

Langdurig gebruik van antidepressiva in Nederland in 1991-2001: prevalentie, incidentie en risico-indicatoren*

W.E.E.Meijer, E.R.Heerdink, H.G.M.Leufkens, R.M.C.Herings, A.C.G.Egberts en W.A.Nolen Zie ook de artikelen op bl. 677 en 698.

Doel. Het bepalen van de prevalentie, de incidentie en de gemiddelde duur van het gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's) en tricyclische antidepressiva (TCA's) in Nederland gedurende 1992-2001, en van de incidentie van langdurig SSRI-gebruik en de mogelijke determinanten hiervoor over de jaren 1991-1997.

Opzet. Descriptief.

Methode. Op basis van de apotheekgegevens in de PHARMO-database over ongeveer 850.000 patiënten vond voor elk jaar berekening plaats van de prevalentie (aantal gebruikers van een antidepressivum per 1000 personen op een willekeurig gekozen dag) en de incidentie (aantal nieuwe gebruikers per 1000 personen per jaar). Langdurig gebruik werd gedefinieerd als het aaneengesloten gebruik van een antidepressivum gedurende tenminste 12 maanden. Het relatief risico op langdurig gebruik werd berekend en gecorrigeerd voor mogelijke determinanten met behulp van Poisson- en Cox-regressieanalyse.

Resultaten. Zowel het prevalentie gebruik (2,2 tot 17,1 per 1000 personen) als het incidentie gebruik (3,7 tot 14,5 per 1000 personen per jaar) van SSRI's steeg gedurende 1992-2001, terwijl het gebruik van TCA's stabiel bleef. Er werden 9857 SSRI-gebruikers geïncludeerd in de vervolgstudie en steeds meer patiënten werden langetermijngebruiker (n = 2909) gedurende de behandeling (totaal 30%). Vrouw zijn, een hogere leeftijd, voorafgaand benzodiazepinegebruik en behandeling door een psychiater gingen gepaard met een grotere kans om langetermijngebruiker te worden.

Conclusie. Zowel de prevalentie als de incidentie van SSRI's steeg gedurende de jaren negentig van de afgelopen eeuw. Dit wordt verklaard door zowel een groter aantal patiënten dat begon met een antidepressivum, alsook door een langere voortzetting van de behandeling. Gedurende de follow-upperiode werd 30% van de patiënten op enig moment langetermijngebruiker.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:708-11

Het gebruik van antidepressiva, met name van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's), is de laatste 10-20 jaar sterk gestegen.¹ Een belangrijke vraag is of deze stijging veroorzaakt wordt doordat er meer nieuwe patiënten zijn die een antidepressivum krijgen voorgeschreven of dat de patiënten die gestart zijn met de behandeling deze langer voortzetten.

In de hier beschreven studie hebben wij gekeken naar het verloop van zowel de incidentie als de prevalentie van het gebruik van antidepressiva gedurende 1992-2001. Daarnaast is het vóórkomen van langdurig gebruik onderzocht, alsmede de kenmerken van langetermijngebruikers in 1991-1997.

METHODE

Medicatiegegevens waren verkregen uit de PHARMO-database waarin medicatiehistories uit een selectie van openbare apotheken in Nederland zijn verzameld; deze betreffen de gegevens van ongeveer 850.000 patiënten. Medicatiehistories bevatten alle informatie van receptgeneesmiddelen, zoals het soort geneesmiddel, de hoeveelheid medicatie die is afgeleverd, de dosering en de geschatte duur zoals die zijn berekend uit de afgeleverde hoeveelheid en de voorgeschreven dosering, alsook de leeftijd en het geslacht van de patiënt, de voorschrijver en de afleverdatum. De database is uitgebreid beschreven in eerdere publicaties.² Alle medicijnen zijn gecodeerd volgens het systeem van 'Anatomisch-therapeutisch-chemische classificatie' (ATC).³

* Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *European Journal of Clinical Pharmacology* (2004;60:57-61) met als titel 'Incidence and determinants of long-term use of antidepressants'.

Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, afd. Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Postbus 80.082, 3508 TB Utrecht.

Mw.dr.W.E.E.Meijer (tevens: Kendle International, Utrecht), hr.dr.E.R.Heerdink, hr.prof.dr.H.G.M.Leufkens, hr.dr.R.M.C.Herings (tevens: PHARMO Institute for Drug Outcome Research, Utrecht) en hr.prof.dr.A.C.G.Egberts (tevens: Ziekenhuisapotheek Midden Brabant, Twee-Steden Ziekenhuis en Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg), farmaco-epidemiologen.

Universitair Medisch Centrum Groningen, afd. Psychiatrie, Groningen. Hr.prof.dr.W.A.Nolen, psychiater.

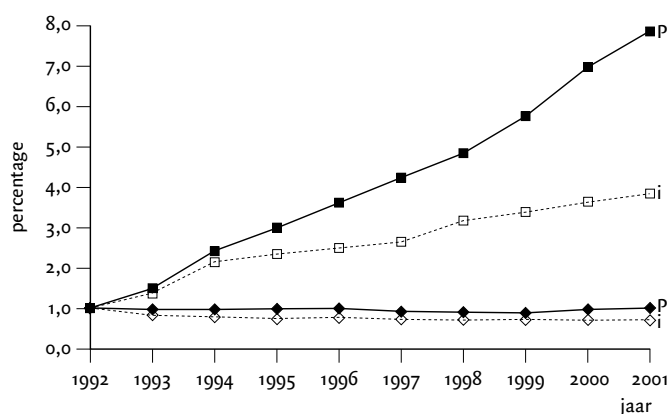
Correspondentieadres: hr.dr.E.R.Heerdink (e.r.heerdink@pharm.uu.nl).

RESULTATEN

In de periode 1992-2001 was de prevalentie van SSRI-gebruik gestegen van 2,2 tot 17,1 gebruikers per 1000 personen, en de incidentie van 3,7 tot 14,5 gebruikers per 1000 personen per jaar. De gemiddelde duur van SSRI-gebruik steeg van 119 naar 199 dagen. Het gebruik van tricyclische antidepressiva (TCA's) bleef min of meer stabiel gedurende de jaren negentig; de prevalentie steeg van 6,2 tot 6,4 per 1000 personen en de incidentie daalde van 7,7 naar 5,8 per 1000 personen per jaar. De gemiddelde duur van TCA-gebruik steeg van 165 naar 202 dagen. In de figuur zijn de prevalentie en de incidentie uitgezet in de tijd, uitgedrukt als verschil ten opzichte van 1992.

Er zijn in totaal 9857 patiënten gestart met SSRI-behandeling en geïnccludeerd in de eerste analyse van het langetermijngebruik (tabel). Er waren 1857 (19%) patiënten die de therapie 12 maanden of langer continueerden. Deze 1867 patiënten zijn geïdentificeerd als 'initieel langdurige gebruikers', terwijl 2909 patiënten (30%) langdurig gebruiker werden 'op enig moment' in de follow-upperiode.

Langtermijngebruikers waren meestal vrouw, ouder dan 30, zij waren vaker behandeld door een psychiater dan door een huisarts en zij hadden vaker een benzodiazepine gebruikt in de voorgeschiedenis (zie de tabel). Gedurende de hele follow-up tijd was er een toenemend aantal patiënten dat langdurig werd behandeld: patiënten die gestart zijn met een antidepressivum in 1997 hebben een 2 maal zo grote kans om langetermijngebruikers te worden dan patiënten die gestart zijn in 1991 (gecorrigeerde hazardratio: 1,93; 95%-BI: 1,59-2,35). De gemiddelde tijd van de start van het antidepressivumgebruik tot de start van het langetermijngebruik daalde van 595 dagen in 1991 tot 19 dagen in 1997.



Het aantal gebruikers per 1000 personen (prevalentie; p) en het aantal nieuwe gebruikers per 1000 persoonsjaren (incidentie; i) van selectieve serotonineheropnameremmers (—■—, - -□-) en tricyclische antidepressiva (—◆—, - -◇-) in 1992-2001; de cijfers van 1992 dienen als referentiewaarde.

De incidentie, de prevalentie en de duur van het gebruik van antidepressiva werden berekend over alle aanwezige medicatiehistorie gedurende 1992-2001. Prevalent antidepressivagebruik werd berekend door het aantal gebruikers van een antidepressivum per 1000 personen in de databank op één dag in ieder jaar uit te rekenen. Voor elk jaar werd hiervoor de tweede woensdag van oktober gekozen. 'Incidentie' werd gedefinieerd als het aantal nieuwe gebruikers van een antidepressivum, per 1000 persoonsjaren. Nieuwe gebruikers mochten tenminste één jaar vóór aanvang van de behandeling geen antidepressivum gebruikt hebben. De gemiddelde duur van het gebruik per patiënt werd berekend (het totaal aantal dagen gebruik per antidepressivum per jaar gedeeld door het aantal gebruikers in dat jaar) en uitgedrukt als aantal dagen per jaar.

De bepaling van langdurig gebruik werd verricht in jaarcohorten (1991-1997) van nieuwe SSRI-gebruikers voor ieder jaar van de follow-upperiode. Per jaar werden alle nieuwe SSRI-gebruikers in de leeftijd van 18-85 jaar geïnccludeerd in een cohort. Een nieuwe SSRI-gebruiker was gedefinieerd als een patiënt met een eerste voorschrift voor een specifieke SSRI (fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine of sertraline) en niet eerder gebruik van enig ander antidepressivum gedurende de studieperiode. Alle patiënten voor wie minder dan één jaar medicatiehistorie beschikbaar was, werden geëxcludeerd, evenals alle patiënten met één enkel voorschrift voor een antidepressivum. De patiënten werden gevolgd tot het laatste bezoek aan de apotheek of tot het einde van de dataverzameling.

Langdurig gebruik was gedefinieerd als een periode van aaneengesloten gebruik van antidepressiva, hetzij een SSRI, hetzij een ander middel, gedurende tenminste 12 maanden (bepaald door de afgifte datum en de geschatte duur van het gebruik voor elk voorschrift per individuele patiënt). Tussen het einde van de geschatte duur en de nieuwe afgifte mocht een periode van maximaal 30 dagen zitten, zodat gedeeltelijk therapie-ontrouwe patiënten toch werden meegenomen in de analyse. Wij hebben een onderscheid gemaakt tussen de patiënten die direct na de start langetermijngebruikers werden ('initieel langetermijngebruikers') en de patiënten die op enig moment gedurende de follow-upperiode langetermijngebruiker werden ('enig-moment-langetermijngebruiker'). Vervolgens werden voor iedere jaarcohort deze groepen langetermijngebruikers berekend.

Determinanten van langdurig gebruik. Relatieve risico's werden berekend voor mogelijke determinanten van initieel langetermijngebruik (leeftijd, geslacht, type SSRI, voorgaand gebruik van benzodiazepinen en type voorschrijver) en werden gecorrigeerd met behulp van Poisson-regressieanalyse. Daarnaast werden de hazardratio's voor dezelfde determinanten van 'enig moment langdurig gebruik' berekend met behulp van proportionele-regressieanalyse volgens Cox.

Mogelijke determinanten van langdurig gebruik van selectieve serotonineheropnameremmers (SSRI's; ≥ 12 maanden) voor patiënten die langetermijngebruiker werden direct vanaf de start van de eerste SSRI of op enig moment gedurende de follow-upperiode

determinant	aantal gebruikers	gebruik ≥ 12 maanden				
		vanaf start SSRI		op enig moment in follow-up		
		aantal patiënten (%)	relatief risico (95%-BI)	aantal patiënten (%)	hazardratio (95%-BI)*	gemiddeld aantal dagen tussen eerste gebruik en begin van langdurig gebruik
totaal	9857	1857 (19)		2909 (30)		207
geslacht						
vrouw	6593	1310 (20)	1	2042 (31)	1	210
man	3264	547 (17)	0,81 (0,74-0,90)	867 (27)	0,83 (0,77-0,90)	200
leeftijd (in jaren)						
18-30	1944	267 (14)	1	418 (22)	1	231
31-45	3831	785 (20)	1,54 (1,34-1,77)	1226 (32)	1,54 (1,38-1,72)	217
46-60	2498	521 (21)	1,59 (1,37-1,85)	774 (31)	1,54 (1,36-1,73)	165
61-85	1584	284 (18)	1,35 (1,14-1,60)	491 (31)	1,54 (1,35-1,76)	225
start jaar						
1991	498	62 (12)	1	159 (32)	1	595
1992	649	90 (14)	1,05 (0,76-1,45)	215 (33)	1,12 (0,91-1,38)	485
1993	1001	132 (13)	1,01 (0,74-1,37)	297 (30)	1,13 (0,93-1,38)	371
1994	1923	313 (16)	1,23 (0,94-1,63)	571 (30)	1,31 (1,08-1,57)	263
1995	1830	329 (18)	1,34 (1,01-1,76)	520 (28)	1,38 (1,14-1,67)	161
1996	1998	449 (22)	1,64 (1,25-2,15)	615 (31)	1,76 (1,45-2,13)	79
1997	1958	482 (25)	1,80 (1,37-2,36)	532 (27)	1,93 (1,59-2,35)	19
start SSRI						
fluoxetine	2949	403 (14)	1	741 (25)	1	295
paroxetine	4265	924 (22)	1,38 (1,22-1,56)	1310 (31)	1,26 (1,15-1,39)	146
fluvoxamine	2521	493 (20)	1,40 (1,23-1,60)	812 (32)	1,31 (1,18-1,44)	232
sertraline	122	37 (30)	1,71 (1,21-2,41)	46 (38)	1,32 (0,98-1,79)	71
voorschrijver						
huisarts	7748	1387 (18)	1	2019 (26)	1	180
psychiater	2073	470 (23)	1,29 (1,16-1,44)	890 (43)	1,68 (1,55-1,82)	266
voorgeschiedenis van benzodiazepinegebruik	4942	1015 (21)	1,16 (1,06-1,28)	1658 (34)	1,20 (1,11-1,29)	221

*Gecorrigeerd voor geslacht, leeftijd, start SSRI, start jaar, voorschrijver en benzodiazepinevoorgeschiedenis.

BESCHOUWING

De toename van het totale antidepressivumgebruik in 1992-2001 kan grotendeels toegeschreven worden aan de toename van het SSRI-gebruik. Dit kan worden verklaard doordat meer patiënten waren gestart met een SSRI, maar ook door een langere gemiddelde duur van de behandeling. De laatste bevinding werd, in mindere mate, ook gevonden bij het gebruik van TCA's. Ongeveer 20% van alle nieuwe SSRI-gebruikers werd direct na de start langetermijngebruiker en eenderde (30%) werd langetermijngebruiker later in de follow-upperiode. Nieuwe SSRI-gebruikers in de late jaren negentig hadden een grotere kans om langetermijngebruiker te worden dan patiënten die startten in de vroegere jaren negentig. Behandeling door een psychiater en een voor-

geschiedenis met gebruik van benzodiazepinen hingen samen met langdurig gebruik.

Zoals eerder gerapporteerd, is het gebruik van antidepressiva, en speciaal van SSRI's, de laatste jaren enorm toegenomen.¹⁻⁶ Echter, in deze studies is geen onderscheid gemaakt tussen toenemende aantallen patiënten die starten met een behandeling en de voortzetting van een eerder gestarte behandeling. Een verklaring voor de toename van het aantal recepten kan zijn een eerdere detectie van depressieve stoornissen door de huisarts, een toename van het aantal indicaties waarvoor een SSRI wordt voorgeschreven en de redelijke effectiviteit van SSRI's, met een relatief gunstig bijwerkingenprofiel.⁷⁻¹⁰

De toename in langdurig gebruik kan beschouwd worden als een weerspiegeling van de richtlijnen voor behande-

ling van depressie. Gebruik van antidepressiva voor andere aandoeningen (zoals angststoornis en eetstoornis) zou onze resultaten kunnen beïnvloeden. Echter, langetermijnbehandeling is ook gesuggereerd voor deze indicaties.¹¹⁻¹² Dat patiënten onder behandeling van psychiaters vaker langetermijngebruikers zouden zijn, zou veroorzaakt kunnen worden doordat psychiaters meer patiënten behandelen die ernstiger en meer chronisch ziek zijn. Dat laatste zou ook kunnen verklaren waarom langdurig gebruik vaker voorkomt bij patiënten die benzodiazepinen gebruikten, die vaak worden voorgeschreven bij meervoudige angst- en depressieklachten.¹³⁻¹⁴

Hoewel de richtlijnen voor behandeling van depressie, maar ook angst- en eetstoornissen wijzen in de richting van langetermijnbehandeling met antidepressiva, zijn er ook kanttekeningen te plaatsen; te denken valt aan het risico op SSRI-afhankelijkheid.¹⁵ Echter, andere studies bij de behandeling van depressie laten een verlaagd risico op terugval en herhaling zien bij patiënten die de behandeling voortzetten versus de patiënten die binnen zes maanden waren gestopt.¹⁶⁻¹⁸

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 29 september 2004

- 9 Isacson G, Boethius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake inhibitors have broadened the utilisation of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings of a Swedish prescription database. *J Affect Disord* 1999; 53:15-22.
- 10 Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000;58:19-36.
- 11 Work Group on Panic Disorder. American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998;155(5 Suppl):1-34.
- 12 Kapczinski FSR, Lima MS, Souza JS, Schmitt R. Antidepressants for generalized anxiety disorder [Cochrane review]. The Cochrane Library. Issue 2. Chichester: Wiley; 2003.
- 13 Birkenhaeger T, Moleman P, Nolen W. Benzodiazepines for depression? A review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10: 181-95.
- 14 Kotzan JA, Maclean R, Wade W, Martin BC, Lami H, Tadlock G, et al. Prevalence and patterns of concomitant use of selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants in a high-cost polypharmacy cohort. *Clin Ther* 2002;24:237-48.
- 15 Medawar C. The antidepressant web. Marketing depression and making medicines work. *Int J Risk & Safety in Medicine* 1997;10: 75-126.
- 16 Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K. The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:1128-32.
- 17 Claxton AJ, Li Z, McKendrick J. Selective serotonin reuptake inhibitor treatment in the UK: risk of relapse or recurrence of depression. *Br J Psychiatry* 2000;177:163-8.
- 18 Hirschfeld RM. Clinical importance of long-term antidepressant treatment. *Br J Psychiatry Suppl* 2001;42:S4-8.

Literatuur

- 1 Rosholm JU, Andersen M, Gram LF. Are there differences in the use of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants? A prescription database study. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;56: 923-9.
- 2 Herings RM, Bakker A, Stricker BH, Nap G. Pharmaco-morbidity linkage: a feasibility study comparing morbidity in two pharmacy based exposure cohorts. *J Epidemiol Community Health* 1992;46: 136-40.
- 3 Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification index. Oslo: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology; 1994.
- 4 Sclar DA, Skaer TL, Robison LM, Galin RS, Legg RF, Nemecek NL. Economic outcomes with antidepressant pharmacotherapy: a retrospective intent-to-treat analysis. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl 2):13-7.
- 5 Olfson M, Marcus SC, Pincus HA, Zito JM, Thompson JW, Zarlin DA. Antidepressant prescribing practices of outpatient psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:310-6.
- 6 Hemels ME, Koren G, Einarson TR. Increased use of antidepressants in Canada: 1981-2000. *Ann Pharmacother* 2002;36:1375-9.
- 7 Angst J, Merikangas K. The depressive spectrum: diagnostic classification and course. *J Affect Disord* 1997;45:31-40.
- 8 Garrison GD, Levin GM. Factors affecting prescribing of the newer antidepressants. *Ann Pharmacother* 2000;34:10-4.

Abstract

Long-term use of antidepressants in the Netherlands in 1991-2001: prevalence, incidence and risk indicators

Objective. To determine the prevalence, incidence and average duration of use of selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) and tricyclic antidepressants (TCAs) in the Netherlands in 1992-2001, as well as the incidence of prolonged SSRI use and the possible determinants thereof in the years 1991-1997.

Design. Descriptive.

Method. On the basis of pharmacy data in the PHARMO-database on approximately 850,000 patients, a calculation of the prevalence (number of users of an antidepressant per 1000 persons on an arbitrary day) and the incidence (number of new users per 1000 persons per year) was made for each year. Prolonged use was defined as the uninterrupted use of an antidepressant during at least 12 months. The relative risk for prolonged use was calculated and corrected for possible determinants with the aid of Poisson and Cox regression analysis.

Results. Both the prevalence (2.2 to 17.1 per 1000 persons) and the incidence (3.7 to 14.5 per 1000 persons per year) of the use of SSRIs increased in the period 1992-2001 while the use of TCAs remained stable. An increasing number of the 9857 SSRI-users who were included in the follow-up study became long-term users (n = 2909) during the treatment (a total of 30%). Female gender, advanced age, prior use of benzodiazepines and treatment by a psychiatrist were associated with an increased risk of becoming a long-term user.

Conclusion. Both the prevalence and the incidence of the use of SSRIs increased during the 1990s. This can be explained by both the larger number of patients starting on an antidepressant and the longer continuation of the treatment. During the follow-up period, 30% of the patients became a long-term user at one time or another.

Ned Tijdschr Geneesk 2005;149:708-11