

VAKER BELLEN MET DE APOTHEKER

Off-labelgebruik aangescherpt en complexer

De aangescherpte Geneesmiddelenwet en een standpunt van het NHG bieden artsen een kader voor het off-labelgebruik van medicijnen. Artsen zullen vaker met de apotheker moeten overleggen.

LOTTE KLEIJER
MARTINE VAN EIJK
BERT SCHOUTEN

Off-labelgebruik van geneesmiddelen komt veel voor. Toch is 45 procent van de huisartsen zich daarvan niet altijd bewust.¹ Met de nieuwe Geneesmiddelenwet zijn de voorwaarden voor het off-labelgebruik aangescherpt. Vanaf 1 juli 2007 is het alleen geoorloofd als de toepassing van het middel is opgenomen in richtlijnen die door beroepsgroepen zijn opgesteld. In alle andere gevallen moet de arts overleggen met de apotheker.^{2,3} Dit vereist van de arts een betere bewustwording van het off-labelgebruik.

Een arts kiest voortdurend uit de veelheid aan farmacotherapeutische behandelopties, waarbij hij zich baseert op informatie die hem ter beschikking staat. Bij off-label voorschrijven is de informatie onvoldoende en is deze bovendien gekleurd door de belangen van de verschillende spelers.⁴⁻¹¹ Behalve de zorgverzekeraars, artsenbezoekers, farmaceutische bedrijven en redacties

van wetenschappelijke tijdschriften speelt ook de Europese geneesmiddelenautoriteit EMEA daarin een rol. Als het EMEA een nieuw middel registreert voor enkele indicaties, blijft onduidelijk of het dit zelfde middel voor andere indicaties heeft afgewezen. Informatie over beslissingen van het EMEA zijn namelijk niet openbaar.

Een en ander betekent dat artsen medische beslissingen moeten nemen over off-labelgebruik op grond van gekleurde en/of onvolledige informatie. In een tijdperk van toenemende aansprakelijkheid is dit complex.

Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft 'Off-label voorschrijven' gepubliceerd, waarin het aanbevelingen doet voor verantwoord off-label voorschrijven.¹² De nieuwe Geneesmiddelenwet stelt hieraan eisen en de vraag is of deze kaders voldoende zijn voor het handelen in de praktijk. Om die complexiteit enigszins te ontrafelen, delen

remmer zijn daarvan een voorbeeld. Voor de behandeling met een ACE-remmers na een myocardinfarct zijn perindopril (Coversyl), captopril, lisinopril, ramipril, trandolapril (Gopten) en zofenopril (Zofil) geregistreerd. Maar in de praktijk worden ook andere ACE-remmers gebruikt.

Een variant van het klasseneffect is indicatieverruiming. Voorschrijvers denken meer in globale indicaties waardoor onbewust indicatieverruiming optreedt.¹³ Een voorbeeld is de opkomst van de COX-2-remmer rofecoxib (Vioxx). Vioxx was alleen geregistreerd voor pijn bij artrose, maar artsen schreven het al snel voor bij andere pijnklachten. Zij namen aan dat de effectiviteit-bijwerkingenbalans van het middel hetzelfde zou zijn voor andere pijnklachten, terwijl dat wetenschappelijk niet was bewezen. Door de enorme toename in gebruik en gebruiksduur traden bij patiënten vooral cardiale bijwerkingen

De juridische aansprakelijkheid ligt bij de voorschrijver

we het off-labelgebruik in vier categorieën in en bespreken we per categorie de implicaties.

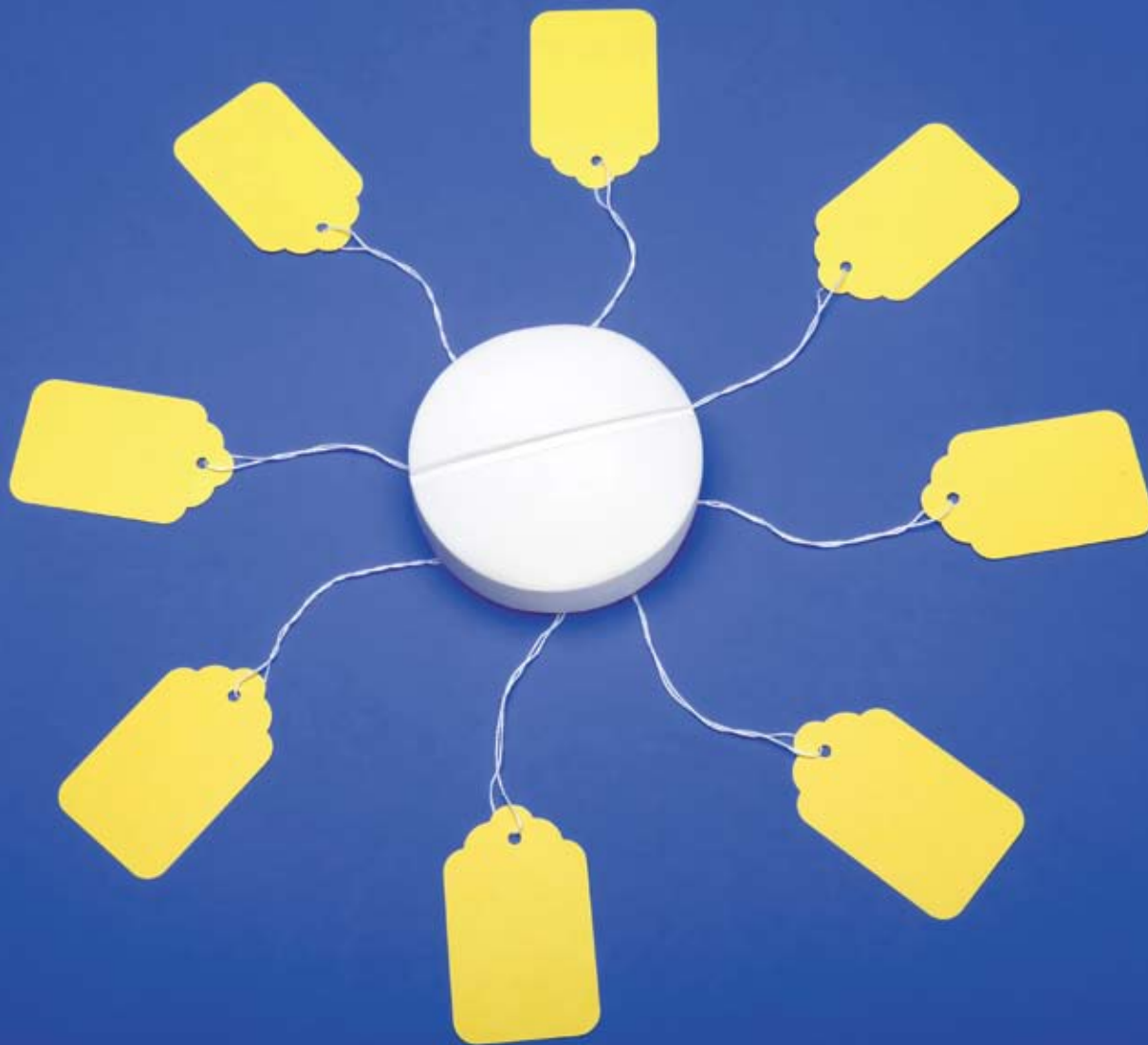
MEELIFTEN

De eerste categorie wordt gevormd door middelen die uitgaan van het klasseneffect. In deze categorie is voor een bepaalde indicatie bij slechts enkele geneesmiddelen binnen de klasse de effectiviteit-bijwerkingenbalans onderzocht. Van de overige middelen is dit niet bekend of ongunstig gebleken. Maar vanwege het vermeende klasseneffect liften deze middelen in de praktijk mee met de geregistreerde indicaties. ACE-

op - de effectiviteit-bijwerkingenbalans pakte anders uit. Dit risico speelt voor elk nieuw geneesmiddel dat buiten de registratie wordt voorgeschreven.

Voor de praktijk betekent dit dat de voorschrijver zich bewust moet zijn van de mogelijke verschillen in registratie van de middelen in dezelfde klasse. De juridische aansprakelijkheid in deze off-labelcategorie ligt bij de voorschrijver en niet bij de producent. Volgens de nieuwe Geneesmiddelenwet moet een arts het off-label voorschrijven eerst voorleggen aan een apotheker.

Hiertoe kunnen in het farmacotherapeutisch overleg (FTO) afspraken



BEELD: SHUTTERSTOCK

Het knelpunt bij kinderen, ouderen, zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven, is dat zij zelden worden meegenomen in klinische onderzoeken. Daardoor is veel medicatie bij deze patiënten off-label.

worden gemaakt over de voorkeursmiddelen bij een bepaalde indicatie waarbij de verschillen in registratie worden meegenomen. In navolging van het NHG-standpunt moet er informed consent zijn en moet het off-labelgebruik worden vermeld in het medisch dossier. Het is de vraag in hoeverre dit in de praktijk haalbaar is. Het advies is om een middel te kiezen dat wel is geregistreerd. Maar kun je van alle geregistreerde indicaties constant op de hoogte zijn? En gaat een arts consequent overleggen met de apotheker? Het is voorstelbaar dat het in de praktijk anders loopt.

VERANTWOORDE VORM

Off-labelgebruik dat is opgenomen in geldende richtlijnen en standaarden, de tweede categorie, is volgens de Geneesmiddelenwet de meest verantwoorde vorm. Het wetenschappelijk bewijs voor de toepassing is door de beroepsgroep gewogen en positief beoordeeld. Een voorbeeld is haloperidol (Haldol)

bij een delier. Hierbij is het voor de arts moeilijker bewust te zijn van het off-labelvoorschrijven - hij volgt immers de standaard.

Sinds begin 2007 vermeldt het NHG het off-labelgebruik in de standaarden. Hoewel deze categorie volgens de Geneesmiddelenwet dus het meest verantwoord is, rijst wel de vraag in hoeverre er informed consent van de patiënt moet zijn. Een tuchtzaak uit 1998 waarbij een barende vrouw niet werd geïnformeerd over het off-labelgebruik van nifedipine (Adalat), gaf aan dat dit destijds wel zou hebben gemoeten.¹⁴ Maar geldt dat nog steeds nu juridisch meer vastligt over verantwoord off-labelgebruik? Kun je van artsen verwachten dat ze de patiënt informeren dat hij volgens de richtlijnen wordt behandeld, maar dat het middel niet is geregistreerd? Dat is moeilijk uit te leggen en kan de therapietrouw negatief beïnvloeden. En als deze manier van voorschrijven wettelijk is geoorloofd, is melding dan wel noodzakelijk? Kortom,

deze categorie van off-labelgebruik is wel het meest verantwoord, maar daarmee zijn niet alle praktische implicaties duidelijk.

SUÏCIDE

Het knelpunt bij kinderen, ouderen, zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven, de derde categorie, is dat deze patiënten zelden worden meegenomen in klinische onderzoeken. Daardoor is veel medicatie bij deze patiënten off-label. Een geneesmiddel kan zich vanwege een verschil in farmacologie en kinetiek heel anders gedragen, met alle gevolgen voor de effectiviteit-bijwerkingenbalans. Een voorbeeld hiervan is de toename van het risico op suïcide bij jongeren die off-label een SSRI kregen voorgeschreven.

Het EMEA probeert de industrie te stimuleren meer klinisch onderzoek op te zetten onder kinderen.¹⁵ Het Nederlands Kenniscentrum Farmacotherapie bij Kinderen (NFKK) richt zich op het >>

SAMENVATTING

- *Off-labelgebruik is complex. Veel belangen en aspecten spelen een rol.*
- *De informatievoorziening bij off-labelgebruik is onvoldoende en de beschikbare informatie is vaak gekleurd.*
- *De nieuwe Geneesmiddelenwet en het NHG-standpunt 'Off-label gebruik' bieden de kaders voor het handelen in de praktijk, maar moeten nog verder worden uitgewerkt om de implementatie te bevorderen.*
- *Er zijn vier categorieën off-labelgebruik te onderscheiden met verschillende juridische en praktische implicaties.*
- *Intensieve samenwerking tussen artsen en apothekers bevordert verantwoord off-label voorschrijven.*

<< verspreiden van de beschikbare kennis over farmacotherapie bij kinderen. Het RIVM buigt zich met de Teratologie Informatie Service over farmacotherapie bij zwangerschap en borstvoeding.

Ook bij deze categorie moet er volgens de nieuwe Geneesmiddelenwet overleg zijn met de apotheker bij het off-label voorschrijven. Volgens het NHG-standpunt moet dit worden vermeld in het dossier en moet er informed consent zijn. Het is van belang volgens deze zorgvuldigheidseisen te handelen, juist omdat er zo weinig bekend is. Maar is dit gezien de grote groepen patiënten praktisch uitvoerbaar? In de kindergeneeskunde bijvoorbeeld is een groot deel van de voorschrijvingen off-label. Slechts een deel hiervan wordt gedekt door richtlijnen. Komen voorschrijvers door de nieuwe

gran) bij carcinoïd.¹⁶ Hierbij neemt de arts de volledige juridische verantwoordelijkheid op zich. Vanwege het experimentele karakter is het zaak dat de arts uiterst zorgvuldig handelt. Dit betekent: overleg met de apotheker, informed consent vragen en een vermelding in het medisch dossier.

Juist bij deze categorie zou een meld- of evaluatiepunt welkom zijn, zodat het off-labelgebruik inzichtelijk wordt gemaakt. Zo'n meldpunt zou het mogelijk maken om van off-label toepassingen te leren.

VERDERE UITWERKING

Het wegen van de informatie, beslissen en de juridische aspecten van off-labelgebruik zijn complex. Juist daarom is het van belang dat elke arts zich bewust is

Het informeren van de patiënt over off-labelgebruik is altijd verplicht

wetgeving bij deze groepen patiënten niet in een onwerkbaar situatie terecht?

Als verdere behandelopties ontbreken, staan arts en patiënt met de rug tegen de muur. Er is bij deze laatste categorie weinig tot geen evidence voor de off-labeltoepassing. Het gebruik is experimenteel vanwege gebrek aan informatie over de effectiviteit-bijwerkingenbalans. Een voorbeeld is pizotifeen (Sandomi-

van de verschillende aspecten ervan en kritisch is ten opzichte van informatiebronnen. Het informeren van de patiënt over off-labelgebruik is altijd verplicht. Het is onbekend hoe dit bij de verschillende categorieën in de praktijk wordt gedaan.

Het NHG-standpunt en de nieuwe Geneesmiddelenwet bieden wel kaders, maar voor een goede implementatie is

verdere uitwerking nodig. Het is duidelijk dat er extra zorgvuldig moet worden gehandeld bij categorieën waarbij het experimentele karakter van het off-labelgebruik groot is. Een nationaal meldpunt zou hierbij meerwaarde hebben en vooral de mogelijkheid bieden om te leren van off-labelgebruik. Hier ligt een taak voor de overheid, koepels en wetenschappelijke verenigingen.

In de categorieën 'klasseneffect' en 'richtlijnen' zou een minder strikte handelswijze op zijn plaats zijn. Het overleg met de apotheker is een nieuw wettelijk aspect dat voor alle betrokkenen onwettig is. Wij pleiten voor een intensievere samenwerking tussen arts en apotheker ten behoeve van verantwoord off-label-geneesmiddelengebruik. Het farmacotherapeutisch overleg (FTO) biedt hier toe goede mogelijkheden. ■

drs. L.L. Kleijer,
huisarts

dr. M.E.C. van Eijk,
arts

ir. B.G.P. Schouten,
MPH, adviseur

De auteurs werken bij het Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik, DGV

Correspondentieadres: l.schajjk@dgvinfo.nl;
c.c.: redactie@medischcontact.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op www.medischcontact.nl.

Het wegen van de informatie, beslissen en de juridische aspecten van off-labelgebruik zijn complex.



Literatuur

1. Off-label voorschrijven: medisch handelen en motieven van huisartsen. Jochimsen H, Gijzen R, Caspers P. *Huisarts & Wetenschap* 2007; 50(5): 193-197. 2. Eerste kamer, verslag van de vergadering over het wetsvoorstel Vaststelling van een nieuwe geneesmiddelenwet (29359); en- het wetsvoorstel wijziging van Hoofdstuk III van de Wet op Geneesmiddelenvoorziening en van afdeling 5 van titel 7 van Boek 7 van het Burgerlijk Wetboek (28494). Vergaderjaar 2006-2007. 3. Buiten de paden: off-label voorschrijven van medicijnen is soms de beste behandeling. Meer GH van der. *Medisch Contact* 2007; 62 (28): 1208-1210. 4. Buiten het boekje: meer kennis over off-labelmedicatie is nodig. I. Nijrolder. *Medisch Contact* 2003; 58 (3): 93-96. 5. Invloeden bij het kiezen van geneesmiddelen. Haaijer-Ruskamp FM, Denig P. *Geneesmiddelenbulletin* 2001 (apr); 35: 37-43. 6. Crisis over Clopidogel: ruim voorschrijven leidt tot harde maatregel van zorgverzekeraar. Amerongen L. van. *Medisch Contact* 2003; 58 (47): 1823-1826. 7. Welddoener of boosdoener. Wigtersma L. *Pharmaceutisch Weekblad* 2004; 139 (6): 188-191. 8. DGV toetst kwaliteit info artsenbezoeker. Essers G. *Pharmaceutisch Weekblad* 2002; 137 (32): 1122-1123. 9. Association between competing interests and author's conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials publishes in the BMJ. Kjaergard L, Als-Nielsen B. *British Medical Journal* 2002; 325: 249-252. 10. Onderzoeksjournalist Joop Bouma: Huisartsen laten zich beïnvloeden door de farmaceutische industrie. Barneveld M. *De Huisarts* 2003; 14(8): 14-17. 11. De geneesmiddelenindustrie in opspraak: Mercurius of Aesculapius? Offerhaus L. *Nederland Tijdschrift voor Geneeskunde* 2004; 148 (51): 2554-2556. 12. NHG standpunt Toekomst visie huisartsenzorg -farmacotherapiebeleid in de huisartsenzorg, p.29 Standpunt off-label voorschrijven <http://nhg.artsennet.nl>. 13. Doelmatig voorschrijven nieuwe geneesmiddelen; Off label voorschrijven van cox-2 remmers als casus. 2006. Davids W, Somai D, Perenboom R, et al. (www.tno.nl). 14. Uitspraak Centraal medisch Tuchtcollege. *Staatscourant* 1998, nr 67: 14. 15. Special Kind en ziekte: Nederland zet zichzelf buitenspel. Vroeg klinisch onderzoek bij kinderen te strikt geregeld. Graaf L. de. *Pharmaceutisch Weekblad* 2007; 142 (31/32): 34-37. 16. Zonder registratie werkt het ook. Medicamenteuze behandeling van carcinoïd en het carcinoïdsyndroom. Zuidema J, Rooij HH van, Porsius AJ. *Pharmaceutisch Weekblad* 2003; 138(22): 774-779.