciplinaire richtlijn 'Depressie' gepubliceerd.

We gingen na welk antidepressivum als eerste werd voorgeschreven en berekenden het percentage patiënten dat als eerste fluoxetine kreeg. Ook onderzochten we de mogelijke invloed van de voorschrijver (huisarts of specialist) en de leeftijdsgroep (kind, preadolescent of adolescent). Bij elke patiënt bepaalden we de start- en onderhoudsdosering van het antidepressivum (in DDD/dag). Van alle patiënten had 53% ten minste 1 onderhoudsperiode, dat wil zeggen: er waren  $\geq 2$  recepten met dezelfde dosering die tezamen genoeg medicatie bevatten voor  $\geq 60$  dagen.

Voor de SSRI's fluoxetine, citalopram, sertraline en fluvoxamine vergeleken we de uitgifte met de Nederlandse richtlijnen voor de dosering bij kinderen.<sup>3,4</sup> Deze bevelen een startdosering aan van 5 mg (0,25 DDD) voor fluoxetine en citalopram, en van 25 mg (0,25 DDD) voor fluvoxamine. Voor sertraline bevelen de richtlijnen 25 mg (0,5 DDD) aan voor jonge kinderen, maar 1 richtlijn adviseert een hogere dosering van 50 mg (1 DDD) voor patiënten van 13 jaar of ouder.<sup>3</sup> Voor sertraline vergeleken we daarom de uitgifte met deze laatste, minder strikte richtlijn.

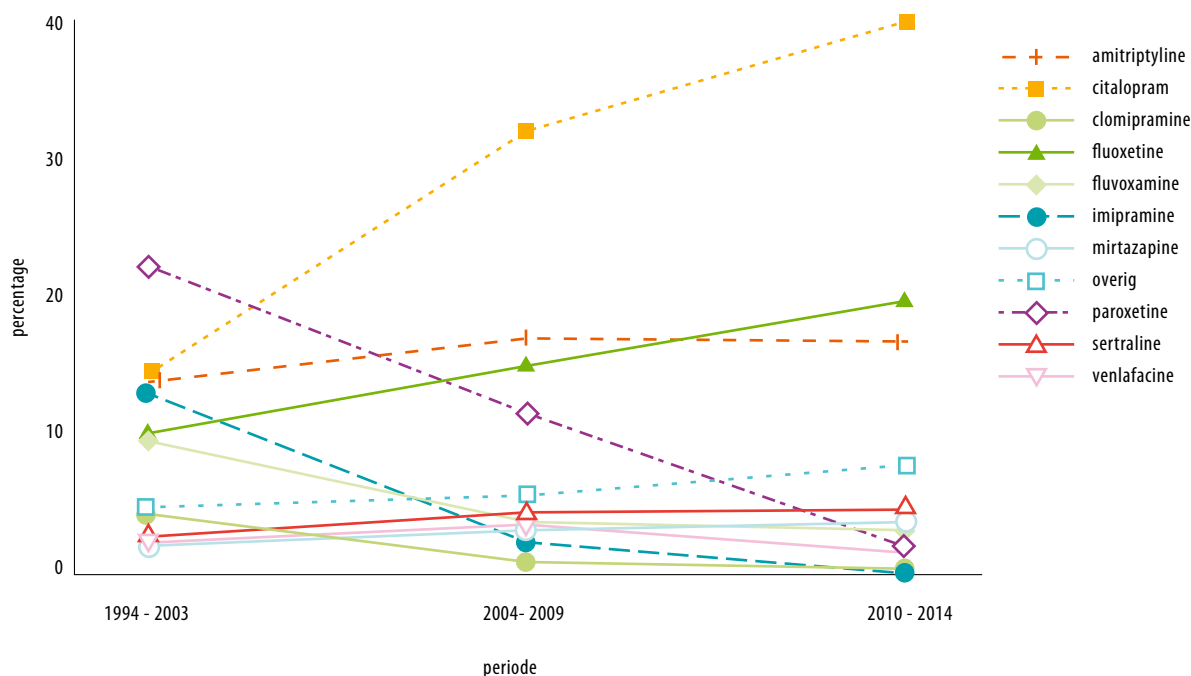
Vervolgens stratificeerden we de gegevens op voorschrijver en leeftijdsgroep om de mogelijke modererende invloed van deze variabelen te onderzoeken. We onderzochten ook hoeveel patiënten een startdosering van fluoxetine van 10 mg of minder kregen voorgeschreven, zoals wordt aanbevolen in internationale richtlijnen.

## RESULTATEN

In totaal kregen 2942 patiënten een eerste antidepressivum voorgeschreven: 1194 in de periode 1994-2003, 815 in 2004-2009 en 933 in 2010-2014. De gemiddelde leeftijd van de groep aan het begin van de behandeling was 14,2 jaar. Er waren 311 (11%) kinderen, 573 (19%) preadolescenten en 2058 (70%) adolescenten. In 1994-2003 werd het eerste antidepressivum bij de meerderheid van de patiënten (62%) voorgeschreven door de huisarts, maar in de periode 2010-2014 schreef een specialist het recept voor aan 69% van de patiënten.

### EERSTE ANTIDEPRESSIVUM

De proportie kinderen en adolescenten die fluoxetine als eerste antidepressivum kregen, steeg gedurende de studieperiode van 10,1% in 1994-2003 tot 19,7% in 2010-2014 (figuur 1). Toch werd de behandeling meestal begonnen met paroxetine (1994-2003) of citalopram (2004-2014). Kinderen kregen het minst vaak fluoxetine voorgeschreven (5,8% van de kinderen); dit gold voor 12,2% van de preadolescenten en 16,5% van de adolescenten. Specialisten schreven iets vaker fluoxetine voor dan huisartsen (21,5 vs. 15,8% in 2010-2014).



**FIGUUR 1** Percentage kinderen en adolescenten dat 1 van de 10 meest voorgeschreven antidepressiva kreeg in elke tijdperiode. Alle andere antidepressiva zijn gecombineerd in de categorie 'overig'.

## DOSERING

De mediane startdosering voor tricyclische antidepressiva was vrij laag (0,1-0,3 DDD/dag). Wat betreft SSRI's was de startdosering 1 DDD/dag voor fluoxetine, paroxetine en sertraline, en 0,5 DDD/dag voor citalopram en fluvoxamine. Mirtazapine en venlafaxine hadden een mediane startdosering van respectievelijk 0,5 en 0,75 DDD/dag. Een minderheid van de eerste recepten (22,2%) was gedoseerd conform de richtlijnen.

De mediane startdoseringen bleven voor de meeste antidepressiva redelijk stabiel gedurende de studieperiode. Voor citalopram daalde de mediane startdosering van 1 DDD/dag in 1994-2003 naar 0,4 DDD/dag in 2010-2014, voor paroxetine en mirtazapine van 1 naar 0,5 DDD/dag, en voor venlafaxine van 0,75 naar 0,375 DDD/dag. Dit resulteerde in een grotere naleving van de richtlijnen voor citalopram, van 25 naar 44%.

Er waren weinig verschillen tussen het voorschrijfgedrag van huisartsen en van specialisten.

Kinderen kregen lagere doseringen voorgeschreven ( $\leq 0,5$  DDD/dag), vooral van de SSRI's. Preadolescenten kregen enigszins hogere doseringen: 0,5 DDD/dag voor alle SSRI's, behalve sertraline (1 DDD/dag). Adolescenten kregen de hoogste doseringen: 1 DDD/dag voor alle SSRI's, behalve fluvoxamine (0,5 DDD/dag).

Figuur 2a toont het percentage eerste recepten conform

de richtlijnen. Kinderen kregen redelijk vaak een dosering voorgeschreven conform de richtlijnen (58%), hoewel bij 9% van de kinderen een volwassen startdosering werd voorgeschreven (figuur 2b). Weinig adolescenten (16%) daarentegen kregen een dosering voorgeschreven conform de richtlijnen en zelfs 60% van de adolescenten kreeg een volwassen startdosering (zie figuur 2). Van fluoxetine kreeg 33% van de kinderen, 16% van de preadolescenten en 3% van de adolescenten een dosering conform de Nederlandse richtlijnen ( $\leq 0,25$  DDD/dag); een dosering van fluoxetine  $\leq 0,5$  DDD/dag (10 mg) werd voorgeschreven bij 67% van de kinderen, 58% van de preadolescenten en 30% van de adolescenten.

De onderhoudsdoseringen waren vergelijkbaar met de startdoseringen. Alleen voor citalopram en fluvoxamine was de onderhoudsdosering (1 DDD/dag) hoger dan de startdosering (0,5 DDD/dag). Voor fluoxetine, citalopram, sertraline en fluvoxamine waren de onderhoudsdoseringen bijna altijd ( $> 90\%$ ) conform de richtlijnen.

## BESCHOUWING

Ook na publicatie van de richtlijn voor depressie bij jeugd in 2009 begonnen artsen de farmacotherapeutische behandeling bij minder dan 20% van de kinderen en adolescenten met fluoxetine. Het percentage eerste recepten

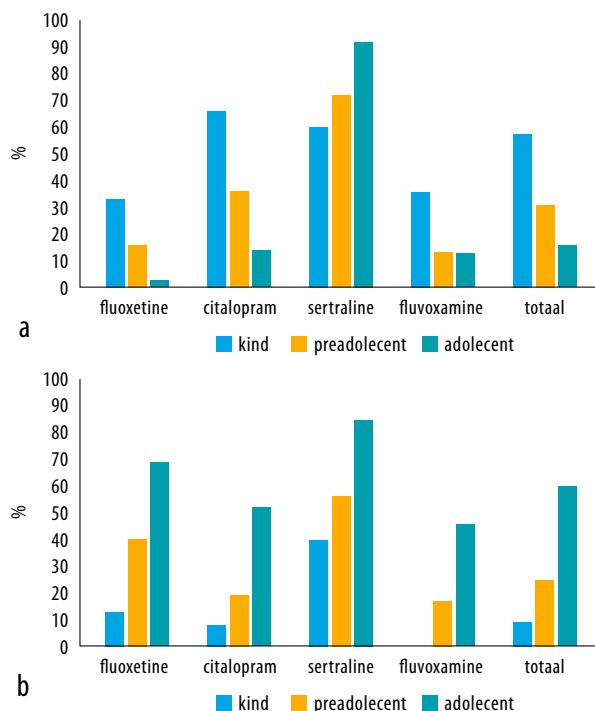
## LEERPUNTEN

- Antidepressiva zijn enigszins effectief bij kinderen en adolescenten, maar kunnen een mogelijk dosisgerelateerd risico op suïcidaliteit geven.
- Fluoxetine heeft het beste bewijs voor effectiviteit bij behandeling van kinderen en adolescenten met een depressie en geeft mogelijk ook een lager risico op suïcidaliteit dan andere antidepressiva.
- De richtlijn voor de behandeling van depressie bij de jeugd beveelt aan om te beginnen met fluoxetine en om een lage startdosering te gebruiken.
- Artsen schrijven aan minder dan 20% van alle kinderen en adolescenten die met antidepressiva beginnen het aanbevolen fluoxetine voor.
- De startdosering van antidepressiva is vaak hoger dan aanbevolen, vooral bij adolescenten.

voor paroxetine daalde sterk vanaf 2004, wat mogelijk het gevolg is van het bekend worden van de prominente relatie met suïcidaliteit bij jongeren. Onze resultaten suggereren dat paroxetine niet werd vervangen door fluoxetine, zoals de richtlijn voorstelt, maar door citalopram, dat vanaf 2004 het populairste antidepressivum werd.

Er is echter niet aangetoond dat citalopram effectiever is dan placebo bij kinderen en adolescenten, terwijl dat voor fluoxetine wel aangetoond is.<sup>5</sup> Fluoxetine is daarom ook het enige tweede-generatieantidepressivum dat geregistreerd is voor de behandeling van depressie bij jongeren in Nederland en veel andere landen. Wat suïcidaliteit betreft is er geen duidelijk hoger risico voor citalopram dan voor fluoxetine.

De startdosering van antidepressiva was over het algemeen hoger dan aanbevolen. Vooral adolescenten kregen vaak een volwassen dosering voorgeschreven en doseringen voor deze groep waren maar zelden conform de richtlijnen. Jongere patiënten kregen wel veel vaker (58%) een dosering voorgeschreven conform de richtlijnen. Maar bijna 10% van de kinderen kreeg een volwassen startdosering, die 2-4 keer zo hoog is als de aanbevolen dosering. Doseringen van sertraline en citalopram waren vaker conform de richtlijnen dan die van andere antidepressiva. Voor fluoxetine is het tablet met de laagste dosis momenteel 20 mg (1 DDD), waardoor het lastig is om de aanbevolen dosering van 5 mg te bieden. Mogelijk hebben artsen daarom een voorkeur voor citalopram, waarvan een eenvoudig te doseren vloeibaar preparaat beschikbaar is. Vooral voor het voorschrijven van citalopram aan kinderen en preadolescenten is dit een plausible verklaring; bij deze leeftijdsgroepen waren respectievelijk 78 en 54% van alle citalopram-voorschriften



**FIGUUR 2** Percentage kinderen en adolescenten dat een startdosering van een antidepressivum kreeg voorgeschreven (a) volgens de richtlijnen en (b) volgens een volwassen dosering ( $\geq 1$  'defined daily dose'/dag).

voor dit vloeibare preparaat. Slechts 16% van de adolescenten daarentegen kreeg het vloeibare preparaat voorgeschreven.

Een gunstige bevinding van dit onderzoek was dat het voorschrijven van antidepressiva in de loop van de tijd verschoof van huisartsen naar specialisten, zoals wordt aanbevolen. Ook werden de startdoseringen van sommige antidepressiva, vooral van citalopram, lager. Tot slot waren de onderhoudsdoseringen bijna altijd in overeenstemming met de richtlijnen.

#### NALEIVING VAN RICHTLIJNEN VERBETEREN

Richtlijnen worden vaak slecht opgevolgd,<sup>13</sup> en de voorschrijfkeuzes van artsen worden door veel andere factoren bepaald. Een beter inzicht in de redenen waarom artsen een voorkeur hebben voor citalopram kan helpen de naleving van de richtlijnen te verbeteren. Als een laag gedoseerd preparaat van fluoxetine beschikbaar is, kan dit mogelijk ook de naleving bevorderen. Het is daarom na te streven dat producenten zo'n preparaat beschikbaar stellen. Een vloeibaar fluoxetinepreparaat bestaat al en is in andere landen verkrijgbaar, maar sinds 2007 niet meer in Nederland.

## ZWAKKE PUNTEN

Beperkingen van dit onderzoek waren dat we geen informatie hadden over de indicatie waarvoor antidepressiva waren voorgeschreven en dat we geen recepten van opgenomen patiënten meenamen. De impact hiervan op de bevindingen is echter waarschijnlijk klein, aangezien we trachtten patiënten met niet-psychiatrische indicaties te excluseren en aangezien SSRI's vooral voor depressie en angst worden voorgeschreven.<sup>14</sup> Verder maken opgenomen patiënten maar een klein deel (3-4%) uit van alle kinderen en adolescenten in de geestelijke gezondheidszorg.<sup>15</sup>

## CONCLUSIE

De naleving van de richtlijnen voor behandeling van kinderen en adolescenten met antidepressiva is slecht. Er

is echter beperkt bewijs voor de effectiviteit van sommige antidepressiva en er is een risico op behandelingsgerelateerde suïcidaliteit. Het is daarom belangrijk dat artsen zich bewust worden van het belang van het opvolgen van de richtlijnen en dat zij antidepressiva voorzichtig doseren bij kinderen en adolescenten.

Anna Meijer droeg bij aan het inkorten van het originele artikel en het vertalen naar het Nederlands.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 juni 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:D627

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D627**

## LITERATUUR

- Landelijke Stuurgroep Multidisciplinaire Richtlijnontwikkeling in de GGZ. Multidisciplinaire richtlijn Addendum Depressie bij jeugd. Utrecht: Trimbos Instituut; 2009.
- Depression in children and young people: identification and management (2015 update). Londen: National Institute for Health and Care Excellence; 2005.
- Kinderformularium. Antidepressiva. [https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddelen?atc\\_code=No6A](https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddelen?atc_code=No6A), geraadpleegd op 13 juli 2016.
- Kenniscentrum Kinder-en Jeugdpsychiatrie. Serotonineheropname remmers (SSRI's). [www.kenniscentrum-kjp.nl/Professionals/Medicatie/Antidepressiva-1/SSRI-s/Algemeen-5](http://www.kenniscentrum-kjp.nl/Professionals/Medicatie/Antidepressiva-1/SSRI-s/Algemeen-5), geraadpleegd op 13 juli 2016.
- Hetrick SE, McKenzie JE, Cox GR, Simmons MB, Merry SN. Newer generation antidepressants for depressive disorders in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD004851.
- Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in pediatric patients treated with antidepressant drugs. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63:332-9.
- Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, Cottrell D, Cotgrove A, Boddington E. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet.* 2004;363:1341-5.
- Miller M, Swanson SA, Azrael D, Pate V, Stürmer T. Antidepressant dose, age, and the risk of deliberate self-harm. *JAMA Intern Med.* 2014;174:899-909.
- GIPdatabank. Aantal gebruikers naar leeftijd en geslacht voor ATC-subgroep No6A: Antidepressiva in 2014. <https://www.gipdatabank.nl/databank.asp?tabel=03-lftgesl&geg=gebr&item=No6A>, geraadpleegd op 5 mei 2015.
- Bushnell GA, Stürmer T, Swanson SA, et al. Dosing of selective serotonin reuptake inhibitors among children and adults before and after the FDA black-box warning. *Psychiatr Serv.* 2016;67:302-9.
- Visser ST, Schuiling-Veninga CCM, Bos JHJ, de Jong-van den Berg LTW, Postma MJ. The population-based prescription database IADB.nl: its development, usefulness in outcomes research and challenges. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2013;13:285-92.
- Introduction to drug utilization research. Oslo: World Health Organization Collaborating Centre; 2003.
- Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ.* 2004;329:999.
- Volkers AC, Heerdink ER, van Dijk L. Antidepressant use and off-label prescribing in children and adolescents in Dutch general practice (2001-2005). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007;16:1054-62.
- Sectorrapport ggz 2012. Feiten en cijfers over een sector in beweging. Amersfoort: GGZ Nederland; 2014.