Opvolging van somatische complicaties bij chronisch gebruik van antipsychotica in de huisartspraktijk

Dr. Glen Brams, KULeuven

Promotor: Prof. Marjan van den Akker, ACHG KULeuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde (2016-2018)

Dankwoord

Hierbij wil ik iedereen bedanken die zijn steentje heeft bijgedragen om deze MaNaMa-thesis tot een goed einde te brengen.
Bijzondere dank gaat uit naar mijn promotor Prof. Marjan van den Akker, haar hulp was een essentiële bijdrage aan het resultaat.
Dank aan mijn praktijkopleider Dr. Geert Pint en mijn familie, die me tijd boden om dit project uit te werken.

Abstract

Opvolging van somatische complicaties bij chronisch gebruik van antipsychotica in de huisartspraktijk

Auteur/HAIO: Dr. Glen Brams
Promotor: Prof. Marjan van den Akker
Praktijkopleider: Dr. Geert Pint

DOEL De essentie van dit onderzoek is na te gaan aan welke gezondheidsrisico's antipsychotica (AP) gebruikers blootgesteld worden en hoe deze door de huisarts opgevolgd kunnen worden. Tevens wordt geëvalueerd in hoeverre de huisarts een opvolging van zijn chronische AP-gebruikers voorziet.

METHODE De scriptie bestaat uit twee delen. Het eerste deel is een literatuurstudie, waarbij voornamelijk gebruik gemaakt is van tertiaire en quaternaire bronnen en naslagwerken. Hier wordt enerzijds een overzicht gegeven van de meest relevante epidemiologische gegevens met betrekking tot antipsychoticagebruik in België. Anderzijds worden de kenmerken van antipsychotica belicht en wat de mogelijke gezondheidsrisico's zijn. Het resultaat van deze literatuurstudie zijn acht parameters die de huisarts dient op te volgen bij zijn chronische AP-gebruikers in de screening naar mogelijke somatische complicaties. Het tweede deel van de scriptie bestaat uit een Intego-onderzoek waar de opvolging van de acht parameters door de huisarts bij verschillende groepen vergeleken wordt tussen 2006 en 2015 met als doel in kaart te brengen in welke mate de huisarts een opvolging van zijn chronische AP-gebruikers voorziet.

RESULTATEN Metabole, cardiovasculaire en neurologische complicaties zijn de meest voorkomende gezondheidsrisico's bij chronisch antipsychoticagebruik. Bloeddruk, totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, nuchtere glucose, gewicht en / of BMI, hartslag en abdominale omtrek zijn de acht parameters die door de huisarts gecontroleerd dienen te worden. De bloeddruk is in 2015 door de huisarts het meest opgevolgd bij chronische AP-gebruikers, de abdominale omtrek het minst. De opvolging van de parameters bij chronische AP-gebruikers is in 2006 en 2015 min of meer gelijk. Chronische AP-gebruikers in de leeftijdscategorie 60-79 jaar zijn het meest opgevolgd, waarbij hun kans op opvolging 4x hoger is dan in de leeftijdscategorie 20-39 jaar. Bij vergelijking tussen chronische en niet-chronische gebruikers is waargenomen dat de kans op opvolging bij een chronisch AP-gebruiker ongeveer 2x groter is dan de kans op opvolging bij een niet-chronisch gebruiker. Voornamelijk bij de 20-39 jarigen volgt de huisarts zijn chronische AP-gebruikers merkelijk beter op dan zijn niet-chronische gebruikers, de kans is ongeveer 3x hoger.

CONCLUSIE De huisarts volgt zijn chronische AP-gebruikers, al dan niet bewust, meer op dan zijn niet-chronische gebruikers. Dit wil echter niet zeggen dat er ook voldoende opvolging van de chronische AP-gebruikers is. In 2015 heeft een chronisch AP-gebruiker minder dan 50% kans dat minstens 4 van de 8 parameters door de huisarts bepaald zijn. Meer dan 20% van de chronische AP-gebruikers krijgt zelfs helemaal geen opvolging. Tussen de parameters en leeftijdsgroepen onderling zijn er grote verschillen wat de opvolging betreft. Zo werd in 2015 de bloeddruk bij het grootste aantal chronische AP-gebruikers bepaald in de leeftijdscategorie tussen 60-79 jaar (bij 73,5%) en de abdominale omtrek bij het minst aantal chronische AP-gebruikers in de leeftijdscategorie 80+ (bij 1,3%).

Inhoudstafel

Dankwoord 3

Abstract 4

Inhoudstafel 5

Introductie 7

Vraagstelling 7

1 Literatuuronderzoek 8

1.1 Methode 8

1.2 Resultaten 8

1.2.1 Epidemiologie 8

1.2.2 Kenmerken van antipsychotica 9

1.2.3 Werkingsmechanismen van antipsychotica 10

1.2.4 Complicaties en opvolging van complicaties bij antipsychotica (9) 11

1.2.4.1 Metabole complicaties 11

1.2.4.2 Cardiovasculaire complicaties 12

1.2.4.3 Neurologische complicaties 13

1.2.4.4 Overige complicaties 14

1.3 Conclusie 14

2 Intego-onderzoek 16

2.1 Methode 16

2.1.1 Intego 16

2.1.2 Meetinstrumenten 16

2.1.3 Populatie 17

2.1.4 Statistische analyses 17

2.2 Resultaten 18

2.1.1 Descriptieve analyses 18

2.1.2 Vergelijking in tijd 18

2.1.3 Vergelijking tussen leeftijdscategorieën 19

2.1.4 Vergelijking tussen chronische- en niet-chronische gebruikers 20

2.1.5 Vergelijking tussen chronische- en niet-chronische gebruikers per leeftijdscategorie 21

2.1.6 Vergelijking tussen aantal bepaalde parameters 22

3 Discussie 23

3.1 Belangrijkste bevindingen 23

3.2 Vergelijking met andere studies 24

3.3 Interpretatie van bevindingen 24
3.4 Sterktes en zwaktes 26
3.5 Aanbevelingen voor de praktijk 27
3.6 Aanbevelingen voor verder onderzoek 27
Referentielijst 28
Bijlagen 30
Appendix 32

Introductie

Antipsychotica worden in België frequent voorgeschreven en het gebruik ervan is de laatste jaren alleen maar toegenomen. Hoewel het voorschrijven van antipsychotica voornamelijk een taak lijkt van de psychiater, blijkt dat in Vlaanderen ruim 65% van de voorschrijvende artsen huisarts is (1). Dit brengt voor de huisarts logischerwijs een aantal verantwoordelijkheden en uitdagingen met zich mee.

Bekend is dat antipsychotica effectieve geneesmiddelen zijn, maar tevens is geweten dat met het gebruik ervan vele bijwerkingen en complicaties mogelijk zijn. De huisarts dient zich dan ook bewust te zijn van deze risico's zodat bij opstarten van deze medicatie of bij verlenging van een voorschrift aandacht wordt besteed aan de preventie, opsporing, opvolging en behandeling van deze gezondheidsrisico's. (1)

Vraagstelling

Deze scriptie bestaat uit twee onderdelen. Hoofdstuk 1 is een literatuuronderzoek met als opzet na te gaan aan welke gezondheidsrisico's antipsychoticagebruikers blootgesteld worden ten gevolge van hun, al dan niet chronisch, antipsychoticagebruik. Welke van deze gezondheidsrisico's kan men vervolgens opsporen en opvolgen via de monitoring van bepaalde parameters en zo doende, wat kan en zou hierin de taak van de huisarts zijn?

Hoofdstuk 2 is een descriptieve analyse van de Intego-database met als doel een antwoord te krijgen op de vraag of de huisarts deze opvolging van zijn chronische antipsychoticagebruikers al dan niet voorziet? In welke mate worden deze essentiële parameters door de huisarts opgevolgd?

1 Literatuuronderzoek

1.1 Methode

Ter informatie en omkadering is getracht een beknopt overzicht te brengen van de meest relevante epidemiologische gegevens met betrekking tot antipsychoticagebruik in België. Hiervoor is een literatuursearch verricht in de MEDLINE databank via PUBMED, met als belangrijkste MESH-termen *antipsychotic drugs* en *Belgium*. Gezien de beperkte resultaten van deze search en de weinige Belgische informatie die op dit tertiair niveau beschikbaar is, is tevens verder gezocht via quaternaire bronnen. De Belgische data met betrekking tot antipsychoticagebruik zijn voornamelijk verkregen via Farmanet, een organisatie van het RIZIV die gegevens verzamelt omtrent het voorschrijfgedrag van de Belgische artsen. Deze informatie is gebundeld in een artikel dat gepubliceerd is in 2015 in het 'tijdschrift voor psychiatrie' (2).

Vervolgens is een antwoord gezocht op de onderzoeksvragen van deze literatuursearch: welke de gezondheidsrisico's zijn bij antipsychoticagebruik, hoe ze opgespoord kunnen worden en wat de taak van de huisarts dan zou kunnen zijn? Via een combinatie van naslagwerken en recente literatuur via voornamelijk tertiaire bronnen is een niet-exhaustief overzicht gemaakt van de kenmerken van antipsychotica, hun werkingsmechanisme en de mogelijke bijwerkingen, alsook hoe de opvolging dan best verloopt.

1.2 Resultaten

1.2.1 Epidemiologie

Indicaties voor het gebruik van antipsychotica zijn eerst en vooral de acute en chronische behandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen (vb. psychose en psychotische depressie). Men schat de prevalentie van schizofrenie en haar aanverwante psychosen op 0,6% van de bevolking.

Tevens worden ze regelmatig aangewend als (adjuvante) therapie bij stemmingsstoornissen (vb. manie en bipolaire stoornis), gedragsstoornissen (vb. dementie) en persoonlijkheidsproblematiek (vb. borderline persoonlijkheid). Ook bij meer zeldzame pathologieën zoals chorea van Huntington of syndroom van Gilles de la Tourette kunnen antipsychotica in uitzonderlijke gevallen, gezien hun vele nevenwerkingen, hun plaats verdedigen. Tot slot is er in specifieke situaties plaats voor antipsychotica als anti-emeticum of ter behandeling van persisterende hik. (3, 4)

Wanneer specifiek naar de oudere populatie wordt gekeken, blijkt dat de meeste voorschriften voor antipsychotica worden verschaft met als indicatie gedragsstoornissen bij dementie. Doch is er slechts een beperkte effectiviteit voor deze indicatie aangetoond en bij ouderen werd antipsychoticagebruik in verband gebracht met een hoger sterftecijfer. Als men daarenboven de vele bijwerkingen die met antipsychoticagebruik in verband staan in acht neemt, kan besloten worden dat de oudere populatie een risicogroep is bij (langdurig) antipsychoticagebruik. (5)

Het gebruik van antipsychotica neemt gestaag toe, dit zowel in Europa als in niet-Europese landen (1). Specifiek in België is tussen 2004 en 2012 een stijging van 57% genoteerd in het aantal

voorgeschreven dagdosissen (d.i. gemiddelde dosis per product) van antipsychotica (1). Opvallend hierbij is dat meer dan de helft van de antipsychotica in België is aangekocht voor een zeer korte behandelperiode, gemiddeld maximaal één maand. Dit komt in de meeste gevallen overeen met één enkel bezoek aan de apotheek voor dat specifiek product en lijkt aan te tonen dat meer dan de helft van de patiënten zijn medicatiegebruik binnen de maand onderbreekt of zelfs nooit genomen heeft. Daartegenover staat dat slechts 6,6% van de voorgeschreven dagdosissen antipsychotica in Vlaanderen werd verkocht voor een gemiddelde behandelperiode van zes maanden of langer (1). Desalniettemin is dit opmerkelijk daar de indicaties voor antipsychoticagebruik voornamelijk psychotische stoornissen, stemmingsstoornissen, gedragsstoornissen etc. zijn en bijgevolg langdurige behandeling vereisen. Maar liefst 65% van alle antipsychoticagebruik werd voorgeschreven voor off-label gebruik. (2, 6)

In 2012 zijn in Vlaanderen aan meer dan 200 000 patiënten antipsychotica verkocht. Dit komt overeen met 3,4% van de Vlaamse bevolking die in 2012 minstens één antipsychoticum voorgeschreven krijgt. 58% van de antipsychoticagebruikers is van het vrouwelijke geslacht en de gemiddelde leeftijd is 58 jaar. (1) Volgens onderzoek van de CM (Christelijke mutualiteit) is er een duidelijke toename in het gebruik van psychofarmaca met de leeftijd. Het aantal mensen dat in 2007 minstens één voorschrift voor antipsychotica krijgt, stijgt van 0,55% tussen 12 en 17 jaar, 0,70% tussen 18 en 24 jaar, 1,51% tussen 25 en 49 jaar, 2,50% tussen 50 en 75 jaar, tot 5,37% bij 75-plussers. (7) Psychosen komen nochtans voornamelijk voor bij de jonge populatie, meer bepaald tussen de leeftijd van 16 en 30 jaar. Alsook schizofrenie treedt voornamelijk op tussen 20 en 35 jaar. Ook hier kan men concluderen dat heel wat antipsychotica worden voorgeschreven buiten de indicaties waarvoor ze eigenlijk bedoeld zijn, voornamelijk bij de oudere populatie. Vaak worden ze aangewend voor gedragsstoornissen bij dementie. (5)

1.2.2 Kenmerken van antipsychotica

In de eerste plaats worden antipsychotica aangewend ter behandeling van psychotische verschijnselen. Enerzijds hebben ze een effect op wat genoemd wordt positieve symptomen zoals wanen en hallucinaties, anderzijds mogelijk op de zogenoemde negatieve symptomen zoals apathie, verminderde concentratie, energieverlies etc. (8)

Antipsychotica worden klassiek onderverdeeld in twee groepen. De typische of klassieke antipsychotica en de atypische antipsychotica. Doch blijkt deze onderverdeling weinig karakteristiek en veeleer historisch. Er zijn geen eenduidige criteria ter onderscheid van beide klassen. De effecten en neveneffecten blijken vooral molecule-, eerder dan klasse-afhankelijk te zijn.
Tot de klasse van de typische antipsychotica behoren de fenothiazinen (vb. levomeprozamine), butyrofenonen (vb. haloperidol), thioxanthenen (vb. zuclopentixol), difenylpiperidinen (vb. pimozide) en enkele verbindingen die niet onder deze groepen kunnen worden ondergebracht.
Tot de klasse van de atypische antipsychotica behoren olanzapine, quetiapine, risperdon, aripiprazol, sertindol, asenapine en clozapine. (3, 8)
Klassiek worden antipsychotica oraal of intramusculair toegediend. Hun antipsychotische werking start na enkele dagen waarna na enige weken een maximale werking wordt bekomen. Gezien de absorptie na orale toediening voor de meerderheid van de antipsychotica zeer wisselend is, kan dit leiden tot sterk variërende plasmaconcentraties. Daar ook de relatie tussen de plasmaconcentratie

en het klinisch effect onvoorspelbaar is, moet de individuele dosis per patiënt nauwkeurig worden aangepast. (3)

1.2.3 Werkingsmechanismen van antipsychotica

Vooraleer de bijwerkingen van antipsychotica te bespreken, is het belangrijk om notie te hebben van hun werkingsmechanisme.

De voornaamste antipsychotische werking is te verklaren door dopamine-2 (D_2)-receptor-antagonisme. De inhibitie van D_2-receptoren ter hoogte van het mesolimbisch- en mesocorticaal systeem, speelt een essentiële rol op respectievelijk de positieve en de negatieve symptomen. Endocrinologische- en extrapiramidale (neven)effecten ontstaan ten gevolge van een antidopaminerge werking ter hoogte van respectievelijk de tuberoinfundibulaire- en de nigrostriatale banen.

Naast de 'klassieke' D_2-inhibitie door antipsychotica, werken zij tevens hun effect uit op verschillende andere klassen van receptoren. Hierbij zijn het voornamelijk de atypische antipsychotica die gekend zijn voor hun binding met andere receptorklassen. Afhankelijk van met welke receptoren geïnterageerd wordt, kunnen een groot aandeel van de (bij)werkingen van antipsychotica verklaard worden.

Inhibitie van dopamine (D_2)-receptoren zorgt voor een verbetering van positieve symptomen. Anderzijds kan het tardieve dyskinesieën, extrapiramidale symptomen en toegenomen prolactinemie veroorzaken.
Interactie met serotonine (5-HT_{2A})-receptoren zorgt voor een verbetering van negatieve en depressieve symptomen alsook cognitieve symptomen, slaapkwaliteit, agressieve of impulsieve symptomen. Extrapiramidale symptomen worden onderdrukt. Inhibitie van een andere serotonine (5-HT_{2C})-receptor zorgt voor toename in hongergevoel en bijgevolg gewichtstoename.
Adrenerge (α_1)-antagonisme geeft aanleiding tot orthostatische hypotensie met vallen, tachycardie, en seksuele dysfunctie.
Acetylcholine-antagonisme zorgt voor een vermindering van de cognitieve functies en dan vooral het geheugen. Tevens zorgt het voor een vermindering van de extrapiramidale symptomen, maar veroorzaakt het mogelijks meer tardieve dyskinesieën. Anderzijds zijn klachten zoals onder andere een droge mond, nausea, braken, constipatie, urineretentie etc. mogelijk.
Inhibitie van histamine (H_1)-receptoren kan aanleiding geven tot somnolentie en gewichtstoename.

De antipsychotische werking van deze geneesmiddelen treedt op wanneer minstens 60% van de D_2-receptoren geblokkeerd zijn, meestal na enkele dagen. Het maximaal effect wordt bereikt over enkele weken. (3)

1.2.4 Complicaties en opvolging van complicaties bij antipsychotica (9)

Hoewel de verschillende antipsychotica weinig verschillen met betrekking tot hun werkzaamheid, wat de bijwerkingen betreft zijn er wel duidelijke verschillen. Deze bijwerkingen kunnen uiteindelijk leiden tot ernstige somatische complicaties. De voornaamste bijwerkingen situeren zich op metabool, cardiovasculair, neurologisch, hematologisch, gastro-intestinaal, urogenitaal en seksueel vlak.
Daarenboven worden de atypische antipsychotica meer in verband gebracht met metabole bijwerkingen terwijl de klassieke antipsychotica meer geassocieerd worden met extrapiramidale stoornissen. (10)

1.2.4.1 Metabole complicaties

Gewichtstoename. Overgewicht en obesitas zijn belangrijke bijwerkingen bij langdurig antipsychoticagebruik. Ze worden gedefinieerd op basis van de BMI waarbij men spreekt van overgewicht, obesitas en morbide obesitas bij een BMI van respectievelijk > 25 kg/m^3, > 30 kg/m^3 en > 40 kg/m^3.
Gezien voornamelijk de intra-abdominale vetmassa bepalend is voor de prevalentie van onder andere hart- en vaatziekten en diabetes mellitus, blijkt het meten van de buikomtrek belangrijker dan het bepalen van de BMI. (11, 12) De antipsychoticagebruiker dient bewust gemaakt te worden van het verhoogd risico op gewichtstoename en de hieraan verbonden noodzaak tot dieet- en levensstijlaanpassingen zoals beperking van calorie-inname, motivatie tot lichamelijke activiteit, beperking van alcoholinname etc. Genetische aanleg en lagere socio-economische klasse zijn bijkomende risicofactoren. Naast bewustmaking van het risico op gewichtstoename kan het tevens nodig zijn de patiënt te laten switchen van antipsychoticum. Bepaalde antipsychotica hebben namelijk een grotere invloed op het gewicht dan andere (vb. clozapine, olanzapine). (13)

Diabetes mellitus type II. Insulineresistentie wordt bepaald op basis van een nuchtere glycemiebepaling in het plasma. Bij waarden tussen 110-125 mg/dl spreekt men van pre-diabetes (maar liever wordt de term intermediaire glycemie gebruikt), bij een waarde ≥ 126 mg/dl spreekt men van diabetes. (14)
Om vroegtijdig diabetes op te sporen is het aangewezen regelmatig een nuchtere glucoseconcentratie in het plasma te bepalen. Gezien antipsychotica dikwijls al op jonge leeftijd worden opgestart, dient bijgevolg reeds op jonge leeftijd gescreend te worden naar diabetes mellitus type II. Risicofactoren voor de ontwikkeling van DM type II zijn onder andere familiale belasting, afwijkende plasmaglucosewaarden in het verleden (vb. bij zwangerschapsdiabetes), leeftijd > 45 jaar, abdominale obesitas, onvoldoende lichamelijke activiteit en afkomst uit bepaalde etnische groepen (vb. Turks, Marokkaans, Aziatisch, Afrikaans). Bij diagnose van diabetes mellitus type II dient verdere opvolging te worden voorzien en een antidiabeticum moet worden gestart.

Dyslipidemie. Een dyslipidemie wordt vastgesteld op basis van een aantal afwijkende plasmawaarden. Hierbij gaat het om de nuchtere triglyceridewaarde, de LDL- cholesterolwaarde en de HDL-cholesterolwaarde.
Net zoals voor opsporing van DM type II is ook hier een regelmatige opvolging van de nuchtere bloedwaarden aangewezen. Bij diagnose van dyslipidemie dient men bij voorkeur een aantal dieet- en levensstijlaanpassingen door te voeren. Indien hier onvoldoende effect door wordt bekomen, kan

een cholesterolverlagend geneesmiddel worden geassocieerd of overwogen worden van antipsychoticum te veranderen.

Metabool syndroom. Het metabool syndroom wordt gedefinieerd door een combinatie van afwijkingen, waarbij minstens drie van de vijf volgende risicofactoren aanwezig zijn: abdominale obesitas, arteriële hypertensie, hyperglycemie, hypertriglyceridemie en verlaagde HDL-cholesterolwaarde.
Gezien het gebruik van antipsychotica het individueel risico op bijna elk van deze factoren (behalve op hypertensie) verhoogd, is het voor de hand liggend dat de kans op ontstaan van metabool syndroom reëel is. Monitoring van deze risicofactoren gebeurt zoals reeds besproken. Hypertensie dient men op te sporen aan de hand van regelmatige bloeddrukbepalingen. Dit kan zowel thuis als in de huisartsenpraktijk.

Hyperprolactinemie. Voornamelijk de klassieke antipsychotica kunnen een stijging van de prolactineconcentratie in het serum veroorzaken en dit zowel bij mannelijke als bij vrouwelijke patiënten. Hyperprolactinemie kan asymptomatisch zijn maar kan tevens aanleiding geven tot gynaecomastie, galactorroe, osteoporose, amenorroe, fertiliteits- en potentiestoornissen. Bij dergelijke klachten kan overwogen worden de dosis van het antipsychoticum te verlagen of te switchen naar een ander middel. Bij potentiestoornissen kan gepaste medicatie soelaas bieden. Amenorroe kan spontaan oplossen, ondanks hyperprolactinemie. Daarom wordt aangeraden minstens drie maanden te wachten vooraleer te wisselen van medicatie. (15)

1.2.4.2 Cardiovasculaire complicaties

Orthostatische hypotensie. Een belangrijke cardiovasculaire bijwerking van antipsychotica is orthostatische hypotensie en hiermee het risico op syncope en vallen. Men spreekt van orthostatische hypotensie wanneer er een daling is van de systolische bloeddruk met ≥ 20 mmHg of een daling van de diastolische bloeddruk met ≥ 10 mmHg binnen de 3 minuten na het rechtkomen uit liggende positie. Voornamelijk Clozapine is gekend voor zijn risico op hypotensie. (15)

Ritmestoornissen. Verschillende antipsychotica kunnen ritmestoornissen veroorzaken met als meest voorkomende de QT-verlenging. Met de toename van de QT-tijd (en dan meer bepaald de QTc-tijd), neemt de kans op ventriculaire aritmieën toe en daarmee tevens de kans op een plotse cardiale dood. Vooral wanneer antipsychotica gebruikt worden in combinatie met andere QT-verlengende medicatie of bij patiënten met, al dan niet gekende, voorafgaande cardiale problematiek is extra voorzichtigheid en monitoring, onder de vorm van ECG, gewenst. Eventueel kan cardiologisch nazicht en advies noodzakelijk zijn. (16)

Tevens verhogen de metabole complicaties ten gevolge van antipsychotica-gebruik het risico op cardiovasculaire complicaties.

1.2.4.3 Neurologische complicaties

Neurologische complicaties en voornamelijk extrapiramidale bijwerkingen worden meest waargenomen bij gebruik van de klassieke antipsychotica. De symptomen ontstaan klassiek onder invloed van de anti-dopaminerge werking die antipsychotica uitoefenen.

Parkinsonisme of pseudo-Parkinsonisme. Symptomen zoals rigiditeit, rusttremor, bradykinesie of akinesie worden waargenomen. Bij het optreden van deze symptomen is dosisverlaging van de medicatie de eerste keuze. Ook kan men kiezen voor overschakeling naar een ander (atypisch) antipsychoticum of voor toevoeging van een anticholinergicum.

Maligne neuroleptisch syndroom. Maligne neuroleptisch syndroom is een urgentie en uit zich onder de vorm van extreme spierrigiditeit, hyperthermie en gestegen creatininefosfokinase door myopathie of rabdomyolyse. Bij vermoeden van maligne neuroleptisch syndroom moet het gebruik van het antipsychoticum gestopt worden en dient de patiënt doorverwezen te worden voor behandeling. Hiervoor maakt men gebruik van dantroleen. (10)

Acathisie. Acathisie is een motorische onrust of een subjectief gevoel van innerlijke onrust. Het is één van de meest hinderlijke extrapiramidale bijwerkingen en het optreden ervan resulteert in een verhoogd suïciderisico. Behandeling gebeurt door middel van dosisreductie of toevoeging van een benzodiazepine of bètablokker. Toediening van anticholinergicum is meestal niet effectief. (17)

Acute dystonie. Bij acute dystonie treden er plotse tonische contracties, spasmen of krampen op in bepaalde spiergroepen. Meestal manifesteren deze spiercontracties zich ter hoogte van het hoofd, de tong, de nek of de rug en zijn ze niet alleen pijnlijk maar ook erg beangstigend. Behandeling van acute dystonie gebeurt door middel van toediening van een anticholinergicum. Dit kan zowel oraal, I.M. of I.V.

Tardieve dyskinesie. Bij tardieve dyskinesie treden er repetitieve, onwillekeurige doelloze bewegingen op ter hoogte van het gelaat, de extremiteiten of de romp. Deze bijwerking wordt gezien na langdurig antipsychoticumgebruik, kan toenemen bij dosisreductie en persisteren na staken van de medicatie. Preventie is daarom noodzakelijk door de medicatie laag te doseren. Ter behandeling dient men de dosering van het antipsychoticum te verlagen of te switchen naar een atypisch antipsychoticum (vb. Clozapine). Indien onvoldoende resultaat zijn andere behandelingen te overwegen. (18)

Convulsies. Antipsychotica verlagen de convulsiedrempel. Alertheid is daarom geboden bij risicogroepen zoals patiënten met epilepsie, afwijkend EEG of hersenschade. Tevens is bij patiënten na elektroconvulsietherapie de prikkeldrempel verlaagd. Zeker het gebruik van clozapine dient bij deze patiënten vermeden te worden.

1.2.4.4 Overige complicaties

Hematologische complicaties
Beenmergsuppressie. Zeldzaam kan agranulocytose optreden bij het gebruik van antipsychotica, voornamelijk clozapine. Men spreekt van granulopenie en agranulocytose wanneer het aantal neutrofiele granulocyten respectievelijk < 2,0 x 10^9/l en < 0,5 x 10^9/l. Indien er spraken is van een granulopenie dient twee maal per week een nieuwe telling te gebeuren. Bij daling onder 1,5 x 10^9/l moet de behandeling worden gestaakt. Tevens kan antipsychotica-gebruik anemie (Hb < 12 g/dl bij vrouwen of Hb < 13,5 g/dl bij mannen) of trombocytopenie veroorzaken. Bij daling van het Hb < 10,5 g/dl of < 12 g/dl bij respectievelijk vrouwen en mannen en een trombocytengetal < 140 x 10^9/l is verder onderzoek noodzakelijk. (19)

Gastro-intestinale complicaties, urogenitale en seksuele complicaties
Leverfunctiestoornissen. Gebruik van antipsychotica kan aanleiding geven tot leverfunctiestoornissen, doch zijn deze in de meeste gevallen klinisch niet relevant. Afwijkingen in AST- of ALT-waarde (bovengrens normaalwaarde 50 u/l) kunnen wijzen op leververvetting of hepatitis. Indien de AST- of ALT-waarde meer dan 5 keer de bovengrens overschrijdt, dient men een switch van antipsychoticum te overwegen (als het huidige middel een fenothiazine is). Indien meer dan 10 keer de bovengrens wordt overschreden, moet men de behandeling stopzetten. (20)

Anti-cholinerge bijwerkingen. Deze kunnen klachten geven van een droge mond, obstipatie en bijgevolg risico op ileus. Op urogenitaal gebied kunnen klachten van moeilijkere mictie optreden, met risico's op het ontstaan van urineretentie. Seksuele complicaties kunnen verminderde vaginale lubricatie en verminderd ejaculaat zijn.

Andere bijwerkingen zoals dermatologische reacties, retinopathie, depressie, ontwenningsreacties etc. zijn mogelijk.

1.3 Conclusie

Op basis van voorgaande complicaties kunnen er een aantal onderzoeken opgelijst worden welke dienen plaats te vinden in het kader van een goede medische opvolging bij antipsychoticagebruik. In het 'Tijdschrift voor psychiatrie' werd in 2008 een artikel gepubliceerd met daarin een schema voor systematische monitoring ter preventie van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik. (Tabel 1) (9)

Tabel 1: Schema voor systematische monitoring ter preventie van somatische complicaties bij antipsychoticagebruik, opgesteld door de Werkgroep Somatische Complicaties bij Antipsychoticagebruik

	Nulmeting	1 mnd	2 mnd	3 mnd	6 mnd	Jaarlijks	Op indicatie	Grens/actiewaarden (overleg met somaticus)
Somatische anamnese	x	x	x	x	x	x	x	
Familiaire anamnese	x					x	x	
MMSE	i	i					x	
BMI	x	x	x	x	x	x	x	Toename BMI met 1 kg/m^2 of 5-7% in gewicht
Middelomtrek	x	x	x	x	x	x	x	> 102 cm (mannen); > 88 cm (vrouwen)
Bloeddruk en pols*	x			x	x	x	x	Systolische druk > 140 mmHg en polsslag > 100/min
Nuchter glucose of HbA_{1c} **	x	i	i	x	x	x	x	Nuchter glucose normaal < 100 mg/dl gestoord ≥ 100 en ≤ 125 mg/dl DM > 125 mg/dl; HbA_{1c} > 7%
Nuchter cholesterol, hdl-cholesterol en triglyceriden	x			x		x	x	Totaal cholesterol > 190 mg/dl Idl-cholesterol > 115 mg/dl hdl-cholesterol < 35 mg/dl (mannen) hdl-cholesterol < 45 mg/dl (vrouwen) Triglyceriden > 170 mg/dl
Prolactine***	i	i		i			x	> 1000 mU/l
Bloedbeeld	i						x	
Leverfuncties	i						x	
Bewegingsstoornissen	x	x	x	x	x	x	x	
Ecg****	i						x	
Ecg	i						x	
Bloedbeeld/leverfuncties	i						x	
Blaasscan	i	i					x	

Idl = low-densitylipoproteïne; hdl = high-densitylipoproteïne; MMSE = Mini Mental State Examination; i = op indicatie (bijv. ecg bij settindolgebruik; eeg bij epilepsie en clozapinegebruik; leukocytentelling en differentiatie bij clozapinegebruik); BMI = body-mass index.

** Naast de monitoring op metabool syndroom, op indicatie orthostase meten (liggend en staand). ** HbA_{1c} (in combinatie met niet-nuchtere glucosewaarde) als nuchtere glucosewaarde niet kan worden bepaald. *** Bij adolescenten vereist op aangegeven meetpunten. **** Bij ouderen vereist op aangegeven meetpunten.*

2 Intego-onderzoek

2.1 Methode

2.1.1 Intego

Voor gegevensverzameling is gebruik gemaakt van Intego, een huisartsenregistratienetwerk dat epidemiologische basisdata bevat van meer dan honderd huisartsen in Vlaanderen. Zo beschikt Intego over een representatief staal van de Vlaamse patiëntenpopulatie en kan het aangewend worden voor onderzoek binnen de huisartsgeneeskunde op basis van objectieve, wetenschappelijk onderbouwde cijfers. (21)

2.1.2 Meetinstrumenten

Op basis van tabel 1 is geanalyseerd welke parameters relevant zijn voor systematische opvolging bij de huisarts, in kader van chronisch antipsychoticagebruik.
Bij de selectie van deze parameters is in eerste instantie gekeken naar de haalbaarheid van monitoring hiervan in de huisartspraktijk. Het spreekt voor zich dat het uitvoeren van een blaasscan in een huisartspraktijk niet mogelijk is en bijgevolg zal, indien dit gebeurde 'buitenshuis', normaal gezien geen registratie in de Intego-database hebben plaatsgevonden. Voorts is geselecteerd op basis van systematiek en logische frequentie. Onderzoeken die slechts op indicatie moeten worden uitgevoerd, zijn niet opgenomen in verdere analyses. Tot slot is ook geselecteerd op basis van de mogelijkheden binnen de Intego-database. Dit houdt in dat enkel parameters die gecodeerd kunnen worden ingegeven in Intego, beschikbaar zijn.
Uiteindelijk zijn acht parameters weerhouden: bloeddruk, hartslag, totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, gewicht en/of BMI, nuchtere glucose en abdominale omtrek. Deze parameters zouden elk minstens jaarlijks gecontroleerd moeten worden indien de patiënt chronisch antipsychotica gebruikt. Belangrijk is te vermelden dat een jaarlijkse controle een absoluut minimum is. Idealiter worden de parameters frequenter bepaald.
In tabel 1 wordt verwezen naar BMI en niet naar gewicht. Gezien de berekening van het BMI zowel de lengte als het gewicht van de patiënt vereist en dan alsnog onduidelijk blijft of ook effectief een BMI is berekend, is gekozen om zowel BMI en/of gewicht als één parameter na te gaan.

De analyses zijn telkens per kalenderjaar uitgevoerd. Wat wil zeggen dat één individuele patiënt meerdere keren in de analyses kan voorkomen indien hij ook meerdere kalenderjaren in de Intego-database is opgenomen. Patiënten bij wie de parameter minstens 1x dat kalenderjaar bepaald is, zijn bijgevolg 'opgevolgd', onafhankelijk van het aantal bepalingen in dat jaar. Patiënten bij wie de parameter dat kalenderjaar niet bepaald is, zijn bijgevolg 'niet opgevolgd'.

2.1.3 Populatie

Inclusie van patiënten is gebeurd op basis van leeftijd. Elke patiënt van 20 jaar of ouder is in de analyses opgenomen. Vervolgens is er, waar relevant, een verdere onderverdeling gemaakt in leeftijdscategorieën. Vier groepen zijn onderscheiden: 20-39 jaar, 40-59 jaar, 60-79 jaar en 80+.
Er is een onderscheid gemaakt tussen patiënten met chronisch antipsychoticagebruik en niet-chronisch antipsychoticagebruik. De grens van chronisch antipsychoticagebruik is gesteld op 2 of meer voorschriften van antipsychotica verstrekt door de huisarts per kalenderjaar. Deze grens lijkt eerder laag om van chronisch gebruik te kunnen spreken, doch houdt rekening met een mogelijke onderregistratie van voorschriften gezien ook op huisbezoek en door de psychiater voorschriften kunnen worden afgeleverd die vervolgens niet geregistreerd zijn in Intego.
Voor eenvoudige rapportering is in deze scriptie gebruik gemaakt van de termen *chronische antipsychotica (AP) gebruikers / chronische gebruikers / gebruikers* wanneer voldaan is aan bovenstaande voorwaarden. De termen *niet-chronische antipsychotica (AP) gebruikers / niet-chronische gebruikers* zijn gebruikt voor de groep van de antipsychoticagebruikers die minder dan 2 voorschriften per kalenderjaar verstrekt krijgen en de groep van patiënten die geen antipsychotica voorgeschreven krijgen.

2.1.4 Statistische analyses

Allereerst zijn een aantal descriptieve analyses verricht met als doel een algemeen overzicht te geven van de onderzochte populatie en de omvang van de studie.
Vervolgens zijn verschillen bepaald tussen het aantal patiënten bij wie een bepaalde parameter al dan niet opgevolgd is. Hiertoe zijn odds ratio's (OR) en 95% betrouwbaarheidsintervallen (95% BI) berekend.
Een periode van tien jaar, tussen 2006 en 2015, is geëvalueerd.

Er zijn verschillende vergelijkingen gemaakt:

1. Om te bepalen of de opvolging veranderd is in de loop van de tijd zijn verschillen bepaald tussen de kalenderjaren 2006 en 2015, met 2006 als referentiejaar.
2. Verschillen tussen de leeftijdscategorieën werden bepaald met de gegevens over 2015; 20-39 jarigen, 40-59 jarigen, 60-79 jarigen en 80+, met de 20-39 jarigen als referentiegroep.
3. Verschillen tussen de chronische AP-gebruikers en de niet-chronische gebruikers werden bepaald met de gegevens over 2015, met de niet-chronische gebruikers als referentiegroep.
4. Alsook werden verschillen tussen de chronische AP-gebruikers en de niet-chronische gebruikers per leeftijdscategorie bepaald met de gegeven over 2015, met de niet-chronische gebruikers als referentiegroep.
5. Tot slot is nagegaan hoeveel van de acht parameters opgevolgd zijn in 2015 bij zowel de chronische AP-gebruikers als de niet-chronische gebruikers.

2.2 Resultaten

2.1.1 Descriptieve analyses

De totale Intego-populatie van ≥20 jarigen van 2006 tot en met 2015 bedraagt 1 073 065 patiënten. De verdeling over de jaren heen is vrij stabiel, met het minst aantal geregistreerde patiënten in 2015 en het meest in 2011, respectievelijk 97 762 en 121 274. Ook de verdeling volgens geslacht is vrij evenwichtig, waarbij elk kalenderjaar gemiddeld 53% vrouwen zijn geïncludeerd en 47% mannen.

Over de 10-jarige periode tussen 2006 en 2015 krijgen gemiddeld 1,35% van de ≥20 jarigen een chronisch voorschrift voor antipsychotica bij de huisarts. Over deze periode heen is geen opmerkelijke toename of afname in het aantal chronische AP-gebruikers op te merken. (Tabel 2, A.1, A.2)

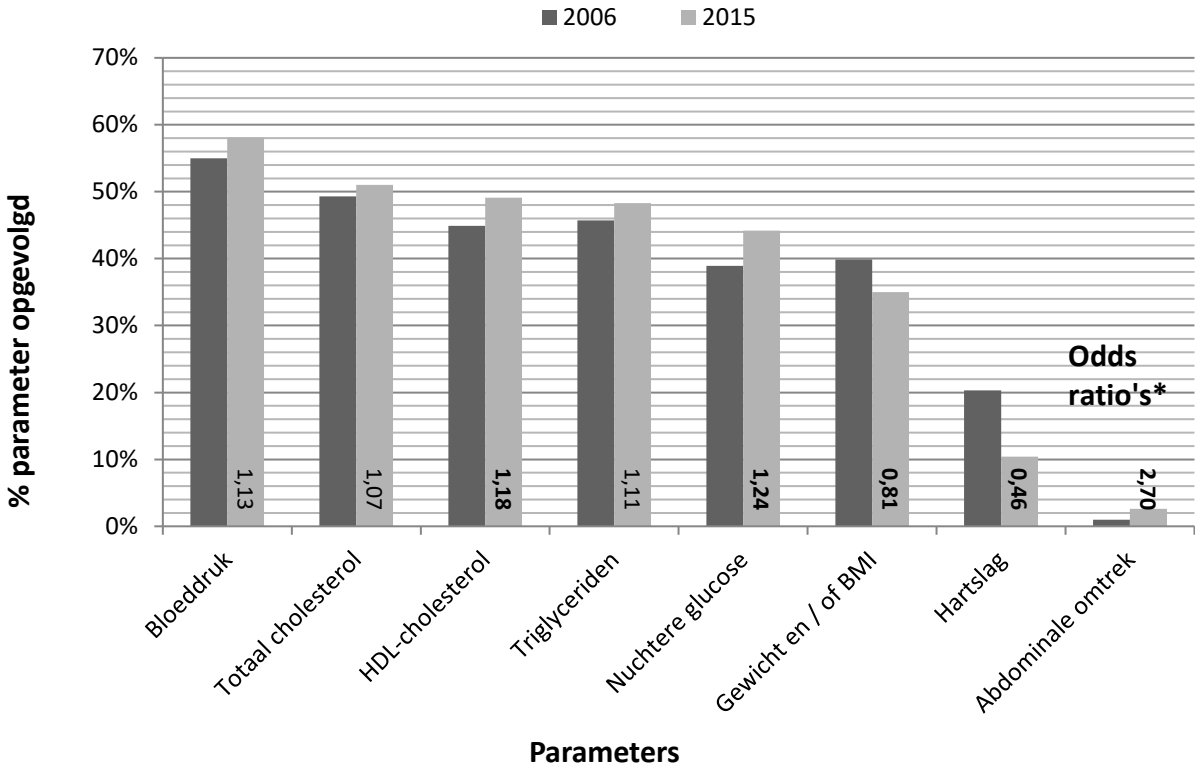
Tabel 2: Overzicht epidemiologische gegevens

	# chronische AP-gebruikers	# patiënten in Intego-database	Percentage (%)
2006	1441	106997	1,35
2015	1247	97762	1,27

2.1.2 Vergelijking in tijd

Figuur 1 geeft een overzicht bij hoeveel chronische AP-gebruikers de individuele parameters door de huisarts zijn bepaald en dit zowel in 2006 als in 2015. Op het eerste zicht mag het dan ook duidelijk zijn dat bepaalde parameters merkelijk meer zijn opgevolgd dan anderen. Zo is in 2015 de bloeddruk bij 58,1% van de chronische gebruikers bepaald, totaal cholesterol bij 51%, HDL-cholesterol bij 49,1%, triglyceriden bij 45,7%, nuchtere glucose bij 44,2%, gewicht en/of BMI bij 35%, hartslag bij 10,4% en abdominale omtrek bij 2,6%.

Wanneer 2006 en 2015 onderling vergeleken worden, zijn enkele verschillen waar te nemen. In 2006 is de bloeddruk bij 55% van de chronische AP-gebruikers bepaald, in 2015 bij 58%. Toch kan hier, met een OR 1,13; BI 0,97-1,32 geen significante toename worden waargenomen. Eénzelfde trend is waar te nemen voor totaal cholesterol, HDL-cholesterol, triglyceriden, nuchtere glucose en abdominale omtrek, waarbij op al deze parameters in 2015 meer chronische AP-gebruikers door de huisarts zijn gecontroleerd dan in 2006. Maar enkel voor HDL-cholesterol (OR 1,18; BI 1,02-1,38), nuchtere glucose (OR 1,24; BI 1,07-1,45) en abdominale omtrek (OR 2,70; BI 1,43-5,07) is deze toename significant. Gewicht en/of BMI (OR 0,81; BI 0,69-0,95) en hartslag (OR 0,46; BI 0,36-0,57) daarentegen zijn in 2015 bij significant minder chronische AP-gebruikers opgevolgd dan in 2006. (Figuur 1, A.3)



Figuur 1: Het percentage chronische antipsychoticagebruikers waarbij een parameter opgevolgd is in 2006 en 2015. *Odds ratio's weergegeven in de staven van het staafdiagram, waarbij 2006 het referentiejaar is. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

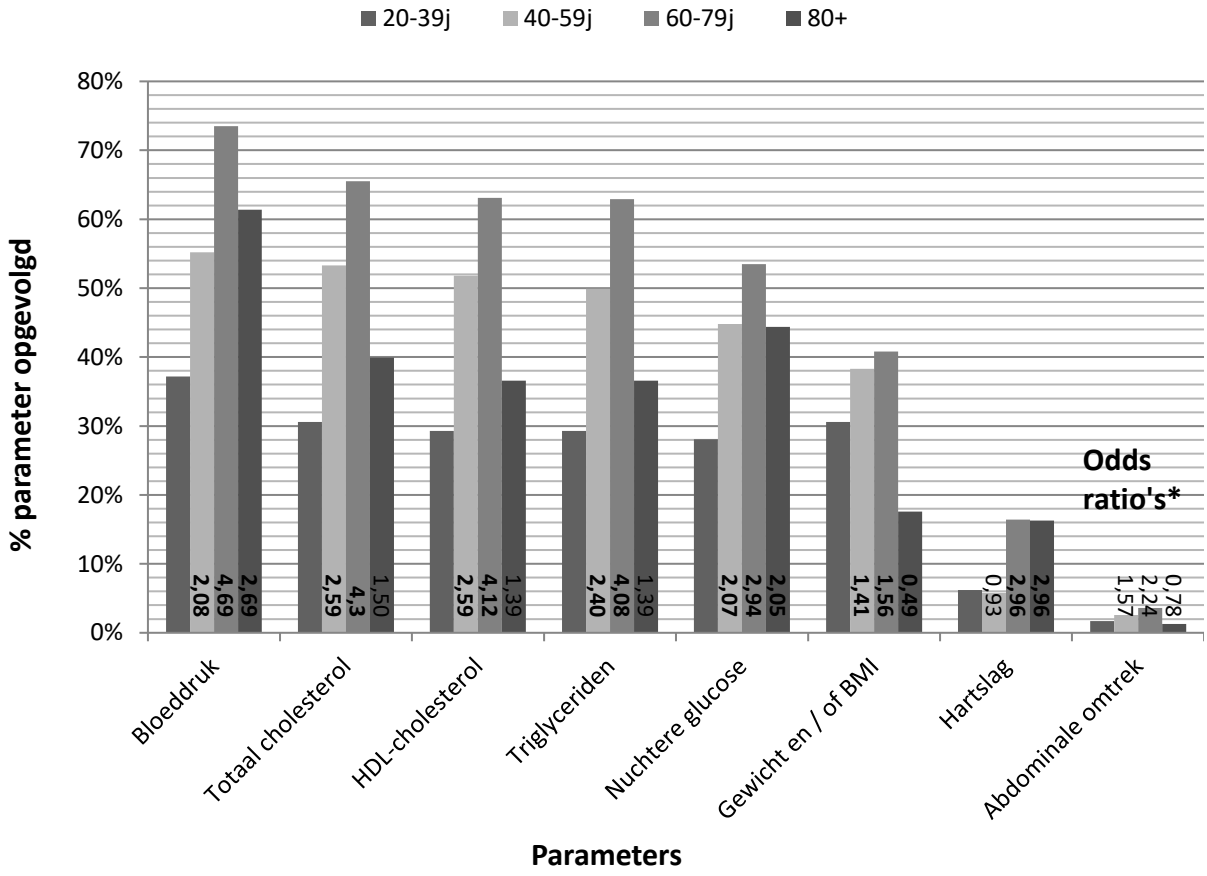
2.1.3 Vergelijking tussen leeftijdscategorieën

Een vergelijking tussen de verschillende leeftijdscategorieën van chronische AP-gebruikers onderling in 2015 (met leeftijdscategorie 20-39j als referentie) toont dat alle parameters, behalve hartslag en abdominale omtrek, in de leeftijdscategorie 40-59 jarigen bij significant meer chronische gebruikers opgevolgd zijn door de huisarts dan in de leeftijdscategorie 20-39 jarigen. Deze trend zet zich voort in de leeftijdscategorie 60-79 jarigen waarbij alle parameters, behalve de abdominale omtrek, bij significant meer gebruikers zijn opgevolgd dan in de leeftijdscategorie 20-39 jarigen.

Er wordt voor alle parameters, behalve voor de hartslag, een associatie vastgesteld waarbij, met stijgende leeftijdscategorie, steeds meer chronische gebruikers door de huisarts opgevolgd worden. Zo wordt de bloeddruk bij de 20-39 jarigen bij 37,2% van de chronische gebruikers bepaald, bij de 40-59 jarigen bij 55,2% en bij de 60-79 jarigen bij 73,5%. Voor de andere parameters zijn er gelijkaardige trends waar te nemen. Zo is de kans dat HDL-cholesterol door de huisarts in de leeftijdscategorie 40-59j wordt opgevolgd bijna 2,6x groter dan de kans dat deze bij de 20-39 jarigen wordt opgevolgd (OR 2,59; BI 1,86-3,61) en bij de 60-79 jarigen is die kans ruim 4x groter dan bij de 20-39 jarigen (OR 4,12; BI 2,92-5,82).

In de leeftijdscategorie 80+ kan deze trend echter niet meer worden waargenomen. Enkel voor bloeddruk (OR 2,69; BI 1,77-4,08), nuchtere glucose (OR 2,05; BI 1,34-3,13) en hartslag (OR 2,96; BI

1,50-5,81) zijn significant meer chronische AP-gebruikers opgevolgd dan in de leeftijdsgroep 20-39 jarigen. Wat het gewicht en/of BMI (OR 0,49; BI 0,30-0,80) betreft, zijn zelfs significant minder chronische gebruikers in de leeftijdsgroep 80+ opgevolgd dan in de leeftijdscategorie 20-39 jarigen. (Figuur 2, A.4)



Figuur 2: Het percentage chronische antipsychoticagebruikers per leeftijdscategorie waarbij een parameter opgevolgd is in 2015. *Odds ratio's weergegeven in de staven van het staafdiagram, waarbij leeftijdscategorie 20-39j de referentiegroep is. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

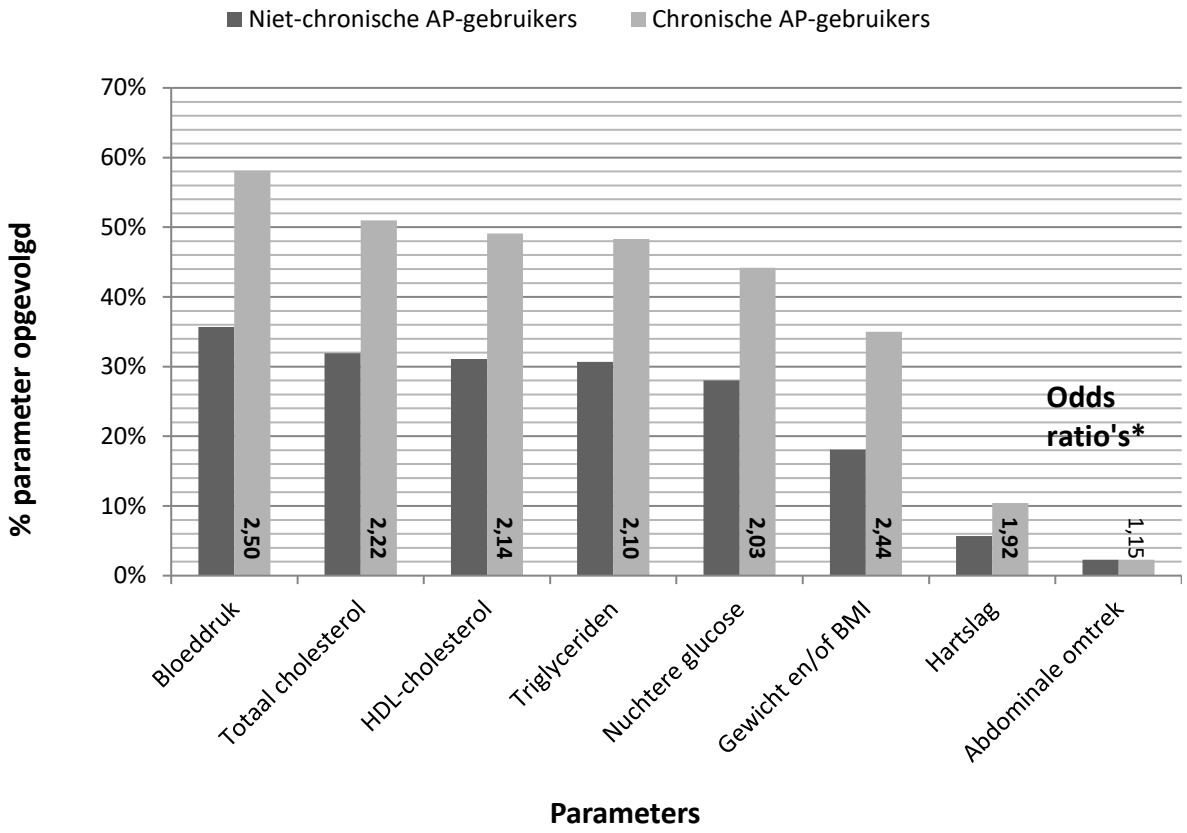
2.1.4 Vergelijking tussen chronische- en niet-chronische gebruikers

Om na te gaan of er verschillen zijn in de opvolging van parameters tussen chronische AP-gebruikers en niet-chronische gebruikers, zijn beide groepen onderling vergeleken voor het jaar 2015.

In 2015 is de nuchtere glucose bij 28,0% van de niet-chronische gebruikers bepaald, bij chronische AP-gebruikers is de nuchtere glucose bij 44,2% van de patiënten opgevolgd. De kans dat de huisarts de nuchtere glucose opvolgt is bijgevolg ruim 2x groter in de groep van de chronische gebruikers dan in de overige populatie (OR 2,03; BI 1,81-2,27).

Voor de andere parameters, met uitzondering van de abdominale omtrek, wordt overal een zelfde trend waargenomen, waarbij er een significant meer chronische AP-gebruikers jaarlijks gemonitord worden tegenover niet-chronische gebruikers. Met de laagste odds ratio voor de hartslag (OR 1,92;

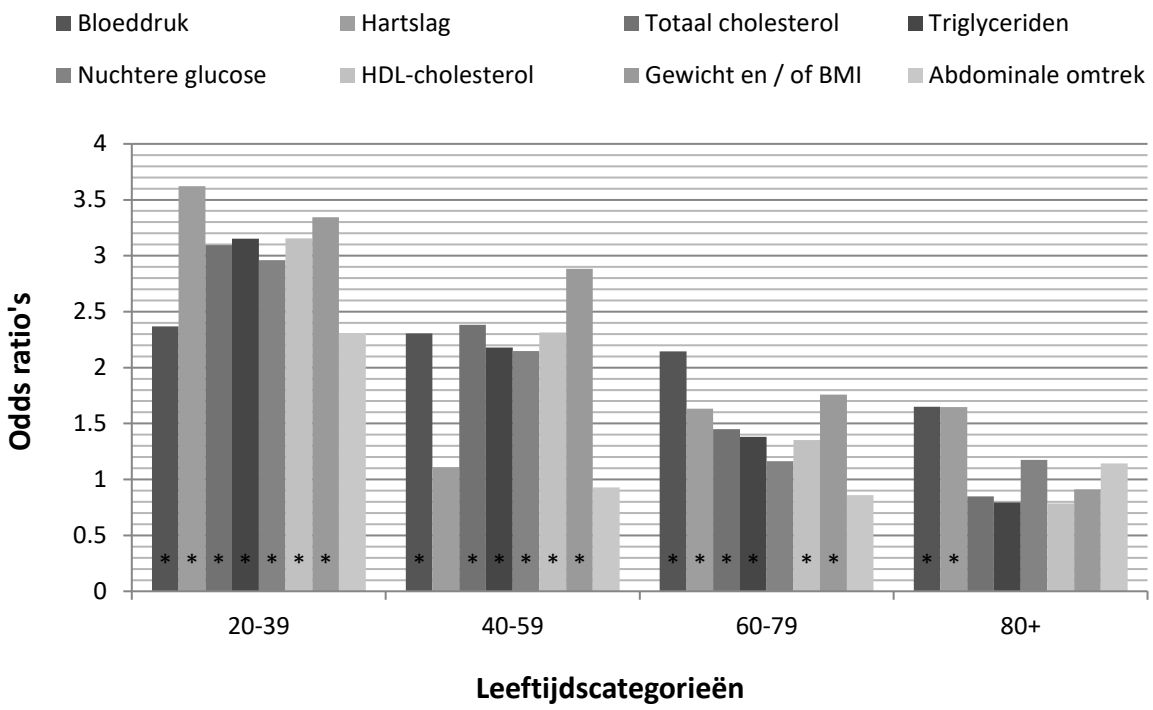
BI 1,60-2,31) kan gesteld worden dat de kans op opvolging van de parameters, met uitzondering de abdominale omtrek, bij chronisch antipsychoticagebruik bijna 2x hoger is dan bij de niet-chronische gebruikers. (Figuur 3, A.5)



Figuur 3: Het percentage niet-chronische en chronische gebruikers waarbij een parameter opgevolgd is in 2015. *Odds ratio's weergegeven in de staven van het staafdiagram, waarbij de groep van de niet-chronische gebruikers de referentiegroep is. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

2.1.5 Vergelijking tussen chronische- en niet-chronische gebruikers per leeftijdscategorie

Wanneer per leeftijdscategorie de opvolging van de parameters vergeleken wordt tussen chronische antipsychoticagebruikers en niet-chronische gebruikers kunnen een aantal verschillen meer in detail bekeken worden. In alle leeftijdscategorieën, behalve bij de 80+, wordt waargenomen dat de chronische AP-gebruikers bijna in alle categorieën significant meer worden opgevolgd door de huisarts dan de niet-chronische gebruikers. Waarbij de 20-39 jarige chronische gebruikers gemiddeld 3x meer kans hebben op opvolging dan hun leeftijdsgenoten die niet chronisch antipsychotica gebruiken, de 40-59 jarige chronische gebruikers gemiddeld 2x meer kans hebben en de 60-79 jarige chronische gebruikers gemiddeld 1,5x meer kans hebben. Enkel voor de opvolging van de abdominale omtrek kon in geen enkele leeftijdscategorie een significant verschil gezien worden. (Figuur 4, A.6)

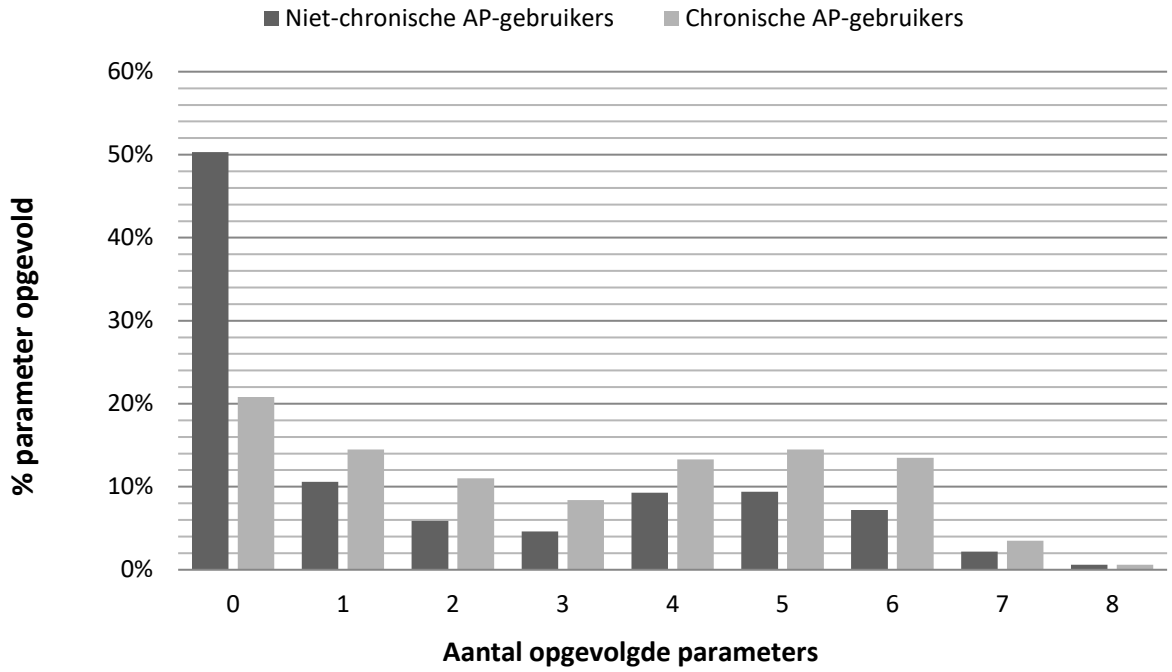


Figuur 4: Odds ratio's voor de kans op opvolging bij chronische AP-gebruikers vergeleken met niet-chronische AP-gebruikers, weergegeven per parameter en leeftijdscategorie in 2015. Significante waarden zijn weergegeven met * in de staven van het staafdiagram.

2.1.6 Vergelijking tussen aantal bepaalde parameters

Figuur 5 tracht weer te geven hoeveel van de acht parameters de huisarts heeft opgevolgd bij de chronische AP-gebruikers in 2015. Om vervolgens na te gaan of er een verschil is tussen de chronische en de niet-chronische gebruikers zijn beide groepen tegen elkaar uitgezet. Figuur 6 toont dat bij meer dan 1/5 van de chronische AP-gebruikers geen enkele opvolging van enige parameter is voorzien door de huisarts. In de groep van de niet-chronische gebruikers is in meer dan 50% van de gevallen geen enkele opvolging voorzien.

Indien de huisarts wel een controle van één of meer parameters voorziet, valt op dat altijd meer chronische AP-gebruikers opgevolgd worden dan niet-chronische gebruikers. De kans op opvolging in de groepen die een opvolging kregen (d.w.z. controle van 1 tot 8 parameters) is gemiddeld ruim 3,5% hoger bij de chronische gebruikers dan bij de niet-chronische gebruikers. Voorts worden voor de chronische en de niet-chronische gebruikers die opgevolgd zijn, dezelfde trends waargenomen. Zo is de groep waar slechts 1 parameter bepaald wordt het grootst, bij resp. 14,5% en 10,6% van de chronische en de niet-chronische gebruikers. Alle 8 parameters worden in beide groepen slechts bij 0,6% van de patiënten gecontroleerd. (Figuur 5, A.7)



Figuur 6: Het percentage niet-chronische en chronische gebruikers waarbij 0 – 8 parameters opgevolgd zijn in 2015.

3 Discussie

3.1 Belangrijkste bevindingen

Bloeddruk is de meest opgevolgde parameter door de huisarts, abdominale omtrek de minst opgevolgde bij chronische antipsychoticagebruikers.

De vergelijking tussen 2006 en 2015 toont over alle parameters heen geen duidelijke grote verschillen. De opvolging van parameters door de huisarts was in 2015 dus min of meer gelijk aan de opvolging in 2006.

De analyse van de opvolging per leeftijdscategorie bij chronische gebruikers toont dat 40-59 jarigen ongeveer 2x meer kans hebben op opvolging van de parameters en dat 60-79 jarigen ongeveer 4x meer kans hebben op opvolging dan de 20-39 jarigen. Voor de 80+ is de opvolging erg afhankelijk van de parameter.

De kans dat chronische antipsychoticagebruikers opgevolgd worden door de huisarts is ongeveer 2x groter dan de kans dat de overige populatie wordt opgevolgd. Voornamelijk bij de 20-39 jarigen zien we dat de huisarts zijn chronische antipsychoticagebruikers merkelijk beter opvolgt dan de 20-39 jarigen die geen antipsychotica gebruiken, de kans is ongeveer 3x hoger. Bij de 40-59 jarigen en bij de 60-79 jarigen is de kans op opvolging bij chronische gebruikers respectievelijk ongeveer 2x en 1,5x groter dan bij de rest van de populatie.

Hoewel de huisarts meer opvolging voorziet van zijn chronische AP-gebruikers wil dit daarom niet per definitie zeggen dat deze opvolging ook voldoende is. Zo wordt meer dan 20% van de

chronische antipsychoticagebruikers in 2015 voor geen enkele parameter opgevolgd en wordt minder dan 1% voor alle 8 de parameters gevolgd. Een chronisch gebruiker in 2015 heeft minder dan 50% kans dat minstens 4 van de 8 parameters door de huisarts opgevolgd zijn.

3.2 Vergelijking met andere studies

Op basis van het uitgevoerde Intego-onderzoek blijkt dat het aantal chronische antipsychoticagebruikers (≥20 jaar) in Vlaanderen stabiel blijft met een gemiddelde van 1,35% over de 10-jarige periode tussen 2006 en 2015. In de recente literatuur wordt echter gesproken van een toename in het antipsychoticagebruik en dit zowel binnen als buiten Europa. (1) In deze literatuur gaat het echter over alle antipsychoticagebruik, dus zowel éénmalig gebruik alsook chronisch gebruik. Mogelijks kan geconcludeerd worden dat de stijging waarover gesproken wordt voornamelijk te verklaren valt doordat het éénmalig of niet-chronisch gebruik toeneemt. Daar dit niet de essentie van dit onderzoek is, wordt niet verder ingegaan op mogelijke verklaringen voor deze bevindingen.

3.3 Interpretatie van bevindingen

De bloeddruk is in 2015 bij 58,1% van de alle chronische antipsychoticagebruikers bepaald en is daarmee de meest opgevolgde parameter door de huisarts. De abdominale omtrek daarentegen is in 2015 slechts bij 2,6% van alle chronische antipsychoticagebruikers bepaald en is daarmee de minst opgevolgde parameter. Waarom de bloeddruk bij zo veel meer chronische gebruikers bepaald wordt door de huisarts dan de abdominale omtrek lijkt dan de vraag. Het mag duidelijk zijn dat de bloeddruk zeer routinematig bij de huisarts gecontroleerd wordt en tevens voor andere indicaties dan alleen de opvolging van chronische antipsychoticagebruikers. De abdominale omtrek daarentegen wordt veel minder routinematige gecontroleerd en kent merkelijk minder indicaties voor controle. Totaal cholesterol is de tweede meest opgevolgde parameter, waarna HDL-cholesterol, triglyceriden en nuchtere glucose volgen (bij respectievelijk 49,1%; 48,3% en 44,2% van de chronische gebruikers bepaald in 2015). Deze laatste vier parameters zijn allen bloedtesten, wat een verklaring kan zijn voor het feit dat zij min of meer evenveel opgevolgd worden. Dit is niet verder in detail geanalyseerd, maar vermoed wordt dat zij meestal samen door de huisarts aangevraagd worden.

Wanneer 2006 en 2015 onderling vergeleken worden wat de parameters betreft, kan wel een trend worden waargenomen waarbij de meerderheid van de parameters in 2015 meer opgevolgd zijn dan in 2006, maar dit kan slechts bij enkele parameters ook statistisch bevestigd worden. Dit is bijgevolg onvoldoende om echt te kunnen spreken van een evolutie in de zin dat de huisarts de opvolging van de chronische antipsychoticagebruikers in 2015 niet merkelijk beter of slechter deed dan in 2006.

De vraag die zich stelt is of de opvolging van de parameters door de huisarts gebeurt omwille van een bewuste houding in verband met de noodzaak tot opvolging van chronische antipsychoticagebruikers of dat diezelfde parameters ook zouden bepaald zijn indien het niet-chronische gebruikers betreft. De Intego-database registreert niet waarom een onderzoek is

verricht, waardoor er geen sluitende verbanden kunnen worden gelegd. Tevens is geen enkele parameter selectief en uniek te controleren in het kader van antipsychoticagebruik. Daarom is nagegaan of de parameters zowel bij chronische als bij niet-chronische gebruikers in 2015 al dan niet bij even veel patiënten is opgevolgd. En de resultaten zijn opmerkelijk. Alle parameters zijn bij meer patiënten opgevolgd indien ze chronisch antipsychotica nemen dan wanneer het niet-chronische gebruikers betreft. Alleen voor de abdominale omtrek kon dit statistisch niet bevestigd worden. Gemiddeld is de kans ruim 2x groter dat de huisarts de parameters opvolgt bij een chronisch gebruiker dan bij een niet-chronisch gebruiker. Ook na onderverdeling per leeftijdscategorie wordt waargenomen dat de kans op opvolging bij chronische gebruikers ongeveer 3x, 2x en 1,5x hoger ligt dan bij de niet-chronische gebruikers in dezelfde leeftijdscategorie (bij resp. 20-39 jarigen, 40-59 jarigen en 60-79 jarigen). Maar ook nu blijft de vraag of dit niet voortkomt uit het feit dat een chronisch antipsychoticagebruiker mogelijks meer comorbiditeiten heeft, misschien meer een huisarts raadpleegt etc. Kortom, indicaties waardoor de huisarts deze parameters zou bepalen, eerder dan uit een echt bewuste opvolging in kader van het chronisch antipsychoticagebruik. In de literatuur zijn voornamelijk richtlijnen terug te vinden die zich toespitsen op één specifieke complicatie en de preventie hiervan. (22, 23)

Alles overschouwend blijkt dat de bloeddruk bij het grootste aantal chronische AP-gebruikers is opgevolgd in de leeftijdscategorie tussen 60-79 jaar. De bloeddruk is in 2015 bij 73,5% van deze patiëntengroep bepaald. Bij de niet-chronische gebruikers is het totaal cholesterol bij het grootste aantal patiënten opgevolgd tevens in de leeftijdscategorie tussen 60-79 jaar. Deze parameter is in 2015 bij 56,6% van deze patiëntengroep bepaald.

De abdominale omtrek is bij het minst aantal chronische AP-gebruikers opgevolgd in de leeftijdscategorie 80+. Deze parameter is in 2015 bij 1,3% van deze patiëntengroep bepaald. Bij de niet-chronische gebruikers is tevens de abdominale omtrek bij het minst aantal patiënten opgevolgd en dit in de leeftijdscategorie tussen 20-39 jaar. Deze parameter is in 2015 bij 0,7% van deze patiëntengroep bepaald.

Uit bovenstaande analyses blijkt dat de huisarts zijn chronische AP-gebruikers merkelijk meer opvolgt dan zijn niet-chronische gebruikers. Wel stelt zich de vraag of het al dan niet voldoende is? Alle parameters in beschouwing genomen, met uitzondering van de hartslag en de abdominale omtrek die merkelijk minder dan de overige parameters gecontroleerd worden, kan gesteld worden dat een willekeurige parameter bij ongeveer 50% van de chronische AP-gebruikers in 2015 opgevolgd wordt. Dit betekent eveneens dat bij ongeveer 50% van de chronische AP-gebruikers een willekeurige parameter niet wordt opgevolgd. Tevens wordt waargenomen dat meer dan 20% van de chronische AP-gebruikers geen opvolging krijgen, wat dus wil zeggen dat geen enkele van de 8 parameters in het jaar 2015 door de huisarts is opgevolgd. Bij de niet-chronische gebruikers wordt meer dan 50% op geen enkele van de 8 parameters gecontroleerd in 2015. Opnieuw toont dit dat de huisarts merkelijk meer opvolging voorziet van zijn chronische dan van zijn niet-chronische gebruikers, maar dat met meer dan 1/5 van de chronische gebruikers die op geen enkele parameter gecontroleerd worden, nog steeds heel wat chronische gebruikers onvoldoende opvolging krijgen. De kans dat in 2015 minstens 4 parameters bij een chronische AP-gebruiker opgevolgd zijn geweest, is 45,4%.

3.4 Sterktes en zwaktes

De meerwaarde van dit onderzoek ligt in eerste instantie in de relevantie voor de Vlaamse huisartsen. Zij zijn immers zeer frequente voorschrijvers van antipsychotica en bijgevolg mee verantwoordelijk voor de opvolging van de complicaties die met het gebruik van antipsychotica gepaard gaan. Het resultaat van dit onderzoek zou dan ook moeten bijdragen tot een grotere bewustwording omtrent de noodzaak tot opvolging en de verantwoordelijkheid van de huisarts.

De Intego-database is in dit project gebruikt als basis voor de dataverzameling. Anno 2018 heeft Intego meer dan 20 jaar huisartsgegevens, verspreid over heel Vlaanderen, ter beschikking. In 2014 werden 48 praktijken en 111 artsen weerhouden als Intego-registrator en bedroeg de populatie in de Intego-database ongeveer 2% van de Vlaamse populatie. Dit maakt het Intego-netwerk een essentiële bron van informatie, waarvan de patiëntenpopulatie representatief is voor de Vlaamse bevolking. (21)

Wel is op te merken dat deze database enkel de gegevens verzamelt van huisartsen en niet die van specialisten. Dit betekent dat patiënten die chronisch antipsychotica gebruiken, maar voorschriften van bijvoorbeeld de psychiater verschaft krijgen, niet zijn opgenomen in de analyses, hoewel hier uiteraard dezelfde opvolging van de somatische complicaties dient te gebeuren. Anderzijds kan men zich hier de vraag stellen wie dan deze taak op zich moet nemen, de voorschrijvende arts of toch de huisarts?

Tevens moet men er zich van bewust zijn dat de data die hier gebruikt zijn, minimale data zijn. Dit wil zeggen dat er een zekere onderregistratie is van het aantal chronische antipsychoticagebruikers daar patiënten mogelijks werden uitgesloten omdat ze zowel van de huisarts als van de specialist voorschriften kregen, maar bijgevolg niet aan de inclusiecriteria voldeden om ingesloten te worden als chronisch gebruiker. Om dit tekort te compenseren, is van chronisch gebruik gesproken indien de patiënt minstens 2 voorschriften per kalenderjaar verschaft kreeg door de huisarts.

In de Intego-database wordt geen vermelding gemaakt waarom een bepaalde parameter is gecheckt. Er kan dus nooit expliciet gezegd worden dat een bepaalde parameter door de huisarts is gecontroleerd in het kader van opvolging van chronisch antipsychoticagebruik. Links kunnen enkel worden gelegd door te vergelijken met de overige populatie.

Om bijgevolg conclusies te trekken over de opvolging die de huisarts al dan niet voorziet, is in deze studie systematisch de vergelijking tussen de chronische AP-gebruikers en de niet-chronische AP-gebruikers gemaakt. Dit laat toe verschillen aan te tonen tussen beide groepen en gefundeerde besluiten te trekken.

In deze studie wordt enkel gefocust op meetbare parameters ter opvolging van complicaties bij chronisch AP-gebruik. Uiteraard is dit te beperkt. Vele complicaties kunnen immers enkel worden opgespoord door een goede anamnese en een uitgebreid klinisch onderzoek. Het mag dan ook duidelijk zijn dat de anamnese, het klinisch onderzoek en het opnemen van de parameters allemaal essentieel zijn voor een goede en allesomvattende opvolging van de chronische AP-gebruiker.

3.5 Aanbevelingen voor de praktijk

In eerste instantie is het duidelijk dat de opvolging die de huisarts momenteel voorziet te beperkt is, onvoldoende chronische AP-gebruikers bereikt en bijgevolg ontoereikend is om complicaties bij een groot aandeel van chronische AP-gebruikers tijdig op te sporen. Zelfs wanneer men ervanuit gaat dat alle opvolging bij de chronische AP-gebruikers ook effectief in het kader van hun chronisch antipsychoticagebruik gebeurt. Het lijkt het dan ook aangewezen de huisartsen eerst en vooral goed en uitgebreid te informeren over het nut en de noodzaak van opvolging van deze kwetsbare patiëntenpopulatie, zodat ze vooral een bewuste, eerder dan een toevallige, opvolging kunnen voorzien. Tevens dient de huisarts bewust gemaakt te worden dat afwijkende parameters een aanwijzing kunnen zijn van bepaalde complicaties in het kader van chronisch antipsychoticagebruik, zodat snel en adequaat kan ingezet worden op primaire of zelfs secundaire preventie.

Naast het informeren van de huisarts, lijkt het absoluut noodzakelijk ook de patiënt te betrekken. Een geïnformeerde patiënt kan mee in een proactieve opvolging van zijn eigen gezondheidstoestand voorzien en bijgevolg de huisarts ten gepaste tijden op de hoogte stellen van mogelijke veranderingen.

3.6 Aanbevelingen voor verder onderzoek

Tot op heden is zeer beperkt onderzoek verricht naar de opvolging door de huisarts van somatische complicaties bij chronisch antipsychoticagebruik. Dit betekent dat verder onderzoek absoluut nuttig is om allereerst de huidige situatie meer in kaart te brengen. Een eerste vraag die zich stelt en tot verder onderzoek noopt, is of de opvolging die de huisarts momenteel bij zijn chronische AP-gebruikers voorziet al dan niet bewust plaatsvindt in het kader van het AP-gebruik. Voorts dient nagegaan te worden of de huisarts de mogelijke somatische complicaties kent en of hij weet hoe je een goede opvolging voorziet.

Eens hier meer zicht op is, lijkt een informatiecampagne om de huisarts bewust te maken omtrent de somatische complicaties bij chronisch antipsychoticagebruik op zijn plaats. Een richtlijn met het oog op uniforme praktijkvoering en evidence based medicine met betrekking tot dit topic is dan een logische volgende stap. De vraag die zich stelt is hoe we de huisarts kunnen motiveren om zijn gedrag ook effectief aan te passen. Hoe kunnen we de huisarts, na het informeren, aanzetten tot actie?

Tot slot dient geëvalueerd te worden of de opvolging van bepaalde parameters en de actie daaromtrent ook effectief is in de preventie en opvolging van mogelijke complicaties? Waarbij dit dan idealiter zou kunnen vertaald worden in een daling van de morbiditeit (en zelfs mortaliteit). Wat is de rol van de huisarts indien bepaalde parameters afwijkend zijn en welke maatregelen kan de huisarts dan nemen?

Referentielijst

1. Morrens M, Dom G. [Comparison between the regions of Belgium with regard to the amounts of antipsychotics prescribed during the period 2004-2012: a national survey]. Tijdschr Psychiatr. 2015;57(3):161-70.
2. 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. J Psychiatr Pract. 2015;21(4):248-58.
3. Casteels M, De Hoon J, De Nys K, Ulens C, Vankelecom H. Farmacologie. Geneesmiddelen die inwerken op het centraal zenuwstelsel: Faculteitskring Medica; 2012.
4. Farmamozaiek. Antipsychotica: Instituut voor Permanente Studie voor Apothekers.
5. Globale visienota en actieplan van de 3 werkgroepen. Belgian Psychotropics Experts Platform BelPEP; 2014.
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(4):233-43.
7. Increased use of psychiatric medication. Katholieke Universiteit Leuven: Metaforum Leuven; 2010.
8. Farmacotherapeutisch Kompas. Antipsychotica: Zorginstituut Nederland; 2016.
9. Cahn W, Ramlal D, Bruggeman R, de Haan L, Scheepers FE, van Soest MM, et al. [Prevention and treatment of somatic complications arising from the use of antipsychotics]. Tijdschr Psychiatr. 2008;50(9):579-91.
10. Casteels M, De Hoon J, De Nys K, Ulens C, Vankelecom H. Antipsychotica. In: Katholieke Universiteit Leuven: Faculteit Geneeskunde AF, editor. Geneesmiddelen die inwerken op het centraal zenuwstelsel2012. p. 26-42.
11. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. Circulation. 2004;110(18):2952-67.
12. Lebacq T. Antropometrie (BMI, buikomtrek en buikomtrek/lengte verhouding). fcs ed. Brussel: wiv-isp; 2015.
13. Marder SR, Essock SM, Miller AL, Buchanan RW, Casey DE, Davis JM, et al. Physical health monitoring of patients with schizophrenia. Am J Psychiatry. 2004;161(8):1334-49.
14. Richtlijn diabetes type II. Welke diagnostische criteria om de diagnose van diabetes mellitus te stellen?: Domus Medica; 2015.
15. Muench J, Hamer A. Adverse effects of antipsychotic medications. American Family Physician. 2010(March 1).
16. Chohan PS, Mittal R, Javed A. Antipsychotic Medication and QT Prolongation. Pak J Med Sci. 2015;31(5):1269-71.
17. van Harten P. Acathisie als bijwerking van geneesmiddelen. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2002;3(146).
18. Egan MF, Apud J, Wyatt RJ. Treatment of tardive dyskinesia. Schizophr Bull. 1997;23(4):583-609.
19. Alvir JM, Lieberman JA, Safferman AZ, Schwimmer JL, Schaaf JA. Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. N Engl J Med. 1993;329(3):162-7.
20. Selim K, Kaplowitz N. Hepatotoxicity of psychotropic drugs. Hepatology. 1999;29(5):1347-51.
21. Truyvers C, Elli S, Goderis G, Buntinx F. 20 jaar huisartspraktijk in Vlaanderen: Acco; 2015.

22. IKNL. Het risico op metabole stoornissen als gevolg van antipsychoticagebruik bij schizofrenie. Richtlijnendatabase; 2012.
23. De Hert M, Vancampfort D. Screening, opvolging en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren bij behandeling met antipsychotische medicatie. Neuron; 2012.

Bijlagen

Bijlage 1

Aanvraag Ethische begeleiding masterproeven "Diagnostiek en opvolging in de huisartsenpraktijk bij atypisch antipsychotica-gebruik" (mp18856)

Gelieve in te loggen op http://gbiomed.kuleuven.be/apps/ec om deze aanvraag te controleren.

Samenvatting aanvraag

Diagnostiek en opvolging in de huisartsenpraktijk bij atypisch antipsychotica-gebruik

Student(en):
Glen Brams
Faculteit:
Geneeskunde
Opleiding:
Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)
Het onderzoek is:
monocentrisch
De opdrachtgever is:
academisch (universiteit,...)
Het onderzoek is:
Het onderzoek maakt gebruik van bestaand lichaamsmateriaal (bloed, urine, weefsel...).

Bijkomende gegevens:

Achtergrond:

Het gebruik van antipsychotica is de laatste jaren alleen maar toegenomen. En hoewel de opstart van antipsychotica voornamelijk een taak is van de psychiater, blijkt dat veel verlengvoorschriften door de huisarts worden voorzien. Bekend is dat antipsychotica effectieve geneesmiddelen zijn, maar tevens is geweten dat met het gebruik ervan vele bijwerkingen en uiteindelijk complicaties mogelijk zijn. De huisarts dient zich bewust te zijn van deze risico's zodat bij verlenging van een voorschrift aandacht wordt besteed aan de preventie, opsporing, opvolging en behandeling van deze bijwerkingen en complicaties.

Vraagstelling:

Doet de huisarts de correcte diagnostiek in kader van verlenging van antipsychotica? Welke diagnostiek is hier gewenst?

Methodologie:

Een literatuurstudie waarbij antwoorden worden gezocht op vragen naar wat de gezondheidsrisico's zijn bij antipsychotica-gebruik? Welke diagnostiek de huisarts dient te verrichten bij een verlengvoorschrift voor antipsychotica?

Het tweede deel bevat een onderzoek in de INTEGO-database. Hier zal nagegaan worden wat het profiel is van de Vlaamse anti-psychotica gebruiker. Heeft de huisarts bij verlenging van het voorschrift de correcte diagnostiek verricht?

Referenties:
Informed consent / vragenlijsten / interviewprotocols:
Promotor:
Marjan van den Akker (marjan.vandenakker@kuleuven.be - u0067887 - Acad. Centr. voor Huisartsgeneeskunde)
Registratienummer: mp18856

Bijlage 2

Betreft uw aanvraag Ethische begeleiding masterproeven met titel "Diagnostiek en opvolging in de huisartsenpraktijk bij atypisch antipsychotica-gebruik" (mp18856)

Geachte Heer/Mevrouw

De Opleidingspecifieke Ethische Begeleidingscommissie van de opleiding "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" heeft uw voorstel tot Masterproef "Diagnostiek en opvolging in de huisartsenpraktijk bij atypisch antipsychotica-gebruik" onderzocht en gunstig geadviseerd. Dit betekent dat de commissie van oordeel is dat de studie, zoals beschreven in het protocol, wetenschappelijk relevant en ethisch verantwoord is. Dit gunstig advies van de commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor zelf verantwoordelijk. Indien u van plan bent uw masterproef te publiceren kan deze e-mail dienen als bewijs van goedkeuring.

Dear Mr/Ms

The Supervisory Committee on Medical ethics of the "Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)" programme has reviewed your master's thesis project proposal "Diagnostiek en opvolging in de huisartsenpraktijk bij atypisch antipsychotica-gebruik" and advises in its favour. This means that the committee has acknowledged that your project, as described in the protocol, is scientifically relevant and in line with prevailing ethical standards. This favourable advice does not entail the committee's responsibility for the planned project, however. You remain solely responsible. If you intend to publish your master's thesis, this e-mail may be used as proof of the committee's consent.

Met vriendelijke groeten

Opleidingsspecifieke begeleidingscommissie van de opleiding Master in de huisartsgeneeskunde (Leuven e.a.)

Appendix

Jaar	Vrouwen	Mannen	Totaal
2006	56859	50138	106997
2007	55736	49728	105464
2008	56918	50637	107555
2009	58778	52594	111372
2010	59028	52610	111638
2011	64032	57242	121274
2012	54502	47741	102243
2013	54756	48894	103650
2014	55281	49829	105110
2015	51817	45945	97762

A.1: Intego-populatie 2006-2015: ≥ 20 jaar

Jaar	# chronische AP-gebruikers	# patiënten in Integodatabase	Percentage (%)
2006	1441	106997	1,347
2007	1408	105464	1,335
2008	1423	107555	1,323
2009	1523	111372	1,367
2010	1555	111638	1,393
2011	1640	121274	1,352
2012	1502	102243	1,469
2013	1516	103650	1,463
2014	1269	105110	1,207
2015	1247	97762	1,275

A.2: Aantal chronische antipsychoticagebruikers: ≥ 20 jaar

Parameter	2006	2015	Odds ratio's	95% BI
Bloeddruk	55,0%	58,1%	1,13	(0,97-1,32)
Hartslag	20,3%	10,4%	**0,46**	(0,36-0,57)
Totaal cholesterol	49,3%	51,0%	1,07	(0,92-1,24)
Triglyceriden	45,7%	48,3%	1,11	(0,95-1,23)
Nuchtere glucose	38,9%	44,2%	**1,24**	(1,07-1,45)
HDL-cholesterol	44,9%	49,1%	**1,18**	(1,02-1,38)
Gewicht en/of BMI	39,9%	35,0%	**0,81**	(0,69-0,95)
Abdominale omtrek	1,0%	2,6%	**2,70**	(1,43-5,07)

A.3: Het percentage chronische antipsychoticagebruikers waarbij een parameter opgevolgd is in 2006 en 2015. Odds ratio's weergegeven, waarbij 2006 het referentiejaar is. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

Parameter	20-39j	40-59j	60-79j	80+
Bloeddruk	37,2%	55,2%	73,5%	61,4%
Hartslag	6,2%	5,8%	16,4%	16,3%
Totaal cholesterol	30,6%	53,3%	65,5%	39,9%
Triglyceriden	29,3%	49,9%	62,9%	36,6%
Nuchtere glucose	28,1%	44,8%	53,5%	44,4%
HDL-cholesterol	29,3%	51,8%	63,1%	36,6%
Gewicht en/of BMI	30,6%	38,3%	40,8%	17,6%
Abdominale omtrek	1,7%	2,6%	3,6%	1,3%

Parameter	OR 40-59j	95% BI	OR 60-79j	95% BI	OR 80+	95% BI
Bloeddruk	**2,08**	(1,52-2,87)	**4,69**	(3,32-6,62)	**2,69**	(1,77-4,08)
Hartslag	0,93	(0,48-1,78)	**2,96**	(1,64-5,33)	**2,96**	(1,50-5,81)
Totaal cholesterol	**2,59**	(1,87-3,60)	**4,30**	(3,05-6,07)	1,50	(0,98-2,30)
Triglyceriden	**2,40**	(1,72-3,34)	**4,08**	(2,88-5,76)	1,39	(0,90-2,14)
Nuchtere glucose	**2,07**	(1,48-2,90)	**2,94**	(2,09-4,16)	**2,05**	(1,34-3,13)
HDL-cholesterol	**2,59**	(1,86-3,61)	**4,12**	(2,92-5,82)	1,39	(0,90-2,14)
Gewicht en/of BMI	**1,41**	(1,01-1,96)	**1,56**	(1,11-2,20)	**0,49**	(0,30-0,80)
Abdominale omtrek	1,57	(0,50-4,93)	2,24	(0,73-6,89)	0,78	(0,14-4,34)

A.4: Het percentage chronische antipsychoticagebruikers per leeftijdscategorie waarbij een parameter opgevolgd is in 2015. Odds ratio's weergegeven, waarbij leeftijdscategorie 20-39j de referentiegroep is. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

Parameter	Niet-chronische AP-gebruikers	Chronische AP-gebruikers	Odd ratio's	95% BI
Bloeddruk	35,7%	58,1%	**2,50**	(2,23-2,80)
Hartslag	5,7%	10,4%	**1,92**	(1,60-2,31)
Totaal cholesterol	31,9%	51,0%	**2,22**	(1,99-2,49)
Triglyceriden	30,7%	48,3%	**2,10**	(1,88-2,35)
Nuchtere glucose	28,0%	44,2%	**2,03**	(1,81-2,27)
HDL-cholesterol	31,1%	49,1%	**2,14**	(1,91-2,39)
Gewicht en/of BMI	18,1%	35,0%	**2,44**	(2,17-2,75)
Abdominale omtrek	2,3%	2,6%	1,15	(0,80-1,63)

A.5: Het percentage niet-chronische en chronische gebruikers waarbij een parameter opgevolgd is in 2015. Odds ratio's weergegeven, waarbij de groep van de niet-chronische gebruikers de referentiegroep is. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

Parameter	OR 20-39j	95% BI	OR 40-59j	95% BI	OR 60-79j	95% BI	OR 80+	95% BI
Bloeddruk	**2,37**	(1,82-3,08)	**2,30**	(1,92-2,77)	**2,14**	(1,71-2,69)	**1,65**	(1,19-2,29)
Hartslag	**3,62**	(2,13-6,14)	1,11	(0,75-1,64)	**1,63**	(1,24-2,15)	**1,65**	(1,07-2,54)
Totaal cholesterol	**3,09**	(2,35-4,08)	**2,38**	(1,98-2,86)	**1,45**	(1,17-1,79)	0,85	(0,61-1,75)
Triglyceriden	**3,15**	(2,38-4,16)	**2,18**	(1,81-2,62)	**1,38**	(1,12-1,70)	0,79	(0,57-1,11)
Nuchtere glucose	**2,96**	(2,23-3,93)	**2,15**	(1,79-2,58)	1,16	(0,95-1,42)	1,18	(0,85-1,62)
HDL-cholesterol	**3,16**	(2,39-4,17)	**2,31**	(1,93-2,78)	**1,35**	(1,10-1,66)	0,79	(0,56-1,09)
Gewicht en/of BMI	**3,34**	(2,54-4,40)	**2,88**	(2,39-3,48)	**1,76**	(1,43-2,16)	0,91	(0,60-1,39)
Abdominale omtrek	2,31	(0,85-6,25)	0,93	(0,52-1,65)	0,86	(0,50-1,47)	1,14	(0,28-4,68)

A.6: Odds ratio's voor de kans op opvolging bij chronische AP-gebruikers vergeleken met niet-chronische AP-gebruikers, weergegeven per parameter en leeftijdscategorie in 2015. Significante waarden zijn in vet gedrukt.

Aantal parameters bepaald	Niet chronisch AP-gebruikers	Chronische AP-gebruikers
0	50,3%	20,8%
1	10,6%	14,5%
2	5,9%	11,0%
3	4,6%	8,4%
4	9,3%	13,3%
5	9,4%	14,5%
6	7,2%	13,5%
7	2,2%	3,5%
8	0,6%	0,6%

A.7: Het percentage niet-chronische en chronische gebruikers waarbij 0 tot 8 parameters opgevolgd zijn in 2015.