

RIVM rapport 370050001/2007

**Off-label gebruik van geneesmiddelen**  
Transparantie gewenst

P.W.J. Caspers, R. Gijsen, A. Blokstra

Contact:

D. de Kaste

Centrum voor Kwaliteit van Chemisch-  
Farmaceutische produkten

Email: [Dries.de.Kaste@rivm.nl](mailto:Dries.de.Kaste@rivm.nl)

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Inspectie voor de  
Gezondheidszorg, in het kader van project 370050, Off-label use van geneesmiddelen.



## Het rapport in het kort

### Off-label gebruik van geneesmiddelen

Transparantie gewenst

Off-label geneesmiddelen voorschrijven blijkt een vanzelfsprekend onderdeel te zijn van de medische zorg. Als een off-label voorschrift binnen de beroepsgroep de voorkeursbehandeling is, kan het zelfs gewenst zijn. Het gaat hierbij om het voorschrijven van geneesmiddelen voor aandoeningen waarvoor deze middelen niet zijn goedgekeurd of beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

Volgens artsen wordt off-label voorschrijven meestal ingegeven door medische richtlijnen, farmacotherapeutische handboeken en wetenschappelijke literatuur. Deze motieven zijn in lijn met de standpunten over off-label voorschrijven van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, de Inspectie voor de Gezondheidszorg en het Nederlandse Huisartsen Genootschap. Het is ook in lijn met de nieuwe Geneesmiddelenwet, die op 1 juli 2007 van kracht is geworden. Experimenteergedrag komt slechts 'zelden tot soms' voor. Motieven die neigen naar experimenteergedrag zoals 'volgens eigen ervaringen werkzaam' en 'ervaringen collega's' komen 'soms tot regelmatig' voor.

Artsen zijn verplicht patiënten te informeren over en toestemming te vragen voor off-label voorschrijven. Toch doen zij dat slechts 'soms tot regelmatig' (huisartsen en kinderartsen) of 'regelmatig tot vaak' (medische oncologen, dermatologen en neurologen). Ongeveer de helft van de artsen geeft aan zelden tot nooit de patiënt om toestemming te vragen.

Dit blijkt uit een enquête onder 464 huisartsen en 406 specialisten, en een beschouwing van medische richtlijnen van artsen. Daaruit blijkt ook dat artsen behoefte hebben aan meer informatie over off-label voorschrijven. Afhankelijk van het specialisme, zegt 22 tot 45% van de artsen 'regelmatig' niet te weten of een voorschrift off-label is.

De behoefte aan een meldpunt en evaluatie binnen de beroepsgroep is bij alle onderzochte beroepsgroepen groot. Vooral huisartsen geven aan off-label gebruik maar 'zelden tot soms' zelf of met vakgenoten te evalueren.

Of het off-label gebruik extra risico's met zich meebrengt is nog onduidelijk. De bewijzen daarvoor in de literatuur zijn schaars en extra risico's worden vooralsnog vooral vanuit de theorie verondersteld.

Trefwoorden: off-label, geneesmiddelen voorschrijven, motieven, informeren, bewustzijn, evalueren, risico



## Abstract

### Off-label use of prescription drugs

Transparency required

Prescribing drugs off-label is commonplace within the medical profession. Indeed, when an off-label prescription is the treatment of choice within the relevant group of health professionals, it is even considered to be the preferred practice. These off-label prescriptions are medicines prescribed for indications for which these medicines have neither been approved nor assessed by the Dutch Medicines Evaluation Board.

According to physicians, the prescription of off-label medicines is dictated mainly by professional guidelines, pharmino-therapeutic handbooks and scientific literature. This is in accordance with the views on off-label prescriptions held by the Dutch Medicines Evaluation Board, the Netherlands Health Care Inspectorate and the Dutch College of General Practitioners. This is also in accordance with the new Medicines Act (Geneesmiddelenwet), which came into effect on July 1<sup>st</sup> 2007. According to physicians experimental behaviour occurs 'rarely to sometimes'. On the other hand, experimentation based on 'one's own experience' or 'the experience of colleagues' occurs 'sometimes to regularly'.

Physicians are duty bound to inform patients and request their permission when prescribing drugs off-label. However, this code of practice is only observed 'sometimes to regularly' by general practitioners and paediatricians and 'regularly to often' by medical oncologists, dermatologists and neurologists. Approximately 50% of the physicians admit to either 'rarely or never' asking the patient for permission.

The above information is the result of both a survey carried out among 464 general practitioners and 406 health care specialists, and a study of existing professional guidelines for physicians. The survey illustrates that there is a need among physicians for more information on off-label prescriptions. Depending on their specialism, 22% to 45% of the physicians indicate that they 'regularly' do not know whether a prescription is off-label.

The groups of physicians involved in the survey all indicated an urgent need for a central reporting- and evaluation system within their professional group. General practitioners, in particular, indicated that they only 'rarely or sometimes' evaluate off-label use themselves or with fellow colleagues.

It is still unclear whether or not off-label use leads to increased health risks. Proof of these increased risks is scarce in scientific literature, and these risks remain mainly presumed from theoretical considerations.

Key words: off-label, drug prescriptions, motives, informing, awareness, evaluation, health risk



# Inhoud

<b>Afkortingen</b>	<b>9</b>
<b>Samenvatting</b>	<b>11</b>
<b>1. Inleiding</b>	<b>13</b>
<b>2. Off-label voorschrijven nader bekeken</b>	<b>15</b>
<b>3. Aard en omvang van off-label voorschrijven</b>	<b>21</b>
3.1 <i>Inventarisatie</i>	21
3.2 <i>Onderzoek in huisartsenregistratie LINH</i>	26
3.3 <i>Enquête onder artsen in Nederland</i>	32
3.4 <i>IMS Health National Disease and Therapeutic Index</i>	34
3.5 <i>Discussie</i>	36
<b>4. Onderzoek naar de risico's van off-label voorschrijven</b>	<b>47</b>
<b>5. Omstandigheden off-label voorschrijven</b>	<b>49</b>
5.1 <i>Inleiding</i>	49
5.2 <i>Methode</i>	49
5.3 <i>Resultaten</i>	50
5.4 <i>Beschouwing</i>	59
<b>6. Discussie en conclusies</b>	<b>65</b>
<b>Literatuur</b>	<b>75</b>
<b>Dankbetuiging</b>	<b>83</b>
<b>Bijlage 1: Tabel inventarisatie off-label gebruik van geneesmiddelen</b>	<b>85</b>
<b>Bijlage 2: Tabellen off-label voorschrijven in medische richtlijnen</b>	<b>101</b>
<b>Bijlage 3: Tabellen bij LINH-onderzoek</b>	<b>105</b>
<b>Bijlage 4: Tabellen enquêteresultaten</b>	<b>107</b>





## Afkortingen

AIOS	Assistent in opleiding tot specialist (huisarts)
ANIOS	Assistent niet in opleiding tot specialist (huisarts)
ATC	Anatomical Therapeutical Chemical
CBG	College ter Beoordeling van Geneesmiddelen
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg
COX	Cyclo-oxygenase
CVS	Chronisch vermoeidheidssyndroom
CVZ	College voor zorgverzekeringen
DGV	Stichting Doelmatige geneesmiddelenvoorziening
EBRO	Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling
EMEA	European Medicines Agency
FAG	Farmaceutische advies groep (van Zorgverzekeraars Nederland)
FDA	Food and Drug Administration
FK	Farmacotherapeutisch Kompas
FTO	Farmacotherapie overleg
GIC	Geneesmiddelen Informatie Centrum van het WINAp
GIP	Geneesmiddelen Informatie Project van CVZ
HARM	Hospital Admissions Related to Medication
HIS	Huisarts Informatie Systeem
ICPC	International Classification of Primary Care
IGZ	Inspectie voor de Gezondheidszorg
IM	Informatorium Medicamentorum
IMS	International Marketing Services
IPCI	Integrated Primary Care Information
KNMG	Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst
KNMP	Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie
LAREB	Nederlands Bijwerkingen Centrum
LINH	Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg
NDTI	National Disease and Therapeutic Index
Nefarma	Nederlandse Vereniging van de Research-georiënteerde Farmaceutische Industrie
NHG	Nederlands Huisartsengenootschap
NIVEL	Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg
NKFK	Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen
NSAID	Non steroidal Anti inflammatoire drug
PMS	Post Marketing Surveillance
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SFK	Stichting Farmaceutische Kengetallen
SNRI	Serotonine norepinefrine heropname remmers
SPC	Samenvatting van productkenmerken
SSRI	Selectieve serotonine heropname remmer
USP-DI	United States Pharmacopeia-Drug Information
VS	Verenigde Staten van Amerika
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport (ministerie van)
WGBO	Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst
WINAp	Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers



## Samenvatting

### *Inleiding*

Voordat een geneesmiddel in de handel mag komen, wordt deze beoordeeld op werkzaamheid, veiligheid en kwaliteit. Bij een positieve beoordeling wordt het geneesmiddel geregistreerd, waarbij wordt vermeld voor welke indicatie het aanvaard is, in welke dosering en eventueel voor welke patiëntengroep. Wanneer het geregistreerde middel vervolgens wordt voorgeschreven voor indicaties, in doseringen en voor patiëntengroepen die niet zijn vermeld in de productinformatie, spreekt men van off-label voorschrijven. Gelet op de strenge eisen die bij beoordeling en registratie worden gesteld roept het verschijnsel off-label voorschrijven nog steeds vragen op. In de nieuwe Geneesmiddelenwet (per 1 juli 2007 van kracht) staat dat off-label voorschrijven alleen is toegestaan als de toepassing beschreven staat in medische richtlijnen, en dat in andere gevallen de voorschrijver eerst dient te overleggen met een apotheker. De taken van de apotheker (medicatiebewaking, doseringscontrole en voorlichting van de patiënt) zijn tegenwoordig wettelijk verankerd.

In dit rapport worden de resultaten van een brede inventarisatie naar off-label voorschrijven gepresenteerd. Met name is gekeken naar off-label voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie.

### *Aard en omvang van off-label voorschrijven*

Uit de resultaten van een enquête uitgevoerd onder huisartsen, neurologen, dermatologen, kinderartsen en medisch oncologen, en de bestudering van medische richtlijnen, blijkt dat off-label voorschrijven een vanzelfsprekend onderdeel is van de medische zorg. Uit een inventarisatie bestaande uit literatuuronderzoek en navraag bij relevante organisaties, komt naar voren dat artsen met name off-label voorschrijven als er geen goede of voldoende geschikt geachte geregistreerde behandelingen beschikbaar zijn. Wij hebben onderzocht wat de omvang van off-label voorschrijven is in een netwerk van huisartspraktijken (LINH). Off-label voorschrijven van 48 toepassingen waarvoor weinig wetenschappelijke onderbouwing is, bleek weinig voor te komen (uitgezonderd enkele specifieke gevallen). Daar uit de inventarisatie is gebleken da de mogelijkheden om off-label voor te schrijven welhaast onuitputtelijk zijn, geven de resultaten van dat onderzoek in LINH wel een beeld van de aard maar slechts beperkte informatie over de totale omvang van het off-label voorschrijven.

Een groot Amerikaanse onderzoek, constateerde dat 15% van de voorschriften voor 160 onderzochte geneesmiddelen was voorgeschreven voor niet wetenschappelijk onderbouwde off-label indicaties en observeerden dat een groot deel daarvan volgens de auteurs logische uitbreidingen van geregistreerde indicaties van het middel waren of indicaties die wel geregistreerd zijn voor andere middelen binnen dezelfde farmacologische groep. Het is echter de vraag in welke mate deze resultaten vertaald kunnen worden naar de Nederlandse praktijk. In ieder geval bevestigt de Amerikaanse observatie wel eerder Nederlands onderzoek.

### *Risico's van off-label voorschrijven*

De risico's van off-label voorschrijven laten zich niet eenvoudig grootschalig onderzoeken. Naast gegevens over geneesmiddel en off-label indicatie dienen aanvullend ook gegevens over mogelijke schade beschikbaar te zijn binnen dezelfde registratie. Dergelijke registraties waren gedurende ons project in Nederland niet beschikbaar.

Er is weinig specifiek onderzoek bekend naar de risico's van off-label gebruik van geneesmiddelen. In de gevonden onderzoeken en beschouwingen naar de risicoaspecten van het off-label gebruik van geneesmiddelen worden extra risico's vooralsnog met name op theoretische gronden verondersteld. Dat extra risico wordt veroorzaakt door het feit dat nog maar beperkte gegevens beschikbaar zijn om de balans werkzaamheid /veiligheid te beoordelen. Nader onderzoek, bij voorkeur op grotere schaal is dan ook gewenst.

#### *Omstandigheden bij off-label voorschrijven*

Als artsen off-label voorschrijven, doen zij dat naar eigen zeggen meestal op basis van medische richtlijnen, farmacotherapeutische handboeken en wetenschappelijk literatuur. Er zijn geen aanwijzingen dat experimenteelgedrag veel voorkomt. Wel blijkt dat artsen lang niet altijd de patiënt informeren of toestemming vragen. Afhankelijk van het specialisme, zegt 22 tot 45% van de artsen regelmatig niet te weten of een voorschrift off-label is. Om zorgvuldig met off-label om te gaan, zou een arts op het moment van voorschrijven moeten weten of een voorschrift off-label is. Artsen gaven zelf dan ook aan behoefte te hebben aan ondersteuning op dit gebied. Bij de keuze om off-label voor te schrijven speelt de mening van de apotheker nauwelijks een rol. Bovendien zeggen artsen zelden of nooit de apotheker over het off-label voorschrijven te informeren, door de indicatie op het recept te vermelden. Gezien de nieuwe wetgeving, maar vooral in het belang van de patiënt, is een betere informatieoverdracht tussen artsen en apothekers gewenst.

# 1. Inleiding

Het verschijnsel buiten indicatie voorschrijven van geneesmiddelen (off-label) heeft regelmatig de aandacht van beleidsmakers en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ). Daarnaast is het een onderwerp dat bij aanvang van dit project ook regelmatig in de media aandacht kreeg. Twee voorbeelden van zaken waarover toen bericht werd, waren het uit de handel nemen van de pijnstillers Vioxx (rofecoxib) (september 2004) en het off-label voorschrijven van het antidepressivum paroxetine aan kinderen en adolescenten (2005). Vragen die bij dergelijke gevallen gesteld worden, zijn dan: waarom krijgen patiënten van hun arts en apotheker geneesmiddelen die eigenlijk niet voor hen zijn bestemd, zijn de patiënten of hun verzorgers daarover ingelicht, en wat is de rol van de overheid hierin?

Off-label voorschrijven kan in diverse vormen voorkomen variërend van een in een medische richtlijn als voorkeursbehandeling beschreven toepassing tot een experimentele toepassing door een individuele arts bij één individuele patiënt. De praktijk dat artsen desgewenst off-label kunnen voorschrijven, staat in sterk contrast met de strenge eisen voor registratie en beoordeling van geneesmiddelen.

Het is niet bekend wat de omvang is van off-label voorschrijven en wat de gevolgen daarvan zijn voor de veiligheid van patiënten. Evenmin is duidelijk of artsen zich er bewust van zijn wanneer zij off-label voorschrijven en of zij de daarbij vereiste voorzorgen in acht nemen.

Eerder zijn er onderzoeken geweest naar specifieke onderdelen van het off-label gebruik van geneesmiddelen, namelijk naar kinderdoseringen en naar de invloed van marketing, maar nooit is off-label voorschrijven in een breder kader beschreven. Daarom heeft de IGZ het RIVM gevraagd een brede inventarisatie uit te voeren naar het off-label voorschrijven van geneesmiddelen. Dit is geconcretiseerd in de volgende vragen:

- Wat is de omvang van off-label voorschrijven?
- Wat is de aard van het off-label voorschrijven qua medisch specialisme, aandoeningen/indicaties en type geneesmiddel?
- Wat is bekend over de risico's voor patiënten bij off-label voorschrijven?
- In hoeverre zijn artsen zich ervan bewust als zij off-label voorschrijven?
- Wat zijn de motieven van artsen om off-label voor te schrijven, en welke voorzorgen nemen zij?

## *Opbouw van dit rapport*

In hoofdstuk 2 gaan we in op de definities van off-label voorschrijven, geven we enkele achtergronden weer en beschrijven we enkele juridische uitspraken hierover: standpunten van beroepsgroepen en uitspraken van de Minister en overheid. In hoofdstuk 3 geven we een schatting van de aard en omvang van het off-label voorschrijven. Dat doen we aan de hand van vier onderdelen: a) een inventarisatie op basis van wetenschappelijke literatuur, richtlijnen, een handboek en informatie-inwinning bij relevante organisaties, b) een onderzoek in een huisartsenregistratie, c) een enquête onder artsen en d) een beschrijving van een belangrijke Amerikaanse studie. In hoofdstuk 4 beschrijven we de resultaten van een literatuurstudie naar de risico's van off-label voorschrijven, en in hoofdstuk 5 gaan we in op de omstandigheden van off-label voorschrijven: bewustzijn van artsen, motieven om off-label voor te schrijven en genomen voorzorgen. Daarbij baseren we ons eveneens op de enquête onder artsen. Hoofdstuk 6 is een algemene beschouwing.



## 2. Off-label voorschrijven nader bekeken

### *Registratie van geneesmiddelen*

Alleen geneesmiddelen die zijn ingeschreven in een register, mogen worden afgeleverd. Ze worden ingeschreven nadat ze een positieve beoordeling hebben gehad. In Nederland wordt deze beoordeling en registratie uitgevoerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG), op Europees niveau door de European Medicines Agency (EMA). Beoordeling van de balans tussen schadelijkheid en werkzaamheid is daarbij de basis. Deze beoordeling is dan ook gekoppeld aan een bepaalde indicatie en dosering en eventueel aan een specifieke patiëntengroep.

De officiële status van de registratie van een geneesmiddel wordt vastgelegd in de Samenvatting van productkenmerken (SPC). Hierin zijn onder andere de geregistreerde indicatie(s) (rubriek 4.1) en de bij de indicaties geldende doseringen en toedieningweg (rubriek 4.2) vastgelegd, maar ook de situaties waarbij het geneesmiddel niet gebruikt dient te worden (contra-indicaties, rubriek 4.3), informatie over gebruik tijdens de zwangerschap en het geven van borstvoeding (rubriek 4.6), wisselwerking met andere geneesmiddelen (rubriek 4.5), en speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik (rubriek 4.4). Deze SPC-teksten zijn openbaar en beschikbaar op de website van het CBG ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)). De informatie in de patiëntenbijsluiters is in overeenstemming met de SPC-tekst. De informatie over geregistreerde toepassingen wordt ook opgenomen in handboeken zoals het Farmacotherapeutisch Kompas (tevens op internet: [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)).

### *Definitie van off-label voorschrijven*

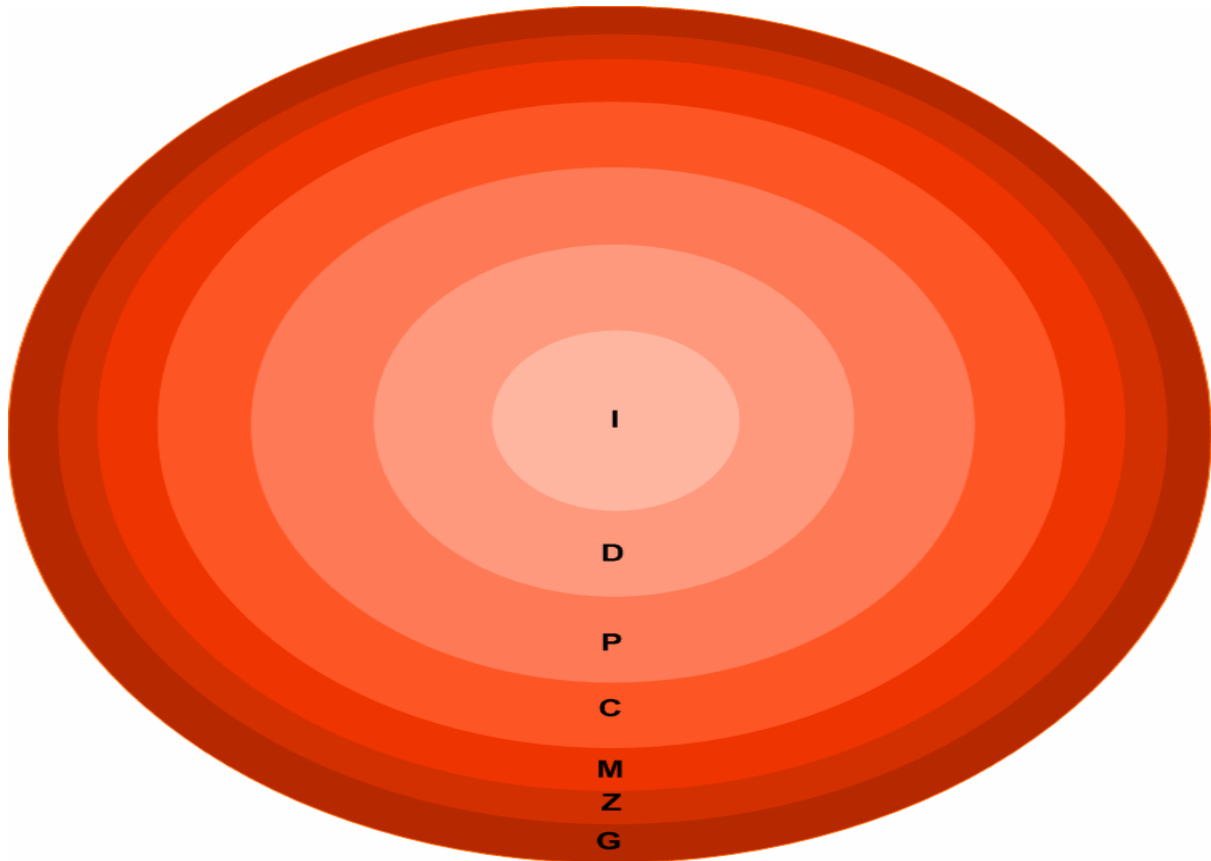
Off-label voorschrijven is het voorschrijven van *geregistreerde* geneesmiddelen buiten de termen van de officiële, geregistreerde productinformatie.<sup>1</sup>

Er bestaan verschillende interpretaties van deze definitie. Zo kan de definitie zich beperken tot het gestelde in rubriek 4.1 van de SPC en betreft off-label voorschrijven in dat geval slechts het voorschrijven bij een afwijkende indicatie. Het kan echter ook veel ruimer geïnterpreteerd worden waarbij onder off-label voorschrijven ook verstaan wordt het voorschrijven met een afwijkende dosering of toedieningweg (rubriek 4.2) of ondanks de aanwezigheid van contra-indicaties (rubriek 4.3), bij gebruik van interacterende geneesmiddelen of bij patiëntengroepen waarvoor geen dosering beschreven is (bijvoorbeeld kinderen) of om andere redenen gebruik afgeraden wordt (rubrieken 4.4 en 4.6). Ruim beschouwd is ook het gebruik langer dan de in de SPC geadviseerde gebruiksduur een off-label toepassing. Denk hierbij bijvoorbeeld aan benzodiazepines, waarbij geadviseerd wordt om ze niet langer dan een paar weken te gebruiken.

Deze verschillen in interpretaties vertroebelen de kwantificering van off-label voorschrijven. Bij het bestuderen van de omvang van off-labelgebruik, zal de uitkomst sterk afhankelijk zijn van de gekozen definitie (zie Figuur 2.1).

Naast de interpretatieverschillen op basis van de verschillende SPC rubrieken wordt ook onderscheid gemaakt tussen acceptabel en niet-acceptabel off-label voorschrijven, waarbij onder acceptabel off-label voorschrijven wordt verstaan het off-label voorschrijven dat wetenschappelijk voldoende onderbouwd wordt geacht en waarbij de patiënt geïnformeerd is en om toestemming is gevraagd.

Geregistreerde geneesmiddelen worden ook gebruikt in het illegale circuit. Men kan hierbij denken aan het gebruik van doping door sportbeoefenaren. Bij een dergelijk gebruik is in het algemeen geen sprake van medisch handelen.



I	afwijkende indicatie	M	tevens gebruik van interacterende medicatie
D	afwijkende dosering en/of toedieningweg	Z	in strijd met advies over zwangerschap en borstvoeding
P	afwijkende populatie	G	in strijd met geadviseerde maximale gebruiksduur
C	contra-indicaties aanwezig		

*Figuur 2.1 Omvang van off-label voorschrijven is afhankelijk van de gebruikte definitie*

De definitie van off-label voorschrijven die wij in dit rapport over het algemeen hanteren, met name waar wij verslag doen van het empirisch onderzoek, beperkt zich tot voorschrijven bij een afwijkende indicatie. Op sommige plaatsen zullen we echter ook enige aandacht besteden aan het voorschrijven bij patiëntengroepen waarvoor geen dosering is beschreven. Geneesmiddelen die in Nederland voor geen enkele indicatie zijn geregistreerd ('unlicensed'), waaronder in apotheken bereide geneesmiddelen, zijn zoveel mogelijk buiten beschouwing gelaten. Uitzonderingen zijn plaatsen waar onderzoeksliteratuur wordt geciteerd waarbij de onderzoekers onderscheid hebben gemaakt in unlicensed en off-label. Illegaal gebruik is in dit rapport volledig buiten beschouwing gelaten.



### *Achtergrond off-label voorschrijven*

Bij het registratieproces ligt het initiatief bij de fabrikant die de registratie aanvraagt. Deze bepaalt ook voor welke indicatie(s) registratie aangevraagd wordt. De beoordelende instantie beoordeelt slechts wat aangevraagd wordt. Zodoende kan het voorkomen dat van een bepaald middel voldoende aangetoond is dat het geschikt is voor een bepaalde indicatie, terwijl deze indicatie toch niet vermeld wordt in de productinformatie. Met name indien geen goede alternatieve behandeling beschikbaar is, kan een arts besluiten om een middel in zo'n geval voor een niet-geregistreerde indicatie voor te schrijven.

Lisman<sup>1</sup> beschrijft een aantal redenen voor het niet in de SPC opgenomen zijn van toepassingen:

- er bestaat geen belang voor de registratiehouder daar het geneesmiddel toch al wel gebruikt wordt voor de off-label indicatie;
- het uitvoeren van klinisch onderzoek en het aanpassen van de registratie is te kostbaar voor de registratiehouder;
- er bestaat onvoldoende dossierbescherming voor nieuwe indicaties (wanneer de registratiehouder een geneesmiddel laat registreren waarvan het patent reeds verlopen is of binnenkort afloopt, liften andere fabrikanten gratis mee);
- de fabrikant acht productaansprakelijkheid voor een nieuwe indicatie of (kwetsbare) patiëntengroep te risicovol.

Voor een geneesmiddel dat niet is geregistreerd voor een bepaalde indicatie, is er dus geen positief standpunt van het CBG of EMEA over die toepassing. Wanneer een arts toch overweegt om het geneesmiddel voor die off-label indicatie voor te schrijven, zal hij of zij zelf een uitgebalanceerd oordeel moeten vellen. Soms is een dergelijk oordeel al uitgewerkt in een richtlijn van de beroepsgroep.

### *Prescriptievrijheid, WGBO en professionele standaard*

Het voorschrijven van geregistreerde geneesmiddelen is voorbehouden aan deskundige beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg: artsen, tandartsen en verloskundigen. Voor artsen was de vrijheid van voorschrijven vooralsnog onbeperkt, op voorwaarde dat zij zich aan de WGBO houden (zie hierna). Zij waren bevoegd om elk geneesmiddel voor te schrijven. Er waren geen wettelijke regels die stelden dat al dat beschreven is in de SPC's van geneesmiddelen, nageleefd moest worden. Dat betekende dat artsen niet alleen konden voorschrijven conform de beschrijvingen in de SPC's van geneesmiddelen, maar ook bij bijvoorbeeld niet-geregistreerde indicaties.

In de nieuwe Geneesmiddelenwet<sup>2</sup> die per 1 juli 2007 van kracht is geworden, is in artikel 68 een beperking in voorschrijven door artsen opgenomen. In dat artikel staat dat het buiten de door het CBG geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen alleen geoorloofd is wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.

Los van artikel 68 in de nieuwe wet, dient een arts zich bij medisch handelen te houden aan de Wet op de geneeskundige behandelingsovereenkomst (WGBO)<sup>3,4</sup>, die de arts verplicht om te handelen in overeenstemming met de professionele standaard (art. 453 Burgerlijk Wetboek), de patiënt goed te informeren (art. 448 Burgerlijk Wetboek) en van de patiënt toestemming te krijgen voor de behandeling (art. 450 Burgerlijk Wetboek). Wanneer de patiënt daarom vraagt, dient deze toestemming schriftelijk vastgelegd te worden (artikel 451 Burgerlijk Wetboek). Zonder een dergelijk verzoek is die verplichting tot schriftelijke toestemming er schijnbaar niet. Uit de WGBO vloeit voort

dat in het geval van het off-label voorschrijven van een geneesmiddel, de arts de patiënt daarover dient te informeren en daarvoor toestemming dient te vragen. Dit is bevestigd in een uitspraak van het Centraal Medisch Tuchtcollege in 1998 inzake nifedipine als weeënremmer (zie hierna bij *Tuchtzaken*).

Richtlijnen als de ‘Gedragsregels voor artsen’<sup>5</sup> van de Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) en de richtlijnen en standaarden van de wetenschappelijke beroepsverenigingen van artsen geven nadere invulling aan de in de WGBO gehanteerde begrippen *verantwoorde zorg* en *zorg van een goed hulpverlener*. Dergelijke richtlijnen worden bij civiele rechtspraak en tuchtrechtspraak gebruikt ter toetsing van de professionele standaard. In de ‘Gedragsregels voor artsen’ wordt onder andere gesteld dat ‘het de arts niet toegestaan is geneeswijzen toe te passen met voorbijgaan aan methoden en diagnostiek en behandeling welke algemeen in de medische wereld zijn aanvaard’. Dit impliceert dat er toch geen volledige sprake van prescriptievrijheid was en is. Het impliceert ook dat als een off-label behandeling de algemeen aanvaarde standaard is, het zelfs gewenst kan zijn dat een arts off-label voorschrijft. Voor concrete uitwerking van aanvaarde medische handelingen, verwijzen de ‘Gedragsregels voor artsen’ naar onder meer richtlijnen en standaarden van de wetenschappelijke verenigingen. In de ‘Gedragsregels voor artsen’ staat ook dat deze een leidraad is en dat in concrete gevallen er rechtvaardigingsgronden kunnen zijn om van een gedragsregel af te wijken, maar dat in een dergelijk geval van een arts verlangd mag worden dat hij of zij deze gronden kan aantonen.

### *Tuchtzaken*

Er is een aantal tuchtzaken over off-label voorschrijven gevoerd. De uitspraken daarvan geven artsen aanknopingspunten voor de wijze waarop zij in de praktijk met off-label voorschrijven om zouden moeten gaan. Wij beschrijven er hier vier.

- In de zaak over de toepassing van nifedipine als weeënremmer in 1998 was de uitspraak van het Tuchtcollege dat het voorschrijven van een geregistreerd geneesmiddel voor een niet-geregistreerde indicatie aanvaardbaar is, indien dit geschiedt op basis van verantwoord en voldoende grootschalig onderzoek, waarvan de resultaten door publicatie toetsbaar zijn. Naar het oordeel van het Tuchtcollege heeft de betrokken arts deze uitzonderingsregel terecht van toepassing geacht. Overigens werd aan de arts de maatregel van waarschuwing opgelegd omdat de arts de patiënt hierover niet had geïnformeerd en geen toestemming had gevraagd.<sup>6</sup> Aanleiding voor deze tuchtzaak was waarschijnlijk niet het feit dat een niet-geregistreerd middel is voorgeschreven, maar het feit dat de patiënt in het geheel niet geïnformeerd was door de arts.<sup>7</sup> Dit illustreert hoe belangrijk voorlichting aan patiënten is.
- In lijn met voorgaande uitspraak is de uitspraak in 2003 in een tuchtzaak over het voorschrijven van Pregnyl als vermageringsmiddel. Hierbij concludeerde het Tuchtcollege dat de arts zich schuldig heeft gemaakt aan het voorschrijven van een geregistreerd geneesmiddel voor een niet-goedgekeurde, en zelfs niet-algemeen aanvaarde indicatie, waarbij niet gebleken is dat voorgeschreven is op basis van een verantwoord en voldoende grootschalig onderzoek, waarvan de resultaten door publicatie toetsbaar zijn gemaakt. Het Centraal Tuchtcollege heeft echter geen oordeel willen geven over het off-label voorschrijven in het algemeen.<sup>8</sup>
- In 2003 diende voor het Regionaal Tuchtcollege een tuchtzaak die was aangespannen tegen een arts die medicatie voorschreef aan patiënten met het chronisch vermoeidheidssyndroom (CVS). De geneesmiddelen die de arts voorschreef waren corticosteroiden, antibiotica en antimycotica. Het tuchtcollege oordeelde dat er voor het ziektebeeld CVS geen wetenschappelijk verdedigbare behandelwijzen bekend zijn

en dat niet vaststaat dat schadelijke effecten kunnen optreden door het gebruik van de betreffende geneesmiddelen. Tevens oordeelde het Tuchtcollege dat de patiënt voldoende geïnformeerd was. De aanklacht werd daarom ongegrond verklaard.<sup>8</sup> Uit deze uitspraak blijkt dat het niet beschikbaar zijn van een wetenschappelijk aanvaarde behandeling en het niet bekend zijn van schadelijke gevolgen van een toegepaste behandeling, belangrijke aspecten zijn voor de rechtvaardiging van off-label voorschrijven als experimentele behandeling. Opmerkelijk was dat in hoger beroep het Centraal Tuchtcollege wel besliste dat de arts onzorgvuldig was geweest in het inzetten en uitvoeren van de behandeling en het informeren van de patiënt.<sup>9</sup>

- In een vergelijkbare zaak die in 2006 diende bij het Regionaal Tuchtcollege, kreeg de arts een berisping. Deze had een patiënt met CVS langdurig antibiotica voorgeschreven, waarvoor geen indicatie was. Het Tuchtcollege stelde dat met deze behandeling feitelijk experimenteel klinisch onderzoek werd verricht, en achtte dit in strijd met de bepalingen van de Wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen.<sup>10</sup>

De IGZ is teleurgesteld in deze uitspraken, omdat zij van mening is dat er duidelijke criteria moeten worden vastgesteld voor het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.<sup>8</sup>

#### *Officiële standpunten*

Kamerleden hebben in 1996 vragen gesteld aan de minister van VWS over het ‘oneigenlijke’ gebruik van geneesmiddelen. In het antwoord gaf de minister aan dat als uitgangspunt moet gelden dat in Nederland in beginsel slechts geregistreerde geneesmiddelen worden voorgeschreven en toegepast, en dat het gebruik van deze geregistreerde geneesmiddelen wordt beperkt tot de geregistreerde indicaties en dat indien een arts een geneesmiddel toepast voor een niet-geregistreerde indicatie, diens handelwijze moet passen binnen de beroepsstandaard. Bovendien moet de patiënt voldoende zijn geïnformeerd (ook over het ontbreken van overheidsbeoordeling) en moet de patiënt zijn of haar toestemming hebben gegeven. De minister benadrukte dat het handelen van de arts binnen de werkingssfeer van de WGBO valt. Zij maakte onderscheid tussen drie vormen van off-label voorschrijven: (1) in het kader van een experimentele behandeling (effectiviteit nog niet wetenschappelijk onderzocht), (2) op basis van geaccepteerde wetenschappelijke gegevens, en (3) in het kader van wetenschappelijk onderzoek. Bij de laatste vorm van off-label voorschrijven is specifieke regelgeving van kracht. Voor de eerste twee vormen gelden de betreffende artikelen in de WGBO. Tevens dient daarbij getoetst te worden aan uitspraken van tuchtzaken en eventuele civiele procedures.<sup>11, 12</sup>

Als reactie op de aanhoudende discussie in de media over off-label gebruik van geneesmiddelen in 2004-2005 (uit de handel nemen van de pijnstiller Vioxx, voorschrijven van het antidepressivum paroxetine aan kinderen en adolescenten), hebben het CBG en de IGZ in februari 2005 gezamenlijk een standpunt naar buiten gebracht.<sup>13</sup> Zij maken daarin nadrukkelijk onderscheid tussen goed off-label gebruik en slecht off-label gebruik. Bij *goed off-label gebruik* is er bewijs voor de rationaliteit van het voorschrijven van een geneesmiddel. Het kan zelfs de plicht van een arts zijn om een geneesmiddel off-label voor te schrijven, als dit de best mogelijke behandeling is voor die patiënt. CBG en IGZ stellen dat de arts de verplichting heeft om de patiënt alle voor- en nadelen van de behandeling te vertellen. Ook moet de arts vertellen dat het om een off-label toepassing van het geneesmiddel gaat. *Slecht off-label gebruik* daarentegen is het voorschrijven buiten de geregistreerde indicatie, zonder dat hier een medische of wetenschappelijke onderbouwing aan ten grondslag ligt. Ook indien een patiënt niet goed op de hoogte is gesteld van de

redenen en de risico's van het off-label gebruik van het geneesmiddel, is sprake van slecht off-label gebruik.

Ook het Nederlandse Huisartsengenootschap (NHG) heeft in 2005 een standpunt naar buiten gebracht.<sup>14</sup> Het NHG adviseert om terughoudend om te gaan met het off-label voorschrijven van geneesmiddelen. Off-label voorschrijven is toegestaan mits dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Zij stelt daarvoor twee criteria:

- er is geen goed alternatief beschikbaar, en
- het voorschrijven vindt plaats op basis van wetenschappelijk bewijs.

Het NHG zegt ernaar te streven om in de eigen NHG-richtlijnen zoveel mogelijk expliciet te vermelden als een geadviseerd middel niet voor de besproken indicatie geregistreerd is. Indien off-label wordt voorgeschreven wordt aanbevolen om zorgvuldig te werk te gaan en de patiënt goed te informeren en toestemming te vragen.

Het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) heeft samen met de Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP) in november 2005 een notitie over off-label voorschrijven gepubliceerd.<sup>15</sup> Daarin wordt gesteld dat off-label voorschrijven gewenst is als er geen alternatieven zijn. Of er een wetenschappelijke onderbouwing is, wordt secundair gevonden.

### **3. Aard en omvang van off-label voorschrijven**

Om de aard en omvang van off-label voorschrijven van geneesmiddelen in beeld te krijgen, hebben we vier deelonderzoeken uitgevoerd.

Allereerst hebben we een inventarisatie gemaakt van off-label toepassingen (combinaties van geneesmiddelen en off-label indicaties). Hiertoe hebben we een literatuuronderzoek uitgevoerd, medische richtlijnen geïnventariseerd, een internationaal handboek bestudeerd en relevante Nederlandse organisaties uitgenodigd informatie te leveren (paragraaf 3.1). Uit deze brede inventarisatie hebben we 48 off-label toepassingen gekozen waarvan we nader hebben onderzocht hoe vaak ze in Nederland door huisartsen worden voorgeschreven. Geen van deze toepassingen stond in 2005 in richtlijnen of farmacotherapeutische handboeken als aanvaardbaar beschreven. De frequentie van voorschrijven hebben we onderzocht in LINH, een netwerk van huisartspraktijken (paragraaf 3.2).

Op basis van een enquête, die we hebben uitgevoerd onder huisartsen en enkele groepen medisch specialisten, hebben we onderzocht hoe vaak een aantal geneesmiddelen bij off-label indicaties, naar eigen zeggen, wordt voorgeschreven (paragraaf 3.3).

Als vierde onderdeel hebben we de resultaten bestudeerd van een groot Amerikaans onderzoek naar het voorkomen van wel- en niet-onderbouwd geacht off-label voorschrijven (paragraaf 3.4).

We sluiten dit hoofdstuk af met een algemene beschouwing over de aard en omvang van off-label voorschrijven (paragraaf 3.5).

#### **3.1 Inventarisatie**

##### **3.1.1 Inleiding**

Theoretisch kunnen geneesmiddelen voor elke denkbare aandoening voorgeschreven worden. Daarmee is het aantal combinaties van geneesmiddelen en off-label indicaties, dat kan vóórkomen, vrijwel oneindig. Hier willen wij echter een beeld geven van off-label toepassingen die daadwerkelijk vóórkomen in de klinische praktijk. Over welke off-label toepassingen is gerapporteerd? Was er een oordeel over die toepassing? Zo ja, hoe luidde dat oordeel? Dat zijn vragen die we hier trachten te beantwoorden.

##### **3.1.2 Methode**

In Medline (PubMed) zochten wij naar relevante literatuur over off-label toepassingen. We voerden de literatuursearch uit over de periode 1980 tot en met 2005, en selecteerden alleen Engelstalige en Nederlandstalige artikelen. Gehanteerde zoektermen waren: ‘off-label’, ‘off label’ of ‘unlicensed’. We zochten in de titel, samenvatting of MeSH-terms (via ‘tw’). De gevonden artikelen zijn bestudeerd op het vermelden van off-label indicaties. Via referenties van de artikelen zijn aanvullende artikelen gevonden.

Daarnaast hebben we aanvullende acties ondernomen om off-label toepassingen te achterhalen:

- Alle meldingen van bijwerkingen die in het eerste half jaar van 2004 zijn gedaan bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB, zijn onderzocht op off-label indicaties. Dat was alleen mogelijk voor meldingen die waren voorzien van een indicatie.
- Alle leden van Nefarma, de koepelorganisatie van de innovatieve Nederlandse farmaceutische industrie, zijn benaderd om informatie te verstrekken over bij hen bekende voorbeelden van misbruik van off-label voorschrijven van geneesmiddelen.
- De Farmaceutische Advies Groep (FAG) van Zorgverzekeraars Nederland is benaderd om informatie te verstrekken over bij hen bekende gevallen van off-label gebruik.
- De vragenbank van het Geneesmiddelen Informatie Centrum van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp) is over de periode 1997 – november 2004 geïnventariseerd op vragen die duiden op off-label gebruik van geneesmiddelen.
- Het College voor Zorgverzekeraars is benaderd om informatie te verstrekken over off-label gebruik van geneesmiddelen.
- Het handboek ‘USP Drug Information for the Health Care Professional’<sup>16</sup> is onderzocht op vermelding van onacceptabel geachte off-label indicaties. Dit handboek, oorspronkelijk ontwikkeld door de ‘United States Pharmacopoeia’ (USP), is een informatiebron voor artsen in de Verenigde Staten (VS) over het gebruik van geneesmiddelen. Het bevat tevens uitgebreide informatie over off-label indicaties. Jaarlijks verschijnt er een nieuwe uitgave. Uit dit handboek hebben wij alleen de als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen in onze inventarisatie.
- Alle relevante NHG-standaarden<sup>17</sup>, gepubliceerde en conceptversies van CBO-richtlijnen, alsmede EBRO-richtlijnen zoals die gepubliceerd zijn op de website van de Orde van Medische Specialisten,<sup>18</sup> zijn in april 2006 onderzocht op off-label indicaties. Wij hebben hiervan zowel geadviseerd off-label gebruik als niet aanbevolen off-label gebruik opgenomen in de inventarisatie.

### 3.1.3 Resultaten

De literatuurstudie leverde een groot aantal artikelen op. Uit elk artikel werden de onderzochte of besproken off-label toepassingen opgenomen in een tabel, voorzien van resultaten van het onderzoek of het oordeel van de auteurs. Uiteindelijk werden 477 off-label combinaties van geneesmiddel en indicatie gevonden uit de literatuur en de aanvullende inventarisatie. Deze toepassingen zijn weergegeven in Bijlage 1 van dit rapport. Bij het samenstellen van deze tabel zijn de oncologische indicaties, vanwege de complexiteit, buiten beschouwing gelaten. Van de gevonden off-label toepassingen bij kinderen is alleen off-label vanwege afwijkende indicatie opgenomen. Off-label gebruik vanwege leeftijd is niet in de bijlage opgenomen. De inventarisatie is uitgevoerd in 2005 en 2006. Inmiddels (eind 2007) zou van een aantal middelen de vermelde off-label indicatie geregistreerd kunnen zijn (zoals bijvoorbeeld gabapentine bij perifere neuropatische pijn). Dit hebben wij naderhand niet meer gecontroleerd.

De off-label toepassingen die in de NHG-standaarden en CBO- en EBRO-richtlijnen worden geadviseerd, zijn ook nog apart weergegeven in Bijlage 2. Van de 58 NHG-standaarden en 47 CBO- en/of EBRO-richtlijnen die in april 2006 zijn bestudeerd, bleken er respectievelijk 14 en 16 off-label toepassingen te hebben opgenomen als geadviseerde behandeling.

Uit de inventarisatie is een aantal specifieke gebieden naar voren gekomen, waar de omvang van off-label voorschrijven en de risico's groter lijken. Op sommige van deze gebieden is ook specifiek onderzoek naar de omvang beschreven in de literatuur. Deze

literatuur wordt hieronder apart besproken. We maken daarbij onderscheid in off-label voorschrijven voor patiëntenpopulaties die niet in de SPC zijn opgenomen, en off-label gebruik bij indicaties die niet zijn vermeld in de SPC. In tegenstelling tot in de bijlage, besteden we hier wél aandacht aan off-label vanwege leeftijd.

### Off-label vanwege afwijkende populatie

#### *Kinderen*

Off-label gebruik bij kinderen is wellicht de meest beschreven en bediscussieerde vorm van off-label. Enkele jaren geleden is de frequentie ervan in Nederland in een aantal studies onderzocht (zie Tabel 3.1.). In een aantal van deze studies is ook het gebruik van unlicensed geneesmiddelen gemeten. Unlicensed voorschrijven betrof met name de in de apotheek bereide geneesmiddelen en voor toediening aangepaste geregistreerde geneesmiddelen om ze toe te kunnen dienen aan kinderen. Van alle aan kinderen voorgeschreven middelen bleek in deze studies 16,8 tot 48% unlicensed te zijn, en 13,6 tot 44% off-label. De percentages waren in een gespecialiseerd, academisch kinderziekenhuis beduidend hoger dan op de kinderafdeling van het algemene ziekenhuis. Verschillen tussen studies bleken ook afhankelijk van de hanteerde definities, onderzochte geneesmiddelen en type bron.

Tabel 3.1 Resultaten van Nederlandse onderzoeken naar omvang van off-label en unlicensed voorschrijven bij kinderen

Publicatie	Bron	Type off-label	Resultaten
<b>Schirm et al. (2002)</b> <sup>19</sup>	Aflevergegevens openbare apotheken (68.019 recepten voor kinderen 0-16 jaar)	Medicatie niet geïndiceerd voor betreffende <u>leeftijd</u> kinderen	22,7% off-label (bij middelen voor luchtweg infecties 16,1%)
<b>'t Jong et al. (2002/2004)</b> <sup>20,21</sup>	Huisartsenbestanden met indicaties en voorschriften (17453 voorschriften voor kinderen 0 – 16 jaar)	Voorschrift niet volledig in overeenstemming met gehele SPC-tekst	- 13,6% off-label (en 15,3% unlicensed) - bij middelen voor luchtweginfecties 20,3% off-label (en 16,8% unlicensed)
<b>'t Jong et al. (2002)</b> <sup>22</sup>	Kinderafdeling van een algemeen ziekenhuis (1017 voorschriften voor kinderen 0 – 16 jaar)	Voorschrift niet volledig in overeenstemming met gehele SPC-tekst	44% off-label (en 28% unlicensed)
<b>'t Jong et al. (2001)</b> <sup>23</sup>	Kinderafdeling van academisch ziekenhuis (2139 voorschriften voor kinderen 0-17 jaar)	Voorschrift niet volledig in overeenstemming met gehele SPC-tekst	18% off-label (en 48% unlicensed)

Ook uit verschillende buitenlandse studies blijkt dat off-label voorschrijven bij kinderen en neonaten gemeengoed is.<sup>24 - 33</sup>

#### *Zwangere vrouwen*

In 1995 zijn resultaten van onderzoek naar het off-label voorschrijven tijdens de zwangerschap gepubliceerd.<sup>34</sup> Dit betrof medicatie voorgeschreven in een universiteitskliniek in de Verenigde Staten. Van het totale aantal patiënten waarvan de medicatie onderzocht is, had 22,6% minimaal één off-label voorschrift ontvangen. De meeste van die off-label voorschriften werden in het derde trimester voorgeschreven. De middelen werden vooral voorgeschreven om vroeggeboorte te voorkomen, de rijping van de foetale longen te stimuleren, de rijping van de cervix te stimuleren en de kans op neonatale sepsis te verkleinen. De auteurs stellen dat substantieel bewijs voor off-label

toepassingen tijdens zwangerschap vaak afwezig is. Dit hangt samen met het probleem dat adequaat, gecontroleerd klinisch onderzoek tijdens de zwangerschap moeilijk of onuitvoerbaar is.<sup>35</sup> Uit het onderzoek bleek ook dat in geen van de gevallen in het medische dossier vermeld was dat de patiënt geïnformeerd was over het feit dat zij off-label werd behandeld.

Andere onderzoeken naar de omvang van off-label gebruik tijdens zwangerschap hebben wij niet aangetroffen.

### *Ouderen*

Er is weinig specifiek onderzoek gedaan naar de omvang van off-label voorschrijven bij ouderen. Uit een onderzoek uitgevoerd in Engeland in 2001 naar off-label gebruik van geneesmiddelen door ouderen opgenomen in het ziekenhuis, bleek dat van de 1780 voorschriften er 300 (17%) off-label waren. Hiervan werden er 261 als off-label bestempeld omdat ze in een niet-geregistreerde dosering waren voorgeschreven, 33 voor een niet-geregistreerde toedieningweg en 6 vanwege een niet-geregistreerde indicatie.<sup>36</sup> IGZ heeft onderzoek uit laten voeren naar ongewenst geneesmiddelgebruik door ouderen. Over de periode van 1997 – 2001 bleek dat 20% van alle zelfstandig functionerende ouderen van 65 jaar en ouder per jaar minstens één doktersvoorschrift kreeg dat schadelijk voor hen kon zijn.<sup>37</sup> De onderzoekers beoordeelden de voorschriften op basis van de in de Verenigde Staten algemeen erkende Beers-criteria.<sup>38</sup> In welke mate de potentieel schadelijke voorschriften off-label toepassingen waren, is niet onderzocht.

### **Off-label vanwege afwijkende indicatie**

#### *Oncologie*

Evenals in de kindergeneeskunde, is off-label voorschrijven in de oncologie wijdverbreid. Studies uitgevoerd in begin jaren negentig toonden reeds aan dat tot 50% van de chemotherapie off-label toepassingen betrof.<sup>39, 40</sup> Uit een meer recente Australische studie (2003) naar het aandeel off-label en unlicensed toepassingen in een oncologisch ziekenhuis uitgevoerd, bleek dat 18% van alle voorschriften off-label was: 9% vanwege de indicatie, 10% vanwege de dosis en 3% vanwege een afwijkende toedieningweg. Daarnaast was 4% van de voorgeschreven middelen voor geen enkele indicatie geregistreerd ('unlicensed').<sup>41</sup>

#### *Psychiatrie*

In 2000 ontvingen 200 psychiaters in Engeland een enquête waarin zij gevraagd werden hoe vaak zij off-label voorschrijven.<sup>42</sup> Van de 116 psychiaters die reageerden gaf 65% aan de laatste maand minimaal een keer off-label voorgeschreven te hebben. Uit onderzoeken waarin off-label voorschrijven door psychiaters gekwantificeerd is, blijkt dat dit veel gebeurt met atypische antipsychotica, selectieve serotonine heropname remmers (SSRI's) en serotonine norepinefrine heropnameremmers (SNRI's) en anti-epileptica.

Uit een Italiaans onderzoek bleek dat 52% van de *gebruikers* van atypische antipsychotica deze middelen ontvingen als een off-label toepassing<sup>43</sup> en uit een Engels onderzoek bleek dat 36,6% van de *voorschriften* voor atypische antipsychotica off-label was.<sup>44</sup>

Van 249 patiënten in een psychiatrisch ziekenhuis in Engeland in 2004 werd 30,1% behandeld met anti-epileptica voor stemmingsstoornissen, waarvan 94,0% off-label was.<sup>45</sup> Gevraagd naar de reden om anti-epileptica off-label voor te schrijven, gaven de psychiaters in de meeste gevallen aan dat een geneesmiddel met een geregistreerde toepassing niet geschikt was in die gevallen. De geregistreerde middelen zouden minder therapietrouw geven, zouden sneller tot overdosering leiden, zouden vaker gecontra-indiceerd zijn en zouden een hoger risico hebben op bijwerkingen. Slechts in een derde van de gevallen



bleek de patiënt geïnformeerd te zijn over het off-label zijn van de medicatie. Redenen om niet te informeren, waren volgens de psychiaters ‘dat de patiënt het niet zou begrijpen’ en ‘dat het mogelijk de therapietrouw verstoort’. Niet alleen binnen de psychiatrie worden anticonvulsiva veel off-label voorgeschreven. In een grote Amerikaanse studie onder patiënten met een relatief laag inkomen, bleek dat vooral neurologen vaak anticonvulsiva off-label voorschreven. In dit onderzoek had men de beschikking over de medicatiegegevens van 1999 – 2000, voorgeschreven door artsen van alle typen specialismen. Van 35.000 patiënten die anticonvulsiva gebruikten, had 71% één of meer anticonvulsiva off-label voorgeschreven gekregen. Vooral gabapentine werd veel off-label voorgeschreven (86%).<sup>46</sup>

Onderzoek in Engeland over de periode 1992 – 2001 liet zien dat een groot aantal kinderen en adolescenten met antidepressiva behandeld wordt,<sup>47</sup> en dat het in een toenemende mate gaat om SSRI's en SNRI's. Deze antidepressiva zijn niet geregistreerd voor de behandeling van depressie en angststoornissen bij kinderen en adolescenten. In 2004 en 2005 hebben de registratieautoriteiten gewaarschuwd voor deze off-label toepassing. In Nederland hebben 7000 jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar in de laatste zes maanden van 2005 een antidepressivum via de apotheek gekregen.<sup>48</sup> Dat betreft met name tricyclische antidepressiva, die vooral bij kinderen toegepast worden tegen nachtelijk bedplassen (geregistreerde indicatie), en SSRI's en SNRI's. De overgrote meerderheid (90%) van die 7000 is ouder dan 10 jaar. De toepassing nachtelijk bedplassen zal hier minder vaak spelen. Een niet-geregistreerde toepassing zal dan waarschijnlijk zijn. Ten opzichte van 2004 is het aantal jeugdige antidepressivagebruikers in 2005 met 14% gedaald, terwijl het totaal aantal voorschriften voor antidepressiva (alle leeftijden) ongeveer gelijk is gebleven. De waarschuwing en publiciteit hebben wellicht bijgedragen aan deze daling. Recentelijk zijn de resultaten gepubliceerd van een vergelijking van het voorschrijven van antidepressiva (inclusief SSRI's) in 2001 en 2005 in de Nederlandse huisartspraktijk.<sup>49</sup> Hieruit bleek een geringe afname in voorschrijven van SSRI's aan kinderen en adolescenten van 1,2 per 1000 in 2001 naar 1,1 per 1000 in 2005. In die studie bleek ook dat het percentage van de SSRI-voorschriften dat off-label was vanwege de indicatie, was toegenomen van 16,7% in 2001 tot 34,4% in 2005.

### *Dermatologie*

Uit een Amerikaans onderzoek onder artsen van alle typen specialismen (dermatologen en niet-dermatologen, inclusief huisartsen) bleek dat zij bij de behandeling van huidaandoeningen veelvuldig off-label voorschrijven.<sup>50</sup> Van alle voorschriften voor de tien meest voorkomende huidaandoeningen, voorgeschreven door dermatologen, was 24% off-label. Van de voorschriften voor die huidaandoeningen door niet-dermatologen, was 18% off-label. Uit de studie bleek ook dat naar mate er meer middelen geregistreerd waren voor een indicatie, het percentage off-label voorschriften voor die indicatie lager was. De onderzoekers baseerden zich bij deze studie op 200 miljoen consulten in de periode 1990 – 1997.

In een andere Amerikaanse studie, uitgevoerd in 1998 onder 55 dermatologen, werden hen 21 combinaties van geneesmiddel en off-label indicatie voorgelegd, en gevraagd of zij de betreffende middelen voor die indicaties voorschrijven. Dat bleken zij inderdaad veelvuldig te doen. De onderzoekers concludeerden dat de dermatologen slecht weten of een voorschrift off-label is en dat ze slecht op de hoogte zijn van het verschijnsel en de mogelijke juridische consequenties.<sup>51</sup>

### *Nieuwe geneesmiddelen*

Op basis van LINH, een registratienetwerk van huisartspraktijken, heeft het Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) onderzoek gedaan naar het voorschrijven door huisartsen van recentelijk geregistreerde geneesmiddelen.<sup>52</sup> Het bleek dat in de periode 2000 – 2001 een aantal geneesmiddelen veelvuldig voorgeschreven werd voor niet-geregistreerde indicaties. Een aantal middelen werd vaker off-label dan on-label voorgeschreven. Een voorbeeld uit een recenter onderzoek op basis van hetzelfde netwerk van huisartsen, is dat van alle voorschriften voor de COX-2-remmers rofecoxib en celecoxib respectievelijk 65% en 83,5% off-label was. Geneesmiddelen worden in eerste instantie voor een beperkte indicatie geregistreerd. Op basis van verder onderzoek wordt deze registratie soms later uitgebreid met nieuwe indicaties. Deels vooruitlopend hierop wordt het middel reeds voor indicaties voorgeschreven die nauw verwant zijn met de geregistreerde indicatie.<sup>53</sup>

Bij beide onderzoeken gaat het om het voorschrijven door huisartsen. Nederlands onderzoek naar het voorschrijven door specialisten van recentelijk geïntroduceerde geneesmiddelen hebben wij niet gevonden. Wel vonden wij één buitenlandse studie hierover. In Engeland vond in 1998 een evaluatie plaats van de bijwerkingen van 63 recentelijk geïntroduceerde geneesmiddelen voor kinderen. Het bleek dat 22% van de kinderen behandeld werd met een nieuw geneesmiddel dat niet geregistreerd was voor toepassing bij kinderen.<sup>54</sup>

## **3.2 Onderzoek in huisartsenregistratie LINH**

### **3.2.1 Inleiding**

In dit onderdeel willen wij een indruk geven van de aard (welke geneesmiddelen voor welke indicaties) en in beperkte zin ook de omvang van vooralsnog niet als wetenschappelijk onderbouwd geachte off-label toepassingen in de Nederlandse huisartspraktijk. Dat doen we door te onderzoeken hoe vaak 48 specifieke off-label combinaties van geneesmiddel en indicatie vóórkomen in een prescriptiebestand van huisartsen. Het zijn toepassingen die niet alleen off-label zijn, maar waarvan de wetenschappelijke onderbouwing ook beperkt is ('ill-founded'). Om meer zekerheid te krijgen over het daadwerkelijk off-label zijn, besteden we speciale aandacht aan de medische geschiedenis van de patiënten. Dit onderzoeksonderdeel is uitgevoerd in 2005.

### **3.2.2 Methode**

In deze analyse is een off-label voorschrift gedefinieerd als een voorschrift voor een andere indicatie dan de indicaties die vermeld staan in de Nederlandse SPC. Off-label door afwijkende leeftijd, dosering, toedieningweg of aanwezigheid van een contra-indicatie is buiten beschouwing gelaten. Uit de tabel met de resultaten van de inventarisatie (zie Bijlage 1) zijn off-label toepassingen gekozen die in ieder geval, in 2005, aan de volgende criteria voldeden:

- de indicatie staat niet vermeld in de Nederlandse SPC;
- de off-label toepassing wordt niet als acceptabel aangeduid in farmacotherapeutische handboeken<sup>a</sup> of medische richtlijnen<sup>b</sup>;

---

<sup>a</sup> Beschouwde farmacotherapeutische handboeken: Farmacotherapeutisch Kompas<sup>61</sup>, Informatorium Medicamentorum<sup>109</sup>, United States Pharmacopeia – Drug Information (USP-DI)<sup>16</sup>

<sup>b</sup> Beschouwde medische richtlijnen: NHG-standaarden<sup>17</sup>, CBO-richtlijnen<sup>18</sup>, EBRO-richtlijnen<sup>18</sup>

- in de huisartspraktijk komt de off-label toepassing voldoende vaak voor om te onderzoeken (de prevalentie van de off-label indicatie is groter dan 1 per 1000 personen);
- het is mogelijk de off-label toepassing te operationaliseren met ATC- en ICPC -codes.

Deze selectiestappen resulteerde in 48 off-label toepassingen (van de 477 toepassingen die gevonden werden in de inventarisatie). Deze zijn weergegeven in kolom 1 en 2 van Tabel 3.5. Zoals vermeld hebben wij off-label toepassingen die off-label zijn vanwege de (jonge) leeftijd van de patiënt niet meegenomen. Wel hebben wij enkele off-label toepassingen geselecteerd die specifiek bij kinderen van belang zijn, niet zozeer vanwege de leeftijd van de patiënt, maar vanwege een afwijkende indicatie. Een voorbeeld is antipsychotica bij gedragsstoornissen (bij kinderen).

Voor dit onderzoek hebben we gegevens van Het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) gebruikt. Dit is een netwerk van een representatieve steekproef van 85 huisartspraktijken (338.118 patiënten) in Nederland en omvat ongeveer 2% van alle huisartspraktijken. Deze praktijken registreren de uitgeschreven recepten, de contacten en de verwijzingen. LINH is een samenwerkingsverband van het NIVEL en het Centre for Quality of Care Research van het Universitair Medisch Centrum St. Radboud in Nijmegen en gefinancierd door VWS.<sup>55</sup>

De gegevens uit LINH over de jaren 2003 en 2004 zijn gebruikt. In LINH zijn diagnoses gecodeerd volgens de International Classification of Primary Care (ICPC)<sup>56</sup> en zijn geneesmiddelen weergegeven met hun ATC-code volgens het Anatomical Therapeutic Chemical classificatie systeem.<sup>57</sup> Soms was het onmogelijk om een diagnose in één ICPC-code te vangen. In die gevallen zijn er meerdere codes of is het hele ICPC-hoofdstuk gebruikt om de diagnose toch zo goed mogelijk te benaderen. Daarbij is gecontroleerd of hiermee niet een wel-geregistreerde of onderbouwd geachte indicatie meegenomen werd.

Niet alle geselecteerde voorschriften mogen zonder meer als overtuigend off-label beschouwd worden: (a) bij het voorschrijven kan de diagnose nog niet helder zijn, zodat een voorlopige werkdiagnose wordt ingevoerd, maar later wordt alsnog een on-label diagnose geregistreerd; (b) de arts kan abusievelijk de code van een andere diagnose, bijvoorbeeld een bijkomende chronische aandoening, als (off-label) indicatie registreren, terwijl het geneesmiddel eigenlijk werd voorgeschreven voor een andere (on-label) aandoening; (d) een foute code is ingevoerd. Daarom hebben wij ook de medische historie en het verdere ziektebeloop (co-medicatie en co-morbiditeit) van de geselecteerde patiënten in beschouwing genomen.

Voor de analyse van de off-label combinaties en de aanvullende informatie over de medische historie en ziektebeloop van de patiënten, werden de volgende bestanden geselecteerd:

- Een prescriptiebestand van 2004 met alle voorschriften van de patiënten die minstens één van de 48 geselecteerde off-label toepassingen hebben ontvangen. Dit bestand bevat dus tevens alle andere prescripties van de betreffende patiënten.
- Een prescriptiebestand van 2003 met alle voorschriften van de patiënten die in 2004 minstens één van de geselecteerde off-label toepassingen hebben ontvangen.
- Contactbestanden van 2003 en 2004 met alle contacten van deze patiënten met de bijbehorende diagnoses.
- Verwijsbestanden van 2003 en 2004 met alle verwijzingen van deze patiënten met de bijbehorende diagnoses.

Zoals in Tabel 3.2 te zien is, registreert het overgrote deel van de praktijken de prescripties, contacten en verwijzingen. Alleen in 2004 blijkt slechts 75% van de praktijken bij de contacten een ICPC-code geregistreerd te hebben. Dit komt doordat in 2004 sommige typen van geautomatiseerde huisartsen informatiesystemen (HISsen) niet alle gegevens beschikbaar konden maken. Omdat we voor dit onderzoek het prescriptiebestand van 2004 als uitgangspunt hebben genomen, is de totale praktijkpopulatie in dit onderzoek 91,8% van 338.118, dit zijn 319.843 patiënten.

Tabel 3.2 Aantal praktijken (n totaal=85) die gegevens aanleveren voor de diverse bestanden.

Bestanden 2003	n (%)	Bestanden 2004	n (%)
Prescriptiebestand	81 (95,3)	Prescriptiebestand	78 (91,8)
Contactbestand	78 (91,8)	Contactbestand	63 (74,1)
Verwijsbestand	81 (95,3)	Verwijsbestand	79 (92,9)

In sommige gevallen heeft de huisarts bij het registreren van de prescriptie, het contact of de verwijzing geen ICPC-code ingevuld en soms bij de prescriptie geen ATC-code. Voor dat laatste kunnen verschillende redenen zijn, onder andere dat het middel geen ATC-code heeft of dat de arts wel de prescriptiemodule aanklikt, maar niets voorschrijft (in dat geval wordt er wel een recept gegenereerd). Tabel 3.3 laat de volledigheid van de gegevens zien.

Tabel 3.3 Volledigheid van de gegevens

Bestand	Ingevulde ATC-codes (%)	Ingevulde ICPC-codes (%)
Prescriptiebestand 2003	94,6	81,7
Prescriptiebestand 2004	95,3	87,1
Contactbestand 2003	-	94,7
Contactbestand 2004	-	89,7
Verwijsbestand 2003	-	92,3
Verwijsbestand 2004	-	88,0

Om een schatting te maken van de frequentie van overtuigend off-label voorschrijven, zijn we nagegaan of patiënten met een van de 48 off-label combinaties, een on-label indicatie in de medische geschiedenis hadden. Indien dat het geval was, beschouwden we dat als niet overtuigend off-label. Hiertoe hebben we een overzicht gemaakt van alle geregistreerde indicaties van de onderzochte geneesmiddelen. Ook deze indicaties zijn voorzien van ICPC-coderingen (zie kolom 5 van Tabel B.3.1 in Bijlage 3).

Op basis van de volgende criteria zijn voorschriften beschouwd als niet overtuigend off-label:

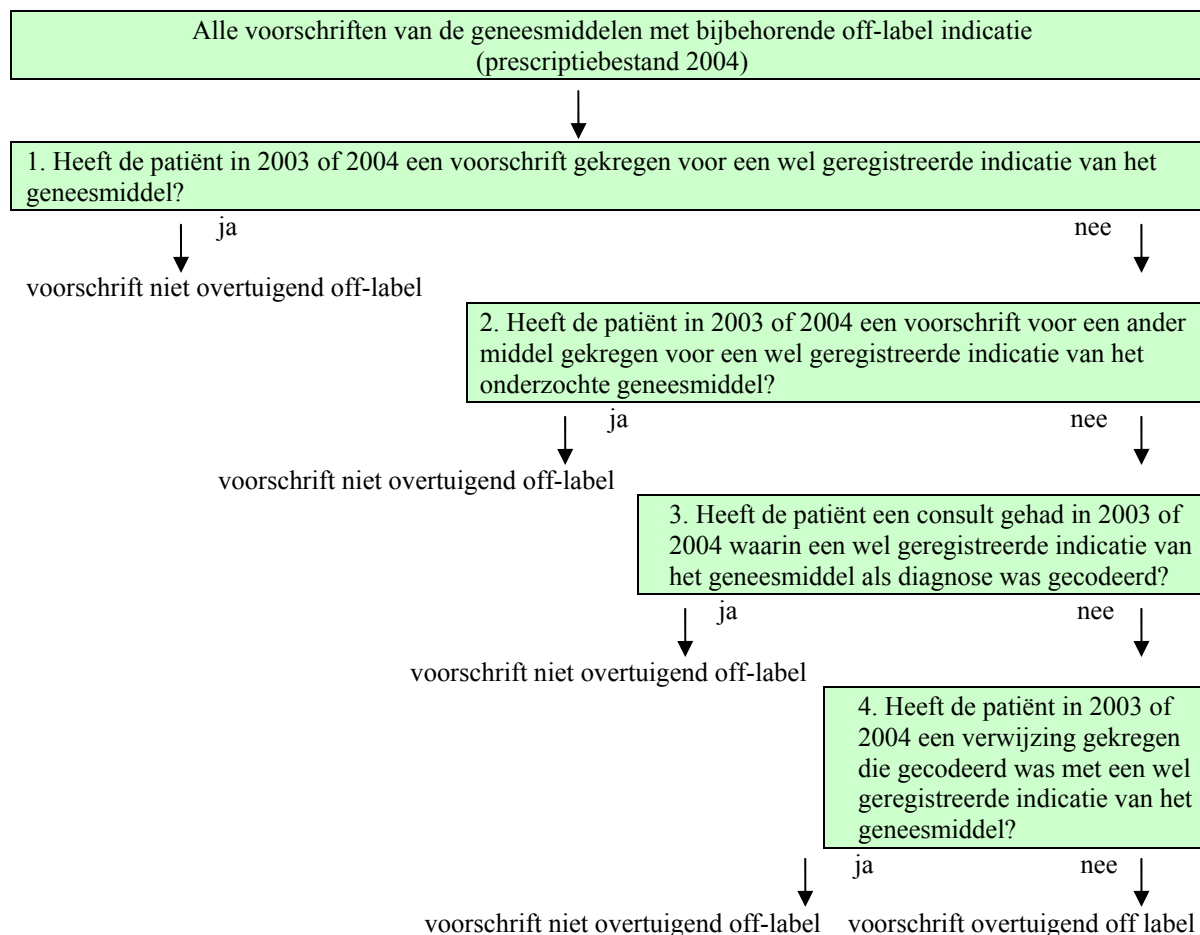
1. Heeft de patiënt in 2003 of 2004 een voorschrift gekregen voor een wel geregistreerde indicatie van het geneesmiddel?
2. Heeft de patiënt in 2003 of 2004 een voorschrift voor een ander middel gekregen voor een wel geregistreerde indicatie van het onderzochte middel?
3. Heeft de patiënt een consult gehad in 2003 of 2004 waarin een wel geregistreerde indicatie van het geneesmiddel als diagnose was gecodeerd?
4. Heeft de patiënt in 2003 of 2004 een verwijzing gekregen die gecodeerd was met een wel geregistreerde indicatie van het geneesmiddel?

De gevonden off-label voorschriften zijn pas beschouwd als overtuigend off-label indien aan geen van deze criteria werd voldaan. Omdat de aantallen voorschriften voor vier combinaties van 'geneesmiddel – indicatie' erg groot waren om te onderzoeken, is voor

combinaties een steekproef van 20% van de voorschriften onderzocht, met een minimum van 25 en een maximum van 100. Deze aantallen zijn geëxtrapoleerd naar het totaal aantal gevonden off-label voorschriften.

De bestanden werden geanalyseerd met SPSS versie 12.0.1.

In Figuur 3.1 wordt een overzicht van de selectiecriteria gegeven.



Figuur 3.1 Overzicht van de selectiecriteria

### 3.2.3 Resultaten

#### Algemeen

De 319.843 personen in het LINH-bestand ontvingen in totaal 2.678 voorschriften voor de geselecteerde niet-onderbouwde off-label combinaties. In de vier uitgevoerde selectiestappen die na elkaar uitgevoerd zijn, hebben wij 487 voorschriften (18,2%) uitgesloten omdat er redenen zijn om aan te nemen dat het betreffende voorschrift mogelijk niet off-label is. In Tabel 3.4 zijn het aantallen en percentages weergegeven van de off-label voorschriften die uitgesloten zijn bij de vier selectiestappen. De meeste voorschriften vielen af bij selectiestap 2 (8,1%).

Tabel 3.4 Aantallen en percentages off-label voorschriften die uitgesloten zijn bij toepassing van de vier selectiecriteria

	Aantal resterende off-label voorschriften	Aantal uitgesloten off-label voorschriften	Percentage uitgesloten off-label voorschriften (%)
<b>Oorspronkelijk aantal off-label voorschriften</b>	2.678		
<b>Selectie criterium 1</b>	2.540	138	5,2
<b>Selectie criterium 2</b>	2.323	217	8,1
<b>Selectie criterium 3</b>	2.199	124	4,6
<b>Selectie criterium 4</b>	2.191	8	0,3

#### Resultaten per off-label toepassing

Voor 27 van de 48 onderzochte off-label toepassingen zijn off-label voorschriften gevonden. De resultaten zijn weergegeven in Tabel 3.5. In deze tabel is ook voor elke off-label toepassing weergegeven hoeveel voorschriften uitgesloten zijn bij de selectiestappen.

Kolom 3 van Tabel 3.5 geeft de aantallen off-label voorschriften die in het prescriptiebestand van 2004 gevonden zijn. De volgende kolommen geven het aantal voorschriften dat uitgesloten is bij het toepassen van de selectiecriteria. Kolom 7 geeft het aantal voorschriften dat overtuigend als off-label voorschrift is beschouwd na het toepassen van de selectiecriteria. In kolom 8 is het percentage weergegeven van het aantal off-label voorschriften van de toepassing op het totale aantal voorschriften voor het betreffende middel. Bijvoorbeeld, van het totale aantal voorschriften voor betahistine in het prescriptiebestand is 26,7% off-label voorgeschreven voor duizeligheid (niet Menière). De negende kolom geeft het percentage off-label voorschriften van het onderzochte middel op het totale aantal voorschriften voor de onderzochte indicatie. Als voorbeeld, 32,5% van de voorschriften voor duizeligheid (niet Menière) betreffen voorschriften voor betahistine.

Voor vier off-label toepassingen zijn meer dan 100 voorschriften gevonden: betahistine bij duizeligheid (niet Menière) (946 voorschriften), celecoxib en etoricoxib bij rugpijn (geen artrose of reumatoïde artritis) (380 en 250 voorschriften), en amitriptyline bij chronische hoofdpijn (niet migraine) (214 voorschriften). Van alle voorschriften voor overactief kind (incl. ADHD) werd in 4,6% van de gevallen risperidon voorgeschreven. Voor olanzapine bij persoonlijkheidsstoornis zijn 70 voorschriften gevonden. Dat omvatte 3,7% van alle voorschriften voor die indicatie.

Van sommige off-label toepassingen zijn alle voorschriften die gevonden waren afgefallen in de vier selectiestappen. Dat zijn lamotrigine bij persoonlijkheidsstoornis en topiramaat bij psychische problemen (incl. bipolaire stoornissen). Voor 21 toepassingen werden in het geheel geen voorschriften gevonden (zie Tabel 3.6).

Tabel 3.5 Frequentie van off-label voorschrijven in LINH (319.843 personen)

Geneesmiddel	Off-label indicatie	Aantal off label voorschriften	Aantal off-label voorschriften na selectiecriteria 1	Aantal off-label voorschriften na selectiecriteria 2	Aantal off-label voorschriften na selectiecriteria 3	Aantal off-label voorschriften na selectiecriteria 4	Percentage van deze off-label voorschriften van totaal aantal voorschriften van dit geneesmiddel (%)	Percentage van deze off-label voorschriften van totaal aantal voorschriften van deze indicatie (%)
Amitriptyline	Hoofdpijn (niet migraine)	260	242	219	219	<b>214</b>	3,0	4,3
Betahistine	Duizeligheid anders dan door Menière	1252	1169	1038	946	<b>946</b>	26,7	32,5
Carbamazepine	Persoonlijkheidsstoornis (w.o. gokverslaving)	5	5	5	5	<b>5</b>	0,3	0,3
Celecoxib	Rugpijn (geen artrose of RA)	399	399	387	380	<b>380</b>	16,3	1,5
Cimetidine	Wratten bij kinderen	3	3	3	3	<b>3</b>	0,3	0,4
Desmopressine	Symptomen en ziekten van de urinewegen en prostaat	20	20	20	20	<b>20</b>	2,8	0,2
Etoricoxib	Rugpijn (geen artrose of RA)	274	274	257	252	<b>250</b>	12,5	1,0
Finasteride	Alopecia androgenetica bij vrouwen	10	10	10	10	<b>10</b>	1,1	5,2
Fluoxetine	Obesitas en overgewicht	14	13	11	4	<b>4</b>	0,1	0,8
Gabapentine	Psychische problemen (w.o. bipolaire stoornis)	40	40	40	40	<b>40</b>	3,4	0,03
Gabapentine	Restless legs syndroom	19	19	19	19	<b>19</b>	1,6	1,5
Hydroxyethyl-rutosiden	Diabetes mellitus (w.o. microangiopathie)	3	3	3	1	<b>1</b>	0,5	0,002
Lamotrigine	Persoonlijkheidsstoornis (w.o. borderline)	1	1	0	0	<b>0</b>	0	0
Lisinopril	Migraine	7	7	3	3	<b>3</b>	0,1	0,03
Meloxicam	Symptomen en ziekten van het zenuwstelsel (w.o. neuropathische pijn)	46	45	43	43	<b>43</b>	1,8	0,1
Methysergide	Spanningshoofdpijn	2	2	2	2	<b>2</b>	15,4	0,1
Naltrexon	Persoonlijkheidsstoornis (w.o. gokverslaving)	3	3	3	3	<b>3</b>	5,5	0,2
Oestrogenen	Urine incontinentie (w.o. stress incont.)	59	43	30	20	<b>20</b>	0,5	0,7
Olanzapine	Overactief kind (w.o. ADHD)	2	2	2	2	<b>2</b>	0,1	0,2
Olanzapine	Persoonlijkheidsstoornis (w.o. antisociaal)	76	70	70	70	<b>70</b>	5,0	3,7
Oxybutynine	Klachten en ziekten van het maagdarmkanaal (w.o. spasmen)	20	8	8	7	<b>7</b>	0,9	0,01
Risperidon	Overactief kind (w.o. ADHD)	49	48	48	48	<b>48</b>	3,7	4,6
Risperidon	Andere zorgen over gedrag kind/adolescent (w.o. agressie)	23	23	23	23	<b>23</b>	1,3	5,4
Risperidon	Persoonlijkheidsstoornis (w.o. antisociaal)	57	57	57	57	<b>57</b>	4,4	2,9
Topiramaat	Psychische problemen (w.o. bipolaire stoornis)	1	1	1	1	<b>0</b>	0,0	0,0
Valproaat natrium	Schizofrenie	11	11	11	11	<b>11</b>	0,5	1,1
Verapamil	Migraine	22	22	10	10	<b>10</b>	0,5	0,1

Tabel 3.6 Off-label toepassingen waarvoor geen voorschriften gevonden zijn

Geneesmiddel	Off-label toepassing
Acarbose	Obesitas en overgewicht
Atenolol	Vermoeidheid en Pfeiffer
Bromocriptine	Obesitas en overgewicht
Buspiron	Perifere neuritis/neuropathie
Carbamazepine	Migraine
Cimetidine	Obesitas en overgewicht
Clonidine	Tabaksverslaving
Cyproheptadine	Anorexia nervosa/boulimia
Fluvoxamine	Obesitas en overgewicht
Gabapentine	Migraine
Gabapentine	Chronisch alcoholmisbruik of drugsmisbruik
Imipramine	Urine-incontinentie
Metformine	Obesitas en overgewicht
Montelukast	Urticaria
Natrium valproaat	Persoonlijkheidsstoornis (w.o. gokverslaving)
Olanzapine	Andere zorgen over gedrag kind/adolescent (w.o. agressie)
Olanzapine	Angststoornis (w.o. obsessieve stoornis)
Pentoxifylline	Diabetes en perifere neuritis/neuropathie
Quetiapine	Angststoornis (w.o. obsessieve stoornis)
Sertraline	Obesitas en overgewicht
Topiramaat	Obesitas en overgewicht

### 3.3 Enquête onder artsen in Nederland

#### 3.3.1 Inleiding

In dit onderdeel willen we nagaan hoe vaak artsen naar eigen zeggen een aantal geneesmiddelen off-label voorschrijft.

#### 3.3.2 Methode

In het onderzoek naar de omstandigheden bij het off-label voorschrijven van geneesmiddelen (zie hoofdstuk 5), zijn bij de enquête die gestuurd zijn naar huisartsen, dermatologen en neurologen vragen opgenomen naar het off-label voorschrijven van enkele specifieke, bekende off-label toepassingen in de laatste twee jaar. Het hoofddoel van deze introducerende vragen was om artsen *zelf* een indruk te laten krijgen van het verschijnsel off-label voorschrijven, het nevendoeel voor ons was om via zelfrapportage een schatting te krijgen van de omvang van off-label voorschrijven. Dergelijke vragen waren niet opgenomen in de enquête voor oncologen en kinderartsen omdat wij er van uit zijn gegaan dat deze al erg vertrouwd zijn met het verschijnsel off-label voorschrijven.

#### 3.3.3 Resultaten

Uit de voorgelegde casus van off-label voorschrijven blijkt dat zowel huisartsen, dermatologen als neurologen regelmatig off-label voorschrijven (zie Tabellen 3.7, 3.8 en 3.9). Zo worden orale anticonceptiva door 94% van de huisartsen voorgeschreven bij dysmenorroe en onregelmatige cyclus. Bètablokkers worden door 95% van de huisartsen voorgeschreven bij examenvrees en tricyclische antidepressiva door 93% van de huisartsen en 98% van de neurologen bij neuropathische pijn. Van de neurologen heeft 88% in de



laatste twee jaar gabapentine voorgeschreven bij perifere neuropathie en 86% valproïnezuur als migraine profylaxe. Van de dermatologen schrijft 80% tetracycline bij rosacea voor en eveneens 80% schrijft cetirizine voor bij atopische dermatitis.

Tabel 3.7 *Percentage huisartsen dat aangeeft deze (off-label) toepassing de laatste twee jaar voorgeschreven te hebben*

Off-label toepassing	Percentage huisartsen
Betahistine bij duizeligheid zonder aanwijsbare oorzaak	69
Cinnarizine bij duizeligheid zonder aanwijsbare oorzaak	74
Sulpiride bij duizeligheid zonder aanwijsbare oorzaak	0
Flunarizine bij duizeligheid zonder aanwijsbare oorzaak	3
Diazepam bij tremors	6
Diazepam bij overspannenheid/burn-out	17
Diazepam bij onrust bij depressie	18
Diazepam bij examenvrees / plankenkoorts	2
Diazepam bij benzodiazepineafhankelijkheid	25
Diazepam bij lage rugpijn	71
Diazepam bij nekklasten	32
Diazepam bij agorafobie	5
Diazepam bij spanningshoofdpijn	22
Diazepam bij psychose	3
Promethazinestroop bij hoestklachten	55
Tricyclische antidepressiva, bv. Amitriptyline, bij (neuropathische) pijn	93
Selectieve serotonine heropname remmers, bv. Paroxetine, bij premature ejaculatie	21
Tetracycline bij acne rosacea	93
Bèta-blokkers, bv. Propranolol, bij examenvrees	95
Orale anticonceptiva bij dysmenorroe en onregelmatige cyclus	94
Oxybutynine bij gastro-intestinale spasmen	17
Selectieve serotonine heropname remmers, bv. Paroxetine, bij obesitas	2
Celecoxib bij lage rugpijn	27

Tabel 3.8 *Percentage dermatologen dat aangeeft deze (off-label) toepassing de laatste twee jaar voorgeschreven te hebben*

Off-label toepassing	Percentage dermatologen
D-penicillamine bij gelokaliseerde sclerodermie	2
Colchicine bij gelokaliseerde sclerodermie	2
Interferon gamma bij gelokaliseerde sclerodermie	0
Methotrexaat bij gelokaliseerde sclerodermie	15
Imiquimod bij lentigo maligna	11
Imiquimod bij epidermodysplasia verruciformis	0
Imiquimod bij actinische keratose	25
Imiquimod bij verruca vulgaris	24
Imiquimod bij Morbus Bowen	16
Tetracycline bij rosacea	80
Cetirizine bij atopische dermatitis	80
Mupirocine bij contact dermatitis	7
Cimetidine bij wratten bij kinderen	32
Ebastine bij chronische urticaria	10
Saquinavir bij herpes zoster	2
Tacrolimus bij vitiligo	55
Infliximab bij psoriasis	16
Tretinoïne bij actinische keratose	65
Dapson bij pemphigus vulgaris	22

Tabel 3.9 *Percentage neurologen dat aangeeft deze (off-label) toepassing de laatste twee jaar voorgeschreven te hebben*

Off-label toepassing	Percentage neurologen
Methotrexaat bij relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)	8
Azathioprine bij relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)	7
Immunoglobuline i.v. bij relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)	17
Mitoxantron bij relapsing remitting multiple sclerose (RRMS)	17
Gabapentine bij perifere neuropathie	88
Gabapentine als migraine profylaxe	12
Gabapentine als monotherapie bij epilepsie	13
Gabapentine bij clusterhoofdpijn	4
Gabapentine bij aangezichtspijn	45
Gabapentine bij restless legs	12
Gabapentine bij chronische hoofdpijn	3
Gabapentine bij amyloïdrotrofische laterale sclerose (ALS)	0
Valproïnezuur als migraine profylaxe	86
Tricyclische antidepressiva, bv. Amitriptyline, bij perifere neuropathische pijn	98
Indomethacine bij aangezichtspijn	40
Methylprednisolon bij ruggenmergbeschadiging	44
Topiramaat als migraine profylaxe	67
Botulinetoxine bij tics	24
Immunoglobuline i.v. bij myasthenia gravis	17
Selectieve serotonine heropnameremmers, bv. Paroxetine, bij diabetische neuropathie	7
Biperideen bij restless legs syndrome	8

## 3.4 IMS Health National Disease and Therapeutic Index

### 3.4.1 Inleiding

In mei 2006 zijn resultaten gepubliceerd van een groot Amerikaans onderzoek naar wel- en niet-onderbouwd off-label voorschrijven door ‘office based physicians’, artsen (huisartsen en specialisten) die vanuit een zelfstandige praktijk werken. Deze studie is belangrijk omdat de gegevens gebaseerd zijn op veel patiëntcontacten, veel geneesmiddelen zijn onderzocht (160), alle indicaties hiervan zijn beoordeeld, voorschriften van zowel huisartsen als specialisten zijn beoordeeld, en er niet alleen is gekeken of het middel off-label is, maar ook of het wel of niet wetenschappelijk is onderbouwd. Daarom besteden we in dit onderdeel van het rapport speciaal aandacht aan dit onderzoek.

### 3.4.2 Methode

Het onderzoek is uitgevoerd met gegevens over 2001 van de IMS Health National Disease and Therapeutic Index (NDTI).<sup>58</sup> Deze database bevat diagnoses en voorgeschreven geneesmiddelen. Ongeveer 12,5% van de artsen die gegevens aanleverden, is werkzaam in ‘family practice’, het overige deel in diverse specialismen (zie Tabel 3.10). Ter vergelijking, in 2004 waren in Nederland 8209 huisartsen en 11720 medische specialisten werkzaam (41% huisartsen).<sup>59</sup>

Deze database wordt elk kwartaal aangevuld met gegevens van twee werkdagen van 3500 willekeurig over de gehele Verenigde Staten gekozen artsen. Over 2001 bevat de database gegevens van ruim 400.000 consulten waarbij medicatie voorgeschreven of

gecontinueerd is. Van de 100 meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen plus 60 additioneel willekeurig gekozen middelen is bepaald (1) hoe vaak deze voor een andere dan de door de Amerikaanse registratieautoriteit FDA geregistreerde indicaties zijn voorgeschreven, en (2) hoe vaak er onvoldoende wetenschappelijk bewijs was voor deze off-label voorschriften. Dat laatste werd vastgesteld aan de hand van het standpunt in het Amerikaanse farmacotherapeutische handboek DRUGDEX. De resultaten zijn gewogen geëxtrapoleerd naar de gehele Amerikaanse bevolking op basis van nationale aflevergegevens.

De 160 geselecteerde geneesmiddelen omvatten 56% van alle voorschriften in de Verenigde Staten in 2001, met een oververtegenwoordiging van geneesmiddelen die frequent voorgeschreven worden zoals antibiotica, antihypertensiva en pijnstillers.

Tabel 3.10 *Verdeling van de diverse specialismen binnen de groep artsen die gegevens aanleveren voor de IMS NDTI (2006)\**

Specialisme	Percentage binnen NDTI
Allergologie	0,7
Overige chirurgie	3,9
Cardiologie	4,0
Colon en rectaal chirurgie	0,2
Dermatologie	1,7
Spoedeisende hulp	4,1
Endocrinologie	0,7
Huisartsgeneeskunde	12,5
Gastro-enterologie	2,0
Geriatric	0,4
Algemene geneeskunde	1,4
Algemene chirurgie	4,2
Hematologie	0,2
Interne geneeskunde	16,1
Nefrologie	1,1
Neurologie	1,8
Obstetrie / gyneacologie	6,8
Oncologie	2,3
Oogheelkunde	3,4
Orthopedie	3,7
KNO	1,6
Kindergeneeskunde	8,9
Podiatrie	2,9
Psychiatrie	6,2
Longheelkunde	1,0
Reumatologie	0,6
Urologie	1,8

1 Gegevens beschikbaar gesteld door IMS Health US ([www.imshealth.com](http://www.imshealth.com))

### 3.4.3 Resultaten

Van de onderzochte voorschriften bleek 79 % voor geregistreerde indicaties te zijn, 6% voor wetenschappelijk onderbouwde off-label indicaties en 15% voor niet wetenschappelijk onderbouwde off-label indicaties. Deze verdeling over de diverse therapeutische groepen is weergegeven in Tabel 3.11. In Tabel 3.12 is deze verdeling weergegeven voor geneesmiddelen met het grootste volume off-label voorschriften, met de

hoogste percentages off-label voorschriften, met de hoogste percentages wetenschappelijk onderbouwde off-label voorschriften en met het laagste percentage wetenschappelijk onderbouwde off-label voorschriften.

Tabel 3.11 Verdeling off-label voorschriften over therapeutische groepen

Therapeutische groep	Percentage voorschriften voor off-label indicatie	Percentage voorschriften voor off-label indicatie met voldoende wetenschappelijke onderbouwing	Percentage voorschriften voor off-label indicatie met onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing
Hartmiddelen, incl. anti-angina, antiarrhythmica en anticoagulantia	46	18	28
Anticonvulsiva	46	8	38
Anti-astmatica	42	20	22
Anti-allergica	34	4	30
Psychofarmaca	31	2	29
Middelen bij peptisch ulcer en dyspepsia	30	5	25
Antimicrobiële middelen	23	8	15
Overige middelen	23	5	18
Antihypertensiva	14	6	8
Middelen gebruikt in de vrouwen-geneeskunde, incl. hormoontherapie en orale anticonceptie	11	3	8
Lipidenverlagende middelen	7	3	4
Analgetica	6	1	5
Diabetesmiddelen	1	0,5	0,5
<b>Totaal</b>	<b>21</b>	<b>6</b>	<b>15</b>

Het percentage onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd geachte off-label voorschriften is het hoogst in de therapeutische groep anticonvulsiva (38%). Maar ook voor anti-allergica, psychofarmaca, hartmiddelen, middelen voor maagzweren en dyspepsie en anti-astmatica zijn de percentages hoog. Voor een aantal individuele middelen blijkt het percentage zelfs 60% of meer te zijn.

De onderzoekers zijn ook nagegaan of de mate van off-label voorschrijven samenhangt met de gebruiksduur van het middel, hoe lang het middel op de markt is, de mate waarin reclame is gemaakt voor het middel, de fabrikant en de toedieningsvorm. Voor geen van deze kenmerken werd een relatie gevonden.

### 3.5 Discussie

#### Positie off-label voorschrijven binnen geneeskunde

Uit de resultaten van de enquête uitgevoerd onder huisartsen, dermatologen en neurologen blijkt dat off-label voorschrijven niet iets is waar maar een beperkt aantal artsen mee te maken heeft. Off-label voorschrijven van geneesmiddelen is een vanzelfsprekend onderdeel van de door hen verleende medische zorg. Dit geldt zowel voor de huisartsen als voor de bevroegde specialisten. Uit de bestudering van medische richtlijnen blijkt dat off-label toepassingen veelvuldig onderdeel zijn van de geadviseerde medicamenteuze behandelingen.

Met name wanneer geen goede of voldoende geschikt geachte geregistreerde behandelingen beschikbaar zijn, wordt off-label voorgeschreven. Dit komt overeen met eerdere bevindingen van Kos et al.<sup>60</sup> Hun studie gaf ondersteunend bewijs dat ontevredenheid over de beschikbare behandelingen één van de redenen is voor off-label voorschrijven. Er kunnen verschillende redenen zijn voor het feit dat geen geregistreerde behandelingen beschikbaar zijn.

Tabel 3.12 Verdeling off-label voorschriften over individuele geneesmiddelen

	Aandeel (voorschriften) in totale omzet van receptgeneesmiddelen in VS	Percentage voorschriften voor off-label indicatie	Percentage voorschriften voor off-label indicatie met voldoende wetenschappelijke onderbouwing	Percentage voorschriften voor off-label indicatie met onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing
<b>Middelen het meest (voorschriften) off-label afgeleverd</b>				
Albuterol sulfaat	0,779 %	53	36	18
Amoxicilline	0,632 %	25	13	11
Digoxine	0,341 %	66	25	41
Methylprednisolon	0,295 %	54	7	47
Azithromycine	0,286 %	22	16	5
<b>Middelen met het hoogste percentage off-label voorschriften</b>				
Gabapentine	0,275 %	83	17	66
Amitriptyline	0,065 %	81	21	60
Dexametason oraal	0,182 %	79	23	56
Isosorbide mononitraat	0,118 %	75	48	27
Risperidon	0,141 %	66	< 1	66
Digoxine	0,341 %	66	25	41
<b>Middelen met hoogste percentage off-label voorschriften met voldoende wetenschappelijke onderbouwing</b>				
Isosorbide mononitraat	0,118 %	75	48	27
Albuterol	0,779 %	53	36	18
Famotidine	0,070 %	61	30	31
Digoxine	0,341 %	66	25	41
Ipratropium bromide	0,093 %	47	25	22
<b>Middelen met hoogste percentage off-label met onvoldoende wetenschappelijke onderbouwing</b>				
Gabapentine	0,275 %	83	17	66
Risperidon	0,141 %	66	< 1	66
Temazepam	0,027 %	63	< 1	63
Ciprofloxacin oculair	0,163 %	64	2	62
Amitriptyline	0,065 %	80	21	60
Nortriptyline	0,026 %	65	5	60

### Frequentie van off-label voorschrijven

In ons onderzoek met 48 off-label toepassingen hebben wij geen aanwijzingen gevonden dat door huisartsen veel voorgeschreven wordt voor off-label toepassingen die niet in handboeken of richtlijnen als aanvaardbaar worden beschreven. Op de onderzochte populatie van ruim 300.000 patiënten zijn het slechts kleine aantallen patiënten die met de door ons onderzochte off-label toepassingen behandeld worden. De off-label toepassingen die in aantal voorschriften het meest frequent voorkwamen, zijn betahistine bij duizeligheid (niet Menière) (946 voorschriften / 26,7% van alle voorschriften voor betahistine), celecoxib en etoricoxib bij rugpijn (geen artrose of reumatoïde artritis)

(respectievelijk 380 voorschriften/ 16,3% en 250 voorschriften / 12,5%) en amitriptyline bij hoofdpijn (niet migraine) (214 voorschriften / 3,0%).

Betahistine is in 1970 in Nederland geregistreerd met de strikte indicatie ‘Syndroom van Menière’. Er is een specifieke ICPC-code voor duizeligheid (N17) die het Syndroom van Menière uitsluit. Zodoende was het mogelijk om off-label gebruik heel specifiek te onderzoeken in LINH. Het off-label gebruik is hoog: 26,7% van de voorschriften voor betahistine is voor duizeligheid waarbij niet het Syndroom van Menière gediagnosticeerd is. Het is bekend dat bij de anamnese niet altijd gemakkelijk het onderscheid tussen de verschillende vormen van duizeligheid te maken is (NHG-standaard M75<sup>17</sup>). Gebruik van medicatie, specifiek gericht op de duizeligheid, wordt niet aanbevolen in deze standaard. In het Farmacotherapeutisch Kompas<sup>61</sup> wordt duidelijk aangegeven dat een middel bij duizeligheid pas voorschreven kan worden na nauwkeurige diagnosestelling en dat men bij het voorschrijven van een middel de geregistreerde indicaties in acht moet nemen. Wellicht zijn artsen niet bekend met de strikte indicatie van betahistine, of twijfelen zij aan de diagnose. Deze twijfel wordt nog eens duidelijk uit het feit dat ruim 300 (24%) voorschriften van betahistine afvielen door de selectiecriteria. Deze voorschriften zijn van patiënten die zowel Menière als duizeligheid als diagnose kregen voor een voorschrift, contact of verwijzing. Daar betahistine geen ernstige bijwerkingen geeft hoeft het vele off-label voorschrijven geen groot risico te vormen. Overigens is er wel voorzichtigheid geboden bij astmapatiënten in verband met het ontstaan van ademhalingsproblemen.

Radley et al. concludeerden in hun onderzoek op basis van gegevens van de IMS/NDTI-registratie uit 2001 dat in de Verenigde Staten 15% van de voorschriften van artsen off-label voorschriften betreffen voor wetenschappelijk onvoldoende onderbouwd geachte off-label toepassingen. Hierbij is ook slechts gekeken naar off-label door afwijkende indicatie en niet naar off-label door andere afwijkingen van de officiële productinformatie. Een toepassing werd onvoldoende wetenschappelijk onderbouwd geacht op basis van het standpunt geformuleerd in het Amerikaanse farmacotherapeutische handboek DRUGDEX. De auteurs geven aan dat de meeste gevonden off-label voorschriften logische uitbreidingen van de geregistreerde indicaties betreffen en voorschriften voor indicaties die wel geregistreerd zijn voor andere middelen binnen dezelfde farmacologische groep. Als voorbeelden worden onder andere antibiotica genoemd, die toegepast worden bij gebleken gevoeligheid van de bacterie en ACE-remmers die gebruikt worden voor indicaties waar het middel niet voor geregistreerd is maar andere ACE remmers wel. Wij hebben dergelijk off-label niet in ons kwantitatief onderzoek meegenomen. Dergelijk onderzoek is in Nederland reeds eerder uitgevoerd, weliswaar met slechts tien veel voorgeschreven middelen, met gegevens van 2001 eveneens afkomstig uit LINH.<sup>62</sup> Ook daarbij werden hoge percentages off-label gevonden (zie Tabel 3.12). Voor een groot deel waren dat ook herkenbare uitbreidingen van de geregistreerde indicaties en klasseneffecten. Bij dat onderzoek is echter geen onderscheid gemaakt tussen wel of niet-onderbouwd geacht off-label. Ook is daarbij niet gecorrigeerd voor foute coderingen met behulp van gegevens over co-medicatie en co-morbiditeit. Door de onderzoekers zelf werd ook vermoed dat veel gevonden off-label voorschrijven door verkeerd coderen kwam. Uit ons onderzoek bleek dat gemiddeld van ongeveer 20% van de gevonden off-label voorschriften onvoldoende betrouwbaar kon worden geconcludeerd dat het daadwerkelijk off-label voorschrijven betrof.

Tabel 3.12 Percentage off-label voorschrijven gevonden in NIVEL onderzoek<sup>62</sup>

Geneesmiddel	Aantal voorschriften	Percentage volgens registratie	Percentage off-label
Metoprolol	12.735	77,2	22,6
Atenolol	10.771	88,1	11,8
Captopril	2.779	81,8	18,2
Enalapril	9.359	86,9	13,1
Diazepam	9.875	28,4	71,6
Oxazepam	20.897	50,0	50,0
Nitrazepam	4.458	64,9	35,1
Temazepam	19.341	67,1	32,9
Omeprazol	12.798	38,1	61,9
Pantoprazol	3.258	35,6	64,4

### Aandachtsgebieden voor onderzoek en beleid

Uit onze inventarisatie komt een aantal specifieke gebieden naar voren, waar de omvang van off-label voorschrijven en de risico's groter lijken te zijn. Die gebieden zijn voorschrijven bij kinderen, zwangere vrouwen en ouderen, en voorschrijven in de oncologie, dermatologie en psychiatrie.

Ook nieuwe geneesmiddelen blijken veel off-label te worden voorgeschreven. Hierbij is de noodzaak meer omstreden. Op deze gebieden zullen we hieronder ingaan.

#### *Kinderen*

Uit de literatuurstudie blijkt dat off-label voorschrijven bij kinderen veel voorkomt. Dat blijkt uit buitenlandse studies, maar ook uit enkele Nederlandse studies die enkele jaren geleden zijn gepubliceerd. Afhankelijk van de setting, gehanteerde definities, onderzochte geneesmiddelen en onderzochte bron is een percentage off-label voorschriften gevonden van 13,6 tot 44%.

In 2002 heeft het CVZ een rapport over off-label gebruik bij kinderen gepubliceerd.<sup>63</sup> Ook hierin wordt geconcludeerd dat geneesmiddelen vaak aan kinderen worden voorgeschreven zonder dat er resultaten van wetenschappelijk onderzoek beschikbaar zijn. Veel geneesmiddelen zijn alleen bij volwassenen onderzocht en ook alleen voor gebruik door volwassenen geregistreerd. De balans veiligheid/werkzaamheid is bij kinderen niet getoetst en adequate informatie over doseringen en gebruiksduur ontbreekt. Soms is een onderbouwing van de toepassing bij kinderen wel aanwezig maar heeft de fabrikant geen registratie van de indicatie aangevraagd. In dergelijke gevallen is een arts, die verplicht is om zijn patiënt een geschikte behandeling te geven, soms gebonden om een geneesmiddel off-label voor te schrijven.

Het is opmerkelijk dat een streng registratiesysteem tot stand is gekomen als gevolg van veiligheidsproblemen met geneesmiddelen bij baby's (chlooramfenicol) en foetussen (thalidomide) en dat juist bij deze groepen voorschrijven zonder wetenschappelijke basis nog steeds veel voorkomt. Vele belemmeringen werden geconstateerd voor het doen van klinisch onderzoek bij kinderen. CVZ identificeerde vijf knelpunten die prioriteit moesten krijgen bij het vinden van oplossingen. Vervolgens deed zij vijf aanbevelingen:

- De oprichting door VWS van een kenniscentrum farmacotherapie bij kinderen, met zowel inhoudelijke als beleidsmatige expertise.

- Stimulering door de Nederlandse overheid in Europa van het tot stand komen van regelgeving die de industrie stimuleert tot het doen van klinisch geneesmiddelenonderzoek bij kinderen.
- Uitbreiding van de geneesmiddelspecifieke informatie in het Farmacotherapeutisch Kompas over toepassing bij kinderen.
- Ordening van de beschikbare wetenschappelijke kennis naar bewijskracht, op basis van 'levels of evidence'.
- Vergroting van de inzet van publieke middelen voor geneesmiddelenonderzoek bij kinderen, waarbij het leidend principe voor het vaststellen van prioriteiten de te behalen gezondheidswinst dient te zijn.

Mede naar aanleiding van het CVZ-rapport heeft in november 2002 een bijeenkomst plaatsgevonden van kinderziekenhuisapothekers en kinderartsen waarbij het volle belang van een kenniscentrum onderschreven werd. Gedacht werd aan een landelijk kinderformularium waaraan op termijn 'levels of evidence' toegevoegd zouden worden.<sup>64</sup> In 2006 is het 'Nederlandse Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen' (NKFK) inderdaad geopend. Met subsidie van het ministerie van VWS dient in twee jaar tijd een infrastructuur opgezet te worden die onder andere een database moet gaan omvatten met alle beschikbare gegevens over zowel de effectiviteit als de optimale toedieningsvorm van geneesmiddelen voor kinderen. Die informatie moet dienen als basis voor een nationaal formularium voor farmacotherapie bij kinderen.

Op 26 januari 2007 is de 'Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use' van kracht geworden in Europa. Binnen deze regelgeving zal het onderzoek naar de werking en registratie van geneesmiddelen bij kinderen gestimuleerd worden onder andere door de verplichting aan fabrikanten om bij nieuwe geneesmiddelen onderzoek naar de toepassing bij kinderen te doen. Als beloning krijgt de fabrikant dan zes maanden extra octrooibeschermt. Deze zes maanden extra octrooibeschermt kan ook verkregen worden voor reeds geregistreerde geneesmiddelen die nog onder octrooi zijn. Voor middelen die inmiddels uit octrooi zijn kan tien jaar gegevensbeschermt verkregen worden door het indienen van resultaten van onderzoek bij kinderen. In dat geval mag de fabrikant die de gegevens ingestuurd heeft als enige de SPC hierop aanpassen. De productnaam krijgt dan een 'p' als voorvoegsel ter herkenning van de additionele toepassing.

Daarnaast ondersteunt de EU onderzoek bij kinderen op andere manieren, onder andere door het verrichten van een inventarisatie van de behoefte aan onderzoek, het opzetten van een netwerk van onderzoekcentra op dit gebied, en het opzetten van een openbare database van onderzoeken bij kinderen.

Geconcludeerd kan worden dat nu vier jaar na het CVZ-rapport een aantal aanbevelingen gerealiseerd zijn of zullen gaan worden. Op termijn zou dat er toe moeten leiden dat het aandeel off-label voorschriften afneemt doordat meer toepassingen voor kinderen geregistreerd zijn en van de resterende off-label toepassingen een groter deel door onderzoeksresultaten onderbouwd is.

### *Zwangere vrouwen*

Een Amerikaans onderzoek liet zien dat een groot deel van zwangere vrouwen tijdens de zwangerschap een off-label voorschrift ontvangt (23%). Dit heeft te maken met het feit dat adequaat, gecontroleerd klinisch onderzoek tijdens de zwangerschap moeilijk of onuitvoerbaar is. Daardoor is registratie op basis van voldoende bewijs meestal niet mogelijk. Ook voor off-label toepassingen is substantieel bewijs vaak afwezig.<sup>35</sup>



### *Ouderen*

De werking van geneesmiddelen bij ouderen wordt beïnvloed door leeftijdgerelateerde veranderingen in farmacokinetiek en farmacodynamiek. Voor sommige geneesmiddelen betekent dit dat deze middelen niet geschikt zijn voor ouderen of slechts gebruikt mogen worden met aangepaste doseringen of met aanvullende voorzorgsmaatregelen. Uit een eerder uitgevoerd onderzoek voor IGZ naar ongewenst geneesmiddelengebruik door ouderen, bleek dat 20% van de ouderen per jaar een recept met een potentieel schadelijke toepassing ontvangt. In welke mate dat off-label toepassingen betrof, is niet onderzocht. In de literatuurstudie vonden wij slechts één artikel dat specifiek ging over off-label bij ouderen. Dit had betrekking op klinische patiënten. Van alle voorschriften van deze groep, was 17% off-label. Off-label vanwege leeftijd van de patiënt hebben we niet onderzocht in de analyse van de huisartsenregistratie LINH.

Ouderen worden nauwelijks betrokken in trials terwijl veel geneesmiddelen juist door ouderen worden gebruikt. Klinische studies hanteren vaak leeftijdsriteria voor patiëntselectie en sluiten veelal ouderen boven 65 of 70 jaar uit van deelname.<sup>65</sup>

Geneesmiddelenonderzoek in het kader van geneesmiddelenregistratie heeft zich gericht op het zo efficiënt mogelijk aantonen van een gunstige balans tussen werkzaamheid en schadelijkheid binnen de kaders van de geneesmiddelenregistratie. Bij registratie ontbreekt daarom veelal informatie over effectiviteit en veiligheid bij oudere patiënten. Onduidelijk is in welke mate daar in het verleden in registraties op geanticipeerd is en vermelding van onbekendheid over de geschiktheid van een behandeling bij ouderen daadwerkelijk in de SPC terecht is gekomen of inmiddels bijgewerkt is. Het is te overwegen te onderzoeken in welke mate daarin in het verleden op geanticipeerd is. Voor kinderen zijn de afgelopen jaren in Nederland en Europa belangrijke initiatieven genomen om meer kennis te vergaren over geneesmiddelentoe toepassingen. De kans is aanwezig dat voor ouderen net zo'n inhaalslag gedaan moet worden als voor kinderen.

### *Oncologie*

Voor de oncologie wordt gesteld dat de geregistreerde informatie in SPC's vaak niet overeenkomt met recent gepubliceerde en actuele, geaccepteerde behandelingen.<sup>41</sup> De ontwikkelingen gaan in de oncologie heel snel en er wordt veel onderzoek gedaan. De uit die onderzoeken gebleken beste behandelingen worden bij voorkeur snel toegepast. In de door ons uitgevoerde enquête (zie hoofdstuk 5) gaven meerdere oncologen dan ook aan dat zij het vaak irrelevant vinden of een wel of niet off-label wordt voorgeschreven. Zij zeiden voor te schrijven op basis van wetenschappelijk bewijs, meestal vastgelegd in protocollen. Het onderscheid on- en off-label wordt wel van belang voor oncologen en patiënten wanneer de vergoeding afhangt van het feit of een indicatie van een geneesmiddel wel of niet geregistreerd is. Voor de toepassing van trastuzumab bij de vroege behandeling van borstkanker heeft hierover een discussie gespeeld in Nederland.<sup>66</sup>

### *Psychiatrie*

Uit onze inventarisatie bleek atypische antipsychotica, SSRI's en SNRI's, en anti-epileptica door psychiaters vaak off-label worden voorgeschreven. Onze analyse van de voorschriften van LINH-huisartsen bevestigt deze constatering voor atypische antipsychotica. Bijna 10% van de voorschriften voor risperidon en ruim 5% van de voorschriften voor olanzapine worden voorgeschreven voor gedragsstoornissen (waaronder ADHD) en persoonlijkheidsstoornissen (waaronder antisociaal), indicaties die niet als aanvaardbaar beschreven staan in handboeken of medische richtlijnen. We weten

niet of deze behandelingen door de huisarts zelf zijn geïnitieerd of dat het herhalingsrecepten zijn van door een specialist geïnitieerde therapie.

De achtergrond van deze situatie is dat klassieke antipsychotica vervelende bijwerkingen hebben. De moderne atypische antipsychotica bleken deze bijwerkingen minder te hebben, vandaar dat deze middelen reeds voorgeschreven werden voor indicaties die de klassieke antipsychotica wel hebben maar waarvoor de nieuwe middelen (nog) niet geregistreerd zijn of waren. Dit gebeurt vooral veel bij adolescenten en kinderen. Over de vraag of atypische antipsychotica daadwerkelijk minder bijwerkingen hebben en veiliger zijn, is nog verschil van mening.<sup>67-70</sup> De veiligheid, en met name de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten, is nog maar beperkt onderzocht. In een recente evaluatie van de bijwerkingen van atypische antipsychotica bij kinderen en adolescenten is geconcludeerd dat de beschikbare gegevens suggereren dat kinderen en adolescenten meer risico lopen op sedatie, extrapiramidale bijwerkingen, onttrekkingsdyskinesia en significante gewichtstoename dan volwassenen. Studies op grotere schaal zijn vereist om de veiligheid bij kinderen en volwassenen, met name ook op lange termijn, te onderzoeken.<sup>68</sup> Het toepassen van deze middelen bij indicaties waarvan voorsnog onduidelijk is of deze voldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn, moet in het licht hiervan dan ook gezien worden als een potentieel gezondheidsrisico.

SSRI's worden voor veel verschillende off-label indicaties voorgeschreven. Voor veel van deze toepassingen wordt een wetenschappelijke onderbouwing voldoende aangetoond geacht.<sup>71, 72</sup> Bij die afweging is niet alleen informatie over de werkzaamheid en veiligheid van SSRI's zelf betrokken, maar ook over de werkzaamheid en veiligheid van alternatieve medicatie<sup>73</sup> en het niet beschikbaar zijn van geregistreerde middelen. Er zijn echter signalen van toename van suïcidaal gedrag bij kinderen en adolescenten die behandeld worden met deze middelen (naast SSRI's ook SNRI's).<sup>74</sup> Evaluaties van de toepassing van SSRI's en SNRI's bij kinderen heeft geresulteerd in het afgeven van een aantal waarschuwingen door de registratieautoriteiten in 2004 en 2005. Deze waarschuwing houdt in dat gebruik van deze middelen bij kinderen wordt afgeraden, tenzij er een medische noodzaak is deze middelen toch te gebruiken. In dat geval moet de patiënt nauwkeurig gevolgd worden door ouders en voorschrijvers. Tevens is gesteld dat er voorsnog geen redenen zijn om aan te nemen dat tricyclische antidepressiva een voordeel bieden t.o.v. SSRI's en SNRI's op het punt van het risico op suïcidaal gedrag.<sup>75</sup> Uit gegevens van openbare apotheken blijkt dat na publicatie van de waarschuwing en de publiciteit over deze antidepressiva, het aantal kinderen en jongeren dat een antidepressivum heeft gekregen, in een jaar tijd met 14% is gedaald. Het is belangrijk om het gebruik van SSRI's en SNRI's bij deze groepen te blijven volgen zolang de balans werkzaamheid / veiligheid van deze toepassing nog ter discussie staat.

### *Dermatologie*

Uit onze inventarisatie blijkt dat het voor dermatologen gebruikelijk is om off-label en unlicensed voor te schrijven. Speciaal voor de dermatologie geldt dat er een groot aantal aandoeningen is, terwijl veel van die aandoeningen maar weinig voorkomen. Er zijn daardoor voor veel aandoeningen in het geheel geen geneesmiddelen geregistreerd. Voor de industrie is het namelijk niet interessant om voor weinig vóórkomende aandoeningen onderzoek te doen en middelen of indicaties te registreren.

### *Nieuwe geneesmiddelen*

Sinds een aantal jaren is de toepassing van COX-2-remmers omstreden omdat ze waarschijnlijk het risico op cardiovasculaire aandoeningen vergroten.<sup>76</sup> Ze worden

veelvuldig voor andere indicaties voorgeschreven dan waarvoor ze zijn geregistreerd. In ons onderzoek op basis van het netwerk van huisartsenregistraties (LINH), zijn we van twee COX-2-remmers, celecoxib en etoricoxib, nagegaan hoe frequent ze in 2004 off-label werden voorgeschreven. We hebben alleen de off-label indicatie rugklachten onderzocht. Van alle voorschriften voor celecoxib en etoricoxib werden respectievelijk 16,3% en 12,5% voor deze indicatie voorgeschreven. Het percentage voor celecoxib komt overeen met het percentage dat gevonden is in de TNO/NIVEL-studie over de periode 2001-2003, waarin ook gebruik gemaakt is van LINH-gegevens.<sup>53</sup> Etoricoxib is toen niet onderzocht. In die studie zijn naast de indicatie rugklachten, ook alle andere off-label indicaties voor celecoxib onderzocht. Het totale percentage off-label voorschriften van celecoxib gevonden in de TNO/NIVEL-studie, bedroeg 83,5%. Gezien de vergelijkbaarheid van de resultaten voor rugklachten tussen beide studies en beide periodes, vermoeden wij dat het totale percentage off-label voorschriften voor celecoxib in 2004 ook hoog was.

Uit de geschiedenis van de COX-2-remmer rofecoxib (Vioxx) blijkt nog maar eens hoe voorzichtig men moet zijn met het op grote schaal voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in het algemeen en het voorschrijven voor off-label indicaties in het bijzonder. In september 2004 is rofecoxib uit de handel genomen, na veel publiciteit over de risico's ervan en het veelvuldig off-label voorschrijven. Vervolgens zijn in de officiële productinformatie van de COX-2-remmers waarschuwingen en contra-indicaties opgenomen. Het is interessant om te onderzoeken hoe vaak de COX-2-remmers thans, drie jaar na het uit de handel nemen van rofecoxib, off-label worden voorgeschreven. Daarnaast is het zinvol om de toepassing van nieuwe geneesmiddelen te volgen met onderzoek in een registratienetwerk zoals LINH, maar bij voorkeur ook bij specialisten. Momenteel is daar geen mogelijkheid voor.

Er is slechts beperkt onderzoek aangetroffen naar de redenen waarom nieuwe geneesmiddelen off-label worden voorgeschreven. In de studie van TNO/NIVEL, werd in interviews met een beperkt aantal huisartsen en specialisten de vraag gesteld waarom men off-label voorschreef. In het kort luidden de antwoorden: vermeende veiligheid ten opzichte van alternatieve middelen, 'rug tegen de muur' (geen andere mogelijkheid tot behandelen meer) en doseergemak.<sup>53</sup>

Daarnaast wordt vermoedt dat de farmaceutische industrie een rol speelt in het stimuleren van artsen en apothekers van het voorschrijven van geneesmiddelen voor niet-geregistreerde indicaties. In 2004 heeft de firma Warner-Lambert in de Verenigde Staten schuld bekend in het onwetmatig promoten van het geneesmiddel Neurontin (gabapentine) voor niet-geregistreerde indicaties. Het middel was in 1993 geregistreerd met slechts één beperkte indicatie, namelijk de behandeling van bepaalde vormen van epilepsie in combinatie met andere geneesmiddelen, maar werd in de jaren erna veelvuldig gebruikt voor diverse off-label indicaties. De fabrikant heeft daar zelf een laakbare rol in gespeeld door het middel te promoten voor allerlei andere indicaties.<sup>77</sup> Uit een in 2003 beschreven onderzoek uitgevoerd onder huisartsen in Engeland bleek dat artsen die tenminste eenmaal per week een artsbezoeker ontvangen significant meer bereid zijn om een nieuw geneesmiddel voor te schrijven en in te stemmen met patiënten die een geneesmiddel voorgeschreven willen hebben voor een niet-geregistreerde indicatie.<sup>78</sup> Uit eerder onderzoek van het NIVEL (ook op basis van LINH) bleek dat wanneer een huisarts meer informatie van de farmaceutische industrie gebruikt, hij of zij meer recepten uitschrijft van de onderzochte nieuwe geneesmiddelen.<sup>52</sup> Echter niet gebleken was dat huisartsen die meer informatie van de farmaceutische industrie gebruiken of die een nieuw middel voorschrijven, ook vaker off-label voorschrijven. Onderzoek naar de marketingactiviteiten van farmaceutische bedrijven is lastig; enerzijds omdat bedrijven uit

concurrentieoverwegingen niet graag openheid van zaken willen geven over hun marketingbeleid, anderzijds omdat artsen en apothekers niet graag toegeven dat zij beïnvloed worden door marketing.<sup>79</sup>

### ***Methodologische aspecten***

- Inventarisatie

Het is bij de inventarisatie nadrukkelijk niet de bedoeling geweest om alomvattend te zijn en voor alle mogelijke off-label toepassingen tot een wetenschappelijk oordeel te komen. De mogelijkheden om off-label voor te schrijven zijn namelijk welhaast onuitputtelijk.

De in de inventarisatie opgenomen artikelen omvatten literatuur vanaf 1980. Zeker bij off-label voorschrijven is er in sterke mate sprake van voortschrijdend inzicht. De informatie in de artikelen kan daarom soms gedateerd zijn. De inventarisatie (en het nader onderzoek in de huisartsenregistratie) waren bedoeld om een indruk te krijgen van aard en in beperkte zin ook de omvang. Een uitspraak over het percentage niet-onderbouwd geachte off-label voorschriften op het totale aantal voorschriften kan niet gedaan worden op basis van ons onderzoek.

- LINH-registratie

De mogelijkheden om in Nederland empirisch onderzoek te doen naar de aard en omvang van off-label gebruik, zijn beperkt. Om het te kunnen onderzoeken zijn gegevens van zowel de indicatie als het geneesmiddel nodig. Voor huisartsen zijn dergelijke gegevens in Nederland op macroniveau onder andere beschikbaar in LINH en het Integrated Primary Care Information (IPCI). Het Geneesmiddelen Informatie Project (GIP) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ) bevat wel voorschrijfgegevens van een groot deel van de Nederlandse eerste lijn, maar bevat geen gegevens over indicaties. Voorschriften van specialisten (poliklinisch of opgenomen patiënten) zijn in het geheel niet op macroniveau beschikbaar. Of ze lokaal beschikbaar zijn, is afhankelijk van de automatiseringsgraad van het betreffende ziekenhuis of afdeling.

Kwantitatief onderzoek naar de omvang van off-label voorschrijven hebben wij derhalve alleen bij huisartsen kunnen uitvoeren. We hebben daarvoor gebruik gemaakt van het LINH.

De mogelijkheid is overwogen om in LINH een groot aantal willekeurig gekozen recepten te onderzoeken op het on- of off-label zijn daarvan. Aangezien de mogelijkheden om off-label voor te schrijven onbeperkt zijn, had dit handmatig per recept uitgevoerd moeten worden. Dit zou een beperking van de steekproef ten gevolge hebben, hetgeen er in zou resulteren dat alleen frequent voorkomende off-label toepassingen aangetroffen zouden worden. Dit zouden naar verwachting met name off-label toepassingen zijn die wetenschappelijk zijn onderbouwd.

Voor dit onderzoek hebben we ons met name gericht op de meer risicovol geachte vorm van off-label gebruik, namelijk de niet wetenschappelijk onderbouwd geachte off-label toepassingen. Derhalve is er voor gekozen om op macroniveau searches op te stellen voor een beperkt aantal uit de inventarisatie gekozen niet wetenschappelijk onderbouwd geachte off-label toepassingen. Hierbij hebben wij tenminste als criterium gehanteerd dat deze off-label toepassingen niet-onderbouwd worden geacht door farmacotherapeutische handboeken of medische richtlijnen van artsen. Deze keuze is gemaakt voor aanvang van dit onderzoek in 2005. Recente gegevens kunnen beschikbaar zijn die nog niet verwerkt

zijn in deze bronnen of het kan zijn dat de betreffende indicaties niet in de door ons beschouwde richtlijnen of farmacotherapeutische handboeken beschreven staan.

Wij hebben gecorrigeerd voor mogelijke verkeerd gecodeerde indicaties in het prescriptiebestand en invoeren van achteraf mogelijk foutief gebleken werkdiagnoses, door ook gegevens van co-medicatie en co-morbiditeit in beschouwing te nemen. Ongeveer 20% van het oorspronkelijk gevonden aantal off-label voorschriften werd onvoldoende betrouwbaar geacht. De hoogste uitval was bij selectiecriteria 2: 'Heeft de patiënt in 2003 of 2004 een voorschrift voor een ander middel gekregen voor een wel geregistreerde indicatie van het onderzochte geneesmiddel?' (8,1%). Opgemerkt moet worden dat het percentage afgevallen voorschriften sterk verschilt per toepassing. Zo viel bij desmopressine bij nycturie bij prostaatklachten 0% af terwijl bij oestrogenen bij stressincontinentie 66% (39 van de 59 voorschriften) afgevallen is. Het is derhalve zinvol om bij dit soort onderzoek de gegevens nader te analyseren zoals wij dat gedaan hebben. Bij tot dan toe gepubliceerd, in binnen- en buitenland uitgevoerd onderzoek naar de aard en omvang van off-label voorschrijven, inclusief een eerder onderzoek uitgevoerd in LINH (gegevens 2000 en 2001) naar pas geregistreerde geneesmiddelen<sup>52</sup> en tien veel voorgeschreven geneesmiddelen<sup>62</sup>, was nooit onderscheid gemaakt tussen wetenschappelijk onderbouwd geacht off-label voorschrijven en niet wetenschappelijk onderbouwd geacht off-label voorschrijven en was ook nooit eerder gekeken in welke mate er voorschriften als off-label geïnterpreteerd zijn terwijl er in werkelijkheid waarschijnlijk sprake was van een codeerfout van de voorschrijvende arts en het voorschrift als on-label dient te worden beschouwd op basis van co-medicatie en co-morbiditeit. In dat opzicht was onze analyse van de huisartsenregistratie nieuw. In mei 2006 zijn de resultaten van het onderzoek in de IMS-NDTI gepubliceerd, waarin eveneens onderscheid is gemaakt tussen wel of niet-onderbouwd off-label voorschrijven.

De gegevens van onze studie komen van een groot netwerk van huisartsen (LINH) welk ongeveer 1% van alle huisartspraktijken in Nederland omvat. In deze praktijken worden gegevens van consulten elektronisch opgeslagen, meestal al tijdens het consult. Omdat de meerderheid van de Nederlandse huisartspraktijken geautomatiseerd is en met een huisartseninformatiesysteem (HIS) werkt, zal de huisartsenpopulatie van LINH niet veel afwijken van huisartsen die niet in LINH deelnemen. Bovendien, Westert et al. Hebben aangetoond dat er weinig verschil was in medisch gedrag tussen huisartsen met of zonder HIS.<sup>80</sup>

Daar er niet altijd een ICPC-code was voor elke onderzochte indicatie, moesten soms meerdere codes of zelfs een geheel ICPC-hoofdstuk in beschouwing genomen worden om de off-label toepassing zo goed mogelijk te kunnen kwantificeren. Dat kan wellicht soms tot een overschatting hebben geleid. In gevallen dat meerdere codes of een geheel hoofdstuk is gebruikt, is gecontroleerd of daarmee niet wel-geregistreerde of wel-aanvaardbaar geachte off-label indicaties meegemeten zouden worden. Dit bleek niet het geval.

Oncologische toepassingen zijn niet opgenomen in de inventarisatie. Deze worden echter niet verwacht in een huisartsenregistratie.<sup>81</sup> Daarnaast hebben we in deze studie alleen off-label voorschrijven bestudeerd dat off-label was vanwege een afwijkende indicatie. Voorschriften die off-label zijn vanwege leeftijd, dosering, gebruiksduur, toedieningweg of aanwezigheid van contra-indicaties zijn buiten beschouwing gelaten.

- IMS Health National Disease and Therapeutic Index

De auteurs van de studie op basis van de IMS NDTI geven zelf aan de lat hoog gelegd te hebben bij de beoordeling of een toepassing voldoende wetenschappelijk onderbouwd is.<sup>58</sup>

Als een off-label toepassing niet beschreven was in de DRUGDEX werd deze als niet-onderbouwd off-label voorschrijven beschouwd. De DRUGDEX bevat echter beoordelingen van een groot scala mogelijke off-label toepassingen per middel.

Beoordelingen zijn gebaseerd op 'level of evidence'.

In ons onderzoek hebben we een vergelijkbaar Amerikaans handboek gebruikt, de USP-DI, maar hebben daarnaast ook gebruik gemaakt van oordelen gegeven in het Farmacotherapeutisch Kompas, het Informatorium Medicamentorum en medische richtlijnen. Ook dat is geen absoluut criterium. Het is goed mogelijk dat een off-label toepassing goed onderzocht is en resultaten daarvan gepubliceerd zijn maar dat dat nog niet geleid heeft tot vermelding in enig handboek of richtlijn. Bij onderzoek op macroniveau naar off-label voorschrijven zijn grenzen per individuele off-label toepassing niet te stellen omdat dan voor duizenden combinaties geneesmiddel en indicatie in de wetenschappelijke literatuur moet worden onderzocht of de off-label toepassing aanvaardbaar is. Een benadering zoals gekozen door ons en Radley et al., gebruikmakend van de beoordeling door anderen, is wel uitvoerbaar maar heeft daardoor wel deze beperking.

Mits gecorrigeerd voor codeerfouten, geven de resultaten van Radley et al. Toch een redelijke indicatie van de omvang van het schemergebied van off-label voorschrijven waarvan onzeker is of het wetenschappelijk voldoende onderbouwd is. Het is de vraag in welke mate deze resultaten vertaald kunnen worden naar de Nederlandse praktijk.

De IMS / NDTI-registratie bevat gegevens van 'office based physicians'. Dat zijn artsen die werken vanuit een zelfstandige praktijk. Ongeveer 12,5% is werkzaam in 'family practice', de rest in diverse medisch specialismen. De gezondheidszorg, en met name de scheiding tussen eerste lijn en tweede lijn, in de Verenigde Staten en Nederland verschilt nogal. Zo gaan in de Verenigde Staten veel patiënten rechtstreeks naar specialisten en is 'family practice' qua inhoud en omvang veel beperkter dan de Nederlandse huisartsenzorg. Ter vergelijking, in Nederland is 41% van de praktiserende artsen huisarts.

Naast dit verschil, is ook het voorschrijfgedrag van artsen in de Verenigde Staten niet zondermeer vergelijkbaar met artsen in Nederland. De organisatie van de beroepsgroepen (nascholing, onderlinge toetsing, wetenschappelijke ondersteuning, richtlijnontwikkeling) maar ook de mate van invloed van bijvoorbeeld de industrie kan verschillen. De observatie dat de meeste gevonden off-label voorschriften logische uitbreidingen van de geregistreerde indicaties zijn en indicaties die voor andere middelen binnen de farmacologische groep wel geregistreerd zijn, blijkt eerder Nederlands onderzoek te bevestigen.<sup>62</sup>

## 4. Onderzoek naar de risico's van off-label voorschrijven

### *Inleiding*

De mogelijkheden om off-label voor te schrijven zijn welhaast onuitputtelijk en zeer divers in aard en omvang. Net zoals de omvang, laten ook de risico's van off-label voorschrijven zich niet eenvoudig onderzoeken. Bij onderzoek naar risico's is het noodzakelijk om naast gegevens over mogelijke schade, te beschikken over gegevens over de gebruikte geneesmiddelen en indicaties waarvoor deze waren voorgeschreven, binnen eenzelfde registratiesysteem. Voor dit onderdeel hebben wij de mogelijkheden onderzocht om een dergelijk onderzoek met een Nederlandse gegevens uit te voeren. Daarnaast is in de wetenschappelijke literatuur gezocht wat bekend is over de risico's van off-label voorschrijven.

### *Methode*

In de literatuur die wij met de inventarisatie gevonden hadden (zie paragraaf 3.1.2), hebben wij gezocht naar informatie over gevolgen van off-label voorschrijven voor de gezondheid voor de patiënt. Bovendien gingen wij na of de ons bekende registraties in Nederland geschikte bronnen kunnen zijn om de risico's nader te kunnen onderzoeken.

### *Resultaten*

#### **Literatuur**

Wij vonden weinig studies naar de risico's van off-label gebruik van geneesmiddelen. Wel vonden wij resultaten van enkele kleine studies naar off-label voorschrijven en het optreden van bijwerkingen bij kinderen en een studie gebaseerd op nader onderzoek van meldingen van bijwerkingen bij een Frans centrum voor geneesmiddelbewaking.<sup>82</sup> De resultaten van de studies bij kinderen zijn al eerder samengevat door de EMEA en Choonara en Conroy.<sup>83</sup>

De EMEA heeft in 2004 in opdracht van de Europese Commissie een evaluatie gedaan van de bewijzen van schade veroorzaakt door off-label en unlicensed geneesmiddelengebruik bij kinderen.<sup>84</sup> De EMEA heeft daarvoor de internationale literatuur bestudeerd en de EMEA Eudravigilance database (gemelde bijwerkingen in Europa). Uit de evaluatie blijkt dat er serieuze bijwerkingen gerapporteerd zijn met off-label en unlicensed geneesmiddelengebruik. De EMEA concludeert dat bewijs schaars is, maar dat desalniettemin off-label en unlicensed geneesmiddelengebruik het risico op (ernstige) bijwerkingen bij kinderen verhoogt.

In 2005 zijn resultaten gepubliceerd van een beperkt onderzoek uitgevoerd met de bijwerkingenmeldingen bij het regionale geneesmiddelenbewakingscentrum te Tours, Frankrijk.<sup>82</sup> Op basis van de bestudering van 182 meldingen van bijwerkingen (182 patiënten, 642 geneesmiddelen) is geconcludeerd dat correcte voorschriften (niet off-label) minder vaak de oorzaak van bijwerkingen waren dan off-label voorschriften. Van de 182 patiënten was 87% volwassen. Opgemerkt moet worden dat dit onderzoek beperkt van omvang is en dat onduidelijk is in welke mate de meldingen representatief zijn voor het geneesmiddelengebruik. Het kan zijn dat bijwerkingen door off-label gebruik minder snel

gemeld worden door een arts dan bijwerkingen bij correct gebruik. Dat zou resulteren in een onderschatting van het risico op bijwerkingen door off-label gebruik.

Wij vonden diverse onderzoeken waarbij ziekenhuisopnamen veroorzaakt door geneesmiddelgebruik nader zijn bestudeerd. Men keek daarbij naar de mate waarin deze opnamen te voorkomen waren en wat risicofactoren waren voor het optreden van dergelijke ziekenhuisopnamen.<sup>85, 86</sup> Dat een deel van de ziekenhuisopnamen vanwege geneesmiddelengebruik te vermijden is, blijkt bijvoorbeeld uit een in 2001-2002 uitgevoerde studie in Engeland. Geneesmiddeleninteracties bleken verantwoordelijk voor een zesde deel van de door geneesmiddelen veroorzaakte ziekenhuisopnamen.<sup>87</sup> In geen van de aangetroffen studies is echter het off-label gebruik van geneesmiddelen als risicofactor bestudeerd.

### **Mogelijkheden in Nederland**

Binnen de LINH, het netwerk van huisartspraktijken (zie hoofdstuk 3.2), bleek het niet mogelijk te zijn risico's van off-label voorschrijven te onderzoeken. Ook binnen andere, ons bekende registraties in Nederland, is dat niet mogelijk.

LAREB zou in principe wel onderzoek kunnen doen naar het risico van off-label voorschrijven, vergelijkbaar met het geneesmiddelenbewakingscentrum in Frankrijk. Daarnaast zou overwogen kunnen worden om het aspect off-label voorschrijven onderdeel te maken van het volgen van bijwerkingen van geneesmiddelen.

Recentelijk zijn de resultaten van het HARM onderzoek gepubliceerd.<sup>88</sup> Binnen HARM (Hospital Admissions Related to Medication) zijn aan geneesmiddelen gerelateerde ziekenhuisopnames bestudeerd. Hierbij zijn ook mogelijke risicofactoren onderzocht, maar off-label gebruik van geneesmiddelen is niet als individuele risicofactor opgenomen. Bij dit project zijn van alle relevante ziekenhuisopnamen gegevens over de medicatie tot twaalf maanden voor opname en de medische voorgeschiedenis beschikbaar. Hiermee zou het ook mogelijk moeten zijn om off-label gebruik als mogelijke risicofactor binnen dit onderzoek te bestuderen.

### *Beschouwing*

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat er weinig specifiek onderzoek is uitgevoerd naar de risico's van off-label gebruik van geneesmiddelen. De EMEA heeft geconcludeerd dat bij kinderen het off-label en unlicensed gebruik van geneesmiddelen extra risico's met zich meebrengt, maar daarbij merkte zij op dat de bewijzen voor die constatering schaars zijn.

Ziekenhuisopnamen door geneesmiddelengebruik blijken tamelijk veel voor te komen. Men kan verwachten dat bij tenminste een deel van de ziekenhuisopnamen off-label geneesmiddelgebruik aan de orde zal zijn. Bij toekomstig onderzoek naar ziekenhuisopnamen (of bijvoorbeeld SEH-behandelingen) door geneesmiddelengebruik, zou het zinvol zijn om off-label als risicofactor mee te nemen. Mogelijk zou door secundaire analyse van de gegevens van het HARM-onderzoek een eerste risico-inschatting gemaakt kunnen worden.

Een regionaal Frans geneesmiddelenbewakingscentrum vond ook aanwijzingen voor een verhoogd risico door off-label voorschrijven. In Nederland is hier nooit naar gekeken, maar bij het volgen van bijwerkingen (LAREB) zou het risico van off-label voorschrijven ook hier onderzocht kunnen worden, vergelijkbaar met de Franse werkwijze.



## 5. Omstandigheden off-label voorschrijven

### 5.1 Inleiding

Om inzicht te krijgen in de omstandigheden rondom off-label voorschrijven is onderzoek gedaan door middel van een enquête onder huisartsen en vier groepen medisch specialisten, respectievelijk medisch oncologen, neurologen, dermatologen en kinderartsen.

Doel van dat onderzoek was inzicht te krijgen in het bewustzijn van artsen bij het off-label voorschrijven, hun motieven om off-label voor te schrijven, de mate waarin artsen patiënten informeren en hen toestemming vragen, hun overwegingen daarbij, en de manier waarop artsen het off-label voorschrijven evalueren. Een ander doel was te inventariseren of er behoefte bestaat aan instrumenten die artsen kunnen helpen om bewuster om te gaan met off-label voorschrijven.

### 5.2 Methode

Aan de hand van de te onderzoeken onderwerpen en de knelpunten op het gebied van off-label voorschrijven die in de literatuur zijn beschreven, hebben wij een vragenlijst ontwikkeld. Afgezien van de introducerende vragen, waarin we enkele combinaties van medicijn en indicatie voorlegden (zie paragraaf 3.3), waren de enquêtes van de vijf beroepsgroepen identiek. De vragenlijsten zijn onder huisartsen en specialisten uitgetest, waarna enkele wijzigingen zijn aangebracht.

In oktober 2005 is deze vragenlijst naar 800 huisartsen opgestuurd en in februari 2006 naar 200 dermatologen, 200 neurologen, 200 kinderartsen en 200 medisch oncologen. Deze artsen vormden een aselechte steekproef. De vragenlijst was voorzien van een aanbevelingsbrief van de IGZ en een informatiefolder over off-label voorschrijven. Eveneens ontving elke arts een extra vragenlijst. Wij vroegen hun deze in te laten vullen door een eventueel in de praktijk werkzame assistent (niet) in opleiding (aios/anios). Na drie weken stuurden wij een herinneringsbrief. Om het gevoel gecontroleerd te worden zo klein mogelijk te houden, zijn geen identificerende kenmerken op de vragenlijst opgenomen. Nadeel hiervan was dat wij geen non-response onderzoek konden uitvoeren.

De gegevens van de huisartsen zijn geanalyseerd met behulp van SPSS, versie 12.0.1, de gegevens van de specialisten en de vergelijkingen tussen de artsengroepen met SAS 9.1. De data zijn weergegeven als percentages of als gemiddelde scores en standaarddeviaties (sd) op een 6-punt Likertschaal. De scores hierop hadden de volgende betekenis: 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd. Om verschillen binnen groepen te toetsen, gebruikten we de one-way ANOVA- en Bonferroni-test voor de huisartsen en de SAS-module PROC GLM voor de overige analyses. Hieronder worden alleen de resultaten weergegeven voor de artsen, niet voor de aios/anios. De gegevens van de aios/anios zijn enkel gebruikt om verschillen tussen hen en huisartsen en specialisten te onderzoeken. Een verschil is significant beschouwd bij  $p < 0,05$ , behalve daar waar anders aangegeven. De vijf beroepsgroepen zijn ten opzichte van elkaar getoetst. Daarnaast is getoetst of de werkomgeving (academisch of algemeen ziekenhuis) tot verschillen leidt.

## 5.3 Resultaten

De resultaten van de enquête zijn weergegeven in de Tabellen 5.2 tot en met 5.10.

Tabel 5.1 laat het aantal bruikbare vragenlijsten zien en enkele algemene gegevens van de onderzoekspopulatie. Ter vergelijking: van alle Nederlandse huisartsen werkte op 1 januari 2005 respectievelijk 27%, 31% en 42% in een solo-, duo- en groepspraktijk.<sup>89</sup>

Tabel 5.1 Gegevens van de onderzoekspopulatie

Huisarts	Huisarts of aios	Aantal (%)		Type praktijk	Aantal (%)	
<b>n = 486</b>	huisarts	464	(95,5)	solopraktijk	141	(29,0)
	aios/anios	20	(4,1)	duopraktijk	131	(27,0)
	onbekend	2	(0,4)	groepspraktijk	164	(33,7)
				anders *	43	(8,8)
				onbekend	7	(1,4)
Dermatoloog	Specialist of aios	Aantal (%)		Type praktijk	Aantal (%)	
<b>n = 133</b>	specialist	118	(88,7)	academisch ziekenhuis	30	(22,6)
	aios/anios	14	(10,5)	zelfstandige praktijk	6	(4,5)
	onbekend	1	(0,8)	algemeen ziekenhuis	79	(59,4)
				zelfstandig behandelcentrum	2	(1,5)
				categoraal ziekenhuis	2	(1,5)
				anders/meerdere	12	(9,0)
				onbekend	2	(1,5)
Kinderarts	Specialist of aios	Aantal (%)		Type praktijk	Aantal (%)	
<b>n = 108</b>	specialist	96	(88,9)	academisch ziekenhuis	45	(41,7)
	aios/anios	12	(11,1)	zelfstandige praktijk	1	(0,9)
				algemeen ziekenhuis	53	(49,1)
				zelfstandig behandelcentrum	0	(0,0)
				categoraal ziekenhuis	4	(3,7)
				anders/meerdere	5	(4,6)
Neuroloog	Specialist of aios	Aantal (%)		Type praktijk	Aantal (%)	
<b>n = 122</b>	specialist	114	(93,4)	academisch ziekenhuis	27	(22,1)
	aios/anios	7	(5,8)	zelfstandige praktijk	4	(3,3)
	onbekend	1	(0,8)	algemeen ziekenhuis	80	(65,6)
				zelfstandig behandelcentrum	0	(0,0)
				categoraal ziekenhuis	6	(4,9)
				anders/meerdere	5	(4,1)

Vervolg Tabel 5.1

Medisch oncoloog	Specialist of ag(n)io	Aantal (%)		Type praktijk	Aantal (%)	
n = 84	specialist	78	(92,9)	academisch ziekenhuis	30	(35,7)
	aio/anios	6	(7,1)	zelfstandige praktijk	0	(0,0)
				algemeen ziekenhuis	50	(59,5)
				zelfstandig behandelcentrum	1	(1,2)
				categoriiaal ziekenhuis	2	(2,4)
				anders/meerdere	1	(1,2)

\* bijvoorbeeld werkzaam in HOED (Huisartsen onder één dak) of gezondheidscentrum, of waarnemer

### 5.3.1 Bewustzijn

Van de huisartsen zegt 55% het vaak of altijd te kunnen inschatten of hun voorschriften geregistreerde toepassingen betreffen, 29% regelmatig en 16% soms of zelden. De gemiddelde score voor de gehele groep huisartsen bedraagt 4,40 op een schaal van 1 tot 6, ofwel tussen regelmatig en vaak in. Kinderartsen geven aan dat minder in te kunnen schatten (gemiddelde score 4,10), de andere onderzochte specialismen beter (zie Tabel 5.2).

Tabel 5.2 *Inschatting van artsen zelf hoe goed men weet of een voorschrift een geregistreerde toepassing betreft*

Beroepsgroep	Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd.	Percentage vaak / altijd
huisarts	4,40 (0,92)	55 %
dermatoloog	4,70 (0,96)	70 %
kinderarts	4,11 (1,14)	40 %
neuroloog	4,76 (0,92)	68 %
medisch oncoloog	4,87 (0,83)	78 %

De dermatologen, neurologen en medisch oncologen verschilden hierin niet-significant ten opzichte van elkaar. De kinderartsen en huisartsen verschilden niet significant ten opzichte van elkaar maar wel ten opzichte van de andere drie groepen specialisten.

### 5.3.2 Motieven

In Tabel 5.3 zijn de resultaten weergegeven van de vragen naar de motieven van artsen om off-label voor te schrijven.

Aanbevelingen in richtlijnen, handboeken en de wetenschappelijke literatuur werden het meest genoemd als motief om off-label voor te schrijven; 54% van de huisartsen, 65% van de dermatologen, 67% van de medisch oncologen, 69% van de neurologen en 76% van de kinderartsen noemde dat één of meer van deze drie motieven vaak of altijd een rol speelt. De huisartsen verschilden hierin significant ten opzichte van kinderartsen en neurologen. Wat betreft wetenschappelijke literatuur als motief weken de huisartsen significant af van alle vier de groepen specialisten. De specialisten verschilden daarin niet significant ten

Tabel 5.3 Motieven om off-label voor te schrijven

Motieven	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt
Beroepsgroep	Huisarts (n=464)		Dermatoloog (n=118)		Kinderarts (n=96)		Neuroloog (n=114)		Oncoloog (n=78)	
1. Snelle registratie indicatie verwacht	2,55 (1,19)	8	3,26 (1,33)	25	2,80 (1,22)	10	3,08 (1,43)	21	3,51 (1,31)	33
2. Benieuwd naar werking nieuw middel	1,95 (1,08)	4	3,02 (1,39)	20	1,92 (1,03)	3	2,29 (1,20)	5	2,09 (1,10)	5
3. Richtlijnen beroepsgroep	4,14 (1,13)	45	4,24 (1,16)	53	4,79 (1,09)	74	4,70 (0,99)	66	4,59 (1,16)	65
4. Algemene handboeken	4,03 (1,07)	42	4,38 (1,11)	57	4,40 (1,17)	56	4,31 (1,12)	49	3,92 (1,27)	41
5. Wetenschappelijke literatuur	3,90 (1,16)	37	4,73 (0,93)	68	4,52 (1,13)	56	4,70 (1,05)	68	4,32 (1,13)	53
6. Fabrikant/artsenbezoeker	2,14 (1,09)	3	2,60 (1,15)	6	2,36 (1,21)	7	2,33 (1,23)	6	1,92 (1,17)	4
7. Ervaringen collega-artsen	3,51 (1,05)	21	3,91 (1,10)	33	3,77 (1,22)	33	3,54 (1,15)	24	3,09 (1,36)	19
8. Volgens apotheker werkzaam	2,67 (1,23)	10	1,62 (0,84)	1	2,50 (1,24)	8	1,88 (1,16)	5	2,04 (1,37)	9
9. Eigen ervaringen	3,52 (1,24)	24	3,40 (1,44)	28	3,38 (1,54)	35	3,11 (1,40)	18	2,77 (1,47)	15
10. Werkingsmechanisme	3,01 (1,22)	14	3,25 (1,34)	20	2,87 (1,40)	15	2,64 (1,30)	10	2,59 (1,26)	10
11. Op basis geregistreerde indicaties	3,08 (1,20)	15	3,28 (1,26)	16	3,05 (1,44)	20	2,77 (1,44)	16	3,00 (1,28)	15
12. Expliciete vraag patiënt	2,34 (0,92)	3	1,77 (0,78)	0	1,56 (0,78)	1	1,97 (0,94)	3	1,83 (0,80)	0
13. Patiënt wil 'behandeld' worden	2,73 (1,12)	7	2,15 (1,11)	4	1,77 (0,96)	3	2,18 (1,11)	4	2,21 (1,14)	3
14. Weinig bijwerkingen	3,56 (1,19)	24	3,63 (1,28)	28	3,23 (1,38)	23	2,83 (1,34)	11	2,63 (1,32)	13
15. Goedkoper	2,36 (1,14)	5	2,26 (1,10)	5	1,81 (0,91)	2	1,91 (0,88)	1	2,09 (1,02)	4
16. Patiënt heeft probleem al lange tijd	2,98 (1,20)	13	3,01 (1,31)	16	2,12 (1,26)	5	2,58 (1,38)	11	1,94 (1,09)	3
17. Andere behandelingen ongeschikt	2,98 (1,07)	9	3,81 (1,17)	31	2,61 (1,22)	9	3,41 (1,30)	20	2,63 (1,26)	12
18. Eenvoudiger in gebruik	2,30 (1,07)	3	2,62 (1,25)	11	2,04 (1,13)	7	2,04 (1,13)	4	2,53 (1,07)	4
19. Door specialist geïnitieerd	3,17 (0,96)	10	2,35 (1,08)	4	2,34 (0,96)	4	2,43 (1,00)	3	2,18 (0,86)	1
20. Moet wat proberen	2,48 (1,05)	4	2,82 (1,32)	12	2,24 (1,16)	6	2,27 (1,17)	5	2,23 (1,24)	8
21. Geen enkel middel geregistreerd	2,45 (1,07)	5	2,52 (1,28)	10	2,40 (1,41)	14	2,01 (1,11)	3	2,27 (1,08)	6

\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

opzichte van elkaar. Eigen ervaringen of die van collega-artsen bleken ook belangrijk evenals de risico's wat betreft bijwerkingen. Motieven die kunnen verwijzen naar experimenteergedrag (items nr. 2, 10 en 11 in Tabel 5.3) zijn zelden tot soms reden om off-label voor te schrijven. Datzelfde geldt voor gevoelens van onmacht (nr. 16, 17, 20 en 21) en aandringen door de patiënt (nr. 12 en 13). Opvallend is dat 'benieuwd naar werking van een relatief nieuw middel' hoog scoort bij dermatologen (significant afwijkend van de andere vier beroepsgroepen).

Huisartsen zijn het meest gevoelig voor aandringen door de patiënt; expliciete vraag (vraag 12) en 'wil behandeld worden'(vraag 13). De huisartsen weken hierin significant af van de vier groepen specialisten.

Motieven die artsen zelf toevoegden, waren dat het middel in het buitenland wél geregistreerd is voor de betreffende toepassing, dat de diagnose niet altijd duidelijk afgrensbaar is (bijvoorbeeld bij artrose en gewrichtspijn) en dat het in de palliatieve setting gebruikt wordt omdat het goed blijkt te werken. Een aantal medisch oncologen gaf aan dat wel- of niet-geregistreerd zijn vaak irrelevant is en voorgeschreven wordt op basis van wetenschappelijk bewijs, meestal vastgelegd in protocollen. Dermatologen gaven aan dat er veel dermatologische diagnoses zijn die weinig voorkomen en waarvoor geen middelen geregistreerd zijn. Kinderartsen gaven aan dat veel geneesmiddelen niet geregistreerd zijn voor kleine kinderen.

### 5.3.3 Informeren patiënt of apotheek

In Tabel 5.4 zijn de resultaten per beroepsgroep weergegeven op de directe vraag hoe vaak men, indien bewust van off-label voorschrijven, de patiënt informeert over het feit dat het geneesmiddel voor een off-label toepassing voorgeschreven wordt.

Wat betreft de gemiddelde scores, weken de huisartsen en kinderartsen niet significant af van elkaar maar weken wel significant af van de dermatologen, neurologen en medisch oncologen.

Tabel 5.4 *Inschatting artsen hoe vaak men patiënt over off-label voorschrijven informeert*

Beroepsgroep	Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd.	Percentage vaak of altijd	Percentage zelden of nooit
<b>huisarts</b>	3,53 (1,45)	28	27
<b>dermatoloog</b>	4,25 (1,47)	47	15
<b>kinderarts</b>	3,47 (1,62)	28	37
<b>neuroloog</b>	4,17 (1,44)	44	15
<b>medisch oncoloog</b>	4,29 (1,55)	51	14

De resultaten van een bredere beschouwing omtrent het op enigerlei informeren van de patiënt, over het off-label zijn van een voorschrift, zijn weergegeven in Tabel 5.5. Bepaald is het percentage dat *vaak* of *altijd* heeft ingevuld bij ten minste één van de volgende activiteiten:

- de patiënt informeren over het feit dat het middel voor een off-label indicatie wordt voorgeschreven
- de patiënt informeren over het ontbreken van relevante informatie in de bijsluiter

- c. de patiënt informeren over het feit dat de apotheek mogelijk verkeerde informatie geeft
- d. de patiënt expliciet om toestemming vragen

Tabel 5.5 *Op enigerlei manier patiënt informeren over off-label voorschrijven door artsen*

Beroepsgroep	Percentage vaak of altijd op enigerlei wijze informeren
huisarts	48
dermatoloog	70
kinderarts	34
neuroloog	67
medisch oncoloog	64

De huisartsen en kinderartsen weken niet significant af van elkaar maar weken wel significant af van de dermatologen en neurologen. De huisartsen weken ook significant af van de medisch oncologen.

Voor alle vijf beroepsgroepen geldt dat de belangrijkste overweging om wel te informeren de opvatting is dat patiënten het gewoon horen te weten of zij een off-label voorschrift krijgen (zie Tabel 5.6). Daarnaast is de kans op bijwerkingen / complicaties van belang. Ook het argument dat men weet daartoe verplicht te zijn scoort hoog. Wat betreft het wel of niet tijd hebben en het onnodig doen oproepen van vragen scoort de huisarts significant hoger dan de vier groepen specialisten. Of de patiënt mondig is weegt voor de huisarts significant zwaarder dan voor de dermatologen, kinderartsen of medisch oncologen.

Aan de artsen werd gevraagd of ze hun patiënten of de apotheek informeren over specifieke zaken (zie Tabel 5.7). Medisch oncologen zijn het meest vertrouwd met het vragen van toestemming aan de patiënt (informed consent). Zij wijken daarmee significant af van huisartsen, kinderartsen en neurologen. Zij leggen die toestemming ook het meest vast in het medische dossier. Ongeveer 26% van de medisch oncologen vraagt zelden tot nooit toestemming. Bij de overige beroepsgroepen ligt dat percentage veel hoger (rond de 50%).

Soms tot regelmatig (huisartsen en kinderartsen) en regelmatig tot vaak (dermatologen, neurologen en medisch oncologen) wordt de patiënt gemeld dat de toepassing niet beschreven staat in de bijsluiter en voor alle beroepsgroepen soms tot regelmatig dat de apotheek mogelijk verkeerde informatie verstrekt. Voor alle beroepsgroepen geldt dat rond de 80% zelden tot nooit de indicatie op het recept vermeldt bij een off-label voorschrift (zie Tabel 5.8).

Tabel 5.6 *Motieven om patiënt te informeren*

<b>Overwegingen</b>	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage waarbij het motief vaak of altijd een rol speelt
<b>Beroepsgroep</b>	<b>Huisarts (n=464)</b>		<b>Dermatoloog (n=118)</b>		<b>Kinderarts (n=96)</b>		<b>Neuroloog (n=114)</b>		<b>Oncoloog (n=78)</b>	
<b>Motieven om wel te informeren</b>										
Patiënt hoort het te weten	4,10 (1,39)	44	4,57 (1,54)	62	3,98 (1,74)	45	4,62 (1,32)	63	4,45 (1,63)	63
Bijsluiter kan tot verwarring leiden	3,79 (1,34)	34	3,54 (1,59)	33	3,05 (1,55)	18	4,15 (1,61)	55	2,83 (1,54)	19
Arts is daartoe verplicht	3,56 (1,59)	33	4,14 (1,65)	51	3,66 (1,77)	35	4,17 (1,66)	53	3,81 (1,91)	44
<b>Overwegingen om wel of niet te informeren</b>										
Kans op bijwerkingen/complicaties	3,70 (1,62)	39	3,95 (1,83)	50	3,58 (1,89)	40	4,14 (1,62)	52	3,59 (1,85)	42
Begrijpen patiënt	3,29 (1,33)	21	3,04 (1,60)	23	2,50 (1,43)	12	3,21 (1,50)	23	3,30 (1,67)	34
Patiënt mondig en kritisch	2,94 (1,34)	16	2,50 (1,40)	11	2,15 (1,32)	9	2,64 (1,43)	14	2,40 (1,49)	14
Roept onnodig vragen op	2,93 (1,29)	15	2,52 (1,35)	11	2,44 (1,46)	14	2,51 (1,29)	12	2,27 (1,35)	13
Wel/geen tijd	2,55 (1,12)	6	1,96 (1,19)	6	1,87 (1,08)	3	2,17 (1,13)	5	1,78 (1,00)	4
Kans op klacht van patiënt	1,92 (1,13)	6	2,00 (1,44)	11	1,56 (0,89)	2	1,98 (1,29)	7	1,77 (1,09)	4
<b>Motieven om niet te informeren</b>										
Patiënt moet arts maar vertrouwen	2,27 (1,29)	7	2,11 (1,37)	10	1,74 (1,09)	4	2,09 (1,27)	7	1,86 (1,21)	5

Tabel 5.7 *Informeren en toestemming vragen*

<b>Informeren en toestemming vragen</b>	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat vaak of altijd informeert/toestemming vraagt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat vaak of altijd informeert/toestemming vraagt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat vaak of altijd informeert/toestemming vraagt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat vaak of altijd informeert/toestemming vraagt	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat vaak of altijd informeert/toestemming vraagt
<b>Beroepsgroep</b>	<b>Huisarts (n=464)</b>		<b>Dermatoloog (n=118)</b>		<b>Kinderarts (n=96)</b>		<b>Neuroloog (n=114)</b>		<b>Oncoloog (n=78)</b>	
Informed consent vragen	2,91 (1,56)	19	3,30 (1,75)	31	2,96 (1,69)	22	2,96 (1,78)	25	3,92 (1,72)	44
Vastleggen in medisch dossier	2,29 (1,62)	14	3,20 (1,88)	32	2,99 (1,92)	26	2,46 (1,67)	16	3,63 (1,90)	40
Informeren over bijsluiter	3,63 (1,51)	31	4,41 (1,39)	51	3,39 (1,58)	27	4,70 (1,21)	63	4,04 (1,69)	45
Verkeerde info apotheek	3,09 (1,53)	22	3,90 (1,61)	46	3,09 (1,59)	22	3,19 (1,69)	28	3,23 (1,71)	30
Indicatie op recept	1,73 (1,19)	5	1,78 (1,23)	6	2,10 (1,37)	10	1,69 (1,26)	7	1,60 (0,98)	3

\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

Tabel 5.8 *Percentage artsen dat zelden tot nooit toestemming vraagt of de indicatie op het recept vermeldt*

Beroepsgroep	Percentage zelden tot nooit toestemming vragen	Percentage zelden tot nooit vermelden indicatie op recept
huisarts	47	80
dermatoloog	41	81
kinderarts	55	73
neuroloog	49	81
medisch oncoloog	26	83

### 5.3.4 Mate en vorm van evalueren

De vijf beroepsgroepen verschillen nauwelijks in het plannen van een extra, evaluerend consult vanwege een off-label voorschrift. Dat gebeurt gemiddeld genomen soms (zie Tabel 5.9).

Het uitwisselen van ervaringen met collega's, structurele evaluatie binnen de beroepsgroep en insturen case-reports doen huisartsen significant minder dan de vier groepen specialisten. Uitwisseling met collega's vindt het meest plaats door medisch oncologen en dermatologen. Met name het breder beschikbaar maken van ervaringen (structureel evalueren binnen de beroepsgroep of insturen voor publicatie) gebeurt zelden tot nooit door huisartsen. Een oncoloog pleitte voor registratie op initiatief van derden. Een dermatoloog gaf aan te evalueren in landelijke werkgroepen, een andere dermatoloog gaf aan een voor hem nieuwe indicatie te proberen op drie patiënten binnen kort tijdbestek om sneller inzicht te krijgen over effectiviteit en veiligheid. Een kinderarts gaf aan te participeren in onderzoek naar off-label medicatie bij kinderen. Een neuroloog gaf aan ervaring te hebben met evaluatie door patiënten via het internet. Hij of zij vermeldde niet of dat specifiek voor off-label medicatie is.

### 5.3.5 Behoeftte aan instrumenten

Er is een grote behoefte aan instrumenten om meer inzicht te krijgen in het off-label voorschrijven van geneesmiddelen (zie Tabel 5.10). Van de huisartsen heeft 65% behoefte aan een melding in het elektronische voorschrijfsysteem en 74% behoefte aan een bespreking in Farmaco Therapie Overleg (FTO)/geneesmiddelencommissie. Meer dan 90% van de dermatologen heeft behoefte aan een meld- en evaluatiepunt binnen de beroepsgroep.

Eén huisarts opperde om de off-label registratie in het voorschrijfsysteem te combineren met het melden van bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB. Het integreren van dergelijke zaken in één systeem zou als voordeel kunnen hebben dat achtergrondinformatie niet apart hoeft te worden ingevoerd. Twee huisartsen stelden dat een goede bespreking van effectieve off-label indicaties in bijvoorbeeld het Farmacotherapeutisch Kompas nuttig zou zijn om meer duidelijkheid te geven over off-label toepassingen. Verder werd aanbevolen om in het onderwijs een duidelijker onderscheid te maken tussen on- en off-label voorschrijven en om in de wetenschappelijke literatuur off-label toepassingen duidelijker als zodanig te benoemen. Een kinderarts vroeg zich af hoe zinvol een meldpunt is voor middelen die al decennialang off-label gebruikt worden.



Tabel 5.9 Manieren van evalueren van off-label voorschrijven

Manieren van evalueren	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat betreffende manier vaak of altijd toepast	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat betreffende manier vaak of altijd toepast	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat betreffende manier vaak of altijd toepast	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat betreffende manier vaak of altijd toepast	Gemiddelde score (sd)*	Percentage dat betreffende manier vaak of altijd toepast
Beroepsgroep	Huisarts (n=464)		Dermatoloog (n=118)		Kinderarts (n=96)		Neuroloog (n=114)		Oncoloog (n=78)	
Extra consult plannen	2,67 (1,40)	12	3,10 (1,65)	27	2,68 (1,55)	18	3,02 (1,84)	27	2,86 (1,61)	22
Eigen ervaringen evalueren	2,78 (1,44)	14	3,58 (1,69)	36	3,04 (1,73)	26	3,71 (1,76)	38	3,70 (1,69)	39
Uitwisseling met collega's	2,97 (1,08)	9	4,36 (1,02)	47	3,65 (1,34)	29	3,71 (1,19)	29	4,22 (1,18)	49
Binnen beroepsorganisatie	2,15 (1,01)	3	3,08 (1,36)	21	2,92 (1,37)	14	2,82 (1,27)	11	3,33 (1,51)	26
Case-reports insturen	1,16 (0,43)	0	2,29 (1,20)	6	2,33 (1,15)	7	2,06 (0,99)	2	2,39 (1,07)	4

\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

Tabel 5.10 Percentage artsen dat behoefte heeft aan genoemde instrumenten om meer inzicht te krijgen in het off-label voorschrijven van geneesmiddelen

Middelen	Percentage dat behoefte heeft	Percentage dat behoefte heeft	Percentage dat behoefte heeft	Percentage dat behoefte heeft	Percentage dat behoefte heeft
Beroepsgroep	Huisarts (n=464)	Dermatoloog (n=118)	Kinderarts (n=96)	Neuroloog (n=114)	Oncoloog (n=78)
Off-label melding	65	50	58	52	51
Bespreking in FTO	74	42	37	39	37
Meld- en evaluatiepunt	67	91	79	71	67
<b>Eén van de drie instrumenten</b>	<b>89</b>	<b>92</b>	<b>84</b>	<b>82</b>	<b>71</b>

### 5.3.6 Variatie binnen groep huisartsen

Motieven om off-label voor te schrijven, verschillen weinig tussen huisartsen die in solo-, duo- of groepspraktijken werkzaam zijn (zie Tabel B.4.1 in Bijlage 4). Zo is er geen verschil in het gebruik van het motief 'volgens collega's werkzaam'. Aios/anios geven minder vaak aan dat zij weten of hun voorschriften geregistreerde toepassingen betreffen dan huisartsen (zie Tabel 2 in Bijlage 4). Verder geven zij minder vaak aan dat zij hun patiënten om toestemming vragen en dat zij hun patiënten informeren over het feit dat de toepassing niet in de bijsluiter is beschreven (alle verschillen bij  $p < 0,01$ ). Huisartsen die bij veel indicaties off-label voorschrijven (beoordeeld aan de hand van de voorgelegde casus), laten sommige motieven zwaarder meewegen bij hun beslissing om off-label voor te schrijven dan huisartsen die bij weinig indicaties off-label voorschrijven (zie Tabel B.4.3 in Bijlage 4). Het betreft de motieven 'patiënt heeft het probleem al lange tijd', 'patiënt wil behandeld worden', 'volgens mijn ervaringen werkzaam' en 'is volgens fabrikant/artsenbezoeker werkzaam' (alle verschillen bij  $p < 0,01$ ). Huisartsen die bij veel indicaties off-label voorschrijven, zeggen vaker structureel hun ervaringen met het off-label voorschrijven te evalueren dan huisartsen die bij weinig indicaties off-label voorschrijven ( $p < 0,01$ ).

### 5.3.7 Variatie binnen groep specialisten

De resultaten van de toetsing van verschillen tussen specialisten die werkzaam zijn in een algemeen ziekenhuis en een academisch ziekenhuis zijn weergegeven in Tabel B.4.4 in Bijlage 4.

Na uitsluiting van aios/anios en de specialisten, die in geen van dergelijke ziekenhuizen of in beide ziekenhuizen werkzaam zijn, bestond de populatie uit 107 specialisten werkzaam in een academisch ziekenhuis en 250 specialisten werkzaam in een algemeen ziekenhuis.

Er zijn weinig verschillen tussen specialisten werkzaam in algemeen of academisch ziekenhuis. Wat betreft de motieven om off-label voor te schrijven verschillen beide groepen in de motieven 'snelle registratie van indicatie verwacht', 'patiënt wil behandeld worden', 'expliciete vraag patiënt', 'goedkoper' en 'eenvoudiger in het gebruik'.

Daarnaast scoort het motief 'volgens fabrikant/artsenbezoeker werkzaam' hoger in het algemene ziekenhuis.

Er zat geen enkel verschil in het informeren en toestemming vragen. Bij de overwegingen om een patiënt wel of niet te informeren zijn wel verschillen. 'Bijsluiter kan tot verwarring leiden', 'roept onnodig vragen op', 'wel/geen tijd', 'kans op klacht', 'patiënt mondig en kritisch' en 'patiënt moet mij maar vertrouwen' spelen een grotere rol bij specialisten werkzaam in een algemeen ziekenhuis.

Specialisten werkzaam in academische ziekenhuizen gaven vaker aan dat binnen de beroepsgroep structureel geëvalueerd wordt en dat zij vaker case-reports insturen.

Ook is gekeken naar een eventueel verschil tussen specialisten en aios/anios. Op slechts zes van de geteste items zijn significante verschillen aangetroffen. De resultaten zijn weergegeven in Tabel B.4.5 in Bijlage 4.

## 5.4 Beschouwing

### 5.4.1 Representativiteit

Het percentage respondenten op de totale beroepsgroep, geschat op basis van gegevens per 1 januari 2004 van de NIVEL Registratie in de Gezondheidszorg<sup>90</sup>, bedraagt respectievelijk 6% van de huisartsen, 9% van de kinderartsen, 17% van de neurologen en 33% van de dermatologen. Voor medisch oncologen bedraagt dit percentage 22, geschat op basis van de gegevens van Dendrite, Naarden.

De aselecte steekproef van huisartsen vormde qua praktijkvorm een representatieve afspiegeling van de Nederlandse huisartsenpopulatie. Ongeveer 10% van alle huisartsen was uitgenodigd voor deelname aan het onderzoek; de netto respons was bijna 60%. Dit is te vergelijken met percentages (41-86%) die in andere onderzoeken onder huisartsen werden bereikt.<sup>91-99</sup> Het aantal aios/anios huisartsgeneeskunde in het onderzoek (20) is laag vergeleken met de 1.324 in Nederland, vastgesteld op peildatum 1 januari 2005.<sup>90</sup> De netto response onder de medisch specialisten lag tussen de 42 en 67%. Het aantal aios/anios specialismen bedroeg 39 wat ongeveer 9% van het totale aantal deelnemende specialistisch werkende artsen omvat. Aios/anios zijn buiten de analyses gehouden, behalve in de specifieke vergelijking van huisartsen en specialisten met aios/anios. De resultaten van die vergelijking geven slechts een indicatie van het verschil tussen beide groepen.

Het is niet bekend in hoeverre er selectieve respons optrad en in welke mate dit de resultaten vertekende. Het is wel voorstelbaar dat hiervan sprake was, bijvoorbeeld omdat huisartsen die terughoudend zijn om hun handelen inzichtelijk te maken, wellicht ook slechts summier hun patiënten informeren over off-label voorschriften.

Dit onderzoek richtte zich expliciet op het bewustzijn, de motieven en het handelen vanuit het perspectief van de huisarts en specialist. Ongetwijfeld zullen deels sociaal wenselijke antwoorden zijn gegeven. Met de garantie van absolute anonimiteit en de uitgebreide toelichting in de meegezonden brief en folder, hebben we dit echter zoveel mogelijk trachten te beperken. Ook kunnen we uit de beantwoording van de casus (beschreven in hoofdstuk 3.3) concluderen dat niet alleen sociaal wenselijke antwoorden ingevuld zijn.

### 5.4.2 Bewustzijn

Artsen zijn zich niet altijd bewust van hun off-label voorschrijven. Men geeft aan slechts regelmatig tot vaak te weten of een voorschrift een off-label voorschrift betreft. Huisartsen en kinderartsen scoren hierbij significant lager dan de dermatologen, neurologen en medisch oncologen. Huisartsen en kinderartsen hebben een breed vakgebied met toepassing van een breed scala aan geneesmiddelen. Het is dan ook voor te stellen dat zij minder goed een overzicht hebben of een toepassing off-label is of niet. Bewustzijn is echter belangrijk om het off-label voorschrijven op verantwoorde wijze te laten gebeuren.<sup>14</sup> Wij vroegen of er behoefte was aan instrumenten om het bewustzijn te vergroten. Voor de beschouwing hieromtrent zie paragraaf 5.4.5.

### 5.4.3 Motieven

De belangrijkste motieven die werden genoemd om off-label voor te schrijven, zijn dat de werkzaamheid is beschreven in richtlijnen, handboeken en/of de wetenschappelijke

literatuur. Deze motieven zijn in lijn met de standpunten van CBG/IGZ en NHG, die stellen dat off-label voorschrijven verantwoord is als er geen goed alternatief beschikbaar is en als het middel wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijk bewijs.<sup>13, 14, 100</sup> Het motief dat de toepassing is beschreven in de richtlijnen van de beroepsgroep voldoet ook aan de eis voor off-label gebruik die is gesteld in de nieuwe Geneesmiddelenwet die per 1 juli 2007 van kracht is geworden.<sup>2</sup>

Uit ons onderzoek blijkt dat huisartsen, kinderartsen, neurologen en medisch oncologen zelden off-label voorschrijven uit nieuwsgierigheid naar de werking van een nieuw geneesmiddel, iets wat als een experimentele behandeling moet worden beschouwd. Dit scoorde wel hoog bij dermatologen. Motieven die wat meer indirect verwijzen naar experimenteergedrag ('op basis van geregistreerde indicaties zou het kunnen helpen' en 'volgens het werkingsmechanisme zou het kunnen helpen') spelen soms een rol.

Motieven die neigen naar experimenteergedrag zoals 'volgens eigen ervaringen werkzaam' en 'ervaringen collega's' komen 'soms tot regelmatig' voor. Een goede of slechte ervaring met een toepassing bij een eigen patiënt of gemeld door een collega maakt schijnbaar veel indruk.

De eigen off-label voorschrijfervaringen worden door huisartsen maar 'zelden tot soms' structureel geëvalueerd. Dermatologen, neurologen en medisch oncologen gaven aan dat vaker te doen. Hetzelfde geldt voor uitwisseling met collega's. Ook dat doen huisartsen significant minder. Het breder beschikbaar maken van ervaringen (structureel evalueren binnen de beroepsgroep of insturen voor publicatie) gebeurt nooit tot zelden door huisartsen, door specialisten zelden tot soms.

Ogenschijnlijk hechten huisartsen wel veel waarde aan ervaringen, van zichzelf en collega-huisartsen, maar worden deze ervaringen niet erg veel structureel geëvalueerd. Een meer wetenschappelijke benadering zou hier op zijn plaats zijn.

Het oordeel van de apotheker wordt nauwelijks als motief gezien door zowel de huisartsen als de onderzochte specialisten. Bij de specialisten is dat zelden (gemiddelde score 2,00) en bij huisartsen zelden tot soms (gemiddelde score 2,67). Dit is opmerkelijk daar in de nieuwe Geneesmiddelenwet expliciet vermeld wordt dat wanneer voor een off-label toepassing geen protocol of standaard ontwikkeld is binnen de beroepsgroep, overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk is. De nieuwe wet blijkt wat dat betreft niet goed aan te sluiten bij de praktijk.

Specialisten, en met name de dermatologen (zelden tot soms), hechten meer waarde aan de mening van de fabrikant dan huisartsen, hoewel het verschil ten opzichte van het motief 'volgens apotheker werkzaam' klein is. Bij off-label voorschrijven is dat vreemd daar de fabrikanten geen aanbevelingen voor off-label gebruik mogen doen. Off-label voorschrijven met als motief dat het volgens de fabrikant of artsbezoeker werkzaam is bij die indicatie, zou in het geheel niet mogen voorkomen.

Dat huisartsen aangeven meer gevoelig te zijn voor aandringen door de patiënt dan de onderzochte specialisten is wel voorstelbaar. De huisarts heeft over het algemeen een intensievere en meer langdurige relatie met een patiënt dan een specialist. Het is echter wel belangrijk dat huisartsen zich er van bewust zijn dat zij sneller geneigd zijn om off-label voor te schrijven vanwege aandringen door de patiënt.

#### **5.4.4 Informeren en toestemming vragen**

Uit dit onderzoek blijkt dat huisartsen en kinderartsen gemiddeld genomen hun patiënten slechts soms tot regelmatig informeren over het feit dat hen een geneesmiddel off-label wordt voorgeschreven. Zij weken daarmee significant af van de dermatologen, neurologen en medische oncologen, die hun patiënten vaker informeren. Gekeken naar het feit of de

arts de patiënt op enigerlei manier informeert (cumulatie van de resultaten van vier vragen in de enquête), scoorden de huisartsen en kinderartsen eveneens significant minder dan de andere onderzochte beroepsgroepen.

Indien rechtstreeks gevraagd, geeft 28% van de huisartsen aan zelden tot nooit de patiënt hierover te informeren. Bij de kinderartsen is dat percentage zelfs 37%. Dit ondanks de informatieplicht en de heersende mening van huisartsen en onderzochte specialisten (regelmatig tot vaak) dat patiënten het gewoon horen te weten. Net zo vaak (of net zo weinig) wordt een patiënt gewezen op het feit dat de toepassing niet in de bijsluiter staat beschreven. Ook hierbij scoorden de huisartsen en kinderartsen lager. Het toestemming vragen is het meest ingeburgerd bij de medisch oncologen (44% vaak of altijd). Van de overige onderzochte beroepsgroepen gaf 41-55% aan zelden tot nooit de patiënt om toestemming te vragen.

Volgens de WGBO hebben artsen de plicht tot informatieverstrekking over de voorgestelde behandeling en dienen zij de patiënt bij het toepassen van een behandeling toestemming te vragen.<sup>3,4</sup> Wanneer zij een geneesmiddel voor een niet-geregistreerde toepassing voorschrijven, dienen zij dat hierbij aan de orde te stellen. Dit is bevestigd in een uitspraak van het Centraal Medisch Tuchtcollege in 1998 inzake nifedipine als weeënremmer.<sup>6</sup> CBG/IGZ en NHG vroegen onlangs ook nog eens aandacht voor het informeren en toestemming vragen.<sup>13, 14</sup>

Bij *kinderartsen* is een groot deel van de voorschriften off-label, meestal vanwege de leeftijd van de patiënt. Wellicht dat dit meespeelt bij het zelden tot nooit om toestemming vragen en het matige informeren van de patiënt. Het belang van toestemming vragen en informeren kan op de achtergrond zijn komen te staan. Het kan ook zijn dat kinderartsen zich deze problematiek onvoldoende bewust zijn. Kinderartsen gaven aan slechts regelmatig tot vaak te weten of een voorschrift een off-label voorschrift betreft. Een praktische aanwijzing dat de informatie in de bijsluiter niet geheel van toepassing is, wordt slechts door 27% van de kinderartsen vaak tot altijd aan de patiënt of ouders/begeleiders medegedeeld.

De reden waarom *huisartsen* minder informeren en toestemming vragen heeft wellicht ook te maken met het feit dat ze slechts regelmatig tot vaak weten of een voorschrift een off-label voorschrift betreft. Indien men onzeker is of een voorschrift on- of off-label is, zal men de patiënt ook niet informeren of toestemming vragen.

De dermatologen en medisch oncologen schrijven ook veel off-label voor. Zij lijken de patiënten echter vaker te informeren.

De wetenschappelijke verenigingen van huisartsen en kinderartsen zouden meer aandacht kunnen besteden aan dit verschil ten opzichte van andere specialismen. De NHG heeft inmiddels enige aandacht besteed aan deze problematiek door het publiceren van een standpunt en aanbevelingen.

Instrumenten ter bevordering van het bewustzijn (zie paragraaf 5.4.5) kunnen van nut zijn.

Desmopressine is in een aantal omringende landen zoals Zweden, België en Frankrijk wel geregistreerd voor de indicatie nycturie bij volwassenen. De fabrikant heeft aangegeven dat registratie in Nederland afgewezen is hetgeen de fabrikant betreurt. Voor deze toepassing is een lagere dosering gewenst dan voor de geregistreerde indicatie (enuresis nocturna bij kinderen). Deze informatie is afwezig in de bijsluiter. De arts dient de patiënt goed te informeren over de juiste dosering. Te hoge dosering leidt tot bijwerkingen. Dergelijke bijwerkingen zijn gemeld bij het LAREB. Het off-label gebruik van desmopressine illustreert het risico van afwezigheid in de bijsluiter van de doseringsinformatie van off-label toepassingen.

Voor huisartsen is ‘wel of geen tijd hebben’ en ‘het onnodig doen oproepen van vragen’ alsmede ‘het wel of niet mondig zijn van een patiënt’ een motief dat meer meespeelt bij het wel of niet informeren van de patiënt dan bij de specialisten. Wellicht heeft dit ook te maken met de meer intensieve en meer langdurige relatie met een patiënt.

Wat betreft de wijze van informeren van de patiënt, zou dat bij voorkeur ook schriftelijk moeten gebeuren, daar patiënten zich de mondelinge informatie van de arts, niet ondersteund door schriftelijke, over het algemeen slecht of verkeerd herinneren.<sup>101</sup> Omdat de bijsluiters geen informatie bevat over off-label toepassingen, zou de beroepsgroep kunnen overwegen voor veel voorkomende off-label toepassingen patiëntenbrieven en -folders te maken, vergelijkbaar met de NHG-patiëntenbrieven en -folders voor gezondheidsproblemen. Overigens vond een aantal huisartsen dat informatie over off-label toepassingen in de bijsluiterteksten opgenomen zou moeten worden. Op dit moment mag een bijsluiters echter alleen informatie over geregistreerde indicaties bevatten.

De overgrote meerderheid van de artsen zegt zelden of nooit de apotheker over het off-label voorschrijven te informeren door de indicatie op het recept te vermelden. Onlangs werd al vastgesteld dat huisartsen negatief staan tegenover het algemeen informeren van de apotheker over relevante indicaties bij de patiënt.<sup>102</sup> Dit heeft ongetwijfeld te maken met de professionele autonomie van de arts en de vertrouwensrelatie tussen arts en patiënt die op deze manier geschaad zou worden.<sup>103</sup> Het gevolg is dat de apotheker bij off-label voorschrijven zijn taken medicatiebewaking, doseringscontrole en voorlichting niet optimaal kan uitvoeren. Om uit deze patstelling te komen, zijn ook andere methoden geopperd, zoals automatische melding in het HIS bij een off-label voorschrift,<sup>33</sup> een attitudeverandering bij artsen om eerder de apotheker telefonisch of elektronisch te informeren,<sup>104</sup> en vermelding van de indicatie op het recept alleen bij off-label voorschriften.<sup>1</sup> Geen van deze voorstellen is, voor zover wij weten, opgepakt en verder uitgewerkt. Het belang van informatieoverdracht wordt ook ingegeven door het feit dat de openbare apotheker tegelijkertijd met het van kracht worden van de nieuwe Geneesmiddelenwet ook onder de reikwijdte van de WGBO valt, waardoor de apotheker als zorgverlener verplicht wordt verantwoorde zorg te leveren en de patiënt goed te informeren over de behandeling.<sup>105</sup>

#### **5.4.5 Instrumenten om meer inzicht in off-label te verkrijgen**

De suggestie van het inbouwen van een off-label melding in de voorschrijfmodule van het Huisarts Informatie Systeem (HIS) werd ondersteund door 65% van de huisartsen. Wij zien hierin een uitdaging voor het NHG, in samenspraak met de producenten van het HIS. Een off-label bespreking in het farmacotherapeutisch overleg werd ondersteund door 74% van de huisartsen. De uitvoering hiervan zouden de organisaties van apothekers (KNMP), huisartsen (NHG) en de overheid, bijvoorbeeld via de stichting Doelmatige geneesmiddelenvoorziening (DGV), ter hand kunnen nemen.

Elektronisch voorschrijven is bij specialisten minder ingeburgerd.<sup>106</sup> Het is dan ook begrijpelijk dat zij dat minder als een nuttig instrument ter vergroting van het bewustzijn zien. Bespreking in een FTO of geneesmiddelencommissie scoort ook laag bij alle vier de groepen specialisten, zeker ten opzichte van de huisartsen. Er is schijnbaar weinig behoefte aan. Dat kan komen doordat dergelijke structuren er niet zijn of niet goed functioneren, of dat men het onderwerp niet relevant voor zo'n commissie vindt. Daarentegen is bij specialisten de behoefte aan een meldpunt binnen de beroepsgroep groter dan bij huisartsen. Meer dan 90% van de dermatologen heeft behoefte aan een meld- en evaluatiepunt binnen de beroepsgroep. Bij de andere artsen scoorde dit ook hoog (>65%).

Sommigen respondenten schreven dat er al meldpunten bestaan. Onduidelijk is of dat specifiek op off-label voorschrijven gerichte meldpunten zijn. Gezien de grote behoefte, kunnen wetenschappelijke verenigingen overwegen om een meld- en evaluatiepunt voor off-label toepassingen op te zetten, eventueel leidend tot een database en beoordeling. Indien deze al bestaat in één of andere vorm, zou deze meer geïmplementeerd kunnen worden in het werkveld. Hiervanuit zou ook actief de toepassing van binnen de beroepsgroep bekende off-label toepassingen geëvalueerd kunnen worden, door het aanschrijven van de leden. Op 12 juni 2006 is het Nederlandse Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen geopend. Met subsidie van het ministerie van VWS dient in twee jaar een infrastructuur opgezet te worden die onder andere een database moet gaan omvatten waarin alle beschikbare gegevens over zowel de effectiviteit als de optimale toedieningsvorm verzameld dienen te worden. Die informatie moet dienen als basis voor een nationaal formularium voor farmacotherapie bij kinderen.

Een goede bespreking van effectieve off-label indicaties in bijvoorbeeld het Farmacotherapeutisch Kompas, geopperd door twee huisartsen, lijkt ook een goede suggestie. Informatie over off-label toepassingen zoals aanwezig in de DRUGDEX zou meer opgenomen kunnen worden.

Een oncoloog pleitte voor registratie door derden. Registratie betreft een contract tussen de registratiehouder en het CBG vastgelegd in de SPC. Een initiatief door derden zou wellicht wel kunnen resulteren in een beoordeling door het CBG, echter de SPC zal daardoor niet aangepast worden, want daar dient de registratiehouder mee in te stemmen. Een mogelijkheid zou kunnen zijn dat derden (wetenschappelijke verenigingen, patiëntenverenigingen, Commissie Farmaceutische Hulp van CVZ) een verzoek tot beoordeling van een nieuwe indicatie kunnen indienen bij het CBG en dat de conclusie vermeld wordt in het Farmacotherapeutisch Kompas. VWS zou een dergelijk experiment op kunnen zetten en financieren.

Een andere suggestie was om in het onderwijs meer aandacht te besteden aan off-label voorschrijven.

#### **5.4.6 Variatie binnen onderzochte groepen**

Gezien het feit dat aios/anios huisartsgeneeskunde aangeven dat zij minder vaak hun patiënten om toestemming vragen en informeren over het feit, dat de toepassing niet in de bijsluiter is beschreven, zou overwogen kunnen worden om aan dit aspect in de opleiding meer aandacht te geven. Bij de specialisten werd dit onderscheid met aios/anios niet gezien. Dat de aios/anios huisartsgeneeskunde aangeven minder goed in te kunnen schatten of een voorschrift off-label is, is wel te begrijpen. Men heeft immers minder ervaring opgedaan. Opgemerkt moet worden dat gezien het kleine aantal aios/anios in het onderzoek ten opzichte van aantallen huisartsen en specialisten, de verschillen slechts als voorzichtige indicatie dienen te worden beschouwd.

Opmerkelijk is dat huisartsen die bij veel indicaties off-label voorschrijven (beoordeeld aan de hand van de voorgelegde casus) onder andere het motief ‘volgens fabrikant/artsenbezoeker werkzaam’ zwaarder meewegen bij hun beslissing om off-label voor te schrijven dan huisartsen die bij weinig indicaties off-label voorschrijven ( $p < 0,01$ ). Uit deze resultaten mag niet zonder meer geconcludeerd worden dat de industrie ervoor zorgt dat artsen meer off-label voorschrijven. Een causaliteit is hiermee niet aangetoond. Het kan ook zijn dat artsen die meer open staan voor niet-geregistreerde indicaties ook meer openstaan voor ontvangst en de mening van artsenbezoekers.

Er zijn over het algemeen weinig verschillen geconstateerd tussen specialisten werkzaam in een academisch ziekenhuis en specialisten werkzaam in een algemeen ziekenhuis en tussen aios/anios en specialisten. Specialisten werkzaam in academische ziekenhuizen gaven vaker aan dat binnen de beroepsgroep structureel geëvalueerd wordt dan specialisten werkzaam in een algemeen ziekenhuis. Daarnaast is gebleken dat het motief ‘volgens fabrikant/artsenbezoeker werkzaam’ bij specialisten in algemene ziekenhuizen zwaarder weegt dan bij specialisten in een academisch ziekenhuis. Dat kan er op duiden dat men in een academisch ziekenhuis wat kritischer staat tegenover de informatie die verstrekt wordt door de fabrikant dan in algemene ziekenhuizen.



## 6. Discussie en conclusies

### *Regels en beleid rond off-label voorschrijven*

Bij off-label geneesmiddelgebruik, anders dan wetenschappelijk onderzoek, kan onderscheid gemaakt worden tussen aanvaardbaar en niet-aanvaardbaar. Uit antwoorden op Kamervragen door de Minister van VWS in 1996, de WGBO, de Gedrageregels van artsen, de standpunten van IGZ en CBG en uitspraken van het Tuchtcollege, blijken de volgende criteria van belang:

- A. Is de off-label toepassing wetenschappelijk onderbouwd (op basis van verantwoord en voldoende grootschalig onderzoek waarvan de resultaten door publicatie toetsbaar zijn)?
- B. Is er een acceptabele, andere behandeling beschikbaar (bijvoorbeeld een ander geregistreerd middel)?
- C. Is schadelijkheid van de behandeling bekend?
- D. Is de patiënt voldoende geïnformeerd en om toestemming gevraagd?

Twee uitspraken van het Tuchtcollege geven hier nadere invulling aan.

In één uitspraak werd off-label voorschrijven aanvaardbaar geacht indien dit geschiedt op basis van verantwoord en voldoende grootschalig onderzoek, waarvan de resultaten door publicatie toetsbaar zijn gemaakt (criterium A), mits de patiënt voldoende geïnformeerd is en om toestemming is gevraagd (criterium D).<sup>6</sup>

In een andere uitspraak werd off-label voorschrijven aanvaardbaar geacht bij een ziektebeeld waarvoor geen wetenschappelijk verdedigbare behandelwijze bekend is (criterium B) en er geen schadelijkheid van de off-label behandeling bekend is (criterium C).<sup>8</sup> In hoger beroep werd de arts wel veroordeeld vanwege onzorgvuldigheid bij het inzetten en uitvoeren van de behandeling en het informeren van de patiënt.<sup>9</sup>

In de Gedragsregels voor artsen wordt onder andere gesteld dat ‘het de arts niet toegestaan is geneeswijzen toe te passen met voorbijgaan aan methoden en diagnostiek en behandeling welke algemeen in de medische wereld zijn aanvaard’. Dat impliceert dat als een off-label behandeling de algemeen aanvaarde standaard is, het zelfs gewenst kan zijn dat een arts off-label voorschrijft.

In de nieuwe Geneesmiddelenwet<sup>2</sup> die per 1 juli 2007 van kracht is geworden, is in artikel 68 wettelijke invulling van off-label voorschrijven gegeven. In dat artikel staat dat het buiten de door het CBG geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen alleen geoorloofd is wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld en dat overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk is als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn.

### *Aard en omvang*

Uit de resultaten van onze enquête onder huisartsen, dermatologen en neurologen, blijkt dat off-label voorschrijven niet iets is waar maar een beperkt aantal artsen mee te maken heeft. Off-label voorschrijven van geneesmiddelen is een vanzelfsprekend onderdeel van de door hen verleende medische zorg. Uit de bestudering van medische richtlijnen van

artsen blijkt dat ook. Off-label toepassingen zijn veelvuldig onderdeel van de in die richtlijnen geadviseerde behandelingen.

Uit onze inventarisatie van literatuur en aanvullende bronnen komt naar voren dat vooral off-label wordt voorgeschreven wanneer er geen goede of voldoende geschikt geachte geregistreerde behandelingen beschikbaar zijn. Een aantal specifiek gebieden komt naar voren waar off-label voorschrijven veel voorkomt: bij kinderen, bij zwangere vrouwen, in de psychiatrie, oncologie en dermatologie en bij nieuwe geneesmiddelen. Overigens leidt kwantificering tot sterk verschillende uitkomsten, sterk afhankelijk van de gebruikte interpretatie van off-label voorschrijven. Zo kan kwantificeren plaatsvinden op basis van een afwijkende indicatie maar ook op basis van het in afwijking zijn van enige rubriek in de SPC (dosering, toedieningweg, populatie, contra-indicaties, waarschuwingen). Over de aard en omvang van off-label voorschrijven bij ouderen is weinig bekend. Onduidelijk is in welke mate in het verleden in registratieteksten geanticipeerd is op de beperkte toepasbaarheid van onderzoeksgegevens op ouderen. Het is te overwegen te onderzoeken in welke mate daarin in het verleden op geanticipeerd is. Voor kinderen zijn de afgelopen jaren in Nederland en Europa belangrijke initiatieven genomen om meer kennis te vergaren over geneesmiddeltoepassingen. De kans is aanwezig dat voor ouderen net zo'n inhaalslag gedaan moet worden als voor kinderen.

In ons onderzoek op basis van het LINH-bestand met 48 off-label toepassingen, hebben wij geen aanwijzingen gevonden dat door huisartsen veel wordt voorgeschreven voor off-label toepassingen die niet in handboeken of richtlijnen als aanvaardbaar worden beschreven, uitgezonderd enkele toepassingen. Daar gebleken is dat de mogelijkheden om off-label voor te schrijven welhaast onuitputtelijk zijn, is het duidelijk dat de 48 onderzochte off-label toepassingen niet alle niet-onderbouwde off-label voorschriften omvatten, maar slechts een beperkt deel. Een uitspraak over het percentage niet-onderbouwde off-label voorschriften op het totale aantal voorschriften, kan dan ook niet gedaan worden op basis van onze resultaten.

Uit Amerikaanse onderzoek uitgevoerd met IMS-gegevens van 2001 met de 100 meest frequent voorgeschreven geneesmiddelen en 60 andere middelen, bleek dat 15% van de voorschriften een off-label voorschrift was voor een niet-onderbouwde indicatie en die voorschriften voor een groot deel logische uitbreidingen betroffen van geregistreerde indicaties en voorschriften voor indicaties die wel geregistreerd zijn voor andere middelen binnen dezelfde farmacologische groep.

Het is de vraag in welke mate de resultaten van het Amerikaanse onderzoek vertaald kunnen worden naar de Nederlandse praktijk. Vergelijkbaar onderzoek zou ook in Nederland uitgevoerd kunnen worden bijvoorbeeld met LINH of IPCI. De observatie, dat de meeste gevonden off-label voorschriften logische uitbreidingen van de geregistreerde indicaties betreffen en voorschriften voor indicaties die wel geregistreerd zijn voor andere middelen binnen dezelfde farmacologische groep, lijkt eerder Nederlands onderzoek te bevestigen.<sup>62</sup>

Kwantitatief onderzoek bij specialisten hebben wij niet uitgevoerd. Gegevens van voorschriften van specialisten (poliklinisch of opgenomen patiënten), met zowel informatie over geneesmiddel als indicatie, zijn op landelijk niveau niet beschikbaar in Nederland. Of deze gegevens beschikbaar zijn op ziekenhuis- of afdelingsniveau, is afhankelijk van de mate van automatisering in individuele ziekenhuizen en op de verschillende afdelingen. Kwantitatief inzicht in de aard en omvang van off-label voorschrijven door specialisten, zou verkregen kunnen worden door in de toekomst samen

met ziekenhuizen en specialisten gegevens van verschillende ziekenhuizen centraal te verzamelen. Dat zou een belangrijk onderdeel kunnen vormen van een veiligheidsmanagement systeem.<sup>107</sup>

### *Risico's van off-label gebruik*

Wij vonden weinig studies waarin de risico's van off-label gebruik van geneesmiddelen zijn onderzocht. Uitzonderingen waren enkele kleine studies naar het optreden van bijwerkingen bij kinderen en een studie gebaseerd op nader onderzoek van meldingen van bijwerkingen bij een Frans regionaal centrum voor geneesmiddelenbewaking. Dat laatste onderzoek was beperkt van opzet. Wel vonden wij veel studies over ziekenhuisopnamen veroorzaakt door geneesmiddelgebruik.

- **Ziekenhuisopnamen door geneesmiddelgebruik**  
In de studies over ziekenhuisopnamen veroorzaakt door geneesmiddelgebruik, keek men naar diverse risicofactoren, maar nooit werd het off-label gebruik van geneesmiddelen als risicofactor bestudeerd. Ook in het Nederlandse HARM-onderzoek is dat niet gebeurd. In dit onderzoek, waarvan recentelijk de resultaten zijn verschenen<sup>88</sup>, zijn wel andere risicofactoren van ziekenhuisopnamen die gerelateerd zijn aan geneesmiddelen, bestudeerd. Wij veronderstellen dat bij tenminste een deel van ziekenhuisopnamen veroorzaakt door geneesmiddelgebruik, off-label voorschrijven een rol speelt. Gedacht kan worden aan de aanwezigheid van contra-indicaties, de aanwezigheid van waarschuwingen, verkeerd doseren of bekende interacties.
- **Kinderen**  
De EMEA heeft in 2004 een evaluatie gedaan van de bewijzen van schade veroorzaakt door off-label en unlicensed geneesmiddelgebruik bij kinderen.<sup>84</sup> Zij stelde vast dat dit gebruik kan leiden tot serieuze bijwerkingen. En hoewel het bewijs schaars is, concludeert zij dat off-label en unlicensed geneesmiddelgebruik het risico op milde én ernstige bijwerkingen vergroot. Off-label gebruik bij kinderen staat al enige jaren uitgebreid in de belangstelling. Deze aandacht heeft ertoe geleid dat Europese wetgeving tot stand is gekomen en het Nederlandse Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen van start is gegaan. Op termijn zou dat er toe moeten leiden dat het aandeel off-label voorschriften afneemt doordat meer toepassingen voor kinderen zijn geregistreerd en doordat van de resterende off-label toepassingen een groter deel door onderzoeksresultaten is onderbouwd.
- **Atypische antipsychotica**  
De moderne atypische antipsychotica worden, met name bij kinderen en adolescenten, veel voorgeschreven voor 1) indicaties die de klassieke antipsychotica wel hebben maar die voor de nieuwe middelen (nog) niet geregistreerd zijn, of voor 2) andere indicaties die nog niet geregistreerd zijn. De veiligheid, en vooral de veiligheid op lange termijn bij kinderen en adolescenten, is nog maar beperkt onderzocht. Het toepassen van deze middelen bij indicaties waarvan vooralsnog onduidelijk is of deze voldoende wetenschappelijk onderbouwd zijn, moet in het licht hiervan dan ook gezien worden als een potentieel gezondheidsrisico en dient daarom kritisch gevolgd te worden.
- **Antidepressiva**  
Er zijn signalen van toename van suïcidaal gedrag bij kinderen en jongeren die behandeld worden met SSRI's en SNRI's. Evaluatie van de toepassing van deze

middelen bij deze groepen, heeft geresulteerd in het afgeven van een aantal waarschuwingen door de registratieautoriteiten in 2004 en 2005. Hierna is het aantal uitgegeven recepten antidepressiva voor kinderen en jongeren gedaald met 14%. In Nederland hebben 7.000 jongeren in de leeftijd van 0 tot 18 jaar in de laatste zes maanden van 2005 een antidepressivum via de apotheek gekregen.<sup>48</sup> Dat betreft met name tricyclische antidepressiva, die vooral bij kinderen toegepast worden tegen nachtelijk bedplassen (geregistreerde indicatie), en de SSRI's en SNRI's. De overgrote meerderheid (90%) van die 7.000 is ouder dan 10 jaar. De toepassing nachtelijk bedplassen zal hier minder vaak spelen. Een niet geregistreerde toepassing is dan waarschijnlijk. Het gebruik van SSRI's en SNRI's door deze groep patiënten moet gezien worden als een potentieel gezondheidsrisico.

- Nieuwe geneesmiddelen

Nieuwe geneesmiddelen worden veel off-label voorgeschreven. Op het moment van registratie zijn nog maar een relatief klein aantal patiënten behandeld met het geneesmiddel in klinische studies. Na registratie wordt het middel pas op grotere schaal gebruikt en wordt een vollediger inzicht in de veiligheid verkregen. Bij een aantal geneesmiddelen komen sommige bijwerkingen pas na registratie aan het licht. Soms leidt dat tot een herevaluatie en aanpassing van de registratievoorwaarden of zelfs tot het uit de handel nemen van het product. De casus rofecoxib (een COX-2-remmer) is hier een sprekend voorbeeld van. Gezien de nog beperkte informatie over bijwerkingen bij nieuwe geneesmiddelen, is het belangrijk om alleen conform de geregistreerde toepassing te behandelen. Het lijkt zinvol om de toepassing van nieuwe geneesmiddelen te volgen met onderzoek in registratienetwerken, zoals LINH of IPCI, maar bij voorkeur ook bij specialisten.

- Conclusie over risico's

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat er weinig specifiek onderzoek is uitgevoerd naar de risico's van off-label gebruik van geneesmiddelen. De EMEA heeft geconcludeerd dat bij kinderen het off-label en unlicensed gebruik extra risico's met zich meebrengt, maar dat de bewijzen daarvoor schaars zijn. In de overige hierboven besproken risicogebieden worden extra risico's vooralsnog vooral op theoretische gronden verondersteld. Het extra risico wordt veroorzaakt door de beperkte hoeveelheid gegevens om de balans werkzaamheid/veiligheid te beoordelen. Nader onderzoek, bij voorkeur op grotere schaal is dan ook gewenst.

- Het is aan te bevelen om potentieel risicovol off-label gebruik van geneesmiddelen routinematig, periodiek te volgen. Hiervoor komen alle geneesmiddelen met nieuwe werkzame stoffen in aanmerking, en op dit moment ook atypische antipsychotica en antidepressiva bij kinderen en adolescenten. Dergelijk onderzoek zou uitgevoerd kunnen worden met gegevens uit netwerken van huisartspraktijken, zoals LINH of IPCI, maar zou bij voorkeur ook uitgevoerd kunnen worden met voorschrijfgegevens van specialisten. Het is ook aan te bevelen om het aspect off-label voorschrijven onderdeel te maken van de bewaking van bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen (Post Marketing Surveillance).
- Om informatie over het relatieve risico van het off-label gebruik van geneesmiddelen te krijgen, zou het LAREB gevraagd kunnen worden onderzoek te doen aan de hand van meldingen van bijwerkingen. Dit onderzoek zou niet alleen op nationaal niveau kunnen plaatsvinden, maar zo mogelijk ook op Europees niveau (via Eudravigilance, een systeem van geneesmiddelenbewaking op EU-niveau).

- Overwogen kan worden om de risico's van het off-label gebruik van geneesmiddelen te onderzoeken met gegevens van aan geneesmiddelgebruik gerelateerde ziekenhuisopnames, zoals deze bijvoorbeeld in Nederland recentelijk beschikbaar zijn gekomen binnen het HARM project.<sup>88</sup>

#### *Motieven om off-label voor te schrijven*

Voor het onderzoek naar de motieven bij artsen om off-label voor te schrijven, en hun werkwijze daarbij, hebben wij gekozen voor het uitvoeren van een enquête onder artsen. Een aantal aspecten, zoals mate van informeren en toestemming vragen, zou wellicht betrouwbaarder onderzocht kunnen worden via patiënten. Daaraan kleven echter verschillende problemen: onderzoekers weten niet zomaar welke patiënten off-label zijn behandeld, een patiënt benaderen en bevragen over de behandeling van de arts doet inbreuk aan de arts-patiënt relatie, de patiënt kan boos worden als deze van de onderzoekers verneemt dat hij of zij door zijn arts onvoldoende geïnformeerd is, en het betrekken van artsen bij de onderzoeksopzet kan ertoe leiden dat zij hun gedrag gaan aanpassen.

Volgens de artsen zelf gebeurt off-label voorschrijven meestal op basis van richtlijnen, farmacotherapeutische handboeken en wetenschappelijk literatuur. Deze motieven zijn in lijn met de standpunten van CBG/IGZ en NHG. Het motief dat de toepassing is beschreven in de richtlijnen van de beroepsgroep, voldoet ook aan het standpunt van de Minister uit 1996 en de eis voor off-label gebruik die is gesteld in de nieuwe Geneesmiddelenwet. Uit de enquête blijkt ook dat volgens de artsen zelf, experimenteergedrag slechts 'soms' voorkomt. Dit alles kan beschouwd worden als gunstig ten aanzien van de risico's van off-label voorschrijven. Motieven die neigen naar experimenteergedrag zoals 'volgens eigen ervaringen werkzaam' en 'ervaringen collega's' komen 'soms tot regelmatig' voor. Een goede of slechte ervaring met een toepassing bij een eigen patiënt of gemeld door een collega maakt blinkbaar veel indruk.

Uit het de door ons uitgevoerde inventarisatie blijkt dat de aanleiding om off-label te behandelen bij kinderen, zwangere vrouwen, in de psychiatrie, oncologie en dermatologie vaak is dat de behandelend arts de werkzaamheid van geregistreerde geneesmiddelen onvoldoende vindt. Ook kan het zijn dat er voor de aandoening in het geheel geen geneesmiddelen geregistreerd zijn. En ten slotte is er soms de verwachting dat de bijwerkingen van het off-label voorgeschreven middel minder zijn of dat er minder gevaar is bij overdosering. In de enquête zagen wij deze aspecten bij zowel huisartsen als alle typen specialismen terugkomen.

Over de overwegingen voor artsen om nieuwe geneesmiddelen off-label voor te schrijven, hebben wij weinig informatie gevonden. In interviews met een beperkt aantal huisartsen en specialisten over de toepassing van COX-2-remmers, werden als redenen voor het voorschrijven daarvan genoemd: de vermeende veiligheid ten opzichte van alternatieve middelen, 'rug tegen de muur' (geen andere mogelijkheid tot behandelen meer) en doseergemak.<sup>53</sup> In welke mate de industrie invloed uitoefent op artsen en apothekers, is niet helemaal duidelijk. In de Verenigde Staten bleek een firma off-label voorschrijven te hebben gepromoot. In onze enquête zeiden artsen dat het 'zelden' tot 'soms' voorkomt dat zij een middel off-label voorschrijven mede omdat het volgens de fabrikant of artsbezoeker werkzaam zou zijn. Eigenlijk mag dit motief in het geheel niet voorkomen, omdat fabrikanten geen aanbevelingen mogen doen voor off-label gebruik.

### *Informereren van de patiënt*

Gezien het zelfbeschikkingsrecht van de mens, is het informeren en toestemming vragen een criterium waar artsen niet aan voorbij zouden mogen gaan. Een verplichting om de patiënt te informeren en toestemming te vragen komt voort uit de WGBO. Uit de enquête onder huisartsen en specialisten blijkt dat huisartsen en kinderartsen hun patiënten slechts ‘soms’ tot ‘regelmatig’ informeren over het off-label zijn van een voorschrift en het feit dat de toepassing niet in de bijsluiter staat beschreven. De andere onderzochte beroepsgroepen, medisch oncologen, dermatologen en neurologen, doen dat vaker (‘regelmatig’ tot ‘vaak’) maar ook niet altijd. Ongeveer de helft van de artsen geeft aan ‘zelden’ tot ‘nooit’ de patiënt om toestemming te vragen.

Transparantie voor de patiënt is gewenst. Voor klinisch onderzoek is er zelfs speciale wetgeving voor. De wetenschappelijke verenigingen, en vooral die van de huisartsen en kinderartsen, zouden meer aandacht kunnen besteden aan het informeren van patiënten bij off-label. De NHG heeft inmiddels een standpunt en aanbevelingen gepubliceerd. De wetenschappelijke verenigingen zouden ook kunnen overwegen om ondersteuning te bieden door voor veel voorkomende off-label toepassingen patiëntenbrieven en -folders te maken, vergelijkbaar met de NHG-patiëntenbrieven en -folders voor gezondheidsproblemen.

### *Evalueren van off-label voorschrijven*

Met name huisartsen geven aan off-label gebruik maar ‘zelden’ tot ‘soms’ zelf te evalueren (zelf, met collega's of binnen de beroepsgroep). De behoefte aan een meldpunt en evaluatie binnen de beroepsgroep is bij alle onderzochte beroepsgroepen groot. Het niet evalueren van off-label gebruik betekent dat voor elke volgende patiënt nog steeds dezelfde onzekerheid over het nut en veiligheid van de off-label behandeling blijft bestaan. Aan de eerder beschreven vier criteria voor aanvaardbaar off-label gebruik, zou eigenlijk als vijfde criterium toegevoegd moeten worden dat inspanning gedaan moet worden om off-label gebruik wetenschappelijk te evalueren. Gezien de grote behoefte daaraan, zouden de wetenschappelijke verenigingen er meer werk van kunnen maken om binnen hun werkveld een meld- en evaluatiepunt voor off-label toepassingen, eventueel leidend tot een database en beoordeling, op te zetten, of, indien deze al bestaat in één of andere vorm, deze meer te implementeren in het werkveld. Hiervanuit zou ook actief de toepassing van binnen de beroepsgroep bekende off-label toepassingen geëvalueerd kunnen worden, door het actief benaderen van de leden.

### *Onbewust off-label voorschrijven*

Dat veel off-label voorschriften logische uitbreidingen zijn van geregistreerde indicaties en voorschriften voor indicaties die wel geregistreerd zijn voor andere middelen binnen dezelfde farmacologische groep, heeft wellicht ook te maken met het feit dat de arts niet precies weet waar individuele middelen binnen een groep voor geregistreerd zijn of daar minder waarde aan hecht. In de enquête geven artsen aan slechts ‘regelmatig’ tot ‘vaak’ te weten of een voorschrift een off-label toepassing betreft. Gezien de strenge beoordeling en bewaking van bijwerkingen van geneesmiddelen waar geregistreerde toepassingen van geneesmiddelen mee te maken hebben, wordt van artsen verwacht dat zij zeer zorgvuldig met off-label voorschrijven omgaan. Weten of een voorschrift wel of niet een geregistreerde indicatie betreft is hiervoor een voorwaarde. Dat geldt ook voor het kunnen informeren van de patiënt en het evalueren van de behandeling.

Bij voorkeur dient elke arts dan ook op het moment van voorschrijven altijd te weten of een voorschrift off-label is. Activiteiten ter ondersteuning hiervan zijn gewenst. Artsen geven aan daar behoefte aan te hebben. Om het off-label voorschrijven, dat plaatsvindt

terwijl de arts zich dat niet bewust is, terug te dringen, doen wij de volgende aanbevelingen:

- Een melding dat een voorschrift off-label is, opnemen in de voorschrijfmodule van Huisarts Informatie Systemen. Bij de implementatie van elektronisch voorschrijven bij specialisten zou hier ook aandacht aan besteed kunnen worden.
- Off-label voorschrijven bespreken op het Farmacotherapeutisch overleg.
- Meer informatie over off-label toepassingen, zoals aanwezig in de DRUGDEX, opnemen in het Farmacotherapeutisch Kompas.
- Directe beschikbaarheid van actuele productinformatie (SPC) via CBG website ([www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl)) meer bekendheid geven onder artsen.
- Meer aandacht aan off-label geneesmiddelgebruik besteden in het onderwijs.

### *Consequenties van nieuwe wetgeving*

Met het van kracht worden van de nieuwe Geneesmiddelenwet, met daarin het artikel waarin staat dat off-label voorschrijven alleen is toegestaan als dat beschreven staat in protocollen of standaarden, en dat in andere gevallen de voorschrijver eerst dient te overleggen met een apotheker, neemt zowel het belang van medische richtlijnen als de beoogde voorlichtingsfunctie van de apotheker toe.

Richtlijnen zijn geldende, vakinhoudelijke aanbevelingen voor optimale zorg voor een patiënt en zijn bedoeld om artsen en andere zorgverleners te ondersteunen bij de klinische besluitvorming.<sup>108</sup> Een bekend instituut dat richtlijnontwikkeling ondersteunt, is het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg (CBO). Op de website van het CBO ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)) wordt aangegeven dat aanbevelingen in CBO-richtlijnen zoveel mogelijk wetenschappelijk onderbouwd (evidence based) zijn en er een ontwikkeling heeft plaatsgevonden van consensus- naar evidence based richtlijnen. Nederlandse organisaties die betrokken of geïnteresseerd zijn in de ontwikkeling van richtlijnen hebben zich georganiseerd in het EBRO-platform (Evidence Based Richtlijn Ontwikkeling). Ook dit platform geeft aan te streven naar een hoge kwaliteit van richtlijnen met de principes van evidence-based en andere criteria, waaronder onafhankelijkheid van de opstellers, als leidraad.<sup>108</sup> Mede gezien de verankering van het belang van richtlijnen in de nieuwe geneesmiddelenwet, is het belangrijk dat IGZ toeziet op transparante, verantwoorde en onafhankelijke ontwikkeling van richtlijnen.

Uit de resultaten van de enquête blijkt dat het oordeel van de apotheker nauwelijks als een motief wordt gezien om off-label voor te schrijven. Ook zegt het overgrote merendeel van de artsen ‘zelden’ of ‘nooit’ de apotheker over het off-label voorschrijven te informeren, door de indicatie op het recept te vermelden.

De praktijk blijkt dus sterk af te wijken van het gewenste in de nieuwe Geneesmiddelenwet. Ook wordt het op deze wijze moeilijk gemaakt voor de apotheker om zijn taken medicatiebewaking, doseringscontrole en voorlichting optimaal uit te voeren, omdat deze zelden of nooit weet of het voorschrift voor een off-label toepassing is. Toch is de apotheker verplicht deze taken uit te voeren, omdat deze met het van kracht worden van de nieuwe Geneesmiddelenwet en de daarbij doorgevoerde wijziging van het Burgerlijk Wetboek, ook onder de reikwijdte van de WGBO is komen te vallen. Vermelding van off-label op het recept en inventarisatie daarvan kan ook een goed handvat bieden voor FTO en evaluatie. Het is wenselijk dat de beroepsorganisaties, inclusief die van de apothekers, na gaan denken over de wijze waarop deze aspecten van de wet ingevuld moeten gaan worden. De criteria op basis waarvan arts en apotheker besluiten dat een off-label toepassing voldoende onderbouwd is, dienen bij voorkeur ook transparant te zijn. De KNMP en KNMG zijn over de invulling van de wet reeds in overleg met elkaar.

### *Registratie van geneesmiddelen*

Gezien de manier waarop momenteel de registratie van geneesmiddelen plaatsvindt en het feit dat er aandoeningen zijn waarvoor geen geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar zijn die voldoende werkzaam en veilig zijn, zal off-label gebruik van geneesmiddelen altijd een redelijke omvang hebben. Momenteel is de procedure dat de industrie een registratie of een aanvullende indicatie aanvraagt. Dit verzoek wordt vervolgens beoordeeld door de registratieautoriteiten (CBG of EMEA). De registratieautoriteiten voeren geen beoordelingen op eigen initiatief uit. Indien er maatschappelijk veel problemen zijn met het verschijnsel, de omvang en het karakter van off-label geneesmiddelgebruik dan is te overwegen om te onderzoeken of en onder welke condities beoordeling van nieuwe indicaties door de registratieautoriteiten plaats kan vinden op initiatief en met financiering van andere partijen dan de industrie, en dit te vergelijken met de huidige situatie waarbij de beroepsgroep beoordelingen geacht wordt uit te voeren en vast te leggen in richtlijnen. Aspecten als verantwoordelijkheid voor de behandeling, beschikbaarheid van middelen, productinformatie maar ook financiële aspecten zijn hierbij aan de orde. Deze vragen vielen niet onder onze onderzoeksvragen en zijn door ons dan ook niet onderzocht.

### *Conclusies*

Off-label voorschrijven van geneesmiddelen blijkt een vanzelfsprekend onderdeel van de medische zorg. Als een off-label behandeling de algemeen aanvaarde standaard is, is het zelfs gewenst dat een arts off-label voorschrijft. Wij constateerden dat met name off-label wordt voorgeschreven wanneer er geen goede of voldoende geschikt geachte geregistreerde behandelingen beschikbaar zijn. De off-label voorschriften bleken voor een groot deel 1) logische uitbreidingen te zijn van geregistreerde indicaties en 2) voorschriften te zijn voor indicaties die wel geregistreerd zijn voor andere middelen binnen dezelfde farmacologische groep.

Op basis van voorschrijfgegevens van huisartsen, hebben wij geen aanwijzingen gevonden dat door huisartsen veel wordt voorgeschreven voor niet-onderbouwde off-label toepassingen, uitzonderingen daargelaten. Een uitspraak over het percentage niet-onderbouwd geachte off-label voorschriften op het totale aantal voorschriften kan op basis van onze resultaten niet gedaan worden. Uit Amerikaans onderzoek bleek dat 15% van de voorschriften was voorgeschreven voor niet wetenschappelijk onderbouwd geachte off-label indicaties.

Volgens de artsen zelf gebeurt off-label voorschrijven meestal op basis van medische richtlijnen, farmacotherapeutische handboeken en wetenschappelijk literatuur. Er zijn geen aanwijzingen dat experimenteelgedrag veel voorkomt. Meer transparantie naar de patiënt toe is zeker gewenst. Lang niet altijd informeert de arts de patiënt, of vraagt deze om toestemming. Artsen en wetenschappelijke verenigingen zouden actiever off-label toepassingen moeten evalueren. Om zorgvuldig met off-label voorschrijven om te gaan dient bij voorkeur elke arts op het moment van voorschrijven te weten of een voorschrift off-label is. Activiteiten ter ondersteuning hiervan, zijn gewenst. Gezien de nieuwe wetgeving, maar vooral in het belang van de patiënt, is een betere informatieoverdracht tussen artsen en apothekers gewenst.

Gebleken is dat er weinig specifiek onderzoek is uitgevoerd naar de risico's van off-label gebruik van geneesmiddelen. Extra risico's worden vooralsnog met name op theoretische



gronden verondersteld. Vanwege deze onduidelijkheid is nader onderzoek naar de risico's, bij voorkeur op grotere schaal dan voorheen, dan ook gewenst.

Het is te overwegen om te onderzoeken of er een aanvullende procedure voor het beoordelen van nieuwe indicaties moet worden ontwikkeld. Bij een nieuwe procedure zouden de registratieautoriteiten ook op initiatief van andere partijen dan de industrie, nieuwe indicaties van geneesmiddelen kunnen beoordelen. De resultaten van deze beoordelingen zouden opgenomen kunnen worden in een algemeen toegankelijke bron zoals bijvoorbeeld het Farmacotherapeutisch Kompas.



## Literatuur

1. Lisman J. Voorbij goed en kwaad. Off-label mag, maar niet zomaar. Pharm Weekbl 2004;139:895-9
2. Eerste Kamer. Vaststelling van een nieuwe Geneesmiddelenwet (29359 A). Gewijzigd voorstel van wet. Vergaderjaar 2005–2006. Artikel 68, 18 april 2006: pagina 29
3. Tweede Kamer der Staten-Generaal. Aanhangsel van de Handelingen, nr. 1050, 2137. Vergaderjaar 1995-1996
4. Tweede Kamer der Staten-Generaal. Aanhangsel van de Handelingen, nr. 105-106. Vergaderjaar 1996-1997
5. KNMG. Gedragsregels voor artsen. Laatst gewijzigd 2002 7. Website <http://knmg.artsenet.nl> , geraadpleegd 12 november 2007
6. Uitspraak Centraal Medisch Tuchtcollege. Staatscourant 1998/67
7. Gebhardt DOE. Oneigenlijk gebruik van geneesmiddelen. Pharm Weekbl 1999;134:478-9
8. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Jaarrapport 2003. Website [www.igz.nl/publicaties](http://www.igz.nl/publicaties) , geraadpleegd april 2006
9. Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg. Uitspraak 2004.086 van 12 juli 2005. [www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl/images/2004.086.pdf](http://www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl/images/2004.086.pdf) , geraadpleegd 16 oktober 2007
10. Regionaal Tuchtcollege voor de gezondheidszorg te Amsterdam. Uitspraak 04/168 van 31 januari 2006. [www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl/images/04168.asd.pdf](http://www.tuchtcollege-gezondheidszorg.nl/images/04168.asd.pdf) , geraadpleegd 16 oktober 2007
11. Vragen van de leden Bremmer, Lansink en Smits, Tweede Kamer, vergaderjaar 1995-1996, Aanhangsel, pagina 2137
12. Vragen van de leden Bremmer, Lansink en Smits, Tweede Kamer, vergaderjaar 1996-1997, Aanhangsel, pagina 105-106
13. CBG en IGZ, College ter Beoordeling van Geneesmiddelen en Inspectie voor de Gezondheidszorg. Website <http://www.cbg-meb.nl/nl/nieuws/>, 18 februari 2005, geraadpleegd april 2006

14. Folmer H, Goudswaard L. Aanbevelingen voor het off-label voorschrijven van geneesmiddelen. NHG-Standpunt. Utrecht, juni 2005. Website <http://nhg.artsennet.nl> , geraadpleegd 10 oktober 2005
15. Off-label geneesmiddelen; waar staat de apotheker? Notitie WINAp. Website voor leden KNMP [www.knmp.nl/leden/index.asp](http://www.knmp.nl/leden/index.asp) , geraadpleegd augustus 2005
16. USP-DI Drug Information for the Health Care Professional 25<sup>th</sup> Edition 2005. Thomson Micromedex, Verenigde Staten
17. NHG-standaarden. Website NHG (<http://nhg.artsennet.nl>) geraadpleegd april 2006
18. Website Orde van Medische Specialisten (<http://orde.artsennet.nl>), geraadpleegd april 2006
19. Schirm E, Tobi H, De Jong-van den Berg LTW. Risk factors for unlicensed and off label drug use in children outside the hospital. *Pediatrics* 2003;111:291-5.
20. Jong G 't, Eland I, Sturkenboom M, Van den Anker J, Stricker B. Unlicensed and off-label prescription of drugs to children: population based cohort study. *BMJ* 2002;324:1313-4.
21. Jong G 't, Eland I, Sturkenboom M, Van den Anker J, Stricker B. Unlicensed and off label prescription of respiratory drugs to children. *Eur Respir J* 2004;23:310-3
22. Jong G 't, Van der Linden P, Bakker, E, Van der Lely N, Eland I, Stricker B, Van den Anker J. Unlicensed and off label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *Eur J Clin Pharmacol* 2002;58:293-7
23. Jong G 't, Vulto A, De Hoog M, Schimmel K, Tibboel D, Van den Anker J. A survey of the use of Off Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Children's Hospital. *Pediatrics* 2001;108:1089-93
24. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonera I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. *Arch Dis Child* 2000;83:498-501
25. Chalumeau M, et al. Fluoroquinolone Safety in Pediatric Patients. *Arch Dis Child* 2000;83:502-505
26. Conroy S, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *BMJ* 2000;320:79-82
27. Efron D, et al. Prescribing of Psychotropic Medications for Children by Australian Pediatrics and Child Psychiatrics. *Pediatrics* 2003;111;372-375
28. O'Donnel C, Stone R, Morley C. Unlicensed and Off label Drug Use in an Australian Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2002;110:1-4
29. Pandolfini C, Impicciatore P, Provasi D, Rocchi F, Campi R, Bonati M. Off label use of drugs in Italy: a prospective, observational and multicentre study. *Acta Paediatr* 2002;91:339-347.

30. Ufer M, Rane A, Karlsson Å, Kimland E, Bergman U. Widespread off label prescribing of topical but not systemic drugs for 350,000 paediatric outpatients in Stockholm. *Eur J Pharmacol* 2003;58:779-783
31. Turner S, Longworth A, Nunn A, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *BMJ* 1998;316:343-345
32. Bücheler R, et al. Off label prescribing to children in primary care in Germany: retrospective cohort study. *BMJ* 2002;324:1311-1312
33. Beijer H. Multidimensionele verwarring niet snel op te lossen. *Pharm Weekbl* 2003;138:1716-1721.
34. Rayburn W, Turnbull G. Off Label Drug Prescribing on a State University Obstetric Service. *J Reprod Med* 1995;40:186-88
35. Rayburn W. A Physician's prerogative to prescribe drugs for off label uses during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology* 1993; 81:1052-1055
36. Hames A, Wynne H. Unlicensed and off label drug use in elderly people. *Age Ageing* 2001; 30(6):530-531
37. Inspectie voor de Gezondheidszorg. Staat van de gezondheidszorg 2004: Patiëntveiligheid: de toepassing van geneesmiddelen en medische hulpmiddelen in zorginstellingen en thuis. [www.igz.nl/publicaties](http://www.igz.nl/publicaties), geraadpleegd april 2006
38. Beers M. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Archives of Internal Medicine* 1997;157:1531-1536
39. Mortensen L. The off-label debate: a threat to the future of cancer care. *Cancer Invest* 1991;9:597-599
40. United States General Accounting Office. Off label drugs, reimbursement policies constrain physicians in their choice of cancer therapies. Report GAO/PEMD-91-14 1991
41. Poole S, Dooley M. Off label prescribing in oncology. *Support Care Cancer* 2004;12:302-305
42. Lowe-Ponsford F, Baldwin D. Off label prescribing by psychiatrists. *Psychiatric Bulletin* 2000;24:415-417
43. Barbul C, et al. Prescribing Second-Generation Antipsychotics and the evolving standard of Care in Italy. *Pharmacopsychiatry* 2002;35:239-243
44. Hodgson R, Belgamwar R. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatric Bulletin* 2006;30:55-57
45. Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *Journal of Psychopharmacology* 2005;19(4):402-407

46. Chen H, Deshpande A, Jiang R, Martin B. An epidemiological investigation of off-label anticonvulsant drug use in the Georgia Medicaid population. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14:629-638
47. Murray M, Vries C de, Wong I. Prescribing trends of antidepressants in children and adolescents. *Electronic BMJ* 5 januari 2004.  
<http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/328/7430/3#45608> geraadpleegd 11 oktober 2006
48. Farmacie in cijfers. Toename antidepressivagebruik stopt. *Pharm Weekbl* 2006; 141:671
49. Volkers A, Heerdink E, van Dijk L. Antidepressant use and off-label prescribing in children and adolescents in Dutch general practice (2001-2005). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16:1054-1062
50. Sugarman J, Fleischer A, Feldman S. Off-label prescribing in the treatment of dermatological disease. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:217-223
51. Li V, Jaffe M, Li W, Haynes H. Off-Label Dermatologic Therapies. *Arch Dermatol* 1998;134:1449-1454
52. Dijk L van, Florentinus S, Jong A de, Velthove K, Heerdink R, Kallewaard M. Het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in de huisartspraktijk: voorschrijfvolume en off-label voorschrijven. Utrecht: NIVEL, 2003
53. Davidse W, Somai D, Perenboom R, Verheij R, de Bakker D, van Dijk L. Doelmatig voorschrijven nieuwe geneesmiddelen; Off-label voorschrijven van cox-2-remmers als casus. TNO rapport 2005
54. Wilton L, Pearce G, Mann R. The Use of Newly Marketed Drugs in Children and Adolescents Prescribed in General Practice. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 1999;8:S37-45
55. Verheij R, Te Brake J, Abrahamse H, van de Hoogen H, Braspenning J, Jabaaij L, van Althuis T. Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/WOK, <http://www.linh.nl>
56. Lamberts H, Wood M (eds).ICPC. International Classification of Primary Care. Oxford: Oxford University Press 1987
57. Website WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, [www.whocc.no/atcddd](http://www.whocc.no/atcddd), geraadpleegd november 2005
58. Radley D, Finkelstein S, Stafford R. Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians. *Arch Intern Med* 2006;166:1021-1026
59. Registratie van Beroepen in de Gezondheidszorg, NIVEL  
<http://www.nivel.nl/beroepeninzorg> , geraadpleegd 11 september 2006

60. Kos M, Wertheimer A, Mrhar A. Satisfaction with pharmacotherapy for approved and off-label indications – A Delphi Study. *Ann Pharmacother* 2005;39:649-654
61. Farmacotherapeutisch Kompas. Uitgave College voor zorgverzekeringen (CVZ) [www.fk.cvz.nl](http://www.fk.cvz.nl)), geraadpleegd periode april 2005 – april 2006
62. Dijk L van, de Jong A, Florentinus S, Verheij R. Therapeutisch probleem of academisch probleem? Off-label voorschrijven in de huisartspraktijk. *Pharm Weekbl* 2004;139:902-905
63. Waterreus J. Geneesmiddelen bij kinderen: knelpunten en oplossingen. College voor zorgverzekeringen 2002
64. Beijer H, Horikx A. Off-label gebruik bij kinderen. *Pharm Weekbl* 2003;138:78
65. Wierenga N. Verandering in onderzoekspraktijk hard nodig. *Pharm Weekbl* 2006;141:996-998
66. Zorgverzekeraars op bres voor vergoeding trastuzumab. *Pharm Weekbl* 2005;140:1585
67. Fedorowicz V, Fombonne E. Metabolic side effects of atypical antipsychotics in children: a literature review. *Journal of Psychopharmacology* 2005;19(5):533-550
68. Correl CU et al. Recognizing and monitoring adverse events of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2006; 15(1):177-206
69. Hugenholtz G. Antipsychotics in Daily Clinical Practice: patterns, choices and consequences. Proefschrift Universiteit Utrecht 2005
70. Bijl A. Diabetes door atypische antipsychotica. *Pharm Weekbl* 2006;141:164-165
71. Stone K, Viera A, Parman C. Off-Label Applications for SSRIs. *Am Fam Physician* 2003;68:498-504
72. Normann C, Calker D van, Voderholzer U, Fritze J, Lieb K. Off-label Indikationen in der Psychopharmakotherapie. *Der Nervenarzt* 2003;9:815-823
73. Ramchandani P. Treatment of major depressive disorder in children and adolescents. *BMJ* 2004;328:3-4
74. Wohlfarth T, et al. Gebruik van antidepressiva bij kinderen en adolescenten en het risico van suïcide. *Maandblad Geestelijke volksgezondheid* 2005;60:289-298
75. College ter Beoordeling van Geneesmiddelen. Website Nieuws en publicaties, Actueel. 26 april 2005: Opinie CHMP: Waarschuwing bij gebruik antidepressiva (SSRI's /SNRI's) door kinderen. Geraadpleegd april 2006
76. Boer A de, Hoe nu verder met de COX-2-remmers? *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:121-129

77. Drug Maker to Pay \$430 Million in Fines, Civil Damages. FDA Consumer magazine, July-August 2004 Issue.
78. Watkins C, Moore L, Harvey I, Carthy P, Robinson E, Brawn R. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional study. *BMJ* 2003;326:1178-1179.
79. Florentinus S, van Dijk L, de Jong A, Heerdink R. Invloed? Welke invloed? Relaties tussen farmaceutische industrie en artsen/apothekers. *Pharm Weekbl* 2004;139:181-185
80. Wester G, Hoonhout L, de Bakker D, Hoogen H, van den Schellevis F. Huisartsen met en zonder elektronisch medisch dossier: weinig verschil in medisch handelen. *Huisarts en Wetenschap* 2002;45:58-62
81. Cardol M, van Dijk L, De Jong JD, De Bakker D, Westert G. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Huisartsenzorg: wat doet de poortwachter? Utrecht / Bilthoven, NIVEL/RIVM, 2004
82. Jonville-Bera AP, Bera F, Autret-Leca E. Are incorrectly used drugs more frequently involved in adverse drug reaction? A prospective study. *Eur J Clin Pharmacol* (2005) 61:231-236
83. Choonara I, Conroy S. Unlicensed and off-label drug use in children: implications for safety. *Drug Saf* 2002;25(1):1-5
84. European Medicines Agency. Evidence of harm from off label or unlicensed medicines in children. EMEA/11207/04. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu) Document 26 October 2004, geraadpleegd april 2006
85. Beijer H, de Blaey C. Hospitalisations caused by adverse drug reactions (ADR): a meta-analysis of observational studies. *Pharm World Sci* 2002;24(2):46-54
86. Hooft C van der, Sturkenboom M, van Grootheest K, Kingma H, Stricker B. Adverse Drug Reaction-Related Hospitalisations. *Drug Safety* 2006;29(2):161-168
87. Pirmohamed M, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ* 2004;329:15-19
88. Bemt PMLA van den, Egberts TCG. Hospital Admissions Related to Medication. [www.knmp.nl/download-bestanden/eindrapport\\_harm-nov-2006.pdf](http://www.knmp.nl/download-bestanden/eindrapport_harm-nov-2006.pdf) geraadpleegd 23 februari 2007
89. Kenens RJ, Hingstman L. Cijfers uit de registratie van huisartsen en huisartsen in opleiding - peiling 2005. Utrecht: NIVEL, <http://www.nivel.nl/beroepeninzorg>, geraadpleegd 12 juli 2006
90. Registratie van Beroepen in de Gezondheidszorg, NIVEL <http://www.nivel.nl/beroepeninzorg> , geraadpleegd 11 september 2006



91. Heideman J, Lin N van, Laurant M, Akkermans R, Drenthen T, Grol R. Determinanten van het handelen van huisartsen ten aanzien van psychische aandoeningen. Tijdschr Gezondheidswet 2005;83:342-8
92. Visscher A, Laurant M, Schattenberg G, Grol R. De rol van de huisarts inzake geestelijke gezondheidszorg. De resultaten van een landelijke enquête. Nijmegen: WOK Centre for Quality of Care Research, 2002
93. Groot RA de, Schot SM, Kors JW, Bosveld HEP, Haan J de. Huisarts Wet 2001;44:314-5
94. Koster JE, Kersseboom M, Zwemer JFM, Van Eijk LJ, Nüssler M, Lievense AM. Visusmeting onder de loep. Huisarts Wet 2004;47:80-2
95. Delnoij DMJ, Flikweert S, Hemrika DJ, Hutten JBF. Implementatie van de LTA Subfertiliteit: een haalbare zaak of verspilde moeite. Huisarts Wet 2001;44:337-9
96. Reijnders UJL, Das C, Giannakopoulos GF, Bruin KH de. De lijkschouw bij plotselinge dood. Onderzoek onder huisartsen naar vaardigheden en meningen over hun rol bij de lijkschouw. Huisarts Wet 2006;49:68-71
97. Jonge PP de, Thijssen CM, Boendermaker PM. Zieke dokters anno 1998. Huisarts Wet 2002;45:8-10
98. Schers HJ, Maat CC, Van de Ven C, Van den Hoogen HJM, Grol RPTM, Van den Bosch WJHM. Hoe denken huisartsen over continuïteit in de zorg? Huisarts Wet 2002;45:450-4
99. Leen WG, Groen WB. Gewijzigd voorschrijfgedrag: een enquête in de huisartsenpraktijk. Ned Tijdschr Geneeskd (Studenten-editie) 2006;9:4-7
100. Folmer H. Plaats van 'off-label' voorschrijven van geneesmiddelen. Huisarts Wet 2005;48:235
101. Pieterse BMM, Blom AThG. Een onderzoek naar de wijze waarop patiënten geneesmiddeleninformatie interpreteren. Pharm Weekbl 1983;118:789-95
102. Muijrsers PE, Knottnerus JA, Sijbrandij J, Janknegt R, Grol RP. Changing relationships: attitudes and opinions of general practitioners and pharmacists regarding the role of the community pharmacist. Pharm World Sci 2003;25:235-41
103. Gebhardt DOE. Off-label voorschrijven schept verplichtingen. Arts moet risico's uitvoeriger met patiënt bespreken. Med Contact 2004;59:377-8
104. Tent M (red.). CBG wil van een oplossing geen probleem maken. 'Wie off-label voorschrijft moet goed weten waarom de indicatie beperkt is'. Pharm Weekbl 2004;139:900-1
105. Rendering J. Rechten patiënt in de apotheek flink verstevigd. WGBO maakt van apotheker géén medebehandelaar. Pharm Weekbl 2006;141:931-4

106. Het resultaat telt 2004. IGZ rapport 2004. Website [www.igz.nl/publicaties](http://www.igz.nl/publicaties), geraadpleegd april 2006
107. Medicatieveiligheid: bronnen van aandacht. RIVM rapport 267031001 (2004). Website [www.rivm.nl](http://www.rivm.nl), geraadpleegd 8 november 2007
108. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Webpagina CBO. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl), geraadpleegd periode april 2006 - november 2006
109. Informatorium Medicamentarium, Kombirom WINAp / ID-farma BV Maarsse, geraadpleegd versie oktober 2005

## Dankbetuiging

De auteurs danken de volgende personen voor hun bijdrage aan het tot stand komen van dit rapport:

Liset van Dijk, werkzaam bij het Nederlands Instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL),  
Nico Kijlstra, werkzaam bij de Inspectie voor de Gezondheidszorg,  
Hadassa Jochemsen, Universiteit Wageningen, Sectie Humane voeding, van september tot december 2005 werkzaam als stagiaire-epidemioloog bij het RIVM,  
Rolf Verheul, Anne-Marie Noppen, Marleen Brouwer, Susanne van Laarhoven, Universiteit Utrecht, allen in 2005 of 2006 gedurende 4-6 weken werkzaam als stagiaire-apotheker bij het RIVM-KCF.

Daarnaast danken de auteurs de volgende organisaties voor het verlenen van gegevens over het off-label gebruik van geneesmiddelen in Nederland:

Nederlands Bijwerkingen Centrum LAREB,  
Farmaceutische adviesgroep (FAG) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN),  
Nederlandse Vereniging van de Researchgeoriënteerde Farmaceutische Industrie (Nefarma) en haar leden,  
Geneesmiddelen Informatie Centrum (GIC) van het Wetenschappelijk Instituut Nederlandse Apothekers (WINAp), en  
College voor zorgverzekeringen (CVZ).



## Bijlage 1 Tabel inventarisatie off-label gebruik van geneesmiddelen

In deze tabel staan de resultaten van de inventarisatie van off-label toepassingen van geneesmiddelen. Daar de mogelijkheden om off-label voor te schrijven welhaast onuitputtelijk zijn, geeft dit overzicht slechts een beeld van de off-label indicaties die bij de uitgevoerde inventarisatie aangetroffen zijn. De inventarisatie is uitgevoerd in 2005 – 2006. In een aantal gevallen zou het kunnen zijn dat de off-label indicatie inmiddels geregistreerd is (bijvoorbeeld gabapentine bij perifere neuropatische pijn).

In de tabel staan zowel aanvaardbaar geachte als vooralsnog niet aanvaardbaar geachte off-label indicaties. Aanduiding van een richtlijn of farmacotherapeutisch handboek als bron betekent niet automatisch dat de off-label indicatie volgens die bron aanvaardbaar is. In richtlijnen en farmacotherapeutische handboeken is ook informatie opgenomen over het niet aanvaardbaar zijn van off-label indicaties.

Legenda	IM <sup>109</sup>	Informatorium Medicamentorum 2005	NHG	NHG-standaard <sup>17</sup>
	FK <sup>61</sup>	Farmacotherapeutisch Kompas 2005	CBO	CBO-richtlijn <sup>108</sup>
	USP-DI <sup>16</sup>	United States Pharmacopea Drug Information 2005	EBRO	EBRO-richtlijn <sup>18</sup>
	RH	Registratiehouder		

Geneesmiddel	Off-label gebruik	Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen	Opinie bron	Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder
Acarbose	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Acetylcysteine	Posttraumatische dystrophie	IM	Acceptabel	
Acetylsalicylzuur	Jeuk bij polycythemia vera	Drugs Aging 2003; 20(3):197-208	Wellicht werkzaam	-
Acetylsalicylzuur	Antiphospholipid syndroom	J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Acetylsalicylzuur	Preventie preeclampsie	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	Firma stelt dat er onvoldoende bewijs is.
Acetylsalicylzuur	Claudicatio intermittens	LAREB NHG M13	Acceptabel (NHG M13), ter reductie van risico op cerebrale en coronaire vaatziekten. Heeft echter weinig invloed op beloop perifere vaatlijden.	Bayer stelt dat deze indicatie in een enkel land geregistreerd is maar dat de risk benefit ratio minder gunstig is dan voor andere geregistreerde producten.
Acetylsalicylzuur	Antithrombotische behandeling bij paroxismaal /chronisch atriumfibrilleren en hartfalen	NHG M79	Acceptabel	-
Acetylsalicylzuur	Acuut stadium herseninfarct	CBO	Acceptabel	-
Acetylsalicylzuur	Alle patiënten met hart- en vaatziekten	NHG M84	Acceptabel	-
Acetylsalicylzuur	Ulcus cruris	CBO	Acceptabel	-
Aciclovir	Recidicerende genitale herpes bij zwangere vrouwen	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
Adrenaline injectie	Actieve bloeding bij Mallory Weiss	CBO	Acceptabel	-
α-Adrenergica	Stress incontinentie	Curr Med Res Opin 2003;19(6):485-90	Effect onduidelijk	-
Almotriptan	Cluster hoofdpijn	USP-DI	Onacceptabel	-
Alprostadil	Versterken erectie bij niet-impotente	USP-DI	Onacceptabel	-
Amitriptyline	Migraine	FK	Acceptabel	Werkzaamheid beschreven (USP-DI)
Amitriptyline	Perifere neuropatische pijn	FK	Acceptabel	Acceptabel (USP-DI)
Amitriptyline	Pijn als gevolg van bepaalde polyneuropathieën	CBO	Acceptabel	
Amitriptyline	Chronische hoofdpijn	LAREB	-	-
Amitriptyline	HIV-gerelateerde neuropathie	CBO	Niet aanbevolen	
Ampicilline	Preventie neonatale sepsis na vroegtijdig breken vliezen	J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Androgenen	Borststuwning na bevalling	USP-DI	Onacceptabel	-
Androskat®	Thuisgebruik vaker dan 1 x per week	ALTANA	-	
Anticonvulsiva (gabapentine, carbamazepine, fenytoïne, Na-valproaat, lamotrigine)	Pijn als gevolg van bepaalde polyneuropathieën	CBO	Acceptabel	
Antidepressiva (amitriptyline, imipramine, desipramine, maprotiline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine)	Pijn als gevolg van bepaalde polyneuropathieën	CBO	Acceptabel	
Antipsychotica	Agressie bij kinderen en jongeren ADHD	J Behav Health Serv Res 2004 Apr;22(2)145-9	Veiligheid nog onvoldoende bekend	In VS geregistreerde indicatie voor klassiek antipsychoticum haloperidol .
Antipsychotica	ADHD, borderline disorder, antisocial personality disorder	Pharmacopsychiatry 2003;36:187-91	Onvoldoende onderzocht	
Anxiolytica	Acute lage rugklachten	CBO	3 <sup>e</sup> keus na paracetamol en NSAIDs verschillende soorten anxiolytica even effectief	
Atenolol	Chronisch vermoeidheidssyndroom na ziekte van Pfeiffer	AstraZeneca NL	Geen onderbouwing bekend	-
Atenolol	Sociale angststoornis, plankenkoorts	CBO AstraZeneca	Acceptabel (CBO)	
Azathioprine	Multiple sclerosis (MS)	Neurologia. 2002 Mar;17(3):132-5	Indicatie geregistreerd in Spanje	-
Azathioprine	Myasthenia gravis	Deutsche gesellschaft fur neurologie (www.dgn.org)	Positief	-
Azathioprine	Psoriasis	CBO	Slechts 1 open studie	Genoemd (CBO)
Baclofen	Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 /	Aangetoond	-

Geneesmiddel	Off –label gebruik	Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen	Opinie bron	Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder
		<a href="http://www.dmgk.de">www.dmgk.de</a>		
Becaplermin	Veneuze insufficiëntie ulcers, Drulucers Ulcers door sickle cell anemie, pyoderma gangrenosum, thrombotic thrombocytopenia, necrobiosis lipoidica diebeticorm, of sarcoidosis	Dermatology nursing 2000;12:238-9	Slechts genoemd als voorbeeld	-
Beclometason neusspray	Smaak/reukstoornissen	LAREB		Firma: Over smaakstoornissen is niets beschreven. Over de behandeling van reukstoornissen zijn wisselende resultaten beschreven. De werking is niet aangetoond.
Benzodiazepines (kortwerkend)	Delier bij ouderen tgv alcohol- of benzodiazepineontrekking	NHG M77		Aanbevolen (NHG M77)
Benzodiazepines (chloordiazepoxide / oxazepam)	Alkoholonthoudingsverschijnselen	NHG M10		Aanbevolen (NHG M10)
Benzodiazepines (kortwerkend)	Gedragsstoornissen bij dementie	CBO		Aanvaardbaar (CBO)
Beta2-mimetica – terbutaline	Weeënremmer	Obstet Gynecol Surv. 1998 Nov;53(11 Suppl):S85-95	Beschikbaarheid gewenst	-
Betahistine	Vertigo	LAREB		-
Betamethason	Rijpen foetale longen	J Reprod Med 1995;40:186-188		-
Bisoprolol	Boezemfibrilleren	LAREB		-
Botulinetoxine A	Cosmetische indicaties	Dermatol Clin. 2004 Apr;22(2):145-9 Am J Clin Dermatol. 2003;4(10):709-25 Dermatol Surg. 2003 Apr;29(4):340-7 Dermatol Surg. 2002 Feb;28(2):149-52	Rimpels: Eenvoudig en weinig bijwerkingen Effectief en goed getolereerd Veilige toepassing Verminderde traanproductie als complicatie	-
Botulinetoxine A	Myofaciaal pijn syndroom Hoofdpijn	Anesthesiol Clin North America. 2003 Dec;21(4):715-31	Acceptatie voor toepassing bij hardnekkige klachten	Aanvaardbaar (USP-DI) -
Botulinetoxine B	Cosmetische indicaties	Dermatol Surg. 2003 May;29(5):508-15 Dermatol Surg. 2003 Apr;29(4):340-7	Veilige toepassing	-
Botuline toxine (alg)	Laryngeal dystonia, Stotteren Specifieke krampen Parkinson Tics Spasticiteit Pijnlijke spierspasmen Hoofdpijn en migraine Gastrointestinale spasmen	J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004;75:951-7	Eerste keus bij behandeling Onduidelijk Gerapporteerde toepassing Bruikbaar gebleken Effect aangetoond Effect aangetoond Effect aangetoond Gebrek aan goede onderzoeken Effectief gebleken	- - - - - Aanvaardbaar (USP-DI) - - -

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
	Vaginisme		Geen nadere info	-
Bromocriptine	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Bupropion	Therapieresistente depressie Bipolaire stoornis ADHD bij volwassenen	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studies Gecontroleerde studie Gecontroleerde studie	Geregistreerd US (USP-DI) - -
Buspiron	Pijn als gevolg van bepaalde polyneuropathieën	CBO		Niet aanbevolen in specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Calcium	Preventie preeclampsie	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts genoemd als voorbeeld	-
Carbamazepine	Gokverslaving	Pharmacopsyciatry 1994;27: 129		-
Carbamazepine	Migraine Hardnekkige hik	USP-DI USP-DI		Onacceptabel (USP-DI) Onacceptabel (USP-DI)
Carbamazepine	Agitatie bij dementie	CBO		Aanvaardbaar (CBO)
Carbamazepine	HIV-gerelateerde neuropathie	CBO		Niet aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Celecoxib	Rugpijn (geen reuma, artrose)	Het voorschrijven van nieuwe geneesmiddelen in de huisartsenpraktijk. Utrecht: NIVEL, 2003		Firma: Binnenkort zal aanvraag voor indicatie ankylosing spondylitis (AS) in EU plaatsvinden. AS kan lage rugpijnklachten veroorzaken.
Celecoxib	Postoperatieve pijnbehandeling	CBO		Aanbevolen (CBO)
Cholestyramine	Jeuk bij polycythaemia rubra, uraemic pruritis	Drugs Aging 2003; 20(3):197-208	Wellicht werkzaam, Risico acidose	Onacceptabel (USP-DI) Onacceptabel (USP-DI)
Choriongonadotropine	Gewichtsreductie	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Ciclosporine	Dermatomyositis en polymyositis bij kinderen	CBO		Aanbevolen (CBO)
Cimetidine	Wratten bij kinderen	Arch dermatol 1998;134:1449-54		Aanvaardbaar (IM) Firma: Informatie over werkzaamheid is tegenstrijdig.
Cimetidine	Hirsutisme	GSK		Firma: Uit onderzoek is geen gunstig effect geconstateerd. Er is geen wetenschappelijke onderbouwing.
Cimetidine	Jeuk bij polycythemia vera	Drugs Aging 2003; 20(3):197-208	Wellicht werkzaam	-
Cimetidine	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	Bij GSK geen onderbouwing bekend.
Cinnarizine	Duizeligheid (geen vertigo van vestibulaire oorsprong)	NHG M75		Afgeraden (NHG M75)
Cisordinol	Schizofrenie	LAREB		-
Citalopram	Obsessief-compulsieve disorder	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)



Geneesmiddel	Off –label gebruik	Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen	Opinie bron	Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder
Citalopram	Gegeneraliseerde angststoornis Paniekstoornis Sociale angststoornis	LAREB LAREB LAREB 'Multidisciplinaire richtlijn voor angststoornissen 2003' van de GGZ-Nederland ( <a href="http://www.ggzrichtlijnen.nl/richtlijnen.htm">http://www.ggzrichtlijnen.nl/richtlijnen.htm</a> geraadpleegd 220905)	Werkzaamheid in DBPC studies ondubbelzinnig aangetoond.	- - -
Citalopram	Obsessieve stoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studie	Onacceptabel (USP-DI)
Clofazimine	Vasculitis	LAREB		-
Clomipramine	Gokverslaving bij ouderen	Am J Psychiatry 1992;149:710-1		-
Clonazepam	Anxiolyse	LAREB		-
Clonazepam	Angststoornissen	CBO		Aanbevolen (CBO)
Clonazepam	Als adjuvans met een TCA bij diabetische neuropathie	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie ( <a href="http://orde.artsennet.nl">orde.artsennet.nl</a> )
Clonazepam	Restless legs syndroom en periodic leg movement disorder	NHG M23		Aanvaardbaar (NHG M23)
Clonidine	ADHD	IM		Aanvaardbaar (IM)
Clonidine	Overactief, slecht slapen	LAREB		-
Clonidine	Tabakverslaving	CBO		Niet aanbevolen (CBO)
Clonidine (transdermaal)	Diabetische neuropathie	CBO		Niet aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie ( <a href="http://orde.artsennet.nl">orde.artsennet.nl</a> )
Clopidogrel	Percutane coronaire revasculisatie	J Interv Cardiol. 2002 Jun;15(3):181-6	Geen oordeel	-
Clotrimazol vaginaal	Profylaxe recidiverende candidiasis			Aanbevolen (NHG M38)
Clozapine	Therapieresistente depressie  Bipolaire stoornis Psychose bij M. Parkinson	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Weinig bewijs door bijwerkingen pas 3 <sup>de</sup> keus Gecontroleerde studie Effect overtuigend aangetoond	- - -
Colchicine	Psoriasis	CBO	Slechts anekdotische behandelingssuccessen beschreven in open, niet-gecontroleerde studies.	
Cortison	Clusterhoofdpijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / <a href="http://www.dmkg.de">www.dmkg.de</a> )	Aangetoond	-
Corticosteroiden	Conservatieve behandeling bij idiopathisch carpaal tunnel syndroom	CBO		Aanbevolen (CBO)
Cyclophosphamide	RA	Arthritis Today		-

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
Cyclophosphamide	Dermatomyositis en polymyositis	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Dermatomyositis en polymyositis (orde.artsennet.nl)
Cyclosporine	Inflammatoire darmziekten bij kinderen	CBO		Controversieel genoemd (CBO)
Cyproheptadine	Anorexia nervosa	CBO		Niet aanbevolen (CBO)
Danazol	Jeuk bij myeloproliferatieve ziekten	Drugs Aging 2003; 20(3):197-208	Wellicht werkzaam	-
Dapson	Pemphigus vulgaris	Arch dermatol 1998;134:1449-54		Aanvaardbaar (USP-DI)
Dapson	Urticariale vasculitis	LAREB		-
Desmopressine	Nycturie bij prostaatklachten	LAREB		Volgens Ferring is deze indicatie in Zweden, Frankrijk en België geregistreerd, maar in Nederland geweigerd.
Dexametsaon	Profylaxe postoperatieve misselijkheid en braken	CBO		Aanbevolen (CBO)
Dexamethason eenmalig	Matig ernstige pseudo-kroep	NHG M78		Aanvaardbaar (NHG M78)
Dextromethorfan	Polyneuropathie	CBO		Geen aanbeveling (CBO)
Diazepam	Lage rugpijn Nekklachten	PW 2004 vol 26:902-905		- -
Diclofenac	Vaginaal bloedverlies zonder onderliggende oorzaak	NHG M28		Aanvaardbaar (NHG M28)
Digoxin	Foetale ritmestoornis	J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Digoxine	Obesitas	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Diltiazem	Atriumfibrilleren bij angina pectoris	NHG M79		Aanbevolen NHG M79)
Dipyridamol	Angina pectoris	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Dipyridamol	Secundaire preventie herseninfarct ad amaurosis fugax	CBO		Aanbevolen (CBO)
Dopamine-agonisten	Restless leggs syndroom en periodic leg movement disorder	NHG M23		Aanvaardbaar (NHG M23)
Eletriptan	Clusterhoofdpijn	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Erythropoietin	50% voorschriften off-label, zoals voor beenmergtransplantatie en hematologische maligniteiten	Am J Manag Care. 2002 Aug;8(8):742-7		-
Escitalopram	Bipolaire stoornis	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Estradiol	Preventieve behandeling van migraine rond de menstruatie	NHG M19		Aanvaardbaar (NHG M19)
Estradiol transdermaal	Aanvullende therapie bij schizofrenie bij vrouwen	CBO		Aanbevolen (CBO)
Etoricoxib	Rugpijn	LAREB		-
Etoricoxib	Bij CI (cardiovasculaire risico's) en te hoge doseringen	MSD		

Geneesmiddel	Off –label gebruik	Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen	Opinie bron	Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder
Factor VIIa	Overmatig bloeden tijdens operaties Diffuse alveolaire hemorrhagie na beenmergtransplantatie	Anesthesiology. 2004 Mar;100(3):722-30 Bone Marrow Transplant. 2002 Dec;30(12):975-8	? Case-report: veelbelovend; nader onderzoek vereist	-
Fenytoïne	Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmkg.de)	Aangetoond	Aanvaardbaar ((USP-DI)
Fentanyl transdermaal	Acute of postoperatieve pijn	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Finasteride	Alopecia androgenetica bij postmenopauzale vrouwen	FK		Niet werkzaam (FK)
Finasteride	Toepassing bij vrouwen	MSD		Firma: Misbruik igv vruchtbare leeftijd
Flavoxaat	Stress incontinentie	Curr Med Res Opin 2003;19(6):485-90	Werkzaamheid niet aangetoond.	-
Flecainide	Pill in the pocket dosering	3M		-
Flufenazine	Als adjuvans met nortriptyline bij diabetische neuropathie	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Fluorchinolonen	Toepassing bij kinderen	Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 1):e714-9	Terughoudendheid is gewenst. Alleen voor 2° lijn	-
Fluoxetine	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Fluoxetine	Voorkomen terugval na gewichtstoename bij anorexia nervosa	CBO		Aanvaardbaar (CBO)
Fluvoxamine	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Fluvoxamine	Borderline	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studie	-
Fluvoxamine	Angststoornissen	NHG M62		Aanbevolen (NHG M62)
Gabapentine	Bipolaire stoornis, Perifere neuropathie Complex regiona pain syndroom, ADHD, 'Restless legs', Aangezichtspijn Periodic limb movement disorder (PLMD), Migraine, Alcohol onttrekkingverschijnselen	J Manag Care Pharm. 2003 Nov-Dec;9(6):559-68	Voor de meeste off-label toepassingen is onvoldoende onderbouwing	- Aanvaardbaar (IM/ USP-DI) - - - -
Gabapentine	Stemmingsstoornissen, posttraumatisch stressyndroom, gedragsstoornissen, Bruxisme	J Toxicol Clin Toxicol 2003;41(1):11-5	Overdoseringen veroorzaken geringe toxiciteit	- - - -
Gabapentine	Bipolaire stoornis, ALS, ADHD, migraine, onttrekingsverschijnselen,	FDA Consumer magazine July-August 2004	Fabrikant Warner-Lambert beschuldigd van promotie voor off-lable indicaties terwijl onwerkzaamheid en onveiligheid bekend was. Fabrikant heeft schikking getroffen (\$430 miljoen)	- - - - -

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
	‘restless leg syndrome’			-
Gabapentine	Sociale fobie Paniekstoornis Bipolaire stoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studie Gecontroleerde studie Onvoldoende bewijzen	- - -
Gabapentine	Clusterhoofdpijn Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmkg.de)	Aangetoond Aangetoond	- -
Galantamine	Vasculaire – en ernstige dementie	CNS Drugs. 2003;17(13):947-63	Geen oordeel	-
Galantamine	Chronisch vermoeidheidssyndroom	GeBu 2005;39:6	Geen verschil vs placebo	-
Gammahydroxyboterzuur	Narcolepsie	Medische Contact 15-01-2003		-
Gentamicine	Preventie neonatale sepsis	J Reprod Med 1995;40:186-188		-
Glucocorticosteroiden	Rijpen foetale longen	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Groeihormoon	Gevolgen veroudering	Semin Reprod Endocrinol. 1999;17(4):311-25	Onvoldoende onderbouwing	-
Groeihormoon	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Groeihormoon	Toepassing bij GH-deficient- en niet GH-deficiente volwassenen	Drug Ther Bull. 1994 Jul 21;32(7):53-5		-
Haloperidol	Schizofrenie	CBO		Aanvaardbaar (CBO)
Heparine i.v.	Uraemic pruritis	Nephron 1992;60(1): 1-5	?	-
Heparine	Antiphospholipid syndroom	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Heparine injectie	Conservatieve medische behandeling van chronische Achilles tendinopathie	CBO		Niet aanbevolen (CBO)
Humaan chorion gonadotropine	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Hormonale anticonceptiva	Overgangsklachten	NHG M73		Aanvaardbaar (NHG M73)
Hydroxychloroquine	Dermatomyositis en polymyositis bij kinderen	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Dermatomyositis en polymyositis (orde.artsennet.nl)
Hydroxyethylrutoside	Diabetische microangiopathy	J Cardiovasc Pharmacol Ther 2002;Jan;7 Suppl 1:S11-5	Klein onderzoek; positieve resultaten	-
Hydroxyethylrutoside	Lymfoedeem tgv mastectomie	IM		Aanvaardbaar (IM)
Ibuprofen	Vaginaal bloedverlies zonder onderliggende oorzaak	NHG M28		Aanvaardbaar (NHG M28)
Imipramine	Stress incontinentie	Curr Med Res Opin 2003;19(6):485-90	Geen deugdelijk onderzoek bekend	Niet acceptabel (bron?)
Imipramine	Gegeneraliseerde angststoornis, paniekstoornis, post traumatische stressstoornis	CBO		Aanbevolen (CBO)
Imipramine	‘Acute stress disorder’ na verbranden	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1999 Jul;38(7):873-82	Voorzichtigheid geboden	-

Geneesmiddel	Off –label gebruik	Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen	Opinie bron	Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder
Imipramine	Angststoornissen	NHG M62		Aanbevolen (NHG M62)
Immunoglobuline iv	Stevens-Johnson syndrome, toxische epidermale necrolyse	Pediatrics. 2003 Dec;112(6 Pt 1):1430-6	Veelbelovend. Nader onderzoek nodig.	-
Immunoglobuline iv	Autoimmuun en inflammatoire dermatosen	Dermatol Clin. 2000 Jul;18(3):447-57, ix	Onvoldoende onderzocht	-
Immunoglobulines iv	Poly- en dermatomyositis	CBO		Aanbevolen (CBO)
Immunoglobulines iv	Dermatomyositis en polymyositis	CBO		Aanbevolen (CBO)
Immunoglobuline iv	90 indicaties, waarvan 6 geregistreerde en de rest 'appropriate off-label' en 'inappropriate off-label'	Can J Clin Pharmacol 2003;10; 1: 11-6	Veel 'appropriate off-label' gebruik en weinig 'inappropriate off-label'	-
Indomethacine	Polyhydramnios (teveel vruchtwater)  Vroegtijdige weeën	J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5 J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd  Slechts als voorbeeld genoemd	-
Indometacine	Trigeminal neuralgia	LAREB		-
Infliximab	Inflammatoire huidaandoeningen (psoriasis)	J Drugs Dermatol. 2004 May-Jun;3(3):273-84	Op basis van onderzoeken veelbelovend. Nader onderzoek gewenst.	Aanvaardbaar (USP-DI)
Infliximab	Ulceratieve colitis, indeterminate colitis	Gut. 2004 Jun;53(6):849-53	Off-label gebruik vermijden vanwege ernstige BW	-
Imiquimod	Nonmelanone huidkankers	Dermatology Nursing 2000;12:238-9	Slechts genoemd als voorbeeld	-
Imiquimod	Genitale wratten bij kinderen	3M		-
Imiquimod	Actinische keratose	3M		-
Imiquimod	Diverse dermatologische aandoeningen: VIN, morbus Bowen, verruca vulgaris, lentigo maligna, epidermodysplasia verruciformis	3M		-
Laagmoleculaire heparine	Pulmonaire embolie en veneuze thromboembolie tijdens zwangerschap (profylaxe of behandeling)	Drugs. 2002;62(3):463-77	In afwachting van groter onderzoek alleen gebruik ter profylaxe geadviseerd	-
Lamotrigine	Bipolaire stoornis	LAREB		Aanvaardbaar (IM)
Lamotrigine	Borderline	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Onvoldoende bewijzen	-
Lamotrigine	Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmkg.de)	Aangetoond	-
Lamotrigine	HIV-gerelateerde polyneuropathie	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Levodopa/benserazide of carbidopa	Medicamenteus veroorzaakte parkinsonisme	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Levodopa	Polyneuropathie indien standaardbehandeling niet volstaat	CBO		Aanbevolen (CBO)
Levodopa	Diabetische) neuropathie	CBO	Indien standaard therapie niet werkt	Aanvaardbaar (CBO)
Levothyroxine	Rijpen foetale longen	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Lidocaine i.v.	Uraemic pruritis	Am J Med 1997;102(6):584-5		-

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
Lisinopril	Migraine profylaxe	GIC / WINAp		-
Lithium	Gokverslaving	NY State J Med 1980;80:785-8		-
Lorazepam	Als adjuvans bij een delier	CBO		Aanbevolen (CBO)
'Low-affinity'-NMDA-kanaalblokker (dextromethorfan of memantine)	Diabetische neuropathie	CBO		Niet aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Magnesium sulfaat iv	Acute astma aanval	Drug Ther Bull. 2003 Oct;41(10):79-80	Onvoldoende onderbouwing	Onacceptabel (USP-DI)
Magnesium sulfaat	Eclampsie tijdens zwangerschap	J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Magnesium sulfaat	Corpus luteum insufficiëntie	J Reprod Med 1995;40:186-188		-
Magnesium sulfaat	Vroegtijdige weeën	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	Aanvaardbaar (USP-DI)
Magnesium sulfaat	Uterine hyperstimulatie	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Melatonine (niet geregistreerd)	Herstel dag/nacht ritme	Chronobiol Int. 1997 Mar;14(2):185-204	Onvoldoende onderzocht. (Geen product in NL op de markt.)	Nvt
Meloxicam	Neuropatische pijn	LAREB		-
Meloxicam	Postoperatieve pijnbehandeling	CBO		Aanbevolen (CBO)
Memantine	Polyneuropathie	CBO		Niet aanbevolen (CBO)
Metformine	Obesitas	Annals of Family Medicine 2005; (3):457-461	Onvoldoende bewijs	-
Methotrexaat	Abortivum evt. In combinatie met misoprostol	Lancet. 1995 Sep 9;346(8976):655-6	Patiëntvriendelijke methode	-
Methotrexaat	Primaire gliomas	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Methoxsaleen	Bruin kleuren van de huid	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Methylfenidaat	Psychische aandoeningen (incl psychosen) Vermoeidheid door opiaten Ernstige depressie	USP-DI USP-DI USP-DI		Onacceptabel (USP-DI) Onacceptabel (USP-DI)/Aanvaardbaar (IM) Onacceptabel (USP-DI)/Aanvaardbaar (IM)
Methylfenidaat	Toepassing bij kinderen < 6 jaar	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Methylprednisolon	Ruggenmergbeschadiging	J Spinal Disord. 2000 Jun;13(3):185-99	Uitgevoerd onderzoek onvoldoende	Aanvaardbaar (USP-DI)
Methysergide	Spanningshoofdpijn	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Metronidazol	Perianale lokalisatie bij kinderen bij de ziekte van Crohn	CBO	Kortdurend gebruik	Genoemd (CBO-richtlijn inflammatoire darmziekte bij kinderen)
Miconazol vaginaal	Profylaxe recidiverende candidiasis	NHG M38		Aanbevolen (NHG M38)
Midazolam	Convulsies bij bacteriële meningitis	CBO		Aanbevolen (CBO)
Minocycline	Pyoderma gangrenosum	Arch dermatol 1998;134:1449-54		-
Mirtazepine	Slaapstoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Weinig bewijs	-

Geneesmiddel	Off –label gebruik	Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen	Opinie bron	Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder
Misoprostol	Abortus, weeën opwekken, post-partum bloedingen	Obstet Gynecol Surv. 2004 Feb;59(2):128-40	Relatief veilig. In aantal landen wel hiervoor geregistreerd	Aanvaardbaar (USP-DI)
Misoprostol	Weeën opwekken	Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD001338	Effectief, maar juiste dosering dient nog onderzocht te worden	Aanvaardbaar (USP-DI)
Misoprostol	Curretage na miskraam			
Misoprostol	Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmkg.de)	Aangetoond	-
Mitoxantron	MS	FK		Aanvaardbaar (FK)
Montelukast	Urticaria Ziekte van Crohn	MSD		Nog niet evidence based
Mycofenolzuur/mycofenolaa t-mofetil	Psoriasis	CBO	Dubbelblinde, placebogecontroleerde studies ontbreken	Genoemd (CBO)
Naltrexon	Gokverslaving	Int Clin Psychopharmacol 2001;16:265-69		-
Naltrexon	Uraemic pruritis	Drugs Aging 2003; 20(3):197-208	Goede resultaten, echter niet bevestigd	-
Naltrexon	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Naproxen	Vaginaal bloedverlies zonder onderliggende oorzaak	NHG M28		Aanvaardbaar (NHG M28)
Naratriptan	Clusterhoofdpijn	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Nifedipine	Vroegtijdige weeën	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts genoemd als voorbeeld	Aanvaardbaar (IM) Aanvaardbaar volgens richtlijn Dreigende vroeggeboorte – NVOG Firma: Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie beveelt deze toepassing aan. Bayer vindt dat hiermee de IB- tekst volledig wordt genegeerd.
Nifedipine	Hypertensieve crisis	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Nitroglycerine	Acute ernstige dyspnoe bij hartfalen	CBO		Aanbevolen (CBO)
Nortriptyline	Stoppen met roken	LAREB		Aanvaardbaar (USP-DI)
Nortriptyline	Stoppen met roken	CBO		Aanbevolen specialistische standaard (orde.artsennet.nl) - Behandeling van tabaksverslaving Roken en cardiovasculair risico
Nortriptyline	Bij diabetische neuropathie	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Nortriptylene	Tabakverslaving	CBO		Aanbevolen (CBO)

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
NSAIDs	Overvloedig vaginaal bloedverlies zonder onderliggende reden	NHG M28		Aanvaardbaar (NHG M28)
Nitraatpleister	Fisuri ani	3M		Aanvaardbaar (USP-DI)
Oestrogenen	Stress incontinentie	Curr Med Res Opin 2003;19(6):485-90	Controversieel. ERT risicovol	Niet acceptabel Toepassing bij Schering onbekend.
Olanzapine	Dementiegerelateerde psychoses	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Ondansetron	Bewegingsziekte (misselijkheid)	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Orale anticonceptiva	Dysmenorrhea, onregelmatige- en overmatig bloeden, endometriose gerelateerde pijn	Semin Reprod Med. 2001 Dec;19(4):295-303	Gebruikelijke indicaties.	Aanvaardbaar (IM)
Orale anticonceptiva	Overvloedig vaginaal bloedverlies	NHG M28		Aanvaardbaar (NHG M28)
Orale anticonceptiva	Opwekken normale cyclus	NHG M58		Aanvaardbaar NHG M58)
Olanzapine	Psychose Angst Obsessieve stoornis	LAREB LAREB LAREB		-
Olanzapine	Paranoïde depressie Verergering van depressie Obsessieve stoornis Psychose bij M. Parkinson Borderline	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Weinig bewijs Gecontroleerde studie Weinig bewijs Gecontroleerde studie Gecontroleerde studie	-
Oxcarbazepine	Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmgk.de)	Aangetoond	-
Oxybutynine	Symptomatische behandeling van gastro-intestinale aandoeningen (bv spasmen)	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI) Firma: Geen onderbouwing. Toepassing wordt afgeraden.
Oxybutynine	Intravesicaal gebruik	ALTANA		
Oxycodon	Diabetische neuropathie	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsenet.nl)
Paroxetine	Oorsuizen Neuropatische pijn	LAREB LAREB		-
Paroxetine	Bipolaire stoornis	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Paroxetine	Premature ejaculatie	IM		Aanvaardbaar (IM)
Paroxetine	Diabetische neuropathie Neurocardiogeen syncope	Am Fam Physician. 2003 Aug 1;68(3):498-504	Lower quality RCT RCT	- -
Pentoxifylline	Ulcurs door veneuze insufficiëntie	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI) Aanvaardbaar (CBO)
Pentoxifylline	Diabetische neuropathie	CBO		Niet aanbevolen specialistische standaard



<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
				Polyneuropathie (orde.artsennet.nl)
Phenobarbital	Preventie neonatale intraventriculaire hemorrhage	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Phenytoïne	Eclampsie tijdens zwangerschap	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	Onacceptabel (USP-DI)
Pimecrolimus lokaal	Vitiligo Seborrheic dermatitis	Hong Kong Medical Diary 2004 vol 9 p65	Ervaring specialist	
Pimozide	Tics (cave Gilles de Tourette)	USP		Onacceptabel (USP-DI)
Pimozide	Aangezichts pijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmkg.de)	Aangetoond	-
Piroxicam	Postoperatieve pijnstilling	CBO		Aanbevolen (CBO)
Prednison	Antiphospholipid syndroom	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Progesteron	Cervical rijping	J Reprod Med 1995;40:186-188		-
Progesteron	Corpus luteum insufficiëntie	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slecht als voorbeeld genoemd	-
Promethazine	Hoestklachten	FK		Aanvaardbaar (FK)
Propranolol	Examenvrees	LAREB		Aanvaardbaar (IM)
Propranolol	Sociale fobieën zoals podiumvrees	NHG M62, CBO		Aanvaardbaar (NHG M62), aanbevolen (CBO)
Propranolol	Stress incontinentie	Curr Med Res Opin 2003;19(6):485-90	Geen deugdelijke onderzoeken bekend	Niet acceptabel
Propranolol	Foetale ritmestoornissen	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Propranolol	Secundaire profylaxe van varices bloedingen	EBRO		Aanbevolen (EBRO)
Protonpompremmers	Non-ulcer dyspepsie, niet-specifiek buikpijn	BMJ. 1998 Aug 15;317(7156):452-6	Geen oordeel	-
Quetiapine	Psychose Delier	LAREB LAREB		
Quetiapine	Psychose bij M. Parkinson Obsessieve stoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studies Gecontroleerde studies Weinig bewijs	- - -
Risperidon	Psychotische decompensatie	LAREB		-
Risperidon	Verergering van depressie Psychose bij M. Parkinson Bipolaire stoornis acute fase Obsessieve stoornis Borderline	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Weinig bewijs Gecontroleerde studie Gecontroleerde studies Gecontroleerde studie Weinig bewijs	- - - - -
Rizatriptan	Clusterhoofdpijn	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Rivastigmine	Vasculaire – en ernstige dementie	CNS Drugs. 2003;17(13):947-63	Geen oordeel	-
Rivastigmine	Delier i.c.m. parkinsonisme	CBO		Aanbevolen (CBO)
Rivastigmine	Delier bij patiënten met parkinsonisme	CBO		Aanbevolen (CBO)

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
Sertraline	Obesitas	Obesity research Vol 9; 9 September 2001	Slechts genoemd als experimenteel	-
Sertraline	Obsessieve stoornis Posttraumatische stressstoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studie Gecontroleerde studie	Geregistreerd VS (USP-DI) Geregistreerd VS (USP-DI)
Sildenafil	Sexuele dysfunctie bij vrouwen	J Sex Marital Ther. 2002;28 Suppl 1:195-204	Geen oordeel	-
SNRIs	Stress incontinentie	Curr Med Res Opin 2003;19(6):485-90	Veelbelovend; in onderzoek	-
Somatropine	Lipodystrophy bij HIV-patiënten	Retrovirus bulletin 3		-
Sotalol	Hartfalen	LAREB		-
Spironoloacton	Hartfalen	NHG M51, CBO		Aanvaardbaar (NHG M51) en CBO
SSRI's	Angststoornissen, premature ejaculatie, migraine, diabetische neuropathie, neurocardiogene syncope	Am Fam Physician. 2003 Aug 1;68(3):498-504	Geen oordeel	PE aanvaardbaar (USP-DI/IM)
SSRI's	Gokverslaving bij ouderen	J Geriatr Psychiatry Neurol 2004;17:9-12	Mogelijk werkzaam	-
SSRI's	Ter bestrijding van agitatie, agressief gedrag, verhoogde prikkelbaarheid en een depressieve stemming bij dementie	CBO		Aanbevolen (CBO)
Sulfasalazine	Psoriasis	CBO	Weinig bewijs	Genoemd (CBO)
Sumatriptan	Migraine bij kinderen	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmgk.de)	Aangetoond	-
Tacrolimus lokaal	Vitiligo Seborrheic dermatitis	Hong Kong Medical Diary 2004 vol 9 p65	Ervaring specialist	-
Terbutaline	Weeënremmer  Uterine hyperstimulatie  Bij extern keren van kind (stuitligging)	J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5 J Reprod Med 1995;40:186-188 Obstet Gynecol 1993;81:1052-5 J Reprod Med 1995;40:186-188	Slechts genoemd als voorbeeld  Slechts genoemd als voorbeeld	Aanvaardbaar (USP-DI)  -  -
Tenoxicam	Postoperatieve pijnstilling	CBO		Aanbevolen (CBO)
Tetracycline	Acne rosacea	FK	Indien metranidazol lokaal onvoldoende werkt	-
Topiramaat	Obesitas, paranoïde schizofrenie	J Drugs Dermatol. 2004 May-Jun;3(3):321-2	Beschrijving bijwerking (case-report)	-
Topiramaat	Bipolaire stoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Onvoldoende bewijs	-
Topiramaat	Clusterhoofdpijn Aangezichtspijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmgk.de)	Aangetoond Aangetoond Aangetoond	- - Aanvaardbaar (USP-DI)
Topiramaat	Eetbuisstoornis (boulimia)	CBO		Aanbevolen (CBO)
Tramadol	(diabetische) Polyneuropathie	CBO		Aanbevolen specialistische standaard Polyneuropathie (orde.artsenet.nl)
Trazodon	Chronische slapeloosheid	Anesthesiology. 2004 Mar;100(3):722-30	Doseringen niet bekend	-
Trazodon	Slaapstoornis	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Gecontroleerde studies	-

<b>Geneesmiddel</b>	<b>Off –label gebruik</b>	<b>Bron Van bron USP-DI 2005 zijn alleen als onacceptabel aangeduide off-label indicaties opgenomen</b>	<b>Opinie bron</b>	<b>Overige opinies - handboeken (FK 2005, IM 2005, USP DI 2005) - standaarden (NHG, CBO, EBRO) - registratiehouder</b>
Triamcinolon	Acute jicht (3 <sup>e</sup> keus)	NHG M72		Aanvaardbaar (NHG M72)
Triamcinolon	Knie-artrose	NHG M67		Aangeraden (NHG M67)
Tricyclische antidepressiva	Therapieresistente anorexia nervosa	CBO		Bepaalde waarde (CBO)
Valproaat (Na)	Gokverslaving	J Clin Psychiatry 2002;63:559-64		-
Valproaat (Na)	Bipolaire stoornis-manische fase Neurogene pijn Migraine Stemmingsstabilisator Hyperactiviteit (volw.)	LAREB, IM LAREB LAREB, IM LAREB LAREB		Aanvaardbaar (IM/USP-DI) - Aanvaardbaar (FK/IM, geregistreerd USP)
Valproaat (Na)	Bipolaire stoornis acute manie Bipolaire stoornis profylactisch Borderline Alcoholonttrekkingssyndroom	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Door meta-analyses ondersteund Gecontroleerde studie Gecontroleerde studie Gecontroleerde studie	Aanvaardbaar (USP-DI) Aanvaardbaar (USP-DI) - -
Valproaat (Na)	Aangezichtspijn Migraineprofylaxe	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmgk.de)	Aangetoond Aangetoond	- Geregistreerd US (USP-DI)
Valproaat (Na)	Agressief gedrag bij dementie	CBO		Afgeraden (CBO)
Valproaat (Na)	Schizofrenie	Psychiatr Q. 1998 Winter;69(4):283-300	Veel gebruikt (in 1994-6)	
Valproaat (Na)	Additietherapie bij therapieresistente schizofrenie	CBO		Nader onderzoek vereist (CBO)
Venlafaxine	Bipolaire stoornis	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Venlafaxine	ADHD bij volwassenen	Der Nervenarzt 2003;9:815-823	Weinig bewijs	-
Verapamil	Manie, depressie, schizofrenie, Alzheimer, tardieve dyskinesien	Can J Psychiatry. 1999 Sep;44(7):658-64	Geen werkzaamheid aangetoond	-
Verapamil	Foetale ritmestoornissen	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Verapamil	Migraine	HMO Practice 1993;7:44-47	Door 51% van de huisartsen hiervoor voorgeschreven	Firma: Wordt bij deze indicatie beoordeeld als een middel met een matige effectiviteit, beperkte wetenschappelijke onderbouwing en milde tot matige bijwerkingen.
Verapamil	Clusterhoofdpijn profylaxe	IM		Aanvaardbaar (IM/USP-DI)
Verapamil	Clusterhoofdpijn	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmgk.de)	Aangetoond	Aanvaardbaar (IM/USP-DI)
Zidovudine	HIV drager	Obstet Gynecol 1993;81:1052-5	Slechts als voorbeeld genoemd	-
Zolmitriptan	Clusterhoofdpijn	USP-DI		Onacceptabel (USP-DI)
Zolmitriptan	Migraine bij kinderen	Therapieempfehlungen der Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (juni 2004 / www.dmgk.de)	Aangetoond	-



## Bijlage 2 Tabellen off-label voorschrijven in medische richtlijnen

Tabel B.2.1

Aanbevolen of aanvaardbaar geachte off-label indicaties in NHG-standaarden

Richtlijn	Jaar van uitgave	Geneesmiddel	Off-label indicatie
Acuut hoesten (NHG M78)	2003	Dexametason	Pseudokroep
Amenorroe (NHG M58)	1996	Orale anticonceptiva	Opwekken normale cyclus bij menstruatieklachten
Angststoornissen (NHG M62)	2004	Fluvoxamine	Angststoornissen
		Imipramine	Angststoornissen
		Propranolol	Specifieke vorm van sociale fobie als podiumvrees
Atriumfibrilleren (NHG M79)	2003	Diltiazem	Atriumfibrilleren indien de patiënt tevens angina pectoris heeft
		Acetylsalicylzuur	Antithrombotische behandeling bij paroxismaal/chronisch atriumfibrilleren en hartfalen
Cardiovasculair Risicomanagement (NHG M84)	2006	Acetylsalicylzuur	Alle patiënten met een hart- en vaatziekte
Delier bij ouderen (NHG M77)	2003	Lorazepam (of ander kortwerkende benzodiazepine als oxazepam)	Een delier bij ouderen t.g.v. alcohol- of benzodiazepineonttrekking
Fluor Vaginalis (NHG M38)	2005	Clotrimazol of miconazol vaginaal	Profylaxe recidiverende candida-infectie
Hartfalen (NHG M51)	2005	Spironolacton	Hartfalen
Hoofdpijn (NHG M19)	2004	Estradiol	Preventie behandeling van migraine rond de menstruatie
Jicht (NHG M72)	2004	Corticosteroiden als triamcinolon en prednison	Acute jicht
Niet traumatische knieproblemen bij volwassenen (NHG M67)	1998	Triamcinolon injectie	Gonartrose
Perifeer arterieel vaatlijden (NHG M13)	2003	Acetylsalicylzuur	Perifeer arterieel vaatlijden
Slaapproblemen en slaappmiddelen (NHG M23)	2005	dopamine-agonist of tijdelijk clonazepam	Restless legs syndroom en periodic leg movement disorder
Vaginaal bloedverlies (NHG M28)	2001	Sub-50 pil	Overvloedig vaginaal bloedverlies dat men snel wil stoppen
		Ibuprofen, diclofenac en naproxen	Overvloedig vaginaal bloedverlies zonder onderliggende reden

Tabel B.2.2 *Aanbevolen of aanvaardbaar geachte off-label indicaties in CBO- en EBRO-Richtlijnen*

Richtlijn	Jaar van uitgave	Geneesmiddel	Off-label indicatie
Diagnostiek en behandeling van eetstoornissen (CBO)	2006	Tricyclische antidepressiva	Therapie resistentie Anorexia nervosa
		Fluoxetine	Voorkomen van een terugval na gewichtstoename bij Anorexia nervosa
		Topiramaat	Boulimia nervosa
Diagnostiek en behandeling van het carpale-tunnelsyndroom (CBO, EBRO)	2006	Corticosteroid injecties	Idiopatisch carpale-tunnelsyndroom
Diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie (CBO, EBRO)	2005	Carbamazepine	Agressief gedrag bij dementie
		SSRIs	Bestrijding van agitatie, agressief gedrag, verhoogde prikkelbaarheid en een depressieve stemming bij dementie
Ulcus Cruris (CBO, EBRO)	2005	Aspirine en pentoxifylline	Ulcus Cruris
Schizofrenie (CBO)	2005	Haloperidol	Schizofrenie
		Estradiol transdermaal	Aanvullende therapie bij schizofrenie bij vrouwen
		Natriumvalproaat	Additional therapie bij therapieresistente schizofrenie
Polyneuropathie (CBO/EBRO)	2005	Anticonvulsia (carbamazepine, fenytoïne, gabapentine, natriumvalproaat, lamotrigine)	Bepaalde polyneuropathiën
		Antidepressiva (amitriptyline, imipramine, desipramine, maprotiline, nortriptyline, fluoxetine, paroxetine)	Bepaalde polyneuropathiën
		Levodopa	Bepaalde polyneuropathiën
		Lamotrigine	HIV-gerelateerde neuropathie
		Flufenazine	Als adjuvans met nortriptyline bij diabetische neuropathie
		Oxycodon	Diabetische neuropathie
		Clonazepam	Als adjuvans met TCA bij diabetische neuropathie
		Tramadol	(Diabetische) neuropathie

Vervolg Tabel B.2.2 Aanbevolen of aanvaardbaar geachte off-label indicaties in CBO- en EBRO-Richtlijnen

Richtlijn	Jaar van uitgave	Geneesmiddel	Off-label indicatie
Delirium (CBO, EBRO)	2005	Rivastigmine	Delirium
Dermatomyositis, polymyositis en sporadische 'inclusion body' myositis (CBO)	2005	Immunoglobulinen i.v.	Dermatomyositis en polymyositis
		Ciclosporine	Dermatmyositis en polymyositis bij kinderen
		Cyclophosphamide	Dermatomyositis en polymyositis
		Hydroxychloroquine	Dermatmyositis en polymyositis bij kinderen
Behandeling van tabaksverslaving (CBO, EBRO)	2004	Nortriptyline	Ondersteuning bij het stoppen met roken
Angststoornissen (CBO)	2003	Imipramine	Gegeneraliseerde angststoornis
		Clonazepam	Angststoornissen
		Atenolol, propranolol	Sociale angststoornis
Postoperatieve pijnstilling (CBO, EBRO)	2003	Piroxicam Tenoxicam Celecoxib Meloxicam	Postoperatieve Pijn
		Dexametason	Profylaxe postoperatieve misselijkheid en braken
Aspecifieke lage rugklachten (CBO, EBRO)	2003	Anxiolytica	Acute lage rugpijnklachten
Bloedingen uit het bovenste en onderste deel van de tractus digestivus (EBRO)	2003	Propranolol	Secondaire proflaxe van varices bloedingen en portale gastropathie
		Adrenaline injectie	Actieve bloeding bij Mallory Weiss
Hartfalen (CBO, EBRO)	2002	Spironolacton	Hartfalen
		Nitroglycerine	Acute ernstige dyspnoe bij hartfalen
Beroerte (CBO)	2000	Acetylsalicylzuur	Acuut herseninfarct
		Dipyridamol	Secondaire preventie herseninfarct od amaurosis fugax
Meningitis (CBO)	1998	Midazolam	Convulsies ten tijde van bacteriële meningitis





## Bijlage 3 Tabellen bij LINH-onderzoek

Tabel B.3.1. *Overzicht van de onderzochte geneesmiddelen en specifieke off-label indicaties, de ICPC-beschrijving van de toegepaste coderingen en de coderingen van geregistreerde indicaties*

Geneesmiddel	Off-label indicaties	Toegepaste off-label indicaties codes (ICPC-codes)	ICPC beschrijving van toegepaste codes	ICPC-codes van geregistreerde indicaties
Amitriptyline	Chronische hoofdpijn (niet migraine)	N01	Hoofdpijn (niet spanningshoofdpijn, migraine of klachten bijholten)	P12, P76
Betahistine	Duizeligheid anders dan door Menière	N17	Duizeligheid anders dan door Menière	H82
Carbamazepine	Gokverslaving	P80	Persoonlijkheids-/karakterstoornis	N86, N88, N92, P15, P73, T01, T99, U02
Celecoxib	Rugpijn (geen artrose of RA)	L02, L03, L86	Rugsymptomen/klachten en lage rugpijn met- en zonder uitstraling	L84, L88, L89, L90, L91
Cimetidine	Wratten bij kinderen	S03 (leeftijd < 25)	Wratten	D84, D85, D86, D87
Desmopressine	Nycturie bij prostaatklachten	Hoofdstuk U, Y06, Y85; leeftijd ≥ 25, man	Alle aandoeningen urinewegen (man ≥ 25 jaar)	T01, T99, P12 (leeftijd < 25)
Etoricoxib	Rugpijn (geen artrose of RA)	L02, L03, L86	Rugsymptomen/klacht en en lage rugpijn met- en zonder uitstraling	L84, L88, L89, L90, L91, T92
Finasteride	Alopecia androgenetica bij vrouwen	S23 (vrouw)	Haarverlies / Alopecia bij vrouw	Geen criteria gebruikt, daar middel niet geregistreerd is voor toepassing bij vrouwen
Fluoxetine	Obesitas	T82, T83	Overgewicht en adipositas	P76, P79, T06
Gabapentine	Bipolaire stoornis	Hoofdstuk P	Alle psychische problemen	N88
Gabapentine	Restless legs syndroom	N04	Restless legs	N88
Hydroxyethylrutosiden	Diabetische microangiopathie	T90	Diabetes mellitus	K06, K94, K95
Lamotrigine	Borderline syndroom	P80	Persoonlijkheids-/karakterstoornis	N89
Lisinopril	Migraine profylaxe	N89	Migraine	K85, K86, K75, K77, T90
Meloxicam	Neuropatische pijn	Hoofdstuk N	Alle aandoeningen zenuwstelsel	L84, L88, L89, L90, L91
Methysergide	Spanningshoofdpijn	N02	Spanningshoofdpijn	N89, N90, D11
Naltrexon	Gokverslaving	P80	Persoonlijkheids-/karakterstoornis (inclusief gokverslaving)	P15, S02
Oestrogenen	Stress incontinentie	U04	Urine-incontinentie (niet enuresis)	Veelzijdige indicaties, niet precies te omvatten in codes: Hoofdstuk W + Hoofdstuk X, L95
Olanzapine	ADHD	P21	Overactief kind, hyperkinetisch syndroom	P72, P73

Vervolg Tabel B.3.1. *Overzicht van de onderzochte geneesmiddelen en specifieke off-label indicaties, de ICPC-beschrijving van de toegepaste coderingen en de coderingen van geregistreeerde indicaties*

Geneesmiddel	Off-label indicaties	Toegepaste off-label indicaties codes (ICPC-codes)	ICPC beschrijving van toegepaste codes	ICPC-codes van geregistreeerde indicaties
Olanzapine	Antisocial persoonlijkheidsstoornis	P80	Persoonlijkheids-/karakterstoornis	P72, P73
Oxybutynine	Gastro-intestinale aandoeningen	Hoofdstuk D	Alle aandoeningen spijsverteringskanaal	U02, U04, U05, U13
Risperidon	ADHD	P21	Overactief kind, hyperkinetisch syndroom	P70, P72, P73
Risperidon	Agressie bij kinderen en jongeren	P22, P23; leeftijd ≤ 30	Overige gedragsproblemen kinderen en adolescenten	P70, P72, P73
Risperidon	Antisocial persoonlijkheidsstoornis	P80	Persoonlijkheids-/karakterstoornis	P70, P72, P73
Topiramaat	Bipolaire stoornis	Hoofdstuk P	Alle psychische problemen	N88, N89
Valproaat natrium	Schizofrenie	P72	Schizofrenie	N88
Verapamil	Migraine profylaxe	N89	Migraine	K74, K75, K76, K78, K79, K85, K86, K87

Tabel B.3.2. *Off-label combinaties waarvan geen voorschriften zijn aangetroffen in LINH*

Geneesmiddel	Off-label indicatie	Toegepaste off-label indicaties codes (ICPC-codes)
Acarbose	Obesitas	T82, T83
Atenolol	Chronisch vermoeidheidssyndroom na Pfeiffer	A04 en A75
Bromocriptine	Obesitas	T82, T83
Buspiron	(Diabetische) neuropathie	N94
Carbamazepine	Migraine	N89
Cimetidine	Obesitas	T82, T83
Clonidine	Tabaksverslaving	P17
Cyproheptadine	Anorexia nervosa	T06
Fluvoxamine	Obesitas	T82, T83
Gabapentine	Migraine	N89
Gabapentine	Onttrekkingsverschijnselen (alcohol en drugs)	P15, P19
Imipramine	Stress incontinentie	U04
Metformine	Obesitas	T82, T83
Montelukast	Urticaria	S98
Olanzapine	Agressie bij kinderen en jongeren	P22, P23; leeftijd ≤ 30
Olanzapine	Obsessieve stoornis	P79
Pentoxifylline	Diabetische neuropathie	T90 en N94
Quetiapine	Obsessieve stoornis	P79
Sertraline	Obesitas	T82, T83
Topiramaat	Obesitas	T82, T83
Valproaat natrium	Gokverslaving	P80

## Bijlage 4 Tabellen enquêteresultaten

Tabel B.4.1. Gemiddelde waarden\* van de variabelen die significant verschillen tussen de verschillende typen praktijken

Motivaties wel of niet off-label voorschrijven	Solopraktijk	Duopraktijk	Groepspraktijk	Anders*
Volgens handboeken werkzaam	4,17	3,93	4,10	3,60 <sup>a,c</sup>
Volgens wetenschappelijke literatuur werkzaam	4,07	3,84	3,98	3,28 <sup>a,b,c</sup>
Volgens fabrikant/artsenbezoeker werkzaam	2,35	1,83 <sup>a</sup>	2,16	2,16
<b>Overweging om wel/niet te informeren</b>				
Ik weet dat ik daartoe verplicht ben	3,72	3,15 <sup>a,c</sup>	3,77	3,47

\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

a. Significant lager dan solopraktijk (n = ) bij  $p < 0,05$

b. Significant lager dan duopraktijk (n = ) bij  $p < 0,05$

c. Significant lager dan groepspraktijk (n = ) bij  $p < 0,05$

\* bijvoorbeeld werkzaam in HOED (Huisartsen onder één dak) of gezondheidscentrum, of waarnemer

Tabel B.4.2 Gemiddelde waarden\*\*\* van de antwoorden die significant verschillen tussen huisartsen (n=464) en aios/anios (n=20)

Bewustzijn	Huisartsen	Aios/anios
Hoe vaak weet u van uw voorschriften of het een geregistreerde toepassing betreft?	4,40 (0,92)*	3,95 (0,89)
<b>Motivaties wel of niet off-label voorschrijven</b>		
Volgens wetenschappelijke literatuur werkzaam	3,90 (1,16)**	3,16 (1,01)
Volgens collega's werkzaam	3,51 (1,05)**	4,30 (0,98)
Volgens apotheker werkzaam	2,67 (1,23)**	1,85 (0,88)
<b>Overwegingen wel of niet informeren patiënt</b>		
Of de bijsluiter tot verwarring kan leiden	3,79 (1,34)**	3,00 (1,21)
<b>Bij bewust off-label voorschrijven</b>		
Hoe vaak informeert u de patiënt dat toepassing niet in bijsluiter beschreven wordt?	3,63 (1,51)**	2,40 (1,14)
Hoe vaak informeert u de patiënt dat apotheek mogelijk verkeerde informatie geeft daar die niet weet dat het geneesmiddel voor een off-label toepassing wordt voorgeschreven?	3,09 (1,53)*	1,85 (1,09)
Hoe vaak vraagt u patiënt om toestemming (informed consent)?	2,91 (1,56)*	2,20 (1,01)

\* Verschil is significant bij  $p < 0,05$

\*\* Verschil is significant bij  $p < 0,01$

\*\*\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

Tabel B.4.3. Gemiddelde waarden\* van de variabelen die significant verschillen tussen de huisartsen die bij weinig (n=98), die bij een gemiddeld aantal (n=294), of die bij veel indicaties (n=71) off-label voorschrijven

Motivaties wel of niet off-label voorschrijven	Bij weinig indicaties	Bij gemiddeld aantal indicaties	Bij veel indicaties
Weinig risico w.b.t. bijwerkingen	3,36 (1,19)	3,53 (1,22)	3,97 (0,99) <sup>a</sup>
Volgens mijn ervaringen werkzaam	3,25 (1,25)	3,52 (1,25)	3,86 (1,10) <sup>a</sup>
Patiënt heeft probleem al lange tijd	2,79 (1,07)	2,90 (1,22)	3,57 (1,12) <sup>a,b</sup>
Andere toepassingen te veel bijwerkingen, te weinig effect of gecontra-indiceerd.	2,79 (1,01)	2,92 (1,05)	3,49 (1,07) <sup>a,b</sup>
Gebaseerd op geregistreerde indicaties zou het kunnen helpen	2,75 (1,20)	3,13 (1,21)	3,34 (1,05) <sup>a</sup>
Volgens werkingsmechanisme zou het kunnen helpen	2,73 (1,19)	3,02 (1,24)	3,32 (1,07) <sup>a</sup>
Patiënt wil 'behandeld' worden	2,53 (1,05)	2,72 (1,09)	3,04 (1,24) <sup>a</sup>
Volgens fabrikant/artsenbezoeker werkzaam	1,79 (1,00)	2,13 (1,08)	2,62 (1,08) <sup>a,b</sup>
<b>Overwegingen wel of niet informeren patiënt</b>			
Of de patiënt het zal begrijpen	3,07 (1,25)	3,26 (1,35)	3,70 (1,27) <sup>a</sup>
Of de patiënt mondig en kritisch is	2,69 (1,22)	2,87 (1,36)	3,56 (1,28) <sup>a,b</sup>
Of er kans is dat de patiënt een klacht indient	1,63 (0,93)	1,94 (1,12)	2,28 (1,30) <sup>a</sup>
<b>Evalueren</b>			
Evalueert u structureel voor elke off-label toepassing uw ervaringen (effectiviteit/bijwerkingen)	2,64 (1,44)	2,69 (1,41)	3,34 (1,49) <sup>a,b</sup>

\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

- a. Significant hoger ( $p < 0,01$ ) dan artsen die bij weinig indicaties off-label voorschrijven  
b. Significant hoger ( $p < 0,01$ ) dan artsen die bij een gemiddeld aantal indicaties off-label voorschrijven

Tabel B.4.4 *Vergelijking specialisten werkzaam in academisch ziekenhuis (n=107) en werkzaam in algemeen ziekenhuis (n=250)*

	<b>Academisch</b>	<b>Algemeen</b>
<b>Motieven</b>	Gemiddelde score (sd)**	Gemiddelde score (sd)**
1. Snelle registratie indicatie verwacht*	2,84 (1,38)	3,26 (1,31)
2. Benieuwd naar werking nieuw middel	2,26 (1,21)	2,39 (1,31)
3. Richtlijnen beroepsgroep	4,47 (1,15)	4,61 (1,11)
4. Algemene handboeken	4,27 (1,16)	4,27 (1,17)
5. Wetenschappelijke literatuur	4,58 (1,07)	4,59 (1,03)
6. Fabrikant/artsenbezoeker*	1,88 (1,17)	2,44 (1,14)
7. Ervaringen collega-artsen	3,39 (1,29)	3,64 (1,17)
8. Volgens apotheker werkzaam	1,92 (1,20)	2,08 (1,26)
9. Eigen ervaringen	3,08 (1,46)	3,20 (1,45)
10. Werkingsmechanisme	2,97 (1,36)	2,80 (1,31)
11. Op basis geregistreerde indicaties	2,98 (1,39)	3,01 (1,33)
12. Expliciete vraag patiënt*	1,53 (0,66)	1,86 (0,85)
13. Patiënt wil 'behandeld' worden*	1,79 (0,92)	2,20 (1,10)
14. Weinig bijwerkingen	2,92 (1,28)	3,14 (1,34)
15. Goedkoper*	1,74 (0,83)	2,07 (0,99)
16. Patiënt heeft probleem al lange tijd	2,21 (1,26)	2,51 (1,31)
17. Andere behandelingen ongeschikt	3,09 (1,31)	3,18 (1,35)
18. Eenvoudiger in gebruik*	2,04 (0,99)	2,35 (1,20)
19. Door specialist geïnitieerd	2,22 (0,95)	2,37 (1,01)
20. Moet wat proberen	2,38 (1,23)	2,43 (1,25)
21. Geen enkel middel geregistreerd	2,47 (1,25)	2,27 (1,22)
	Percentage vaak / altijd	Percentage vaak / altijd
Werkzaam volgens richtlijnen, algemene handboeken of wetenschappelijke literatuur	68	69
<b>Voorlichting</b>	Gemiddelde score (sd)**	Gemiddelde score (sd)**
1. Hoe vaak patiënt informeren over off-label voorschrijven	3,89 (1,59)	4,06 (1,50)
<b>Overwegingen om patiënt te informeren</b>	Gemiddelde score (sd)**	Gemiddelde score (sd)**
1. Patiënt hoort het te weten	4,40 (1,62)	4,40 (1,54)
2. Bijsluiter kan tot verwarring leiden*	2,97 (1,63)	3,65 (1,63)
3. Arts is daartoe verplicht	3,81 (1,77)	4,05 (1,72)
4. Kans op bijwerkingen/complicaties	3,71 (1,85)	3,89 (1,78)
5. Begrijpen patiënt	2,74 (1,53)	3,05 (1,52)
6. Patiënt mondig en kritisch*	1,98 (1,21)	2,65 (1,46)
7. Roept onnodig vragen op*	2,06 (1,18)	2,64 (1,42)
8. Wel/geen tijd*	1,65 (0,89)	2,11 (1,20)
9. Kans op klacht van patiënt*	1,58 (1,08)	1,97 (1,26)
10. Patiënt moet arts maar vertrouwen*	1,55 (0,96)	2,10 (1,30)

\* significant verschillend

\*\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

Vervolg Tabel B.4.4 *Vergelijking specialisten werkzaam in academisch ziekenhuis (n=107) en werkzaam in algemeen ziekenhuis (n=250)*

	<b>Academisch</b>	<b>Algemeen</b>
<b>Informereren en toestemming vragen</b>	Gemiddelde score (sd)**	Gemiddelde score (sd)**
Informed consent vragen	3,41 (1,78)	3,13 (1,72)
Vastleggen in medisch dossier	3,11 (1,93)	2,95 (1,83)
Informereren over bijsluiter	3,92 (1,63)	4,21 (1,49)
Verkeerde info apotheek	3,18 (1,68)	3,44 (1,66)
Indicatie op recept	1,60 (1,01)	1,82 (1,22)
<b>Manieren van evalueren</b>	Gemiddelde score (sd)**	Gemiddelde score (sd)**
Extra consult plannen	2,89 (1,62)	2,87 (1,68)
Eigen ervaringen evalueren	3,51 (1,69)	3,40 (1,74)
Uitwisseling met collega's	4,10 (1,26)	3,93 (1,18)
Binnen beroepsorganisatie*	3,28 (1,53)	2,88 (1,27)
Case-reports insturen*	2,91 (1,14)	2,01 (1,00)
<b>Behoeftte aan instrumenten</b>	Percentage vaak / altijd	Percentage vaak / altijd
Behoeftte aan één of meer van de drie voorgestelde instrumenten	84	85
<b>Bewustzijn</b>	Gemiddelde score (sd)**	Gemiddelde score (sd)**
Inschatting door artsen zelf hoe goed men weet of een voorschrift een geregistreerde toepassing betreft	4,50 (1,11)	4,62 (0,99)

\* significant verschillend

\*\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd

Tabel B.4.5 *Vergelijking specialisten (n=406) en assistent geneeskundigen wel of niet in opleiding (n=39): Alleen factoren die significant verschillen*

	<b>Aios/anios</b>	<b>Specialist</b>
<b>Bewustzijn</b>	Gemiddelde score (sd)*	Gemiddelde score (sd)*
Inschatting door artsen zelf hoe goed men weet of een voorschrift een geregistreerde toepassing betreft	3,97 (1,09)	4,61 (1,01)
<b>Motieven</b>		
4. Algemene handboeken	3,85 (1,29)	4,28 (1,17)
5. Wetenschappelijke literatuur	4,18 (1,21)	4,59 (1,06)
17. Andere behandelingen ongeschikt	2,74 (1,21)	3,19 (1,34)
18. Eenvoudiger in gebruik	1,79 (0,95)	2,30 (1,18)
<b>Manieren van evalueren</b>		
Extra consult plannen	2,31 (1,10)	2,93 (1,68)

\* Gemiddelde score (sd): 1=nooit, 2=zelden, 3=soms, 4=regelmatig, 5=vaak, 6=altijd