

Off-labelmedicatie in de crisisdienst: een praktijkevaluatie

R. HOFF, A.W. BRAAM

ACHTERGROND In de acute psychiatrie worden veel geneesmiddelen off-label voorgeschreven.

DOEL Achterhalen welke indicaties voor off-label voorschrijven van medicatie in de literatuur bekend zijn en het off-labelgebruik in crisisdienst van Utrecht in kaart brengen.

METHODE Systematische zoekopdracht in PubMed. Evaluatie van alle patiënten die in twee meetmaanden bij de crisisdienst werden gezien (april 2009 en november 2010).

RESULTATEN Over off-label voorschrijven van medicatie in de acute psychiatrie is niets beschreven in de literatuur. Voor de algemene psychiatrie wordt voornamelijk het off-labelgebruik van atypische antipsychotica gerapporteerd. In de crisisdienst was er bij 41% van de medicatievoorschriften tijdens eerste patiëntcontacten sprake van off-labelmedicatie. Deze betrof met name antipsychotica (54%) en benzodiazepines (38%). De belangrijkste indicaties waren agressie, agitatie en slaapproblemen. Als een ruimere interpretatie van off-label werd gehanteerd voor het gebruik van antipsychotica voor psychose en hypomane toestand, bleek sprake van 33% off-labelvoorschriften. Als benzodiazepines voor de indicatie agressie/agitatie buiten beschouwing werden gelaten, daalde het aantal off-labelvoorschriften naar 21%.

CONCLUSIE Aanbevolen wordt om de motivatie voor off-labelvoorschriften goed te documenteren. Een landelijke richtlijn is wellicht nuttig om de bestaande inzichten in de acute psychiatrie samen te vatten.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)4, 233-245]

TREFWOORDEN acute psychiatrie, crisisdienst, medicatie, off-label

Binnen de algemene psychiatrie worden psychofarmaca vaak off-label voorgeschreven (Caspers e.a. 2007; Haw & Stubbs 2005; Hodgson & Belgamwar 2006; Lowe-Ponsford & Baldwin 2000). Over off-label voorschrijven van psychofarmaca in de spoedeisende psychiatrie is minder bekend. In de praktijk komt het echter met zekere regelmaat voor. De term 'off-label voorschrijven' betekent het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie (bij een bepaalde patiëntengroep) waar het middel niet voor is geregistreerd door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

In de spoedeisende psychiatrie telt de urgentie van handelen meer dan in andere behandelsettings. In de praktijk heeft de patiënt-in-crisis dikwijls al op indicatie voorgeschreven medicatie gebruikt, op voorschrift van bijvoorbeeld de huisarts, zoals sedativa en hypnotica, of antidepressiva waarvan de instelfase tegenviel qua toename van spanningsverschijnselen en suïcidaliteit (Kjosavik e.a. 2011; Linden e.a. 1999). Huisartsen nemen immers ruim driekwart van de voorschriften van antidepressiva voor hun rekening (Ketelaar & Grundmeijer 2010; Kjosavik e.a. 2011). Agitatie is een bekend gegeven in de instelfase van antidepress-

siva, waarbij speciale aandacht wordt gevraagd in geval van suïcidaliteit (*Farmacotherapeutisch kompas*; Van Weel-Baumgarten e.a. 2012).

Daarbij spelen in de spoedeisende psychiatrie twee extra factoren. Ten eerste kan een wisseling (of toevoeging) van sederende medicatie, uit een groep waar geen kruistolerantie is te verwachten, gewenst zijn. Soortgelijk kan de effectiviteit van benzodiazepines verminderd zijn in geval van langdurig en overmatig alcoholgebruik, vanwege kruistolerantie met ethanol (*Farmacotherapeutisch kompas*; Lê e.a. 1986), en ook dan ligt de keuze voor een ander, off-labelgeneesmiddel meer voor de hand. Hoewel de frequentie van alcoholgebruik in de populatie van patiënten die in crisissituaties worden gezien niet precies vaststaat, valt te vermoeden dat dit bovengemiddeld is. Ten tweede kan het toevoegen van andere (bij voorkeur met een effectieve) medicatie aangewezen zijn, aangezien te verwachten is dat de ernst van het toestandbeeld nog verder oploopt. Mogelijk zullen off-labelvoorschriften in de spoedeisende psychiatrie om die redenen nog een groter aandeel hebben dan in de algemene psychiatrie.

Zo leert de ervaring binnen de Utrechtse crisisdienst dat antipsychotica regelmatig off-label worden voorgeschreven in de praktijk van de acute psychiatrie. De huidige studie beoogt deze praktijkindruk empirisch te onderbouwen. Haw en Stubbs (2007) signaleren een toename van off-labelvoorschriften van antipsychotica en beschrijven ook dat het lastig is om in de acute situatie aan informed consent te komen ten behoeve van deelname aan een klinische trial. Indicaties voor het off-label voorschrijven van antipsychotica kunnen ten eerste zijn: het couperen van dreigende desintegratie, hetzij in de dissociatieve sfeer, hetzij in de psychotische sfeer, veelal zonder een voorgeschiedenis van psychose. Dit kan voorkomen bij ernstige depressies, paniektoestanden, of toestanden gesupponeerd op persoonlijkheidsproblematiek. Ten tweede kan slapeloosheid een indicatie zijn voor het voorschrijven van antipsychotica. Voor deze indicatie komt soms ook een enkel antidepressivum of antihistaminicum in aanmerking. Overige

indicaties voor het voorschrijven van off-labelmedicatie betreffen onder andere agressie, agitatie en angstklachten (bijvoorbeeld Braam 2010).

In deze bijdrage gaan wij nader in op de indicaties voor off-labelmedicatie die in de literatuur bekend zijn. Ook brengen wij het off-label voorschrijven van medicatie door de crisisdienst van Altrecht in Utrecht in kaart.

METHODE

Literatuuronderzoek

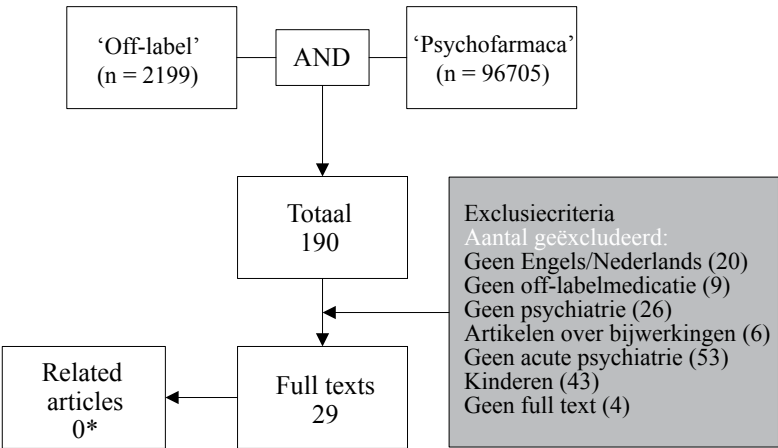
Zoekmethode Er werd een systematische zoekopdracht uitgevoerd in de PubMed-database. Er werden geen filters of 'limits' gebruikt. De gevonden artikelen werden beoordeeld door middel van inclusiecriteria: artikelen over kinderen en artikelen waarin het niet ging om off-labelmedicatiegebruik of psychofarmaca werden geëxcludeerd (figuur 1). Gerelateerde artikelen en referenties werden nagekeken om additionele relevante artikelen te vinden.

Zoekstrategie De synoniemen voor 'off-label', 'psychofarmaca', en 'acute psychiatrie' werden gecombineerd in de zoekopdracht (tabel 1). Dit leverde in totaal echter maar één artikel op, dat niet bruikbaar bleek te zijn. Om die reden werd een nieuwe zoekopdracht uitgevoerd, met alleen 'off-label' en 'psychofarmaca', om te onderzoeken of er in de literatuur over off-label voorschrijven van psychofarmaca in de algemene praktijk aanknopingspunten waren te vinden voor de spoedeisende psychiatrische praktijk.

Dossieronderzoek

In de crisisdienst van Altrecht, locatie Willem Arntzhuis te Utrecht werden in twee meet maanden (april 2009 en november 2010) van in totaal 275 patiënten de crisisdienst contactverslagen onderzocht. Middels gegevens uit de dossiers en informatie uit het *Farmacotherapeutisch kompas*, werd bepaald hoe vaak de artsen in de crisisdienst

FIGUUR 1 Flowchart zoekstrategie in Pubmed, gebruikmakend van synoniemen voor de zoektermen ‘off-label’ en ‘psychofarmaca’; *Relevante artikelen in referenties



TABEL 1 Zoekstrategie

Zoektermen
#1: off-label OR off-label use OR off-label uses OR off-label prescribing OR off-label prescribings OR unlabeled indication OR unlabeled indications
#2: psychoactive drug OR psychoactive drugs OR psychoactive medication OR psychoactive agents OR psychoactive agent OR psychopharmaceutical OR psychopharmaceuticals OR psychotropic drug OR psychotropic drugs OR psychotropic agent OR psychotropic agents OR psychotropic medication OR psychotropics OR antidepressive agent OR antidepressive agents OR antidepressive medication OR antidepressants OR hallucinogens OR psychotomimetic agent OR psychotomimetic agents OR hallucinogenic agent OR hallucinogenic agents OR hallucinogenic substances OR hallucinogenic drug OR hallucinogenic drugs OR psychedelics OR psychedelic agent OR psychedelic agents OR tranquilizing agent OR tranquilizing agents OR tranquilizing medication OR tranquilizing drug OR tranquilizing drugs OR tranquilizer OR tranquilizers OR ataractics OR sedative OR sedatives OR hypnotics OR anti-anxiety drug OR anti-anxiety drugs OR anti-anxiety agent OR anti-anxiety agents OR anti-anxiety medication OR anxiolytics OR anxiolytic agent OR anxiolytic agents OR antimanic drug OR antimanic drugs OR antimanic agent OR antimanic agents OR antimanic medication OR antimanics OR antipsychotics OR antipsychotic drug OR antipsychotic drugs OR antipsychotic agent OR antipsychotic agents OR antipsychotic medication OR neuroleptic drug OR neuroleptic drugs OR neuroleptic medication OR neuroleptic agent OR neuroleptic agents OR psychiatry OR histamine antagonist OR histamine antagonists OR antihistamines
#3: emergency OR emergencies OR crisis intervention OR crisis interventions OR emergency treatment OR emergency treatments OR emergency therapy OR emergency therapies
#1 AND #2, Field: Title/Abstract

off-labelmedicatie voorschreven, om welke medicatie het in deze gevallen ging, de indicatie, of deze patiënten al psychofarmaca gebruikten voorafgaand aan het off-labelvoorschrift en of de keuze voor off-labelmedicatie gemotiveerd bleek.

RESULTATEN

Literatuuronderzoek

Zoals in de methodesectie aangegeven, bleek er in de literatuur niets beschreven over het off-label voorschrijven van psychofarmaca in de acute psychiatrie. De tweede zoektocht naar het off-label voorschrijven van psychofarmaca in algemene zin leverde 190 artikelen op, waarvan 29 artikelen rele-

TABEL 2 Overzicht van off-label voorschrijven van psychofarmaca in de literatuur (eerste auteur plus jaartal)						
Indicatie	Antidepressiva	Antipsychotica		Benzodiazepines		Antihistaminica
		atypische	klassieke	algemeen		stabilisatoren
Slaap	Mendelson 2005, Wiegand 2008, Sullivan 2009, Huang 2005, Pomerantz 2005, James 2004	Haw 2007a		Huang 2005	-	Sullivan 2009, Huang 2005
Angst	Stone 2003 ^b	Haw 2007a ^a , Atik 2008, Pae 2008, Zhornitsky 2011 ^a , Alexander 2011, Fountoulakis 2004 ^b , Ravindran 2010 ^b , Pies 2009	Haw 2007a ^a , Atik 2008, Barbui 2004 ^b	-		
Agressie		Haw 2005a ^c	Haw 2005b ^c		Haw 2007b	Haw 2005b
Depressie	-	Haw 2007a ^d , Atik 2008, Pae 2008, Zhornitsky 2011, Alexander 2011, Fountoulakis 2004, Ravindran 2010, Barbui 2004, Shekelle 2007, Ravindran 2007, Glick 2001	Haw 2007a ^d , Alexander 2011, Barbui 2004	Chen 2006		Chen 2006
Psychose		Barbui 2004		Chen 2006		
Schizofrenie		-	-	-		Haw 2005a, Citrome 1998
Bipolaire stoornis/manische episode*	Baldessarini 2007, Wolfspurger 2007	Haw 2007a, Alexander 2011, Wolfspurger 2007			Baldessarini 2007, Wolfspurger 2007, Chouinard 2006	Haw 2005a, Haw 2005b
Post-traumatische stress stoornis	-	Haw 2007a, Atik 2008, Fountoulakis 2004, Ravindran 2010, Shekelle 2007, Ravindran 2007, Glick 2001				Haw 2005b
Dementie		Haw 2007a ^e , Alexander 2011, Shekelle 2007 ^f , Glick 2001	Alexander 2011	Chen 2006, Verdoux 2010		
Delier		Glick 2001	-			
Middelenmisbruik		Atik 2008, Fountoulakis 2004, Glick 2001, Beduin 2010				
Stemmingschommelingen						Haw 2005b
Persoonlijkheidsstoornis		Haw 2007a, Atik 2008, Fountoulakis 2004, Barbui 2004, Shekelle 2007, Glick 2001	Haw 2007a, Barbui 2004			
Obsessief-compulsieve stoornis	-	Haw 2007a, Atik 2008, Fountoulakis 2004, Ravindran 2010, Shekelle 2007, Ravindran 2007, Beduin 2010	Haw 2007a			

TABEL 2 Overzicht van off-label voorschrijven van psychofarmaca in de literatuur (eerste auteur plus jaartal)

Indicatie	Antidepressiva	Antipsychotica atypische	klassieke	algemeen	Benzodiazepines	Stemmings- stabilisatoren	Antihista- minica
Gilles de la Tourette		Fountoulakis 2004, Shekelle 2007, Ravindran 2007, Glick 2001, Chouinard 2006, Be- duin 2010					
Autisme		Fountoulakis 2004, Shekelle 2007, Glick 2001, Beduin 2010					
ADHD/CD		Alexander 2011, Glick 2001, Alexander 2011 Beduin 2010					
Mentale retar- datie				Haw 2007a, Chen 2006			
Verworven hersensletsel		Haw 2007a	Haw 2007a				
Tardieve dyskinesie		Haw 2007a					

* niet alle stemmingsstabilisatoren zijn geregistreerd voor manische episoden;
^a gegeneraliseerde angststoornis;
^b angststoornissen in het algemeen;
^c agressie en gedragsstoornissen bij pervasieve ontwikkelingsstoornis, persoonlijkheidsstoornis (of conduct disorder) of zwakbegaafdheid;
^d depressie met psychotische kenmerken;
^e gedrags- en psychiatrische symptomen van dementie;
^f agitatie bij depressie.

vant bleken te zijn. Het ging hierbij voornamelijk om systematische reviews.

In tabel 2 zijn de resultaten uit de literatuur weergegeven. Aangezien het in deze bijdrage alleen gaat om de setting van de acute psychiatrie, zijn als indicaties voor off-labelvoorschriften alleen DSM-IV-diagnoses weergegeven. Soma-tisch gerelateerde diagnoses waarvoor in de alge-mene medische praktijk wel eens off-label psycho-farmaca worden voorgeschreven, zoals stoppen met roken, premenstrueel syndroom en migraine, zijn voor deze setting niet relevant. Tevens zijn diagnoses zoals anorexia, bulimia, pedofilie en tri-chotillomanie weggelaten, omdat deze aandoe-ningen geen indicatie zijn om in de acute psychia-trie medicatie voor te schrijven. Deze patiënten worden in de praktijk doorverwezen, vanwege de specialistische zorg die deze patiënten behoeven.

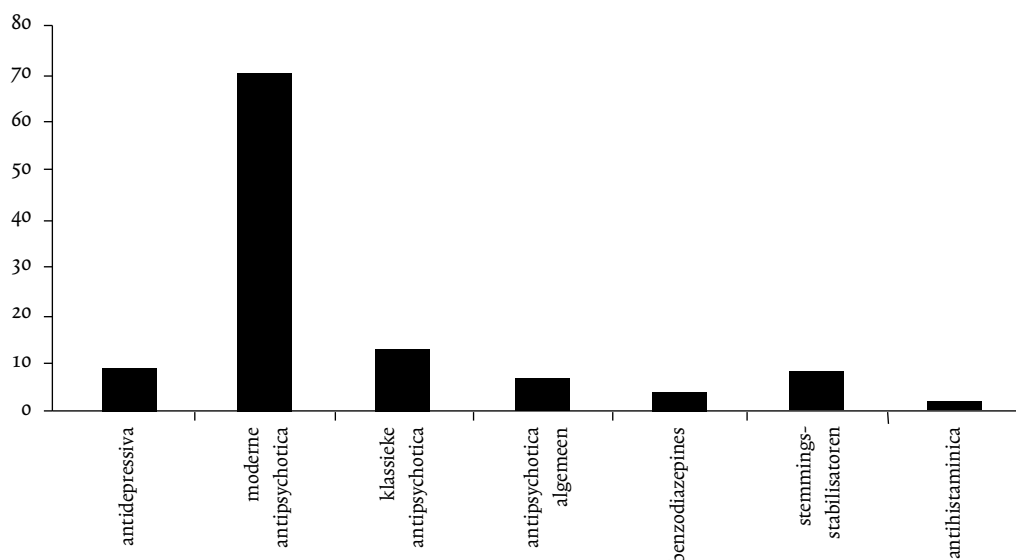
In een aantal artikelen werden off-labelindi-caties beschreven van medicatie (met name anti-psychotica) die inmiddels verouderd zijn. Enkele van deze indicaties bleken inmiddels geregistreerd te zijn, zoals het gebruik van antipsychotica bij

bipolaire stoornissen. Deze resultaten zijn daarom weggelaten uit de tabel.

Figuur 2 toont een overzicht hoe vaak de verschillende groepen van geneesmiddelen in de literatuur over off-labelindicaties aan de orde kwamen. Opvallend is dat het overgrote deel van de literatuur gaat over het off-label voorschrijven van atypische antipsychotica, waarbij multi-pele indicaties beschreven worden. Veelgebruikte off-labelmedicatie in de acute psychiatrie, zoals benzodiazepines voor agressie/agitatie en antihistaminica voor slaap, wordt in de literatuur weinig besproken.

Binnen één groep van psychofarmaca kunnen de geregistreerde indicaties verschillen. Niet alle stemmingsstabilisatoren zijn geregistreerd voor manische episoden, bijvoorbeeld valproïnezuur. Zo zijn ook niet alle atypische antipsychotica gere-gistreerd voor de behandeling van manische episo-den, bijvoorbeeld clozapine. Dit verklaart waarom er in de tabel bij bepaalde indicaties toch litera-tuurverwijzingen staan naar artikelen die off-labelgebruik van de betreffende geneesmiddelen-groep rapporteren.

FIGUUR 2 Overzicht van off-label voorschrijven van psychofarmaca in de literatuur



Opmerkelijk is dat atypische antipsychotica, anders dan klassieke, niet geregistreerd zijn voor de behandeling van psychosen, maar wel voor de behandeling van schizofrenie. Echter, niet alle psychosen zijn te herleiden op schizofrenie en bij een eerste psychose is de diagnose schizofrenie vaak nog niet te stellen. Voor de behandeling van psychosen blijken atypische antipsychotica in de acute psychiatrie dus strikt genomen vaak off-label gebruikt te worden.

Dossieronderzoek

In de meetmaanden in 2009 en 2010 vonden in totaal 275 eerste patiëntcontacten plaats, waarna er opname volgde bij 76 patiënten, van wie 32 onvrijwillig. Bij 95 patiënten werd in dit contact medicatie voorgeschreven. De medicijnen werden voorgeschreven door in totaal 27 verschillende artsen. Bij 39 patiënten (41%) was er een off-label medicatievoorschrift.

Off-label medicatievoorschriften Het bleek met name te gaan om antipsychotica (54%) en benzodiazepines (38%). De belangrijkste indicaties waren agressie, agitatie en slaapproblemen (tabel 3). Van de patiënten aan wie off-labelmedi-

catie werd voorgeschreven, gebruikten 26 (67%) reeds psychofarmaca. Van hen gebruikten er 20 (51% van totaal) tevens reeds medicatie voor de symptomen die aanleiding waren voor het off-labelvoorschrift.

Bij een klein deel van de patiënten was het off-labelvoorschrift niet toegelicht in het dossier. Hoewel in de regel geen uitvoerige toelichting werd beschreven, was de indicatie wel uit de anamnestiche gegevens te achterhalen.

Antipsychotica De belangrijkste indicaties voor het off-label voorschrijven van antipsychotica waren psychose NAO (6; 29%), slaapproblemen (5; 24% en angst (5; 24%).

Strikt genomen zijn atypische antipsychotica alleen geregistreerd voor de behandeling en profylaxe van een recidief bij schizofrenie. De zes patiënten die atypische antipsychotica voorgeschreven kregen vanwege een psychose (NAO) waren echter niet bekend met schizofrenie. Pimozide, een klassiek antipsychoticum, is daarentegen wel geregistreerd voor de behandeling van psychosen in bredere zin, maar werd ditmaal voorgeschreven in verband met angstklachten bij een depressieve episode.

TABEL 3 Voorgeschreven off-labelmedicatie en indicaties; aantal (%)

	Strikte interpretatie 'off-label'*	Ruimere interpretatie m.b.t. moderne AP**	Ruimere interpretatie m.b.t. benzodiazepines***
Medicijn			
Olanzapine	14 (36)	8 (26)	8 (42)
Quetiapine	5 (13)	4 (13)	4 (21)
Risperidon	1 (3)	0 (0)	0 (0)
Pimozide	1 (3)	1 (3)	1 (5)
Mirtazapine	1 (3)	1 (3)	1 (5)
Promethazine	2 (5)	2 (6)	2 (11)
Benzodiazepine	15 (38)	15 (48)	3 (16)
Off-labelindicatie			
Slapen	11 (28)	11 (35)	11 (58)
Angst	5 (13)	5 (16)	5 (26)
Agressie/agitatie	13 (33)	13 (42)	1 (5)
Depressie	2 (5)	2 (6)	2 (11)
Psychose	6 (15)	0 (0)	0 (0)
Hypomaan	2 (5)	0 (0)	0 (0)
Off-labelvoorschriften totaal	39 (100)	31 (100)	19 (100)
Off-labelvoorschriften t.o.v. totaal aantal voorschriften	39/95 (41)	31/95 (33)	19/91 (21)

* Off-label conform het Farmacotherapeutisch kompas.
 ** Atypische antipsychotica voor psychose en hypomane toestand werden als geregistreerde indicatie gerekend.
 *** Benzodiazepines bij de indicatie agressie/agitatie werden als geregistreerd gebruik gerekend.

Tweemaal werd olanzapine voorgeschreven voor een depressie met psychotische kenmerken. Hoewel er bij een psychotische depressie psychotische kenmerken aanwezig zijn, is olanzapine hiervoor niet geregistreerd.

Ook voor twee patiënten met een hypomaan toestandsbeeld werd olanzapine voorgeschreven. Olanzapine is wel geïndiceerd bij een matige tot ernstige manische episode en ter preventie van een recidief bij patiënten met een bipolaire stoornis bij wie de manische episode heeft gereageerd op olanzapine. Dit was bij beide patiënten echter niet het geval.

Benzodiazepines Benzodiazepines zijn in het algemeen geïndiceerd bij angst en kortduurende ernstige slaapstoornissen. Echter, niet alle benzodiazepines zijn voor deze indicaties geregistreerd. Zo werd alprazolam bij één patiënt voorgeschreven vanwege slaapproblemen, terwijl alprazolam alleen geregistreerd is voor pathologische angst en spanning. Tevens werd

tweemaal clonazepam voorgeschreven, hetgeen alleen geregistreerd is als anti-epilepticum. Bij twaalf patiënten werden benzodiazepines tijdens het consult toegediend vanwege agressie of agitatie (acht patiënten oxazepam oraal; drie patiënten clorazepinezuur intramusculair en één patiënt lorazepam intramusculair), meestal voorafgaand aan opname.

Overige middelen Mirtazapine werd eenmaal en promethazine tweemaal off-label voorgeschreven vanwege slaapproblemen.

Off-labelmedicatie: reden verwijzing en diagnose

Bij de patiënten die off-labelmedicatie ontvingen, was de reden van aanmelding bij de crisisdienst opvallend vaak verwardheid of psychose (tabel 4). Off-labelmedicatie werd voornamelijk voorgeschreven bij patiënten met als diagnose op as I een psychose, depressieve episode of manische episode (tabel 4).

Wat betreft GAF-score verschilde de groep patiënten met off-labelvoorschrift (GAF 40) niet significant van de groep met voorschrift voor een geregistreerde indicatie (42) of van de groep zonder voorschrift (44) ($F = 1,8$; $df = 2$; 274 ; $p = 0,163$).

Interpretatie van 'off-label'

In deze studie werd het off-labelgebruik van psychofarmaca erg strikt geïnterpreteerd. In de praktijk worden atypische antipsychotica voor de indicaties psychose en hypomane episode door psychiaters niet als off-label beschouwd. Als deze off-labelvoorschriften uit de analyse werden gehaald, bleek sprake van 31 (33%) off-labelvoorschriften, waarvan 42% antipsychotica en 48% benzodiazepines (tabel 3). De verschillen in aanmeldingsreden respectievelijk diagnose in de groep waar medicatie werd voorgeschreven, waren dan ook niet meer significant ($\chi^2 = 7,5$; $df = 5$; $p = 0,183$ respectievelijk $\chi^2 = 6,9$; $df = 7$; $p = 0,441$). Hetzelfde gold voor de toepassing van benzodiazepines. Als alle benzodiazepines buiten beschou-

wing werden gelaten, daalde het aantal off-labelvoorschriften naar 19 (21%) (tabel 3).

DISCUSSIE

Literatuuronderzoek

Over het off-label voorschrijven van medicatie in de specifieke setting van de spoedeisende psychiatrie bestaat zeer waarschijnlijk geen onderzoeksliteratuur. Voor de algemene psychiatrie is er meer beschreven en komt voornamelijk het off-labelgebruik van atypische antipsychotica veelvuldig in de literatuur aan de orde. Over het off-labelgebruik van antihistaminica en benzodiazepines, tevens veelgebruikte medicamenten in de acute psychiatrie, is echter weinig beschreven.

Een mogelijke oorzaak voor deze cumulatie van onderzoek over de atypische antipsychotica is de invloed van de farmaceutische industrie (Alexander e.a. 2011; Haw & Stubbs 2007). De atypische antipsychotica zijn relatief nieuwe middelen, die een rendabele investering kunnen betekenen,

TABEL 4 Off-labelmedicatie per diagnose op as I en medicatie per aanmeldingsreden

	Off-label;	Volgens registratie	Geen voorschrift	Totaal
		n	n	n (%)
Aanmeldingsreden*				
Suïcidaliteit	7	22	76	105 (38)
Verwardheid/psychose	19	11	45	75 (27)
Agressie	4	3	21	28 (10)
Depressie/angst	6	17	17	40 (15)
Overig	3	3	21	27 (10)
Diagnose op as I**				
Cognitieve stoornis	0	7	7	14 (5)
Psychose	12	6	37	55 (20)
Depressieve episode	7	21	23	51 (19)
Manische episode	7	3	8	18 (7)
Angst	3	5	5	13 (5)
Aan middelen gebonden	2	3	36	41 (15)
Aanpassingsstoornis en overige	4	7	33	44 (16)
Persoonlijkheidsstoornis	4	4	31	39 (14)
Voorschriften totaal	39	56	180	275 (100)

*In totale groep patiënten: $\chi^2 = 30$; $df = 8$; $p < 0,001$. In groep patiënten met medicatievoorschrift: $\chi^2 = 13$; $df = 4$; $p = 0,013$.

**In totale groep patiënten: $\chi^2 = 55$; $df = 14$; $p < 0,001$. In groep patiënten met medicatievoorschrift: $\chi^2 = 17$; $df = 7$; $p = 0,020$.

en waarvan het gebruik, door onderzoek naar de werkzaamheid bij nieuwe indicaties, steeds meer toeneemt.

Een beperking van de gebruikte zoekmethode is dat we niet gezocht hebben op de afzonderlijke medicijnen, alleen op de algemene groepen van psychofarmaca. Mogelijk zijn hierdoor enkele artikelen gemist.

Ten tweede leverde de zoekopdracht alleen reviews op. Dit kan komen doordat bij artikelen over de werkzaamheid van een medicijn voor een bepaalde (nieuwe) indicatie, niet het woord 'off-label' in titel of abstract voorkomt.

Dossieronderzoek

In de betreffende onderzoeksperiodes golden 39 van de 95 (41%) medicatievoorschriften als off-label. In ruim de helft van de gevallen ging het om antipsychotica, bij ruim een derde werden benzodiazepines voorgeschreven, tweemaal werd promethazine en eenmaal werd mirtazapine voorgeschreven. Agressie, agitatie en slaapproblemen vormden de belangrijkste indicaties voor het off-label voorschrijven van deze medicatie. De meerderheid (67%) van de patiënten aan wie off-label medicatie werd voorgeschreven, gebruikte reeds psychofarmaca.

Toename bij slaapproblemen In 2010 viel op dat er ten opzichte van 2009 een toename was van het aantal voorschriften van atypische antipsychotica voor slaapproblemen. Het percentage voorschriften van benzodiazepines voor deze indicatie nam daarentegen af. Eén en ander staat waarschijnlijk in relatie tot de beperking van de vergoedingsvoorwaarden voor benzodiazepines vanaf 1 januari 2009. Deze hebben in huisartsenpraktijken geleid tot een afname in benzodiazepinegebruik bij nieuw-gediagnosticeerde patiënten met angst- of slaapproblemen (Hoebert e.a. 2012). Ook de farmaceutische industrie heeft waarschijnlijk een aandeel in de toename in het voorschrijven van atypische antipsychotica. Andere verklaringen zijn mogelijk, maar hier-

voor dient de motivatie tot off-labelvoorschrift nauwkeuriger in kaart gebracht te worden. De behoefte van de voorschrijver tot het snel willen couperen van de agitatie speelt hierbij vermoedelijk ook een rol.

Richtlijnen Off-label voorschrijven van geneesmiddelen is volgens de Geneesmiddelenwet alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk (art. 68 Geneesmiddelenwet).

In de multidisciplinaire richtlijn voor de behandeling van depressie (NVvP 2009) wordt aanbevolen bij een depressie met psychotische kenmerken te starten met een antidepressivum (TCA), waarna vier weken later bij onvoldoende effect met een antipsychoticum gestart kan worden. De twee gevallen van off-label voorschrijven van olanzapine bij een depressie met psychotische kenmerken voldeden niet aan deze landelijke richtlijn. In de acute psychiatrie is echter onmiddellijk instellen op een antidepressivum pas verantwoord als een goede arts-patiëntrelatie is gevestigd en risico's ten gevolge van psychotisch of radeloos gedrag zoveel mogelijk worden teruggedrongen.

Variatie binnen groep Off-labelgebruik zagen we regelmatig bij indicaties waarvan bekend was dat bepaalde geneesmiddelen uit de groep psychofarmaca wel geregistreerd waren voor deze indicatie, maar het voorgeschreven middel dat niet was. Binnen een groep van psychofarmaca kunnen de geregistreerde indicaties sterk verschillen. Dit geldt bij voorbeeld voor sommige benzodiazepines, die vanwege slaapproblemen werden voorgeschreven: zo is alprazolam alleen geregistreerd voor angst en spanning, maar werd het ook als hypnoticum voorgeschreven, en is clonazepam alleen geregistreerd voor epilepsie, maar werd het benut als sedativum.

Beleving psychiaters De strikte interpretatie van het off-labelgebruik van psychofarmaca in deze studie, gebaseerd op het Farmacotherapeutisch kompas, verschilt van de best-practicebeleving van psychiaters werkzaam in de acute psychiatrie. Het is de vraag hoe reëel het is de indicaties psychose en hypomane episode als off-label te beschouwen. Deze indicaties zijn eigenlijk nog onvoldoende toegespitst op de spoedeisende psychiatrische praktijk. Als deze off-labelvoorschriften uit de analyse werden gehaald, bleek sprake van 31 (33%) off-labelvoorschriften.

De toepassing van benzodiazepines in geval van opwindings is in het algemeen conform formulariumafspraken binnen instellingen (bijvoorbeeld Handreiking Psychofarmacotherapie Altrecht 2011) en informatie in handboeken (Lindenmayer e.a. 2002), waardoor psychiaters in de crisisdienst hun handelswijze doorgaans als geregistreerd voor de indicatie beschouwen. Als alle benzodiazepines buiten beschouwing werden gelaten, daalde het aantal off-labelvoorschriften naar 19 (21%). Hoewel deze voorschriften echter strikt genomen off-label zijn, ze zijn ten slotte niet geregistreerd voor deze indicatie, sluit deze laatste interpretatie mogelijk het meeste aan bij de best-practice waarin artsen in de crisisdiensten zelf menen tot een off-labelvoorschrift te komen.

Nederland versus vs Het is opmerkelijk dat er ondanks dat er in de literatuur meerdere indicaties beschreven zijn voor atypische antipsychotica, deze in Nederland vooralsnog alleen off-label voor te schrijven zijn voor psychose, hypomanie, alsook angst- en slaapstoornissen. Ook in de vs is dit het geval. De indicaties voor de belangrijkste groepen off-label voorgeschreven medicatie (atypische antipsychotica en benzodiazepines) komen in Nederland en in de vs goed overeen (Farmacotherapeutisch kompas; Food and Drug Administration). Voor benzodiazepines is er alleen een verschil bij de behandeling van slaapstoornissen: in de vs zijn deze hiervoor niet geregistreerd, terwijl sommige benzodiazepines dat in Nederland wel zijn.

AANBEVELINGEN

Voor een groot deel van de indicaties waarvoor off-labelmedicatie werd voorgeschreven, bestaan geen landelijke richtlijnen of standaarden, bijvoorbeeld de behandeling van slaapproblemen, acute angst, agressie en agitatie. Ook wanneer er geen sprake is van schizofrenie kan off-label voorschrijven van benzodiazepines en antipsychotica geïndiceerd zijn bij veel verschillende psychiatrische aandoeningen (Lindenmayer e.a. 2002; Stahl 2008). De behandeling van het merendeel van deze indicaties berust op informatie uit handboeken en formulariumafspraken binnen de instellingen. Strikt genomen, had gezien de afwezigheid van een landelijke richtlijn in deze gevallen overleg met een apotheker plaats moeten vinden. Waarschijnlijk zijn formulariumafspraken voor de praktijk afdoende, maar gezien de eisen die gesteld worden in de Geneesmiddelenwet zou het beter zijn om voor deze indicaties landelijke richtlijnen te ontwikkelen. Voor de klinische praktijk geldt vooralsnog de aanbeveling de motivatie voor off-labelvoorschriften goed in het medisch dossier vast te leggen.

LITERATUUR

- Alexander GC, Gallagher SA, Mascola A, Moloney RM, Stafford RS. Increasing off-label use of antipsychotic medications in the United States, 1995-2008. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 177-84.
- Atik L, Erdogan A, Karaahmet E, Saracli O, Atasoy N, Kurcer MA, e.a. Antipsychotic prescriptions in a university hospital outpatient population in Turkey: a retrospective database analysis, 2005-2006. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 968-74.
- Baldessarini RJ, Leahy L, Arcona S, Gause D, Zhang W, Hennen J. Patterns of psychotropic drug prescription for U.S. patients with diagnoses of bipolar disorders. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 85-91.
- Barbui C, Ciuna A, Nosé M, Patten SB, Stegagno M, Burti L, Amaddeo F, Tansella M. Off-label and non-classical prescriptions of antipsychotic agents in ordinary in-patient practice. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109: 275-8.

- Beduin AS, de Haan L. Off-label second generation antipsychotics for impulse regulation disorders: a review. *Psychopharmacol Bull* 2010; 43: 45-81.
- Braam AW. Crisis door ernstige slaapproblemen bij gegeneraliseerde angststoornis: een behandeling met olanzapine. *Psyfar* 2010: 32-5.
- Caspers PWJ, Gijsen R, Blokstra A. RIVM rapport 370050001/2007 Off-label gebruik van geneesmiddelen - Transparantie gewenst. Bilthoven: RIVM;
- Chen H, Reeves JH, Fincham JE, Kennedy WK, Dorfman JH, Martin BC. Off-label use of antidepressant, anticonvulsant, and antipsychotic medications among Georgia medicaid enrollees in 2001. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 972-82.
- Chouinard G. The search for new off-label indications for antidepressant, antianxiety, antipsychotic and anticonvulsant drugs. *J Psychiatry Neurosci* 2006; 31: 168-76.
- Citrome L, Levine J, Allingham B. Utilization of valproate: extent of inpatient use in the New York State Office of Mental Health. *Psychiatr Q* 1998; 69: 283-300.
- Farmacotherapeutisch Kompas (<http://www.fk.cvz.nl>)
- FDA, U.S. Food and Drug Administration (<http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/index.cfm>)
- Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004; 3: 4.
- Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001; 35: 187-91.
- Handreiking Psychofarmacotherapie Altrecht 2011. Hoofdstuk 13: opwindingsstoelstanden. Utrecht: Altrecht; 2011.
- Haw C, Stubbs J. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *J Intellect Disabil Res* 2005a; 49 (Pt 11): 858-64.
- Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2005b; 19: 402-7.
- Haw C, Stubbs J. Benzodiazepines - a necessary evil? A survey of prescribing at a specialist UK psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2007b; 21: 645-9.
- Haw C, Stubbs J. Off-label use of antipsychotics: are we mad? *Expert Opin Drug Saf* 2007a; 6: 533-45.
- Hodgson R, Belgamwar R. Off-label prescribing by psychiatrists. *Psych Bull* 2006; 30: 55-7.
- Hoebert JM, Souverein PC, Mantel-Teeuwisse AK, Leufkens HGM, van Dijk L. Reimbursement restriction and moderate decrease in benzodiazepine use in general practice. *Ann Fam Med* 2012; 10: 42-9.
- <http://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/> geldigheidsdatum_08-06-2011
- Huang WF, Lai IC. Patterns of sleep-related medications prescribed to elderly outpatients with insomnia in Taiwan. *Drugs Aging* 2005; 22: 957-65.
- James SP, Mendelson WB. The use of trazodone as a hypnotic: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 752-5.
- Ketelaar MH, Grundmeijer HGLM. SSRI's in de Nederlandse huisartsenpraktijk. *Huisarts Wet* 2010; 53: 302-5.
- Kjosavik SR, Hunskaar S, Aarsland D, Ruths S. Initial prescription of antipsychotics and antidepressants in general practice and specialist care in Norway. *Acta Psychiatr Scand* 2011; 123: 459-65.
- Lê AD, Khanna JM, Kalant H, Grossi F. Tolerance to and cross-tolerance among ethanol, pentobarbital and chlordiazepoxide. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 93-8.
- Linden M, Lecrubier Y, Bellantuono C, Benkert O, Kisely S, Simon G. The prescribing of psychotropic drugs by primary care physicians: an international collaborative study. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19: 132-40.
- Lindenmayer JP, Crouner M, Cosgrove V. Emergency treatment of agitation and aggression. In: Allan MH, red. *Emergency psychiatry*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2002. p. 115-49.
- Lowe-Ponsford F, Baldwin D. Off label prescribing by psychiatrists. *Psych Bull* 2000; 24: 415-7.
- Mendelson WB. A review of the evidence for the efficacy and safety of trazodone in insomnia. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 469-76.
- Nederlandse Vereniging voor Psychiatrie. Richtlijn voor de diagnostiek, behandeling en begeleiding van volwassen patiënten met een depressieve stoornis. 2009. <http://www.nvvp.net/publicaties/richtlijnen>.
- Pae CU, Serretti A, Patkar AA, Masand PS. Aripiprazole in the treatment of depressive and anxiety disorders: a review of current evidence. *CNS Drugs*. 2008; 22: 367-88.
- Pies R. Should psychiatrists use atypical antipsychotics to treat nonpsychotic anxiety? *Psychiatry (Edgmont)* 2009; 6: 29-37.
- Pomerantz JM, Finkelstein SN, Berndt ER, Poret AW, Walker LE, Alber RC, e.a. Prescriber intent, off-label usage, and early discontinuation of antidepressants: a retrospective physician survey and data analysis. *J Clin Psychiatry* 2004; 65: 395-404.

- Ravindran AV, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1187-204.
- Ravindran AV, Bradbury C, McKay M, da Silva TL. Novel uses for risperidone: focus on depressive, anxiety and behavioral disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1693-710.
- Shekelle P, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Mojica WA, Carter J, e.a. Comparative effectiveness of off-label use of atypical antipsychotics. *Comparative Effectiveness Review No. 6*. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality. January 2007. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
- Stahl PM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. New York: Cambridge University Press; 2008, 3e editie, p. 424-31.
- Stone KJ, Viera AJ, Parman CL. Off-label applications for SSRIs. *Am Fam Physician*. 2003; 68: 498-504.
- Sullivan SS, Guilleminault C. Emerging drugs for insomnia: new frontiers for old and novel targets. *Expert Opin Emerg Drugs* 2009; 14: 411-22.
- Verbeek AJ, Helfrich E, Kalverdijk LJ. Off-label gebruik van geneesmiddelen in de kinder- en jeugdpsychiatrie. *Psyfar* 2010; 12-9.
- Verdoux H, Tournier M, Bégaud B. Antipsychotic prescribing trends: a review of pharmaco-epidemiological studies. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121: 4-10.
- Weel-Baumgarten EM van, van Gelderen MG, Grundmeijer HGLM, Licht-Strunk E, van Marwijk HWJ, van Rijswijk, e.a. NHG-Standaard Depressie (tweede herziening). *Huisarts Wet* 2012; 55: 252-9.
- Wiegand MH. Antidepressants for the treatment of insomnia; a suitable approach? *Drugs* 2008; 68: 2411-7.
- Wolfsperger M, Greil W, Rössler W, Grohmann R. Pharmacological treatment of acute mania in psychiatric in-patients between 1994 and 2004. *J Affect Disord* 2007; 99: 9-17.
- Zhornitsky S, Potvin S, Motesafi H, Dubreucq S, Rompré PP, Stip E. Dose-response and comparative efficacy and tolerability of quetiapine across psychiatric disorders: a systematic review of the placebo-controlled monotherapy and add-on trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2011 Mar 2. [Epub ahead of print]

AUTEURS

MARIEKE HOFF, basisarts, Juliana Kinderziekenhuis, Den Haag, ten tijde van het uitvoeren van de studie coassistent geneeskunde, Utrecht.

ARJAN BRAAM, psychiater crisisdienst Utrecht en opleider Altrecht, Utrecht, tevens bijzonder hoogleraar Levensbeschouwing en geestelijke volksgezondheid, met bijzondere aandacht voor de psychiatrie, Universiteit voor Humanistiek, Utrecht.

Correspondentieadres: Arjan Braam, Lange Nieuwstraat 119, 3512 PG Utrecht.

E-mail: a.braam@altrecht.nl

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 12-9-2012.

SUMMARY

Off-label prescriptions in acute psychiatry: a practice-based evaluation – R. Hoff, A.W. Braam –

BACKGROUND In acute psychiatry the prescribed medication is frequently off-label.

AIM To investigate the indications for off-label prescriptions described in the literature and to evaluate the use of off-label medication in the emergency service of Altrecht, Utrecht, The Netherlands.

METHOD We performed a systematic search of the PubMed database and we evaluated all the records of patients examined by the emergency service during two assessment periods (April 2009 and November 2010).

RESULTS The literature makes no mention of the prescribing of off-label medication in acute psychiatry. In general psychiatry, however, off-label medication is reported mainly for atypical antipsychotics. In the emergency service 41% of the medication prescribed during first contacts with patients was off-label. These prescriptions were most often for antipsychotics (54%) and benzodiazepines (38%). The most important indications were aggression, agitation and sleep problems. If the term 'off-label' is interpreted in a broader sense with respect to antipsychotics for psychosis and hypomania, then 33% of the prescriptions appeared to be off-label. If benzodiazepines prescribed for aggression/agitation were not taken into account, then the proportion of off-label prescriptions decreased to 21%.

CONCLUSION We consider it advisable that the reason for prescribing off-label medication should be clearly documented. New medical guidelines could help by summarising current views on the use of off-label medication.

[TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 55(2013)4, 233-245]

KEY WORDS acute psychiatry, off-label, emergency service, medication



Sinds 1 juli 2003 vormt Emergis samen met de stichting ZorgSaam een Rgc (Regionaal geestelijk gezondheidszorg centrum) in Zeeuws-Vlaanderen. Binnen dit Rgc wordt zowel ambulante en dagbehandeling als klinische zorg geboden, in verschillende vormen.

Wij zijn voor het Rgc Zeeuws-Vlaanderen op zoek naar een:

psychiater

Uw functie

De werkzaamheden die u verricht zijn ten behoeve van de in de kliniek Rgc/PAAZ opgenomen patiënten. Daarnaast bent u, indien nodig, breed inzetbaar in het Rgc. Het is boeiend werk in een snel veranderend veld. Vanuit uw vakgebied diagnosticeert en behandelt u patiënten, binnen wettelijke kaders en de afspraken binnen de instelling. In teamverband stuurt u het behandelproces aan en bent u verantwoordelijk voor de kwaliteit en de uitvoering van de individuele behandelplannen.

Als psychiater bent u geregistreerd in het BIG-register en lid van de Nederlandse en/of Belgische Vereniging voor Psychiatrie. U beschikt over uitstekende uitdrukings- en sociale vaardigheden. U bent in staat om collegiaal samen te werken met collega-psychiaters en andere specialisten.

Het gaat om een functie voor 32 uur per week.

Uw salaris

De AMS-regeling GGZ is van toepassing. Wij bieden concurrerende primaire en secundaire arbeidsvoorwaarden. De Zeeuwse economie is sterk en omvat vele grote werkgevers. Emergis/Rgc heeft goede relaties met hen en bemiddelt graag om ook voor uw partner een passende werkkring in de regio te vinden.

Informatie en sollicitatie

Neem voor een vrijblijvend gesprek of meer informatie telefonisch contact op met Bert Deitmers, directeur ad interim, 0115 68 36 75, of met Uus Knops, psychiater PAAZ, 0115 68 38 55. Zij staan u graag te woord.

Heeft u interesse, ga dan naar onze website www.emergis.nl. U kunt middels het sollicitatieformulier direct online solliciteren op de vacature. Voor een efficiënte en snelle verwerking van uw sollicitatie verzoeken wij u alleen digitaal te solliciteren. Papieren sollicitaties kunnen wij niet in behandeling nemen.