

Off-label voorschrijven van geneesmiddelen

Henk Folmer en Lex Goudswaard

Het NHG adviseert om terughoudend om te gaan met het off-label voorschrijven van geneesmiddelen als deze niet worden geadviseerd in NHG-Standaarden. De richtlijnen van het NHG vermelden het zoveel mogelijk expliciet als een geadviseerd middel niet voor de besproken indicatie is geregistreerd. Off-label voorschrijven is toegestaan als dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Het voorschrijven van een geneesmiddel buiten de goedgekeurde indicatie én zonder een goede wetenschappelijke onderbouwing is af te raden. Het NHG formuleerde enkele aanbevelingen voor het off-label voorschrijven van geneesmiddelen.

Het off-label voorschrijven van geneesmiddelen staat de laatste tijd in de belangstelling vanwege discussies over mogelijke gezondheidsrisico's, juridische aspecten en de vergoedingsstatus. De nieuwe Geneesmiddelenwet van 1 juli 2007 vermeldt in artikel 68 over het off-label voorschrijven: 'Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen of standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en de apotheker noodzakelijk.'

Omdat niet iedereen weet wat het begrip off-label voorschrijven precies inhoudt, volgt eerst wat beknopte informatie hierover. Daarna worden voorbeelden gegeven van verantwoord en van af te raden off-label gebruik, gevolgd door aanbevelingen voor de praktijk.

Wat is off-label voorschrijven?

Off-label voorschrijven houdt in dat een geneesmiddel wordt gebruikt buiten de indicatie(s) waarvoor het middel is geregistreerd, of – anders gezegd – voor een indicatie die niet staat vermeld in de officiële productinformatie (de zogenoemde IBI-tekst). Dit geldt ook voor voorschriften met een andere dosering en voor andere patiëntencategorieën dan genoemd in het registratiedossier (bijvoorbeeld zwangeren of kinderen).

Bij de registratie van een geneesmiddel maken het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en de European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) in onderling overleg een zorgvuldige afweging tussen therapeutisch effect

en bijwerkingen in een bepaalde patiëntenpopulatie bij de desbetreffende indicatie. CBG en EMA maken die afweging op grond van informatie die de farmaceutische industrie aanlevert bij de aanvraag van een handelsvergunning. Voor indicaties waarvoor geen registratie is aangevraagd, vindt een dergelijke afweging dus niet plaats. Deze indicaties zijn daarom niet opgenomen in de IBI-tekst, ook al is daarover soms wel deugdelijk onderzoek beschikbaar. Een farmaceutisch bedrijf vraagt een aanvullende registratie doorgaans alleen aan wanneer dat financieel aantrekkelijk lijkt.

Off-label voorschrijven komt in de dagelijkse praktijk regelmatig voor, maar (huis)artsen zijn zich daarvan niet altijd bewust. Vaak is off-label voorschrijven verantwoord, maar soms ook niet.

Verantwoord off-label gebruik

Off-label gebruik van een geneesmiddel is verantwoord indien dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Daarvan is sprake als het middel wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen. Dan vloeit off-label voorschrijven voort uit de professionele verantwoordelijkheid en de wettelijke verplichting van de arts om de patiënt een optimale behandeling te geven. Als off-label voorschrijven in die gevallen niet zou zijn toegestaan, kan dat betekenen dat de arts de patiënt een beschikbare behandeling moet onthouden en bijzondere patiënten, zoals zwangeren, kinderen en bejaarden, soms helemaal niet medicamenteus kan behandelen.

Enkele voorbeelden van verantwoord off-label gebruik zijn:

- ▶ het voorschrijven aan zwangeren of kinderen van middelen die niet speciaal bij deze patiëntencategorieën zijn onderzocht, maar die toch onvermijdbaar zijn;
- ▶ amitriptyline en carbamazepine bij posttherpetische neuralgie en diabetische polyneuropathie;
- ▶ bètablokkers bij examen- en podiumvrees;
- ▶ orale anticonceptiva voor dysmenorroe;
- ▶ nortriptyline als medicamenteuze ondersteuning bij stoppen met roken.

Af te raden off-label gebruik

Als een geneesmiddel wordt gebruikt buiten de goedgekeurde indicatie én zonder dat het middel als behandelingsoptie in

medische richtlijnen wordt genoemd (en zonder dat hieraan een wetenschappelijke onderbouwing ten grondslag ligt), is dat af te raden. Off-label gebruik kan extra risico's met zich meebrengen, juist omdat voor de betreffende indicatie bij aanvraag van registratie geen zorgvuldige afweging van voor- en nadelen is gemaakt. Dit risico neemt toe als de arts zich niet bewust is van het feit dat een middel wordt voorgeschreven voor een niet-geregistreerde indicatie. Daarom is het goed om de bewustwording hiervan bij artsen te stimuleren.

Enkele voorbeelden van onverantwoord off-label gebruik zijn:

- ▶ de nieuwe cox-2-selectieve NSAID's (de zogenoemde coxibs) werden op ruime schaal voorgeschreven bij klachten van het bewegingsapparaat waarvoor ze aanvankelijk niet waren geregistreerd. Dat was ongewenst, omdat de coxibs geen voordelen boden en er goede en geregistreerde alternatieven beschikbaar waren.
- ▶ het voorschrijven van protonpompremmers voor allerlei (vage) dyspeptische klachten.

In de NHG-richtlijnen wordt ernaar gestreefd om het expliciet te vermelden wanneer een geadviseerd middel niet voor de besproken indicatie is geregistreerd. Ook het *Farmacotherapeutisch Kompas* en het Informatorium Medicamentorum vermelden naast de geregistreerde eveneens de niet-geregistreerde (maar wel gangbare) indicaties.

Aanbevelingen voor de praktijk

Samengevat is off-label voorschrijven dus toegestaan, mits dat op een verantwoorde wijze gebeurt. De volgende aanbevelingen kunnen daarbij helpen:

- ▶ Beperk off-label voorschrijven zoveel mogelijk als dit niet in richtlijnen is omschreven.
- ▶ Handel extra zorgvuldig als u off-label voorschrijft zonder dat het middel in richtlijnen wordt geadviseerd, namelijk:
 - informeer de patiënt over de voor- en nadelen;
 - vraag 'informed consent';
 - zorg voor adequate registratie van off-label gebruik in het medisch dossier van de patiënt;
 - zorg voor een nauwgezette follow-up met betrekking tot het beoogde effect en eventuele ongewenste bijwerkingen;

- overleg over het voorschrift met de apotheker.

Meld gesignaleerde bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

Maak (bijvoorbeeld in fto-verband) afspraken over noodzakelijk off-label voorschriften.

Literatuur

- 1 Hekster YA, Lisman JA, Heijmenberg GM, Koopmans PP, Van Loenhout JWA. Het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de geregistreerde indicatie. *Gebu* 2000;34:139-47.
- 2 Lisman John. Voorbij goed en kwaad. Off label mag, maar niet zomaar. *Pharm Weekbl* 2004;139:895-9.
- 3 Van Luijn JCF. Oriënteer u op het Kompas. Informatie over niet-geregistreerde indicaties. *Pharm Weekbl* 2004;139:906-9.

- 4 Kievits F, Adriaanse MT. Voorschrijfgeregels off label. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:603.
- 5 Van Loenen AC (red). *Farmacotherapeutisch Kompas*. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2006.
- 6 Jochemsen H, Gijsen R, Caspers P. Off label voorschrijven: medisch handelen en motieven van huisartsen. *Huisarts Wet* 2007;50:193-7.
- 7 Geneesmiddelenwet 2007. Staatsblad 20 maart 2007.

Uit de eerste jaargang

	<p>Bestrijding van Haemorrhoiden met</p> <h1>ANUSOL</h1> <p>antihæmorrhoidale suppositoria</p> <p>Maskeren ernstige ziekteverschijnselen niet. Ofschoon Anusol anaesthetica noch analgetica bevat, geeft het toch een snelle verlichting van pijn en jeuk.</p> <p>Wij zien gaarne de adressen van die doktoren, die niet regelmatig literatuur en monsters van ons ontvangen, tegemoet.</p> <p>N.V. SUBSTANTIA, Lijnbaansgracht 210, Amsterdam-C. In wetenschappelijke samenwerking met WARNER-CHILCOTT Laboratories Division Morris Plains New Jersey U.S.A.</p>
<p>Dozen à 12 suppositoria</p>	

Huisarts Wet 1958;1:172.

Abuis

In H&W nummer 11 is een foutje geslopen in het redactioneel. Over de NHG-Standaard Astma bij volwassenen stond er dat het afkappunt voor reversibiliteit was gewijzigd 'van 9% naar 12% van de voorspelde FEV1'. De juiste formulering is dat het afkappunt voor reversibiliteit gewijzigd is in 'een toename van de FEV1 [ml] met ≥ 12% (of bij een kleiner longvolume met ≥ 200 ml) ten opzichte van de waarde vóór bronchusverwijding'.

Genomineerden Heert Dokter-prijs 2007

De Heert Dokter-prijs wordt elk jaar uitgereikt aan de auteur(s) van het beste onderzoeksartikel in H&W. De winnaar wordt bekendgemaakt op het NHG-Congres in Maastricht. De genomineerden voor dit jaar zijn, in alfabetische volgorde:

Brouwers EPM, Tiemens BG, Terluin B, Verhaak PFM. De effectiviteit van een interventie door het maatschappelijk werk bij huisartspatiënten die overspannen zijn. *Huisarts Wet* 2007;50 :238-44.

Van den Heuvel S, Heinrich J, Jans M, Van der Beek A, Bongers P. Het effect van lichamelijke activiteit op arm-, nek- en schouderklachten. *Huisarts Wet* 2007;50:91-4.

Opstelten W. Herpes zoster: geen roos zonder doorn. *Huisarts Wet* 2006;49:606-10.

Rovers MM, Glasziou P, Appleman CL, Burke P, McCormick DP, Damoiseaux RA, Gaboury I, Little P, Hoes AW. Welke kinderen met otitis media acuta hebben baat bij

behandeling met antibiotica? *Huisarts Wet* 2006;49:650-5.

Schermer TRJ, Chavannes NH, Hendriks AJC, Dekhuizen PNR, Wouters EFM, Van den Hoogen H, Van Schayck CP, Van Weel C. Stoppen van onderhoudsbehandeling met inhalatiesteroïden bij COPD. *Huisarts Wet* 2006;49:544-9.