

# Risicofactoren bij off label voorschrijven

## INLEIDING

Off label voorschrijven is het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie of patiëntengroep waarvoor het middel niet is geregistreerd. Dit geeft risico's omdat bij on label voorschrijven een positieve balans tussen effectiviteit en bijwerkingen is vastgesteld en bij off label voorschrijven niet. Er is weinig bekend over de omvang en aard van off label voorschrijven. Schrijven sommige huisartsen meer off label voor, komt het vaker voor bij een specifieke patiëntengroep of speelt vooral het voorgeschreven geneesmiddel een rol? Een groep Canadese onderzoekers zocht het uit.

## ONDERZOEK

**Design** In vijf jaar (2005-2009) schreven 113 huisartsen 253.347 voorschriften elektronisch voor aan 50.823 volwassen patiënten. Elk voorschrift werd gekarakteriseerd als on label of off label. Door multivariate logistische regressie is gecorrigeerd voor confounding.

**Resultaten** De prevalentie van off label voorschrijven was 11,0%. Bij 79% van de off label voorschriften ontbrak sterk wetenschappelijk bewijs in de vorm van minimaal 1 gepubliceerde RCT. Vooral anti-epileptica, antipsychotica en antidepressiva werden off label voorgeschreven, gevolgd door antibiotica. Op geneesmiddelniveau werden kininesulfaat, gabapentine, clonazepam, amitriptyline en betahistine (alle > 90 % van de voorschriften) het meest off label voorgeschreven. Antidiabetica, cholesterolverlagers en migraine middelen werden niet off label voorgeschreven. Nachtelijke beenkrampen en duizeligheidsklachten werden in alle gevallen off label behandeld (met kininesulfaat en betahistine), neuropatische pijn in 99,5% (gabapentine en amitriptyline). Ook fibromyalgie (67,0%), aritmie (60,2%), gegeneraliseerde angststoornis (46,5%) en insomnia (43,6%) werden relatief vaak off label behandeld. Geneesmiddelen met 3 of 4 geregistreerde indicaties werden minder vaak off label voorgeschreven dan geneesmiddelen met 1 of 2 geregistreerde indicaties (6,7% versus 15,7%; gecorrigeerde oddsratio (OR) 0,44; 95%-BI 0,41-0,48). Na 1995 geregistreerde geneesmiddelen werden minder vaak off label voorgeschreven dan voor 1981 geregistreerde geneesmiddelen (8,0% versus 17,0%; gecorrigeerde OR 0,46; 95%-BI 0,42-0,50). Er werd minder off label voorgeschreven aan patiënten met multimorbiditeit dan aan patiënten zonder comorbiditeit (9,6% versus 11,7%; gecorrigeerde OR 0,94; 95%-BI 0,91-0,97) en meer aan vrouwen dan aan mannen (11,8% versus 9,7%; gecorrigeerde OR 1,06; 95%-BI 1,03-1,09). Huisartsen die voornamelijk evidence-based voorschrijven, schreven minder off label voor (gecorrigeerde OR 0,93; 95%-BI 0,88-0,99). Leeftijd van de patiënt, geslacht en jaar van afstuderen van de huisarts waren niet geassocieerd met off label voorschrijven. Aan patiënten gekoppelde risicofactoren hadden

meer invloed op de kans op off label voorschrijven dan aan huisartsen gekoppelde risicofactoren.

**Beschouwing** Er wordt regelmatig off label voorgeschreven. Dit varieert per geneesmiddel (vooral  $\leq 2$  indicaties), per patiënt (vooral bij patiënten zonder multimorbiditeit, en meer bij vrouwen dan bij mannen) en in mindere mate per huisarts (vooral als zij niet-evidence-based voorschrijven). Door bij elektronisch voorschrijven de reden van voorschrijven te registreren, krijgen men meer inzicht in de risico's van off label voorschrijven.

## INTERPRETATIE

Wat betekenen deze resultaten voor de Nederlandse huisarts? De Geneesmiddelenwet van 2007 schrijft: '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.' Daarmee maakt deze wet onderscheid tussen geoorloofd off label voorschrijven volgens aanbevelingen in bijvoorbeeld de NHG-Standaarden en off label voorschrijven zonder onderbouwing. Alleen voor deze laatste vorm van off label voorschrijven stelt de Nederlandse wet aanvullende eisen.

Het lijkt aannemelijk dat Nederlandse artsen in grote lijnen dezelfde aandoeningen off label behandelen als in Canada omdat er voor die klachten geen (effectief werkzame) geneesmiddelen zijn geregistreerd. Naar verwachting bestaan er geen grote verschillen in koplopers onder geneesmiddelen die vaak off label worden voorgeschreven. Nederlandse huisartsen die gewend zijn evidence-based voor te schrijven zullen net als hun Canadese collega's minder off label voorschrijven dan degenen die minder evidence-based voorschrijven. Ook zullen Nederlandse huisartsen waarschijnlijk minder geneigd zijn om off label voor te schrijven aan patiënten met multimorbiditeit. Omdat vrouwen in Nederland meer geneesmiddelen gebruiken dan mannen, zal het off label geneesmiddelgebruik bij hen naar verwachting ook hoger liggen. Vooral het geneesmiddel zelf, in combinatie met patiëntfactoren, bepaalt de kans op off label voorschrijven. Off label gebruik van een geneesmiddel is alleen verantwoord indien dat voor de patiënt op dat moment de best denkbare behandeling is. Daarvan is sprake als wordt voorgeschreven op basis van wetenschappelijk onderbouwde richtlijnen. Enkele voorbeelden van verantwoord off label gebruik zijn:

- amitriptyline en carbamazepine bij postherpetische neuralgie en diabetische polyneuropathie;
- bètablokkers bij examen- en podiumvrees;
- orale anticonceptiva bij dysmenorroe. ■

## LITERATUUR

- 1 Egale T, Buckeridge DL, Winslade NE, Benedetti A, Hanley JA, Tamblyn R. Drug, patient and physician characteristics associated with off-label prescribing in primary care. Arch Intern Med 2012;172:781-8.
- 2 NHG-Standpunt Aanbevelingen voor het off label voorschrijven van geneesmiddelen. www.nhg.org.