

Het offlabel voorschrijven van psychofarmaca in dertien forensische poliklinieken

D.H.M. Lefrandt, J.C. Hutten, E.A. Maas, J.E. van Horn, M.J. Eisenberg, N.J.L. Buitelaar

- Achtergrond** De behandeling van patiënten in de ambulante forensische psychiatrie is meer gericht op het verminderen van grensoverschrijdend gedrag dan op het behandelen van specifieke stoornissen. De indicatie van psychofarmaca is echter meestal een stoornis. Hoewel er met richtlijnen wordt gewerkt, is een groot deel van het medicatievoorschrift off-label.
- Doel** Inzicht krijgen in de omvang van de offlabelmedicatievoorschriften. Drie hoofdvragen stonden hierbij centraal: Wat is het percentage offlabelmedicatievoorschrift? Welk deel hiervan is gebaseerd op richtlijnen en formularia? Wat is de frequentie van overleg met apothekers bij offlabelmedicatievoorschrift?
- Methode** 17 psychiaters van de forensische poliklinieken van de Waag verzamelden informatie van 202 volwassen patiënten die in behandeling waren in de periode oktober 2022-mei 2023.
- Resultaten** 72,0% van de 350 medicatievoorschriften was offlabel, waarbij 51,4% was gebaseerd op richtlijnen of formularia en 20,6% niet. Bij 84,7% van de offlabelvoorschriften in engere zin (niet op basis van richtlijnen of formularia) werd niet met een apotheker overlegd.
- Conclusie** Dit onderzoek bevestigt het hoge percentage offlabelmedicatievoorschriften in de forensische psychiatrie. Echter, ruim 70% van alle offlabelmedicatievoorschriften was gebaseerd op richtlijnen en formularia.

In Nederland zijn er twee procedures om een geneesmiddel geregistreerd te krijgen. Bij de nationale procedure beoordeelt het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) de aanvraag en de registratie. Bij de centrale procedure ontvangt het European Medicines Agency (EMA) de aanvraag, beoordeelt het Committee for Medicinal Products for Human Use en kan de Europese Commissie voor de hele Europese Unie het besluit nemen tot registratie (www.cbg-meb.nl/onderwerpen/hv-centrale-procedure). Offlabel is volgens het EMA gebruik voor een niet goedgekeurde indicatie, leeftijdsgroep, dosering of toedieningsroute (www.ema.europa.eu/en/glossary/label-use).

In de geestelijke gezondheidszorg worden psychofarmaca relatief vaak offlabel voorgeschreven. Uit de internationale literatuur bleek dat in de eerste lijn 36,5 tot 69% van de antipsychotica offlabel werd voorgeschreven.^{1,2} In de tweede lijn werd 30,2% van de psychofarmaca offlabel voorgeschreven en in de derde lijn was dat 39,5%.^{3,4} In Nederland was het percentage offlabelvoorschriften van psychofarmaca in de crisisdienst 41%.⁵ Aan offlabelvoorschrift zonder wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit kunnen risico's verbonden zijn. Eerder werd beschreven dat offlabelmedicatie een

hogere kans op bijwerkingen geeft dan onlabelmedicatie, tenzij het offlabelmedicatievoorschrift gebaseerd was op sterk wetenschappelijk bewijs.⁶

Voor zover bekend is er nog geen onderzoek gedaan naar het offlabel voorschrijven van psychofarmaca bij patiënten in de ambulante forensische zorg. Wel bleek uit onderzoek in penitentiaire inrichtingen dat in Canada 36,2% van de psychofarmaca offlabel werd voorgeschreven, in het Verenigd Koninkrijk betrof dit 34,7% van de psychofarmaca en in Italië 70,4% van de antipsychotica.⁷⁻⁹ Deze bijdrage vormt een eerste stap in het in kaart brengen van het offlabel voorschrijven van psychofarmaca aan volwassenen binnen de ambulante forensische psychiatrie.

Wettelijk kader

Offlabelmedicatievoorschrift is in art. 68/1 van de Geneesmiddelenwet vastgelegd: *'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 en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.'*¹⁰ Offlabelvoorschrift is dus toegestaan

AUTEURS

Daniëlle Lefrandt, psychiater, Fivoor.

Juliette Hutten, psycholoog, onderzoeker, de Waag.

Esther Maas, psycholoog, de Waag.

Joan van Horn, psycholoog, hoofd afd. Onderzoek, de Waag.

Mara Eisenberg, psycholoog, onderzoeker, de Waag.

Nannet Buitelaar, psychiater, de Waag.

Correspondentie

Daniëlle Lefrandt (d.lefrandt@fivoor.nl;
vanaf 2025: dhmllefrandt@gmail.com).

Geen strijdige belangen meegedeeld.

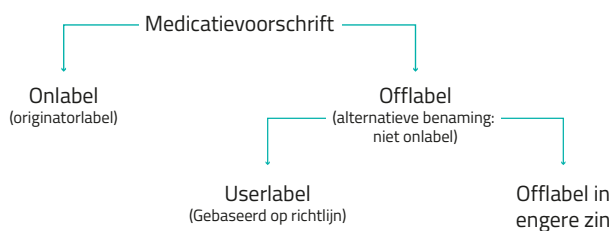
Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 8-7-2024.

Citeren

Tijdschr Psychiatr. 2024;66(9):527-531

wanneer dit op basis van protocollen of standaarden van de beroepsgroep plaatsvindt. In 2016 stelde de Federatie Medisch Specialisten (FMS) dat wanneer offlabelmedicatie is opgenomen in een door de wetenschappelijke vereniging geratificeerde richtlijn, ‘... ontstaat er in feite een nieuwe (niet-officiële) maar wel valide indicatie voor een medicament. Op grond van deze visie zou men kunnen spreken van een ‘userlabel’ naast het bestaande ‘originator label’...’ ‘Userlabel’ betreft dus offlabelmedicatie die in richtlijnen of formularia is opgenomen. De FMS pleit ervoor deze userlabelindicaties dezelfde status te geven als de indicaties die in de registratie worden genoemd.¹¹

Figuur 1. Onderverdeling medicatievoorschrift in on- en offlabel en wel of niet gebaseerd op richtlijnen



De Koninklijke Nederlandse Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst (KNMG) onderscheidt een aantal vormen van offlabelmedicatievoorschrift (www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven):

- Wanneer men een derde- of vierdekeusmiddel als eerste of tweede keus gebruikt, het geneesmiddel aan een andere patiëntengroep dan vermeld in de indicatie voorschrijft of wanneer de ernst van de stoornis anders is dan in de indicatie vermeld, dan volstaan gedocumenteerde gegevens van de beroepsgroep, zoals het Forensisch Farmacologisch Formularium.¹²
- Wanneer de arts een geneesmiddel voor een andere indicatie gebruikt of aan kinderen voorschrijft zonder

wetenschappelijke gegevens, passende dosering of toedieningsvorm, dan dient deze te overleggen met de apotheker. Bij elk offlabelvoorschrift dient men na te gaan of er een geregistreerd geneesmiddel bestaat voor die specifieke indicatie, dient men de risico's en voordelen zorgvuldig te wegen en dient men de patiënt te informeren (WGBO; art. 7:448 BW)¹³ over het offlabelkarakter. De KNMG adviseert om het informed consent vast te leggen in het dossier (www.knmg.nl/advies-richtlijnen/dossiers/off-label-voorschrijven).

Ten slotte wordt het langer voorschrijven of in een andere dosering dan vermeld staat in de indicatie, als offlabelvoorschrift beschouwd.

Wetenschappelijke evidentie voor offlabel voorschrijven

De FMS beschouwt offlabelvoorschrift dat een userlabel heeft als gelijkwaardig aan onlabelvoorschrift. Echter, in 2001 vond men dat slechts 4% van de offlabelvoorschriften van psychofarmaca gebaseerd was op sterk wetenschappelijk bewijs.¹⁴ Andere onderzoekers vonden dat wanneer een antidepressivum offlabel werd voorgeschreven, er in 44,6% van de gevallen geen sterk wetenschappelijk bewijs was om het voorschrift van het antidepressivum óf van een ander antidepressivum uit dezelfde geneesmiddelengroep, te ondersteunen.¹⁵ De vraag rees in hoeverre dit binnen de Nederlandse ambulante forensische psychiatrie speelde.

Doel van het onderzoek

In deze bijdrage stonden de volgende vragen centraal: 1. Welk percentage van het psychofarmacavoorschrift aan volwassenen binnen forensische poliklinieken van de Waag was offlabel? 2. Welk deel was offlabel in engere zin en welk deel was userlabel? 3. Hoe vaak wordt bij offlabelvoorschrift in engere zin overlegd met de apotheker? We verwachtten een relatief hoog percentage offlabelpsychofarmacavoorschriften (offlabel in engere zin en userlabel), omdat in de ambulante forensische psychiatrie behandeling gericht is op het verminderen

van grensoverschrijdend gedrag en niet primair op de behandeling van stoornissen, en de meeste psychofarmaca een bepaalde psychische stoornis als indicatiegebied hebben. Daarnaast verwachtten we dat de meeste psychofarmaca zouden worden voorgeschreven volgens wetenschappelijke richtlijnen en formularia. Ten slotte was vanuit de praktijk de verwachting dat bij offlabelvoorschrift in engere zin niet of nauwelijks overleg plaatsvindt met de apotheker.

METHODE

Setting

Informatie werd verzameld over volwassen patiënten die in de periode oktober 2022-mei 2023 psychofarmaca kregen voorgeschreven bij de Waag, centrum voor ambulante forensische ggz. De Waag heeft 13 vestigingen, voornamelijk gelegen in de randstad. Patiënten komen in zorg bij één van de dertien poliklinieken als ze grensoverschrijdend en/of strafbaar gedrag vertonen, onder meer (huiselijk) geweld of seksueel grensoverschrijdend gedrag; daarnaast hebben ze vaak (ernstige) psychische problemen. Behandeling vindt plaats in een gedwongen kader of op vrijwillige basis.

Onderzoeksgroepen

De eerste auteur vroeg alle psychiaters van de Waag (n = 33) om aan het onderzoek mee te doen. 17 psychiaters (52%), van wie 29% man, leverden de gevraagde informatie aan van de patiënten uit hun eigen caseload. Het aantal aangeleverde cliënten per psychiater liep uiteen van 1 tot 47 (gemiddeld 11,9; SD: 12,5). Patiënten (n = 202) hadden een gemiddelde leeftijd van 41,7 jaar (SD: 12,1; uitersten: 18-71 jaar) en waren overwegend man (91,5%). **Tabel 1** vermeldt de diagnoses. Het gemiddeld aantal diagnoses per patiënt was 3,8 (SD: 1,6).

Instrumenten

Per patiënt werd de volgende informatie verzameld: demografische patiëntgegevens (leeftijd en geslacht), diagnoses en/of doelsymptomen, de generieke naam van voorgeschreven geneesmiddelen, offlabelvoorschrift (ja/nee), indien offlabel: gebaseerd op richtlijn of formularium (nee/ja, en zo ja, welke richtlijn), zo nee, werd een apotheker geraadpleegd (nee/ja).

In **onlinebijlage A** staat de categorisering weergegeven van de doelsymptomen zoals deze door de psychiaters werden genoemd.

Elk geneesmiddel werd in lijn met het Farmacotherapeutisch kompas naar geneesmiddelengroep geordend (www.farmacotherapeutischkompas.nl). De eerste en laatste auteurs categoriseerden de aangeleverde doelsymptomen tot er consensus werd bereikt. Wanneer de psychiater de indicatie (diagnose) als doelsymptoom had vermeld, werd deze gebruikt.

Tabel 1. Psychiatrische stoornissen (n = 202)

	n	%
Neurobiologische ontwikkelingsstoornis	159	78,7
ADHD	123	60,9
Autismespectrumstoornis (ASS)	24	11,9
Lichte verstandelijke beperking (LVB)	9	4,5
Overig	2	1,0
Schizofreniespectrum en andere psychotische stoornis	3	1,5
Bipolaire en gerelateerde stoornis	3	1,5
Depressieve stoornis	63	31,2
Angststoornis	11	5,4
Obsessieve-compulsieve en gerelateerde stoornis	6	3,0
Trauma- en stressorgerelateerde stoornis	49	24,3
Slaap-waakstoornis	21	10,4
Disruptieve, impulscontrole en gedragsstoornis	79	39,1
Voedings- en eetstoornissen	1	0,5
Middelengerelateerde en verslavingsstoornis	113	55,9
Alcohol	42	20,8
Cannabis	36	17,8
Cocaïne	19	9,4
Amfetamineachtig middel	7	3,5
Overig ^b	5	2,5
Persoonlijkheidsstoornis (PS)	90	44,6
Antisociale PS	21	10,4
Borderline PS	26	12,9
Narcistische PS	3	1,5
Vermijdende PS	5	2,5
Afhankelijke PS	2	1,0
Histrionische PS	1	0,5
Obsessieve-compulsieve PS	1	0,5
PS NAO of niet gespecificeerd door psychiater	31	15,3
Parafiele stoornis	14	6,9

De meeste patiënten hadden meer dan 1 psychiatrische stoornis. Voor twee patiënten was de psychiatrische stoornis onbekend.

^aOngespecificeerde neurobiologische ontwikkelingsstoornis, motorische ticstoornis.

^bStoornis in gebruik opioïde, anxiolyticum (3), sympathicomimeticum (neusdruppels), gokstoornis.

Procedure

In één bijeenkomst werd door de eerste auteur het doel en de procedure aan de psychiaters uitgelegd en er vond een mailing hierover plaats. Daarnaast konden psychiaters telefonische ondersteuning krijgen bij het invullen van de gegevens. Alle patiënten van wie de gegevens in deze bijdrage zijn gebruikt, hebben schriftelijke toestemming gegeven. Aan de deelnemende psychiaters werd gevraagd om gedurende de onderzoeksperiode voor zoveel mogelijk patiënten uit hun caseload de gevraagde gegevens bij te houden in een Excel-bestand. De voorschriften werden op foutieve invoer gecontroleerd door de eerste en laatste auteur.

Statistische analyses

IBM SPSS versie 29 werd gebruikt voor de beschrijvende statistiek.

RESULTATEN

Van het totaal aantal voorgeschreven geneesmiddelen (n = 350) werd 28,0 % (n = 98) onlabel voorgeschreven en 72,0% offlabel (n = 252), waarvan 20,6% (n = 72) offlabel in engere zin en 51,4% (n = 180) userlabel. **Tabel 2** biedt een overzicht van de on- en offlabelvoorschriften voor psychofarmaca naar doelsymptoom.

Tabel 3 geeft de resultaten weer van het type medicatie dat is voorschreven voor diverse doelsymptomen.

Bij de 72 offlabelvoorschriften in engere zin werd 61 keer (85%) geen overleg gepleegd met een apotheker en 3 keer (4%) wel. Bij 8 voorschriften (11%) was dit onbekend. In geval van userlabelvoorschriften (n = 180) werden onder meer de volgende richtlijnen geraadpleegd: ADHD bij volwassenen (52,6%; n = 92), Forensisch Farmacologisch Formularium (26,3%; n = 46), de richtlijn voor persoonlijkheidsstoornissen (8%; n = 14) en de richtlijn voor autismespectrumstoornissen (5,7%; n = 10).

DISCUSSIE

Deze bijdrage is een eerste verkenning van het offlabelmedicatievoorschrift bij patiënten in de ambulante forensische zorg. Onze data bevestigden het verwachte hoge percentage (72,4%) offlabelvoorschriften (zowel offlabel in engere zin als userlabel). Bij de userlabelvoorschriften werd voornamelijk gebruikgemaakt van de richtlijnen ADHD bij volwassenen (52,6%), persoonlijkheidsstoornissen (8%), autismespectrumstoornissen (5,7%) en het Forensisch Farmacologisch Formularium (26,3%)

Verklaringen voor het hoge aandeel userlabelvoorschriften

Een belangrijke reden voor offlabelvoorschriften is dat het voor een fabrikant financieel vaak niet lucratief is om een nieuwe registratie aan te vragen voor een medicijn dat al voor een bepaalde aandoening is geregistreerd. Dit geldt ook wanneer een onlabelvariant ontbreekt of in de situatie dat er al uitgebreide wetenschappelijke evidentie bestaat voor een geneesmiddel, zoals bij kortwerkend methylfenidaat dat in richtlijnen is opgenomen.¹⁶ Mocht een fabrikant wel een nieuwe registratie aanvragen voor een andere indicatie van een geregistreerd middel, kan dit tot forse prijsstijgingen leiden zoals bij dexamfetamine voor ADHD bij volwassenen.

Een geregistreerd geneesmiddel kan ineffectief zijn, tot bijwerkingen leiden of door de patiënt worden geweigerd of niet vergoed worden. Soms wordt gelijkwaardigheid in effect van geneesmiddelen uit dezelfde farmacologische groep verondersteld en worden geneesmiddelgroepen ook in richtlijnen genoemd. Hierdoor is het voor artsen onoverzichtelijk welk middel uit een bepaalde geneesmiddelengroep wel of geen registratie voor een bepaalde indicatie heeft.¹⁷ Zo staat in de richtlijn angststoornissen: *'Ofschoon geen vergelijkende studies voorhanden zijn en niet alle SSRI's op dubbelblind placebo-gecontroleerde wijze zijn onderzocht, wordt aangenomen dat alle SSRI's effectief zijn.'*¹⁸ De vraag is of deze veronderstelling correct is. Daarnaast kan offlabelvoorschrift een voortzetting zijn van oorspronkelijk onlabelvoorschrift zoals bij onderhoudsbehandeling met antidepressiva bij recidiverende depressies het geval is.¹⁹

Een andere reden voor een hoog aandeel userlabelvoorschriften is dat van de 313 stoornissen in de DSM-IV-TR er bij slechts 36 (11,8%) een door de FDA goedgekeurde indicatie voor medicatie bestaat.²⁰ Tussen stoornissen is er vaak een overlap in symptomen, waardoor een bij de ene stoornis geïndiceerd middel ook bij de andere wordt gebruikt.²¹ We behandelen immers symptomen en geen diagnoses.³ Ten slotte worden deelnemers aan wetenschappelijk onderzoek vaak geselecteerd op de afwezigheid van comorbiditeit, zowel psychiatrisch als somatisch, en moeten zij in staat zijn een informed consent te geven, waardoor bepaalde patiëntengroepen vaak in de indicatie ontbreken.²²

Bij controle van onze gegevens bleek het on- of offlabelkarakter relatief vaak verkeerd te zijn ingeschat, alsmede of het voorschrift op basis van een richtlijn of formularium plaatsvond. Dat correct inschatten lastig kan zijn, komt naar voren in een onderzoek in Nederland onder diverse specialismen; zo gaf slechts 40% van de kinderartsen aan vaak of altijd te kunnen inschatten of medicatie was geregistreerd en bij oncologen was dit 78%.¹⁷ In een onderzoek naar het offlabelgebruik van stemmingsstabilisatoren in het Verenigd Koninkrijk bleken psychiaters zich in 91,5% van de gevallen bewust van het offlabelkarakter.²³

Het verkeerd inschatten wordt mogelijk in de hand gewerkt doordat een deel van het offlabelgeneesmiddelenvoorschrift wel ‘userlabel’ is en dus op richtlijnen en formularia is gebaseerd. Als we veronderstellen dat de richtlijnen en formularia een wetenschappelijke basis hebben, dan zou op basis van onze data geconcludeerd kunnen worden dat het merendeel van alle offlabelvoorschriften enige wetenschappelijke basis heeft (userlabel), wat aanmerkelijk hoger is dan de 4% die eerder werd gevonden.¹⁴

Beperkingen en suggesties vervolgonderzoek

Het resultaat is beperkt generaliseerbaar door het lage responspercentage onder de psychiaters (minder dan 50%) en het wisselende aantal patiënten waarvan zij gegevens aanleverden. Slechts weinig psychiaters hebben systematisch de gegevens van hun hele caseload ingevuld. Achteraf bezien hebben we hierbij de belasting voor psychiaters met een hoge werkdruk onderschat. Voor toekomstig onderzoek is het van belang om meer systematisch informatie te verzamelen.

Tot besluit

In 2018 stelden de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) dat wanneer een offlabeltoepassing is beschreven in het Kinderformularium, in het NHG-formularium of in de richtlijnen van de beroepsgroep, expliciet toestemming aan de patiënt vragen niet verplicht is.¹⁵⁻¹⁷ Het NHG voegt hieraan toe dat overleg met de apotheek dan ook niet verplicht is en evenmin vermelding in het dossier. Hoewel transparantie en goede voorlichting aan patiënten vooropstaan, betekent voorlichting geven over offlabelmedicatievoorschrift ook een extra (administratieve) last voor de arts. Patiënten kunnen daarnaast de indruk krijgen dat het gaat om een experimentele of risicovolle behandeling en de aandacht kan afgeleid worden van belangrijkere zaken.^{10,18} De vraag is of het niet tijd wordt dat de NVvP de beroepsverenigingen van kinderartsen en huisartsen volgt om de administratielast te verminderen.

LITERATUUR

- 1 Bastaki K, El Anbari M, Ghuloum S, e.a. Prescription pattern and off-label use of antipsychotics in a Middle Eastern population. *Front Pharmacol* 2021; 12: 753845.
- 2 Horvitz-Lennon M, Volya R, Hollands S, e.a. Factors associated with off-label utilization of second-generation antipsychotics among publicly insured adults. *Psychiatr Serv* 2021; 72: 1031-9.
- 3 Hefner G, Wolff J, Toto S, e.a. Off-label use of antidepressants, antipsychotics, and mood-stabilizers in psychiatry. *J Neural Transm* 2022; 129: 1353-65.
- 4 Rana D, Patel V, Kharadi D, e.a. Off-label drug use in psychiatry outpatient department: A prospective study at a tertiary care teaching hospital. *J Basic Clin Pharm* 2015; 6: 45.
- 5 Hoff R, Braam AW. Off-labelmedicatie in de crisisdienst: een praktijkevaluatie. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 233-45.
- 6 Egualde T, Buckeridge DL, Verma A, e.a. Association of off-label drug use and adverse drug events in an adult population. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 55-63.
- 7 Brown GP, Stewart LA, Rabinowitz T, e.a. Approved and off-label use of prescribed psychotropic medications among federal Canadian inmates. *Can J Psychiatry* 2018; 63: 683-91.
- 8 Hassan L, Senior J, Webb RT, e.a. Prevalence and appropriateness of psychotropic medication prescribing in a nationally representative cross-sectional survey of male and female prisoners in England. *BMC Psychiatry* 2016; 16: 346.
- 9 Pelizza L, Maestri D, Paulillo G, e.a. Prevalence and appropriateness of antipsychotic prescribing in an Italian prison: is everything always really overprescribed? *J Clin Psychopharmacol* 2022; 42: 31-6.
- 10 wetten.nl – Regeling – Geneesmiddelenwet – BWBR0021505. https://wetten.overheid.nl/BWBR0021505/2022-01-31#Hoofdstuk6_Artikel68
- 11 Federatie Medisch Specialisten. Standpunt Off-label use geneesmiddelen. https://demedischspecialist.nl/sites/default/files/20160620_%20Standpunt%20off%20label%20use.pdf
- 12 Buitelaar N, Van Beuzekom C, Daas G, e.a. Het Forensisch Farmacologisch formularium voor de ambulante en klinische forensische zorg in Nederland. Utrecht; 2018.
- 13 Burgerlijk Wetboek Boek 7 – BWBR0005290. https://wetten.overheid.nl/BWBR0005290/2018-02-01#Boek7_Titeldeel7_Afdeling5_Artikel448
- 14 Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1021-6.
- 15 Wong J, Motulsky A, Abrahamowicz M, e.a. Off-label indications for antidepressants in primary care: Descriptive study of prescriptions from an indication based electronic prescribing system. *BMJ* 2017; 356: j603.
- 16 Kooij JJS, Burger H, Boonstra AM, e.a. Efficacy and safety of methylphenidate in 45 adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. A randomized placebo-controlled double-blind cross-over trial. *Psychol Med* 2004; 34: 973-82.
- 17 Caspers PWJ, Gijsen R, Blokstra A. Off-label gebruik van geneesmiddelen. Transparantie gewenst. Bilthoven: RIVM. www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/370050001.pdf
- 18 Balkom ALJM van, Vliet IM van, Emmelkamp PMG, e.a. Multidisciplinaire richtlijn angststoornissen (3e revisie, 2013) Versie 1.0. Utrecht: Trimbos-instituut; 2013.
- 19 Baldwin DS, Kosky N. Off-label prescribing in psychiatric practice. *Adv Psychiatr Treat* 2007; 13: 414-22.
- 20 Devulapalli KK, Nasrallah HA. An analysis of the high psychotropic off-label use in psychiatric disorders. The majority of psychiatric diagnoses have no approved drug. *Asian J Psychiatr* 2009; 2: 29-36.
- 21 Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clin Proc* 2012; 87: 982-90.
- 22 Sugarman P, Mitchell A, Frogley C, e.a. Off-licence prescribing and regulation in psychiatry: Current challenges require a new model of governance. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013; 3: 233-43.
- 23 Haw C, Stubbs J. A survey of the off-label use of mood stabilizers in a large psychiatric hospital. *J Psychopharmacol* 2005; 19: 402-7.