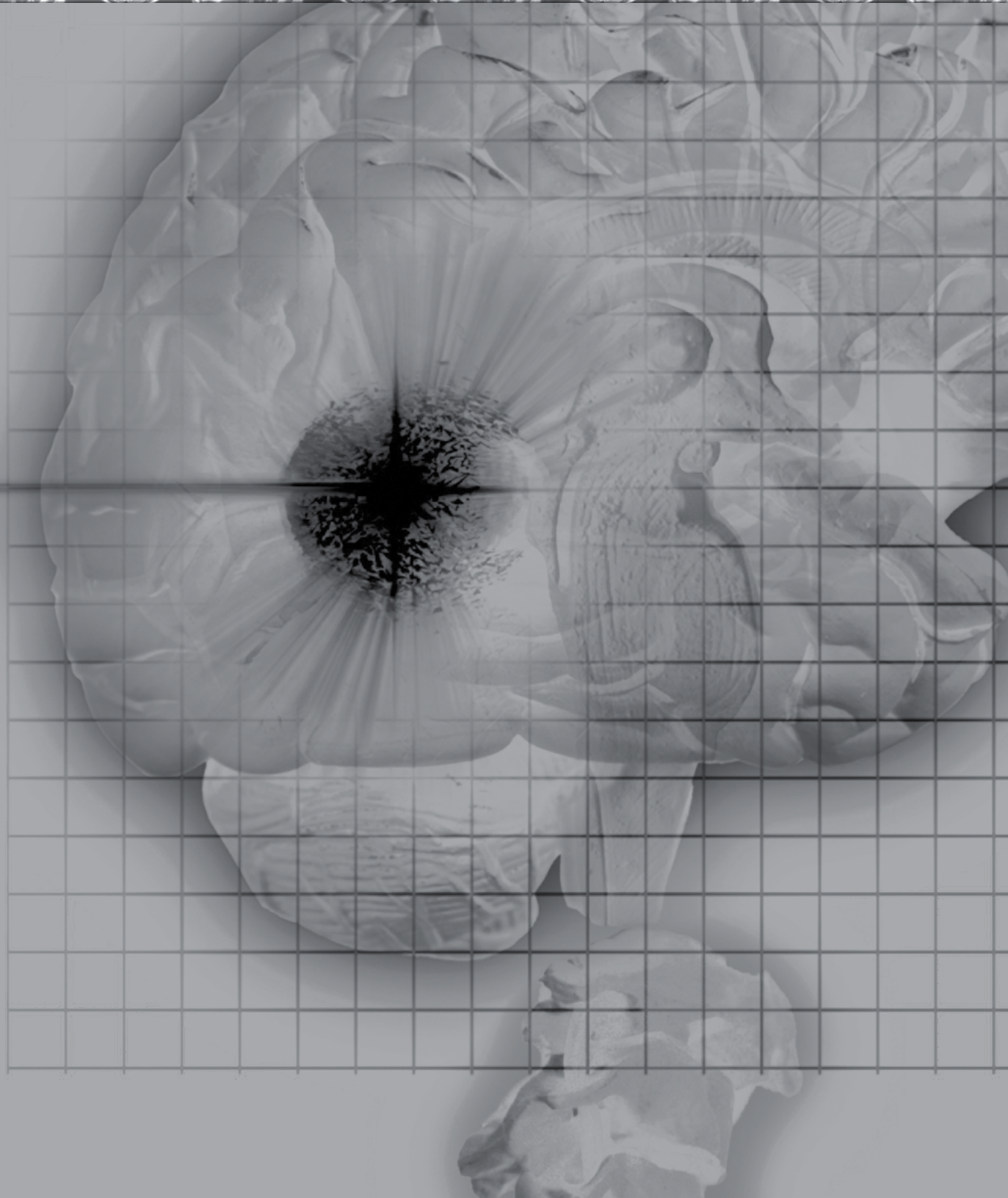
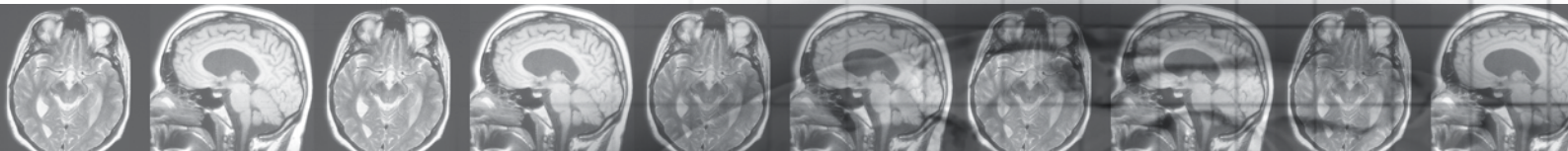


Voorschrift voor antipsychotica buiten de vergunning voor het in de handel brengen (VHB)

A De Nayer, A Masson, MA Domken, V Dubois, M Floris, B Gillain, L Mallet, O Pirson, E Stillemans, J Detraux



Inhoudstafel

0.	Inleiding	4
1.	Definitie	4
2.	Vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen	5
3.	Voorschrijven van een geneesmiddel buiten VHB: voor- en nadelen	11
4.	Voorschrijven van antipsychotica buiten VHB: prevalentie	13
5.	Medisch-juridische aspecten	13
	5.1. Voorschrijven en gebruiken van een geneesmiddel buiten VHB	13
	5.2. Promotie van een geneesmiddel buiten VHB	14
6.	Wetenschappelijke studies naar werkzaamheid en veiligheid van 'off-labelgebruik' van antipsychotica	14
6.1.	<i>Off-label</i> bij volwassenen	14
	6.1.1. Dementie	14
	6.1.2. Depressie	15
	6.1.3. Angststoornissen	16
	6.1.3.1. Obsessief-compulsieve stoornis	16
	6.1.3.2. Posttraumatisch stressyndroom	16
	6.1.3.3. Andere angststoornissen	16
	6.1.4. Middelenmisbruik	16
	6.1.5. Persoonlijkheidsstoornis: borderline	17
6.2.	<i>Off-label</i> bij kinderen	17
7.	Bespreking	18
8.	Conclusie	18

0. Inleiding

Het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de vergunning voor het in de handel brengen (VHB), meestal *'off-label'* voorschrijven genoemd, wordt gedefinieerd als het voorschrijven van geneesmiddelen buiten het kader van de initiële vergunning. In tegenstelling tot wat vaak wordt gedacht, zijn *'off-label'* voorschriften wijdverspreid in alle medische specialismen (1). Voorschriften voor antipsychotica (AP) in de psychiatrie vormen daar geen uitzondering op. Antipsychotica van de tweede generatie (SGA's) zijn goedgekeurd voor de behandeling van schizofrenie en bipolaire stoornissen en sommige ook voor de behandeling van bepaalde vormen van depressie (2-5). Ze worden echter ook voorgeschreven buiten de vergunning in het volledige semiologische veld van de psychiatrie. Bijvoorbeeld bij dementie, depressie, obsessief-compulsieve stoornissen, angststoornissen, posttraumatisch stresssyndroom, autisme, syndroom van Gilles de la Tourette, gedragsstoornissen, hyperactiviteit en aandachtsstoornissen, eetstoornissen, middelenmisbruik en persoonlijkheidsstoornissen (5-11). In de Verenigde Staten zijn voorschriften voor AP's buiten VHB frequent: ze zouden 60% van alle voorschriften vertegenwoordigen (12-15).

Hoewel deze praktijk weliswaar noodzakelijk heilzaam en absoluut niet zinloos is, impliceert ze volgens de Nationale Raad van de Orde der Geneesheren wel de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts. Die moet, waar nodig, bewijzen dat hij de 'stand van de wetenschap' heeft gerespecteerd (1, 16, 17). Als de arts ze daarentegen niet voorschrijft terwijl hij zodoende de gezondheidstoestand van de patiënt had kunnen verbeteren of de patiënt zelfs had kunnen genezen, zou hij ook verantwoordelijk kunnen worden gesteld. Die dubbele plicht laat de voorschrijver dus slechts een zeer smalle marge. Verbazend genoeg toont een systematisch literatuuronderzoek aan dat ondanks de frequente praktijk van *off-label*voorschrijfgedrag, de patiënt gebrekkig en weinig diepgaand wordt behandeld (2,5,7,10,12,18,19). Er is dus reflectie nodig over de theoretische juridische risico's verbonden aan het voorschrijven buiten VHB (20).

1. Definitie

In het algemeen spreken we van een **voorschrift 'buiten VHB', 'buiten bijsluiter', 'buiten reglementair kader' of 'off-label'** wanneer een goedgekeurd geneesmiddel (waarvoor een vergunning is afgeleverd) wordt gebruikt buiten de gevalideerde en in de bijsluiter beschreven indicaties (1,2,10,21-24). In de

meeste gevallen gaat het om het gebruik bij een andere (of gewijzigde) indicatie, met een andere dosis, bij een andere patiëntenpopulatie (leeftijd en geslacht) of volgens andere technische en farmaceutische instructies (10,21). De bijsluiter – die is gebaseerd op een nauwkeurige wetenschappelijke basis – bepaalt het beperkte juridische kader waarin de firma proactief kan communiceren. De VHB kan echter verschillen van land tot land.

Elk geneesmiddelenvoorschrift dat niet overeenstemt met de door de registratieautoriteiten erkende bijsluiter volgens de vergunning voor het in de handel brengen (VHB) wordt een voorschrift 'buiten VHB' of 'off-label' genoemd.

Er moet een onderscheid worden gemaakt tussen VHB-gebruik en **het gebruik van volstrekt niet-vergunde geneesmiddelen** (met andere woorden geneesmiddelen die helemaal niet zijn goedgekeurd, bijv. geneesmiddelen in het kader van een *'compassionate use'* programma), **of geneesmiddelen die niet zijn goedgekeurd voor een bepaalde indicatie** (met andere woorden geneesmiddelen die zijn goedgekeurd maar niet voor een bepaalde indicatie, bijv. tijdelijke gebruiksvergunningen of *'medical need programs'*) (zie ook **Figuur 1** en **Tabel 1**). Deze geneesmiddelen vallen onder andere regels. In veel gevallen tasten de aandoeningen waarvoor dergelijke programma's worden ingevoerd de gezondheid ernstig aan en zijn ze vaak levensbedreigend (17).

Onder *'compassionate use'* (schrijnende gevallen) wordt verstaan: de om redenen van medeleven ter beschikkingstelling van een in België niet-geregistreerd geneesmiddel aan een groep patiënten die lijdt aan een invaliderende, chronische of ernstige ziekte, of een ziekte die wordt beschouwd als gevaarlijk voor de patiënt. De patiënten kunnen niet toereikend worden behandeld met een geregistreerd geneesmiddel (bijv. temozolomide voor gliosarcoom op supratentorieel niveau (25); itraconazol voor mycosen zoals gedissemineerde invasieve aspergillose (26)). Het geneesmiddel moet ofwel het voorwerp zijn van een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in overeenstemming

met artikel 6 van de Wet op de Geneesmiddelen van 25 maart 1964, ofwel op dat moment worden getest in klinische studies. Als de onderzoeker bij klinische studies de verlenging van een niet-geregistreerde behandeling klinisch zinvol vindt, kan die verlenging worden beschouwd als *'compassionate use'*.

In het geval van **tijdelijke gebruiksvergunningen**, gaat het om het gebruik van een in België geregistreerd geneesmiddel, maar niet voor de betreffende indicatie. In tegenstelling tot *'off-label'* voorschriften is een aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen ingediend of zijn de bijhorende klinische studies aan de gang voor deze indicatie; of de vergunning voor het in de handel brengen voor deze indicatie is reeds goedgekeurd, maar het geneesmiddel is nog niet met deze indicatie in de handel gebracht (27).

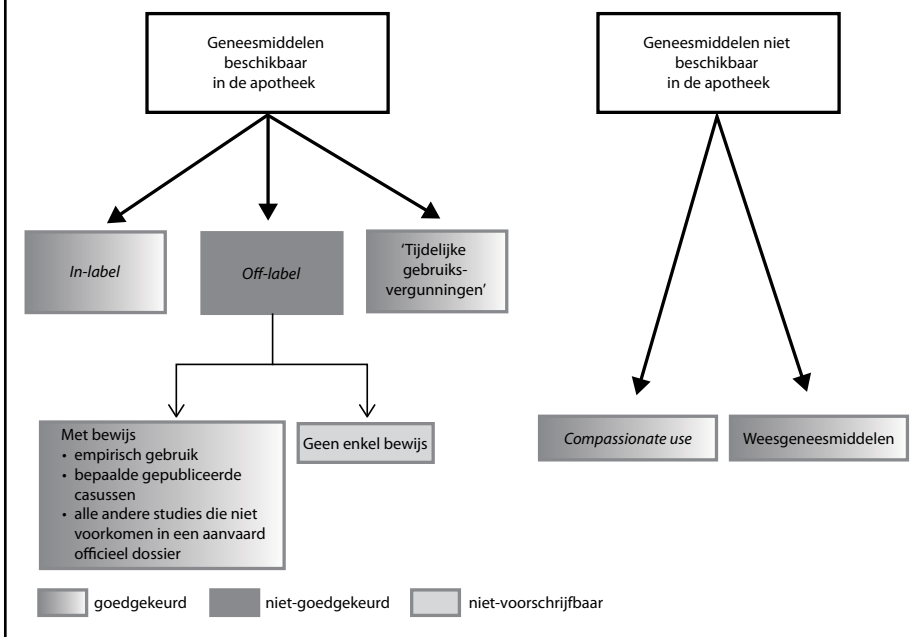
Het essentiële verschil tussen behandelingen voor schrijnende gevallen en tijdelijke gebruiksvergunningen is dat geneesmiddelen voor *compassionate use* geneesmiddelen zijn waarvoor nog geen VHB is afgeleverd, in tegenstelling tot tijdelijke gebruiksvergunningen, die worden afgeleverd voor geneesmiddelen waarvoor al een VHB voor ten minste één indicatie is afgeleverd.

Een **weesgeneesmiddel** is een farmaceutisch product bestemd voor de diagnose, de preventie of de behandeling van een zeldzame ziekte, waarvoor er geen preventief, diagnostisch of behandelingsmiddel bestaat, of dat – als het wel bestaat – een significant voordeel voor de patiënt biedt. Een zeldzame ziekte is een aandoening die levensbedreigend is of die aanleiding geeft tot ernstige invaliditeit en/of chronische ziekte, die niet meer dan 5 op 10.000 personen in de Europese Unie treft (voor België dus maximum 5.000 personen) (28) (bijv. mucoviscidose). Farmaceutische bedrijven zijn weinig geneigd om deze geneesmiddelen te ontwikkelen in normale marktomstandigheden. De kosten van het in de handel brengen van deze geneesmiddelen kunnen niet worden gecompenseerd door de verwachte verkoop zonder stimulerende maatregelen. In vergelijking met andere lan-

Tabel 1: Schema's van de gebruiksmogelijkheden.

Stappen	Benaming van de voorschriften volgens de indicaties en de etappes van het geneesmiddel	
	Voorschrift volgens indicatie	Voorschrift buiten indicatie
Niet-geregistreerd	Potentieel <i>compassionate use</i>	<i>Off-label</i>
Geregistreerd	<i>In-label</i>	Tijdelijke gebruiksvergunningen
Gecommercialiseerd	<i>In-label</i>	<i>Off-label</i>
Terugbetaald	<i>In-label</i>	<i>Off-label</i>

Figuur 1: Schema's van de gebruiksmogelijkheden.



den zijn de nationale maatregelen gericht op het promoten van onderzoek naar weesgeneesmiddelen in België vrij beperkt (29). Tussen 2000 en 2010 kregen 724 farmaceutische specialiteiten het Europees statuut van weesgeneesmiddel; 62 specialiteiten kregen een vergunning voor het in de handel brengen (30). Met slechts enkele tientallen beschikbare weesgeneesmiddelen, wordt slechts aan een kleine fractie van de therapeutische behoeften voor zeldzame ziekten voldaan (29).

2. Vergunning voor het in de handel brengen van geneesmiddelen

Geen enkel geneesmiddel mag worden gecommmercialiseerd zonder registratie of vergunning voor het in de handel brengen (VHB). Volgens artikel 6, alinea 1 van de Europese Richtlijn 2001/83/EG: "mag geen enkel geneesmiddel in een lidstaat in de handel worden gebracht zonder dat een vergunning voor het in de handel brengen is afgeleverd". Een identieke verplichting vinden we in de Belgische wetgeving, in artikel 6, alinea 1 van de wet op de geneesmiddelen van 25 maart 1964 (27).

Er bestaan uiteenlopende procedures voor de evaluatie van de werkzaamheid en de veiligheid van geneesmiddelen, die moeten plaatsvinden voordat het product in de handel wordt gebracht. Zo zijn er de procedures van het EMA (European Medicines Agency) in de Europese Unie en van de FDA (Food and Drug Administration) in de Verenigde Staten. In Europa bestaan er momenteel verschillende procedures naast elkaar om een VHB voor een geneesmiddel te verkrijgen. De firma die verantwoordelijk is voor het in de handel brengen van een geneesmiddel moet een aanvraag indienen op Europees of op nationaal niveau (31):

1. **De Europese procedure:** de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in alle lidstaten van de Europese Unie moet worden ingediend bij het Europees Agentschap voor de evaluatie van geneesmiddelen of het Europees Geneesmiddelenbureau ('European Medicines Agency, EMA'). Dit agentschap werd opgericht in 1995 om de registratie van geneesmiddelen op Europees niveau uniform te laten verlopen. De vergunning wordt afgeleverd door de Europese Gemeenschap na advies van de commissie voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), een afdeling van het EMA (32).
2. **De nationale procedure:** de aanvraag voor een vergunning voor het in de handel brengen in België of in één of meerdere lidstaten van de Europese Unie, moet worden ingediend bij het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)¹. Er bestaat namelijk **een gedecentraliseerde procedure door wederzijdse erkenning** van een vergunning voor het in de handel brengen tussen verschillende lidstaten van de Europese Unie. Via deze procedure kan een geneesmiddel waarvoor in een lidstaat van de Europese Unie een VHB is afgeleverd, in de handel worden gebracht in een andere Europese lidstaat.

In België is de minister voor Volksgezondheid of zijn vertegenwoordiger (meer bepaald de algemeen bestuurder van het FAGG) bevoegd voor het in de handel brengen en dus voor de registratie van geneesmiddelen (31). Om redenen van volksgezondheid moet een product

voldoen aan een reeks zeer nauwkeurige eisen op het vlak van kwaliteit, veiligheid en werkzaamheid. Het moet dus worden voorzien van een volledig dossier, met de resultaten van analytische onderzoeken (bijv. conformiteit met de farmacopee, gevalideerde productie, bepaling van de stabiliteit en validiteitsduur), toxicologische onderzoeken (bijv. acute en chronische toxiciteit, mutagene en teratogene effecten), farmacologische en klinische onderzoeken (alle resultaten van klinische studies, fase 1, 2 en 3²) (31,33,34). De minister beslist na advies van de Commissie voor geneesmiddelen, die een afdeling van het FAGG is. Voor bepaalde aanvragen (vaccins, serums, enz.) wint de minister advies in bij de Hoge Raad voor Hygiëne. Volgens de Europese richtlijnen mag de registratieprocedure maximum 210 dagen duren (33,34). **Tabel 2** geeft een overzicht van de goedgekeurde indicaties voor de in België geregistreerde AP's.

Sinds de goedkeuring van de wet *Pediatric Research Equity Act* (PREA) in de Verenigde Staten in 2003, moeten alle Amerikaanse biofarmaceutische bedrijven hun nieuwe geneesmiddelen bestemd voor volwassenen en indicaties bij volwassenen, testen op hun onschadelijkheid, werkzaamheid en dosering bij kinderen. Dat zal het aantal klinische studies dat wordt opgezet voor de pediatrische populatie doen stijgen. Er kunnen wel aanvragen voor afwijkingen en uitstel worden ingediend. De voorwaarden die vereist zijn voor de toekenning van een gedeeltelijke of volledige derogatie zijn (35,36):

- (1) De aanvrager kan aantonen dat het niet mogelijk of weinig praktisch is om de studies volledig of bij een deel van de pediatrische populatie uit te voeren [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(i)].
- (2) De aanvrager kan aantonen dat het product niet doeltreffend is of dat het gebruik ervan onvoldoende veilig is bij kinderen (dit moet dan worden vermeld in de bijsluiters) [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(ii)].
- (3) De aanvrager kan aantonen dat de verwachte therapeutische winst niet significant is ten opzichte van de reeds bestaande behandelingen [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(iii)], en
- (4) dat het product niet in aanmerking komt voor gebruik door een groot aantal patiënten [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(4)(A&B)(iii)].

De voorwaarden die vereist zijn voor de goedkeuring van een gedeeltelijk of volledig uitstel zijn:

- (1) De VHB voor het gebruik van het product bij de volwassen bevolking wordt afgeleverd voordat de studies bij de pediatrische populatie zijn voltooid [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(3)(A)(i)].

Tabel 2: Geregistreerde indicaties voor antipsychotica waarvoor in België een vergunning voor het in de handel brengen is afgeleverd (volgens de website van het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, januari 2013).

Molecule	Commerciële benaming	Indicaties	Dosering
Aripiprazol	<p>ABILIFY®</p> <ul style="list-style-type: none"> - tabletten (5, 10, 15, 30mg) - orodispergeerbare tabletten (10, 15, 30mg) - drinkbare oplossing (1mg/ml) <p>oplossing voor injectie (7,5mg/ml)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - schizofrenie bij volwassenen en adolescenten \geq 15 jaar. - matig-ernstige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornissen van type I. - preventie van recidieven van manische episodes bij patiënten die overwegend manische episodes hebben doorgemaakt en bij wie de manische episodes reageerden op een behandeling met aripiprazol. - snelle controle van agitatie en gedragsstoornissen bij schizofrene patiënten of patiënten die een manische episode doormaken in het kader van een bipolaire stoornis type I, als de orale behandeling niet geschikt is. 	<p><u>Volwassenen:</u> <i>Schizofrenie:</i> aanbevolen aanvangsdosis 10 of 15mg/dag met een onderhoudsdosis van 15mg/dag, in één inname, tijdens of buiten de maaltijden. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 30mg.</p> <p><i>Manische episodes:</i> aanbevolen aanvangsdosis 15mg eenmaal daags tijdens of buiten de maaltijden, in mono- of combinatietherapie. De maximale dagelijkse dosis mag niet hoger zijn dan 30mg.</p> <p><i>Preventie van recidieven van manische episodes bij bipolaire stoornissen van type I:</i> bij patiënten met aripiprazol in mono- of combinatietherapie, moet de behandeling in dezelfde dosis worden voortgezet.</p> <p><u>Pediatrische populatie:</u> <i>Schizofrenie bij adolescenten vanaf 15 jaar:</i> 10mg/dag, eenmaal daags, tijdens of buiten de maaltijden. De behandeling wordt ingesteld in een dosis van 2mg (met behulp van ABILIFY drinkbare oplossing 1mg/ml) gedurende 2 dagen, getitreerd tot 5mg gedurende 2 bijkomende dagen om de aanbevolen dagelijkse dosis van 10mg te bereiken. Naargelang het geval worden de volgende dosisverhogingen toegediend in stappen van 5mg, zonder de maximale dagelijkse dosis van 30mg te overschrijden.</p> <p>De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 9,75mg (1,3ml), toegediend in de vorm van één IM-injectie. Het werkzame dosisbereik van aripiprazol oplossing voor injectie bedraagt 5,25 tot 15mg in één injectie. Een tweede injectie kan worden toegediend 2 uur na de eerste, naargelang de klinische toestand van de patiënt. Er mogen niet meer dan drie injecties per 24 uur worden toegediend. De maximale dagelijkse dosis bedraagt 30mg (voor alle galenische vormen van aripiprazol).</p>
Melperon	BURONIL® tabletten 25mg	<p>psychomotorische agitatie en agressiviteit in de context van:</p> <ul style="list-style-type: none"> - psychotische stoornissen; - mentale retardatie; - dementie. 	<p>Gebruikelijke dosis: 2 tot 4x/dag 1 tot 2 tabletten van 25mg. De dosis mag niet hoger zijn dan 400mg/dag.</p> <p><i>Bij dementie:</i> 20 tot 400mg/dag. De behandeling starten met 25mg, 3x/dag. Bij uitgesproken dementie: aanbevolen aanvangsdosis 10mg 3x/dag. Bij nachtelijke agitatie: 50mg of meer, toegediend vlak voor het slapengaan.</p>
Zucloperthixol	CLOPIXOL®	<ul style="list-style-type: none"> - acute en chronische schizofrenie, en andere psychosen met waanideeën, hallucinaties, abnormale gedachten, psychomotorische agitatie, ongeduld, vijandigheid en agressiviteit. - manische toestanden van bipolaire stoornis. - psychomotorische agitatie in geval van oligofrenie. 	<p><u>Volwassenen:</u> <i>Acute schizofrenie en andere acute psychosen. Ernstige toestanden van acute agitatie en manische toestanden:</i> meestal 10 tot 50mg/dag. Matig-ernstige tot ernstige gevallen: 20mg/dag in het begin van de behandeling; indien nodig wordt de dosis elke 2 tot 3 dagen verhoogd met 10 tot 20mg om een dagelijkse dosis van 75mg of meer te bereiken. Maximale dosis: 150mg/dag.</p> <p><i>Chronische schizofrenie en andere chronische psychosen:</i> onderhoudsdosis van 20 tot 40mg/dag. <i>Agitatie in geval van oligofrenie:</i> 6 tot 20mg/dag. Indien nodig, verhogen tot 25 - 40mg/dag.</p>
Zucloperthixol-decanoat	<p>depotoplossing voor IM-injectie 200mg</p> <p>acutadoplossing voor injectie 50mg/1ml, 100mg/2ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> - onderhoudsbehandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen met vooral symptomen als hallucinaties, waanideeën en abnormale gedachten in combinatie met agitatie, ongeduld, vijandigheid en agressiviteit. - initiële behandeling voor acute psychosen, manische toestanden en exacerbaties van chronische psychosen als een orale behandeling niet mogelijk is 	<p><u>Volwassenen:</u> 200 tot 400mg (1-2ml), toegediend elke 2 tot 4 weken. Injectievolumes boven 2ml moeten worden verdeeld over 2 injectieplaatsen.</p> <p><u>Bejaarden:</u> De laagst mogelijke werkzame dosis.</p> <p><u>Volwassenen:</u> Normaal 50-150mg (1-3ml), IM toegediend. De injectie kan indien nodig worden herhaald na een interval van 2 tot 3 dagen. In sommige gevallen heeft de patiënt een tweede injectie nodig binnen 24 tot 48 uur na de eerste injectie. Niet aangewezen voor langdurig gebruik; de behandeling mag maximaal 2 weken duren. De maximale gecumuleerde dosis mag niet hoger zijn dan 400mg en het aantal injecties niet hoger dan vier.</p>
Pipamperon	DIPIPERON® tabletten 40mg, druppels voor orale inname 40mg/ml	<ul style="list-style-type: none"> - als sedatief neurolepticum bij schizofreniforme psychosen, al dan niet in combinatie met meer stimulerende neuroleptica. - stoornissen van de vaak-slaapcyclus bij psychotische patiënten. - karakter- en gedragsstoornissen, in het bijzonder bij kinderen, bejaarden, alcoholverslaafden, epilepsiepatiënten en patiënten met een mentale handicap, vooral als agressiviteit en negativisme op de voorgrond staan. 	<p><u>Psychotische patiënten:</u> 's morgens 40mg (1 tablet of 20 druppels) 's avonds 80mg (2 tabletten of 40 druppels).</p> <p><u>Niet-psychotische patiënten:</u> <u>Volwassenen:</u> 's morgens 20mg (1/2 tablet of 10 druppels) 's avonds 40mg (1 tablet of 20 druppels).</p> <p><u>Alcoholverslaafden, epilepsiepatiënten, zwakzinnigen:</u> 's morgens 40mg (1 tablet of 20 druppels) 's avonds 80mg (2 tabletten of 40 druppels). Maximale dagelijkse dosis: 360mg/dag.</p> <p><u>Kinderen tot 14 jaar:</u> Aanvangsdosis: 1mg/kg lichaamsgewicht/dag. Deze dosis kan dagelijks worden verhoogd met 1mg/kg totdat de optimale dagelijkse dosis is bereikt. Doorgaans is een dagelijkse dosis van 2-6mg/kg lichaamsgewicht voldoende, te verdelen over 3 innamen.</p> <p><u>Bejaarden:</u> De aanvangsdosis verlagen.</p>
Sulpiride	DOGMATIL® tabletten 200mg drinkbare oplossing 0,5g/100ml oplossing voor injectie 100mg/2 ml capsules 50mg	<p><u>In lage doses:</u> - deficittoestanden bij schizofrenie: in zichzelf gekeerd zijn, apragmatisme, aboulie, verminderde sociale activiteit. - psychotische depressie en ernstige vormen van depressie die resistent zijn tegen antidepressiva. - symptomatische behandeling van korte duur voor angst bij volwassenen bij wie de gebruikelijke behandelingen falen.</p> <p><u>In hogere doses:</u> - acute en chronische psychosen.</p>	<p>De doses verdelen over drie innamen verspreid over de dag.</p> <ul style="list-style-type: none"> - productieve toestanden: schizofrenie, psychosen: 600 tot 1.600 mg/dag - deficittoestanden: 200 tot 600mg/dag - angsttoestanden, depressie: 150 tot 300mg/dag <p>Als aanvalsbehandeling bij acute episodes wordt de maximumconcentratie sneller bereikt (Cmax 15 tot 30min.) na IM toediening: 200 tot 800mg/dag, of 2 tot 8 ampullen/dag. De IM-behandeling moet zo kort mogelijk zijn.</p>
Prothipendyl	DOMINAL® omhulde tabletten 40mg tabletten forte 80mg	<ul style="list-style-type: none"> - psychotische toestanden. - toestanden van psychomotorische agitatie. 	<p>De dosering moet individueel worden aangepast om de minimale werkzame dosis toe te dienen gedurende een zo kort mogelijke periode.</p> <p>Dosisschema: toestanden van agitatie in de psychiatrie of de neurologie: Onderhoudsbehandeling: 80mg 3 tot 4x per dag (1 tablet DOMINAL FORTE 80mg). Deze dosis kan worden verlaagd tot 40mg 3 tot 4x per dag (1 omhulde tablet DOMINAL 40mg).</p> <p><u>Kinderen ouder dan 6 jaar:</u> 2,5 tot 5mg per kg lichaamsgewicht</p>
Clotiapine	ETUMINE® tabletten 40mg oplossing voor injectie 40mg/4ml	<ul style="list-style-type: none"> - acute en subacute psychosen. - chronische psychosen (paranoïde psychosen, chronische wanen, chronische residuele hallucinaties). - toestanden van agressiviteit. - psychomotorische agitatie, bijv. bij acute alcoholintoxicatie. 	<p><u>Aanvalsbehandeling</u> (bij voorkeur in het ziekenhuis): 120 tot 200mg/dag, in verschillende innamen, IM of IV (= 3 tot 5 ampullen); als alternatief kunnen 3 tot 5 tabletten per dag, in 2 of 3 innamen, voldoende zijn. De aanvangsdosis, die individueel wordt aangepast, kan gedurende verschillende weken worden aangehouden. Overschakeling van parenterale toediening naar orale toediening gebeurt meestal als de patiënt voldoende gekalmeerd is. Eén ampul wordt meestal vervangen door 1 tot 1,5 tablet.</p> <p><u>Onderhoudsbehandeling</u> (ambulant): Verlaging van de dagelijkse doses, bijv. a rato van 40mg/week, volgens de individuele behoeften, tot een gemiddelde dagelijkse dosis van 20 tot 160mg, in 1 tot 3 innamen.</p>

<p>Flupentixol</p>	<p>FLUANXOL® omhulde tabletten (0,5, 1, 3mg)</p> <p>oplossing voor injectie (20, 100mg/ml)</p>	<p>- schizofrenie en andere psychotische stoornissen. - acute manie in het kader van een bipolaire stoornis. - lichte en matig-ernstige depressieve episodes, met of zonder psychosomatische component.</p> <p>- aangewezen voor de onderhoudsbehandeling van schizofrenie en andere psychotische stoornissen, in het bijzonder met symptomen als hallucinaties, wanen en abnormale gedachten, die worden geassocieerd met apathie, een gebrek aan energie, depressie en teruggetrokken gedrag.</p>	<p>Volwassenen: <i>Lichte tot matig ernstige psychotische episodes:</i> In het begin 3 - 15mg/dag in twee tot drie innamen, indien nodig verhoogd tot 40mg/dag.</p> <p><i>Chronische psychotische stoornissen:</i> Doorgaans 5 tot 20mg/dag. Indien nodig kan de dosis geleidelijk worden verhoogd tot 40mg/dag naargelang de klinische toestand van de patiënt.</p> <p><i>Lichte en matig-ernstige depressieve episodes.</i> Aanvangsdosis: 1mg/dag in één inname 's morgens of 0,5mg 2x/dag. In geval van een ontoereikende klinische respons na één week, kan de dosis worden verhoogd tot 2mg/dag. Dagelijkse doses van meer dan 2mg moeten worden verdeeld over de dag, tot maximum 3mg/dag. Bij gebrek aan effect na één week in de maximale dosis, moet de toediening van dit geneesmiddel worden gestaakt.</p> <p>Bejaarde patiënten: lagere dosis.</p> <p>Volwassenen: <i>Flupentixoldecanoaat 20mg/ml</i> De onderhoudsdosis bedraagt meestal 20 tot 40mg (1-2ml) om de 2 tot 4 weken, in functie van de therapeutische respons. Injectievolumes van meer dan 2ml moeten worden verdeeld over twee injectieplaatsen. Bij een exacerbatie of acute terugval van de ziekte, kunnen injecties van 400mg elke twee weken (of uitzonderlijk wekelijks gedurende een korte periode) noodzakelijk zijn.</p> <p><i>Flupentixoldecanoaat 100mg/ml</i> De dosis varieert van 50mg (0,5ml) elke 4 weken tot 300mg (3ml) elke 2 weken. Sommige patiënten kunnen echter 400mg (4ml) eenmaal per week nodig hebben. Injectievolumes van meer dan 2ml moeten worden verdeeld over twee injectieplaatsen.</p> <p>Bejaarden: Het is gebruikelijk om de laagst mogelijke dosis toe te dienen.</p>
<p>Benperidol</p>	<p>FRENACTIL® druppels voor orale inname, oplossing 1mg/ml</p>	<p>- <i>wanen en hallucinaties:</i> bij acute en chronische schizofrenie, hebefrenie, paranoia en acute verwarring, vooral als die toestanden gepaard gaan met agitatie. - <i>psychomotorische agitatie, vooral bij bejaarde patiënten:</i> - nachtelijke agitatie en slaperigheid; - querulantisme; - motorische instabiliteit, logorroë (ziekelijke praatzucht), enz. - <i>storend seksueel gedrag:</i> - exhibitionisme; - aanranding van de eerbaarheid, pederastie, incestueus gedrag, verkrachting; - hyperseksualiteit; - afwijkende seksualiteit: coprolarie, pedofilie, overdreven behoefte aan masturbatie, ambivalente seksualiteit, erotomanie. - <i>misselijkheid en braken</i> Bij deze indicatie mag FRENACTIL enkel worden gebruikt als de klassieke geneesmiddelen onvoldoende effect hebben.</p>	<p><i>Schizofrenie, paranoia, acute verwarring:</i> Na een aanvangsdosis van 1 tot 3mg (20 tot 60 druppels voor volwassenen), kan 3 of 4 uur later een hogere dosis worden toegediend als de patiënt geen enkele respons heeft vertoond. Indien daarentegen een kalmerend effect en een verbetering zichtbaar zijn, kan een iets lagere dosis worden toegediend, die zal worden herhaald totdat een stabiele en bevredigende toestand wordt bereikt.</p> <p><i>Gerontopsychiatrie:</i> Beginnen met 2x5 druppels/dag. De dagelijkse dosis moet geleidelijk worden aangepast naargelang de tolerantie en het vastgestelde resultaat.</p> <p><i>Behandeling van storend seksueel gedrag:</i> Bij onder andere exhibitionisme volstaat vaak een dosis van 4 tot 10 druppels/dag. Overdreven behoefte aan masturbatie: hogere doses.</p>
<p>Haloperidol</p>	<p>HALDOL® tabletten (2, 5, 20mg) drinkbare druppels, oplossing (2mg/ml) drinkbare oplossing (10mg/ml) oplossing voor injectie (5mg/ml)</p> <p>Decanoas oplossing voor injectie (50, 100mg/ml)</p>	<p>- schizofrenie. - wanen van het paranoïde en hypochondrische type. - wanen en hallucinaties in geval van acute verwarring (delirium). <i>Als inhibitor van psychomotorische agitatie:</i> - manie, demantie, oligofrenie. - agitatie, agressiviteit en dolen bij bejaarde personen. - hik. - gedrags- en karakterstoornissen bij kinderen. - choreatische bewegingen. - zenuwtics, stotteren. NB: In geval van gedrags- en persoonlijkheidsstoornissen bij kinderen, dansende bewegingen, zenuwtics en stotteren, is haloperidol enkel geschikt om de agitatie als dusdanig te verminderen.</p> <p><i>Als adjuvante behandeling bij hevige chronische pijn:</i> HALDOL heeft een sedatief neuroleptisch (op de pijnbeleving) en pijnstillend effect, waardoor de dosis pijnstillers doorgaans kan worden verlaagd of de analgetica kunnen worden ingesteld in een lagere dosis.</p> <p><i>Als anti-emeticum:</i> Het verdient de voorkeur om haloperidol enkel te gebruiken als de klassieke geneesmiddelen tegen misselijkheid en braken onvoldoende effect hebben.</p> <p>- onderhoudsbehandeling van psychotische stoornissen</p>	<p>- als neurolepticum en inhibitor van psychomotorische agitatie:</p> <p>1. Volwassenen: <i>lichte tot matig-ernstige psychotische toestanden:</i> 1ml IM 1 tot 2x/dag. Een orale behandeling kan worden ingesteld a rato van tweemaal 0,5mg tot 5mg/dag.</p> <p><i>Zeer ernstige opstoten van chronische schizofrenie bij sterke, agressieve patiënten:</i> Beginnen met 5mg IM. Indien na 30 minuten niet de minste respons wordt vastgesteld, kan nogmaals een hogere dosis worden geïnjecteerd (bijv. 7 tot 10mg). Als de patiënt zichtbaar kalmeert, kan na 1 tot 3 uur de volgende dosis worden toegediend, die iets lager is dan de vorige, en zo verder totdat de toestand van de patiënt stabiliseert. Daarna kan worden overgeschakeld op medicatie voor orale toediening.</p> <p><i>'Refractaire' chronische schizofrenie:</i> Nadat de dosis geleidelijk is verhoogd (1^e week: 10mg/dag, orale toediening; 2^e week: 20mg/dag; 3^e week: 30mg/dag, enz. tot een dosis van ongeveer 60mg/dag), wordt de bereikte dosis gedurende 2 tot 3 maanden aangehouden. Vervolgens wordt de dosis opnieuw verlaagd door de dagelijkse dosis met 10mg per week te verminderen tot een dosis waarmee de patiënt goed blijft functioneren. De maximale dagelijkse dosis voor volwassenen: 60mg. Bij acute psychotische episodes moet de aanvalsdosis zijn bereikt vanaf de 2^e dag. De gemiddelde onderhoudsdosis bedraagt 1 tot 15mg/dag. In bepaalde gevallen is een dagelijkse dosis van meer dan 15mg noodzakelijk. De aanvangsdosis moet worden verlaagd bij bejaarde personen.</p> <p>2. Kinderen: Aanvangsdosis: - < 5 jaar: 2 x 2 druppels (van 2mg/ml) of 2 x 1/2 tablet (van 0,5mg)/dag. - > 5 jaar: 2 x 5 druppels (van 2mg/ml) of 2 x 1 tablet (van 0,5mg)/dag. Deze dosis moet indien nodig worden aangepast, zoals bij volwassenen.</p> <p>- in combinatie met een centraal analgeticum: 1 tablet (van 0,5mg) 's morgens en 's avonds.</p> <p>- als anti-emeticum: 2 tot 5 druppels (van 2mg/ml) 2 tot 3 x/dag</p> <p>Geïnjecteerd via diepe IM-inspuiting (nooit IV). De toe te dienen dosis wordt normaal berekend op basis van de orale dagelijkse dosis haloperidol en/of de equivalente dosis van andere neuroleptica. Deze orale dagelijkse dosis moet worden bepaald als de behandeling is gestabiliseerd, na een voldoende lange periode van dosisaanpassingen. Elke 4 weken moet 10 tot 15x de dagelijkse orale dosis haloperidol in mg worden toegediend. Bij lichte en matig-ernstige psychotische toestanden, volstaat een dosis van 50 tot 150mg elke 4 weken. Bij ernstige psychotische toestanden is vaak een hogere dosis (tot 300mg) noodzakelijk. Voor de behandeling van patiënten die vrij hoge doses nodig hebben, verdient het de voorkeur om ampullen met een hogere concentratie te gebruiken (100mg/ml). Als het vastgestelde therapeutische effect ontoereikend blijkt te zijn na de eerste twee behandelingsmaanden en de <i>steady-state</i>-waarde nog niet is bereikt, is het aanbevolen om tijdelijk een bijkomende dosis HALDOL DECANOAS te injecteren (bijv. 1ml van de concentratie 50mg/ml) of om haloperidol oraal toe te dienen (bijv. 2 tot 5mg/dag). Men kan ook de volgende injectie met HALDOL DECANOAS vroeger toedienen.</p>

Fluspirileen	IMAP® suspensie voor injectie 2mg/ml	- onderhoudsbehandeling bij chronische psychotische stoornissen, met als doel de preventie van recidieven.	IM toediening. -Gemiddelde wekelijkse dosis: 0,5 tot 5ml (1 tot 10mg). -Maximale dosis voor volwassenen: 50-60mg/week (toe te dienen in 2 tot 4 dagen). Indien er uitzonderlijk hogere doses moeten worden toegediend, moet de dosisverhoging of -verlaging gebeuren in stappen van 20mg per week. Bij bejaarde personen de aanvangsdosis verlagen.
Bromperidol	IMPROMEN® drinkbare oplossing in de vorm van druppels 2mg/ml IMPROMEN® Decanoas oplossing voor injectie 50mg/ml	- wanen en hallucinaties bij schizofrenie en in het bijzonder voor patiënten bij wie negatieve symptomen deel uitmaken van het klinisch beeld. - onderhoudsbehandeling van schizofrene psychosen vooral als: - resocialisatie een belangrijke doelstelling van de behandeling is; - de psychose zich niet alleen manifesteert via wanen en hallucinaties maar ook via apathisch, teruggetrokken en inactief gedrag	<i>Lichte tot matig-ernstige psychotische toestanden:</i> Volwassenen. Optimale dosis: meestal 1 tot 15mg (gemiddeld 5mg), 1x/dag. <i>Ernstigere psychotische toestanden:</i> De aanvalsdosis kan worden opgebouwd in stappen van één dag. Vierentwintig uur na elke toediening kan het effect op de hallucinaties en wanen worden geëvalueerd. Zo kan de aanvalsdosis worden bereikt op 3 dagen. <i>Patiënten met 'refractaire' chronische psychosen:</i> Nadat de dosis geleidelijk is verhoogd (1 ^e week: 10mg/dag, orale toediening; 2 ^e week: 20mg/dag; 3 ^e week: 30mg/dag, enz. tot een dosis van maximaal 50 mg/dag), wordt de bereikte dosis gedurende 2 tot 3 maanden aangehouden. Vervolgens wordt de dosis opnieuw verlaagd door de dagelijkse dosis met 10mg per week te verminderen tot een dosis waarmee de patiënt goed blijft functioneren. Na instelling van een behandeling en het verkrijgen van een toereikend therapeutisch resultaat, moet de laagst mogelijke dosis om de psychose te inhiberen worden bereikt; dit kan via regelmatige aanpassingen tijdens de onderhoudsperiode. De aanvangsdosis verlagen bij bejaarde personen. Geïnjecteerd via diepe IM inspuiting. De toe te dienen dosis wordt normaal berekend op basis van de orale dagelijkse dosis bromperidol en/of de equivalente dosis van andere neuroleptica. Deze orale dagelijkse dosis moet bij voorkeur worden bepaald als de behandeling is gestabiliseerd, na een voldoende lange periode van dosisaanpassingen. Elke 4 weken wordt 20x de dagelijkse orale dosis van bromperidol in mg toegediend. Als het vastgestelde therapeutische effect ontoereikend blijkt, en de 'steady-state'-waarde nog niet is bereikt op het einde van de eerste (en eventueel de tweede) maand, is het aanbevelen om tijdelijk een bijkomende dosis oraal bromperidol (bijv. 2 tot 5mg/dag) of IMPROMEN® Decanoas (bijv. 1ml IM) toe te dienen. Men kan ook de volgende injectie met IMPROMEN® Decanoas (zelfde dosis) vervroegen.
Paliperidon	INVEGA® Tablet met verlengde afgifte (1,5, 3, 6, 9mg)	- behandeling van schizofrenie bij volwassenen. - behandeling van psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornissen bij volwassenen. Het effect op de depressieve symptomen is niet aangetoond. - psychotische of manische symptomen van schizoaffectieve stoornissen	<i>Schizofrenie</i> 6mg 1x/dag, 's morgens toegediend. Een initiële dosisaanpassing is niet nodig. Bepaalde patiënten kunnen baat hebben bij lagere of hogere doses binnen het aanbevolen dosisbereik van 3mg tot 12mg één keer per dag. Als een dosisverhoging noodzakelijk is, zijn stappen van 3mg/dag aanbevolen, meestal met een interval van meer dan 5 dagen. <i>Schizoaffectieve stoornis</i> 6mg 1x/dag, 's morgens toegediend. Een initiële dosisaanpassing is niet nodig. Bepaalde patiënten kunnen baat hebben bij hogere doses binnen het aanbevolen dosisbereik van 6mg tot 12mg één keer per dag. Als een dosisverhoging noodzakelijk is, zijn stappen van 3mg/dag aanbevolen, meestal met een interval van meer dan 4 dagen.
Clozapine	LEPONEX® tabletten (25,100 mg)	- schizofrene patiënten die resistent zijn tegen de behandeling en schizofrene patiënten die onder behandeling met andere antipsychotica, inclusief antipsychotica van de tweede generatie, ernstige neurologische bijwerkingen vertonen, die niet kunnen worden gecorrigeerd. - behandeling van psychotische stoornissen die optreden in het kader van de ziekte van Parkinson, indien de gebruikelijke therapeutische strategie faalt.	<i>Schizofrene patiënten die resistent zijn tegen de behandelingen:</i> <i>Instelling van de behandeling</i> 12,5mg 1 of 2x de eerste dag, vervolgens 25mg 1 of 2x de tweede dag. Als de tolerantie goed is, kan de dagelijkse dosis vervolgens traag worden verhoogd in stappen van 25 tot 50mg, tot 300mg/dag over een periode van 2 à 3 weken. Daarna kan de dagelijkse dosis indien nodig nog worden verhoogd in stappen van 50 tot 100mg, a rato van 2x per week of, bij voorkeur, 1x per week. <i>Gebruik bij bejaarde patiënten</i> De behandeling instellen in een zeer lage dosis (één inname van 12,5mg de eerste dag); elke latere dosisverhoging moet gebeuren in stappen van maximaal 25mg/dag. <i>Therapeutisch dosisbereik</i> Bij de meeste patiënten bevindt de werkzame antipsychotische dosis zich tussen 200 en 450mg/dag in opgesplitste inname. De totale dagelijkse dosis kan op een ongelijke manier worden gespreid; de hoogste dosis moet voor het slapengaan worden toegediend. <i>Maximale dosis</i> 900mg/dag. <i>Onderhoudsdosis</i> Zodra het maximale therapeutische effect is bereikt, kunnen veel patiënten doeltreffend worden gecontroleerd met lagere doses. De behandeling moet ten minste 6 maanden worden voortgezet. Als de dagelijkse dosis niet hoger is dan 200mg, kan één inname per dag ('s avonds) geschikt zijn. <i>Psychotische stoornissen in het kader van de ziekte van Parkinson:</i> De aanvangsdosis mag niet hoger zijn dan 12,5mg/dag en wordt 's avonds toegediend. Daarna moet de dosis worden verhoogd in stappen van 12,5mg, met maximum twee dosisverhogingen per week, tot een maximale dosis van 50mg, een dosis die niet mag worden bereikt voor het einde van de tweede week. De totale dagelijkse dosis moet bij voorkeur worden toegediend in één inname 's avonds. De gemiddelde werkzame dosis bedraagt meestal 25 tot 37,5mg/dag. Als de behandeling gedurende ten minste één week in een dosis van 50mg geen toereikende therapeutische respons geeft, kan de dosis voorzichtig worden verhoogd in stappen van 12,5mg per week. De dosis van 50mg/dag mag enkel worden overschreden in uitzonderlijke gevallen en de maximale dosis van 100mg/dag mag nooit worden overschreden.
Levomepromazine	NOZINAN® omhulde tabletten (25,100mg) drinkbare oplossing in de vorm van druppels (40mg/ml)	- psychotische toestanden en toestanden van psychomotorische agitatie	<i>Orale toediening:</i> Beginnen met 25 tot 50mg in 2 tot 4 inname per 24uur; de volgende dagen de dosis geleidelijk en traag verhogen tot de nuttige dosis (150 tot 250mg, soms meer); in het begin van de behandeling moet de patiënt na elke inname een uur blijven liggen. <i>IM-injecties:</i> 75 tot 100mg verdeeld over 3 of 4 injecties van 25mg totdat de nuttige dosis, die zich meestal tussen 150 en 250mg bevindt, wordt bereikt. De eerste dagen van de behandeling moet de patiënt absoluut het bed houden. Indien een langere behandeling nodig is, is een eenmalige dagelijkse dosis aanbevolen, met naleving van periodes van dagen zonder behandeling.

Pimozide	ORAP® tabletten 1mg ORAP® FORTE tabletten 4mg	- onderhoudsbehandeling van psychotische stoornissen. - aanvullende behandeling bij anorexia nervosa en bij obsessieve, fobische en neurotische angstsyndromen.	De dagelijkse dosis wordt in één keer ingenomen. Tijdens een onderhoudsbehandeling moet de minimale werkzame dosis worden bepaald aan de hand van regelmatige dosisaanpassingen. <u>Volwassenen:</u> Aanvangsdosis: 2 tot 4mg/dag. Daarna wordt de dosis als volgt individueel aangepast: toediening van bijkomende doses van 2 tot 4mg/dag. Tussen 2 dosisaanpassingen moet een periode van ten minste 1 week in acht worden genomen. Maximale dosis: 20mg/dag. Onderhoudsdosis: schommelt doorgaans tussen 2 en 12mg/dag, met een gemiddelde van 6mg. <u>Bejaarden:</u> De aanvangsdosis moet worden aangepast.
Risperidon	RISPERDAL® filmomhulde tabletten (1, 2, 3, 4, 6mg), drinkbare oplossing (1mg/ml) RISPERDAL INSTASOLV® orodispergeerbare tabletten (1, 2mg) RISPERDAL CONSTA®, poeder met langdurige afgifte en oplosmiddel voor suspensie voor injectie (25, 37,5, 50mg)	- schizofrenie. - korte behandeling (tot 6 weken) van aanhoudende agressiviteit bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige alzheimerdementie, bij wie een niet-farmacologische aanpak niet werkt en er een risico bestaat dat de patiënt zichzelf of anderen schade toebrengt. - matig-ernstige tot ernstige manische episodes in geval van bipolaire stoornissen. - symptomatische behandeling van korte duur (tot 6 weken) van aanhoudende agressiviteit in het kader van gedragsstoornissen bij kinderen vanaf 5 jaar en adolescenten met een lager dan gemiddeld IQ of mentale achterstand, gediagnosticeerd op basis van de DSM-IV-criteria, bij wie de ernst van het agressieve of andere storende gedrag een farmacologische behandeling vereist. - onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij patiënten die momenteel zijn gestabiliseerd met orale antipsychotica.	<u>Schizofrenie</u> <u>Volwassenen:</u> Kan worden toegediend in 1 of 2 innamen per dag. De patiënten moeten de behandeling starten met 2mg/dag. De dosis kan worden verhoogd tot 4mg de tweede dag. Vervolgens blijft de dosis ongewijzigd of wordt ze – indien nodig – individueel aangepast. De meeste patiënten zijn geholpen met een dagelijkse dosis tussen 4 en 6mg. <u>Bejaarde patiënten:</u> Een aanvangsdosis van 0,5mg 2x/dag is aanbevolen. Deze dosis moet individueel worden aangepast in dagelijkse stappen van 0,5mg 2x/dag, tot een dosis van 1 à 2mg 2x/dag. <u>Manische episodes van bipolaire stoornissen</u> <u>Volwassenen:</u> 1x per dag, te beginnen met 2mg. Indien nodig moet de dosis worden aangepast in stappen van 1mg/dag, met inachtneming van een interval van ten minste 24 uur tussen twee dosisverhogingen. Risperidon kan worden toegediend in flexibele doses tussen 1 en 6mg/dag om de werkzaamheid en tolerantie bij elke patiënt te optimaliseren. <u>Bejaarde patiënten:</u> Een aanvangsdosis van 0,5mg 2x/dag is aanbevolen. Deze dosis kan individueel worden aangepast in stappen van 0,5mg 2x/dag, tot een dosis van 1 à 2mg 2x/dag. <u>Aanhoudende agressiviteit bij patiënten met matig-ernstige tot ernstige alzheimerdementie</u> Een aanvangsdosis van 0,25 mg 2x/dag is aanbevolen. Indien nodig kan de dosis individueel worden aangepast in stappen van 0,25mg 2x/dag, met inachtneming van een minimumtermijn van twee dagen. De optimale dosis bedraagt voor de meeste patiënten 0,5mg 2x/dag. Sommige patiënten kunnen baat hebben bij doses tot 1mg 2x/dag. Mag niet langer dan 6 weken worden gebruikt bij alzheimerpatiënten met aanhoudende agressiviteit. <u>Gedragsstoornissen</u> <u>Kinderen en adolescenten van 5 tot 18 jaar:</u> Voor patiënten ≥ 50kg: een aanvangsdosis van 0,5mg 1x/dag is aanbevolen. Indien nodig moet deze dosis individueel worden aangepast in stappen van 0,5mg 1x/dag, maximum elke twee dagen. Voor de meeste patiënten bedraagt de optimale dosis 1mg 1x/dag. Voor patiënten < 50kg: een aanvangsdosis van 0,25 mg 1 x/dag is aanbevolen. Indien nodig moet deze dosis individueel worden aangepast in stappen van 0,25mg 1x/dag, maximum elke twee dagen. Voor de meeste patiënten bedraagt de optimale dosis 0,5 mg 1x/dag. <u>Volwassenen:</u> Voor de meeste patiënten bedraagt de aanbevolen aanvangsdosis 25mg, IM toegediend elke twee weken. Bij patiënten die worden behandeld met een vaste, orale dosis risperidon sinds ten minste twee weken, moet het volgende omschakelingsschema worden toegepast. Patiënten die worden behandeld met een dosis lager dan of gelijk aan 4mg oraal risperidon moeten RISPERDAL CONSTA® 25mg krijgen; bij patiënten die worden behandeld met hogere orale doses, moet RISPERDAL CONSTA® 37,5mg als hoogste dosis worden overwogen. Als de patiënten momenteel niet onder behandeling zijn met oraal risperidon, moet bij de keuze van de IM-aanvangsdosis rekening worden gehouden met de dosis van de orale voorbehandeling. De aanbevolen aanvangsdosis bedraagt 25mg RISPERDAL CONSTA® elke 2 weken. Voor patiënten die hogere doses van het orale antipsychoticum krijgen, kan de aanbevolen maximale dosis RISPERDAL CONSTA® 37,5mg worden overwogen. Een toereikende antipsychotische dekking met oraal risperidon of de voorgaande antipsychotische behandeling moet worden gegarandeerd wegens een latentieperiode van 3 weken na de eerste injectie met RISPERDAL CONSTA®. Voor de meeste patiënten bedraagt de aanbevolen onderhoudsdosis 25mg, IM toegediend elke twee weken. Bepaalde patiënten kunnen baat hebben bij hogere doses van 37,5mg of 50mg. Een dosisverhoging mag niet vaker dan elke 4 weken worden doorgevoerd. <u>Bejaarde patiënten:</u> Er is geen enkele dosisaanpassing noodzakelijk, maar RISPERDAL CONSTA® moet voorzichtig worden gebruikt bij bejaarde patiënten.
Penfluridol	SEMAP® tabletten 20mg	- neuroleptische onderhoudsbehandeling, zowel voor ambulante patiënten als voor gehospitaliseerde chronische psychotische patiënten. SEMAP® is niet aangewezen in de acute fase, wanneer psychomotorische agitatie en hevige spanningstoestanden de belangrijkste symptomen zijn. - behandeling van apathische psychotische en autistische patiënten.	Eenmaal per week oraal toegediend. Aanvangsdosis: 10 tot 20mg/week. Optimale wekelijkse onderhoudsdosis: 20 tot 60mg. Maximale dosis voor volwassenen: ongeveer 250mg/week. Dosisverhogingen en verlagingen gebeuren bij voorkeur in stappen van 40mg (2 tabletten) per week (volwassenen). Bij bejaarde personen is het aanbevolen om de aanvangsdosis te verlagen (bijv. door de behandeling te starten met een halve dosis).
Sertindol	SERDOLECT® filmomhulde tabletten (4, 12, 16, 20mg)	- schizofrenie	Eenmaal per dag oraal toegediend. <u>Instelling van de behandeling</u> Aanvangsdosis: 4mg/dag. De dosis moet worden verhoogd in stappen van 4mg elke 4-5 dagen totdat de onderhoudsdosis (12-20mg/dag) is bereikt. <u>Onderhoudsbehandeling</u> In functie van de individuele respons, kan de dosis worden verhoogd tot 20mg/dag. Uitzonderlijk kan een maximumdosis van 24mg/dag worden overwogen. <u>Bejaarde patiënten</u> De behandeling mag pas worden ingesteld na een grondig cardiovasculair onderzoek. Bij bejaarde patiënten kunnen een tragere titratie en lagere onderhoudsdoses aangewezen zijn.

<p>Quetiapine</p>	<p>SEROQUEL® filmomhulde tabletten (25, 100, 200, 300mg)</p> <p>SEROQUEL XR® tabletten met verlengde afgifte (50, 200, 300, 400mg)</p>	<p>- schizofrenie. - bipolaire stoornissen: ◦ matig-ernstige tot ernstige manische episodes, ◦ majeure depressieve episodes, ◦ preventie van recidie bij patiënten met bipolaire stoornissen, bij patiënten van wie de manische of depressieve episode reageerde op de behandeling met quetiapine.</p> <p>- schizofrenie en de preventie van recidieven bij stabiele schizofrene patiënten onder een onderhoudsbehandeling met SEROQUEL XR®. - bipolaire stoornissen: ◦ matig-ernstige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornissen, ◦ majeure depressieve episodes bij bipolaire stoornissen, ◦ preventie van recidief bij patiënten met bipolaire stoornissen, bij patiënten van wie de manische of depressieve episode reageerde op de behandeling met quetiapine. ◦ adjuvante behandeling van majeure depressieve episodes bij patiënten met een unipolaire majeure depressieve stoornis (MDD) en die ontoereikend hebben gereageerd op een antidepressivum in monotherapie.</p>	<p>Volwassenen: <i>Schizofrenie</i> 2x/dag. De totale dagelijkse dosis gedurende de eerste 4 dagen van de behandeling: 50mg (dag 1), 100mg (dag 2), 200mg (dag 3) en 300mg (dag 4). Vanaf de 4^e dag moet de dosis worden aangepast binnen het doorgaans werkzame interval, met andere woorden 300 tot 450mg/dag.</p> <p><i>Matig-ernstige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornissen</i> 2x/dag. De totale dagelijkse dosis gedurende de eerste 4 dagen van de behandeling: 100mg (dag 1), 200mg (dag 2), 300mg (dag 3) en 400mg (dag 4). In opeenvolgende stappen van maximaal 200mg/dag wordt op de 6^e dag van de behandeling een dosis van 800mg/dag bereikt. De doorgaans werkzame dosis ligt tussen 400 en 800mg/dag.</p> <p><i>Depressieve episodes bij bipolaire stoornissen</i> 1x/dag vlak voor het slapengaan. De totale dagelijkse dosis gedurende de eerste 4 dagen van de behandeling: 50mg (dag 1), 100mg (dag 2), 200mg (dag 3) en 300mg (dag 4). De aanbevolen dosis: 300mg/dag.</p> <p><i>Preventie van recidie bij bipolaire stoornissen</i> De patiënten die hebben gereageerd op quetiapine voor de acute behandeling van bipolaire stoornissen moeten de behandeling voortzetten in dezelfde dosis. De dosis kan worden aangepast in functie van de klinische respons en de individuele tolerantie van de patiënt binnen het dosisinterval van 300mg tot 800mg in 2 innamen per dag. Het is belangrijk dat de laagste werkzame dosis wordt gebruikt voor de onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Bejaarden patiënten:</i> Voorzichtig gebruiken bij bejaarde patiënten. Het kan noodzakelijk zijn om de behandeling trager in te stellen dan bij een jongere patiënt en de dagelijkse dosis kan lager zijn.</p> <p><i>Schizofrenie en matig-ernstige tot ernstige manische episodes bij bipolaire stoornissen</i> SEROQUEL XR® moet ten minste één uur voor een maaltijd worden ingenomen. De dagelijkse aanvangsdosis: 300mg op dag 1 en 600mg op dag 2. De aanbevolen dagelijkse dosis: 600mg, maar deze dosis kan naargelang de klinische behoeften worden verhoogd tot 800mg/dag. Het is niet noodzakelijk om de dosis aan te passen voor de onderhoudsbehandeling.</p> <p><i>Depressieve episodes bij bipolaire stoornissen</i> SEROQUEL XR® moet vlak voor het slapengaan worden ingenomen. De totale dagelijkse dosis gedurende de eerste 4 dagen van de behandeling: 50mg (dag 1), 100mg (dag 2), 200mg (dag 3) en 300mg (dag 4). De aanbevolen dosis: 300mg/dag.</p> <p><i>Voor de preventie van recidieven bij bipolaire stoornissen</i> De patiënten die hebben gereageerd op SEROQUEL XR® voor de acute behandeling van bipolaire stoornissen moeten de behandeling met SEROQUEL XR® voortzetten in dezelfde dosis, die net voor het slapengaan moet worden ingenomen.</p> <p><i>Gebruik als adjuvante behandeling bij majeure depressieve episodes in het kader van MDD</i> SEROQUEL XR® moet vlak voor het slapengaan worden toegediend. De dagelijkse aanvangsdosis: 50mg op dag 1 en 2, en 150mg op dag 3 en 4.</p>
<p>Amisulpiride</p>	<p>SOLIAN® tabletten (50, 100, 200, 400mg) drinkbare oplossing (100mg/ml)</p>	<p>- schizofrenie</p>	<p><i>Acute psychotische episodes:</i> Orale doses van 400 tot 800mg/dag zijn aanbevolen. Het is niet noodzakelijk om de doses in het begin van de behandeling geleidelijk te verhogen.</p> <p><i>In gevallen waarin de negatieve symptomen overheersen (deficitsyndroom) in het klinisch beeld van de schizofrenie:</i> Orale doses van 50 tot 300mg/dag zijn aanbevolen.</p> <p><i>Geriatrische populatie:</i> Voorzichtigheid geboden.</p>
<p>Tiapride</p>	<p>TIAPRIDAL® tabletten 100mg oplossing voor injectie 100mg/2ml drinkbare oplossing in de vorm van druppels 5mg/druppel</p>	<p>- toestanden van agitatie en agressiviteit bij alcoholverslaaiden, zoals predelirium en delirium. - symptomatische behandeling van choreatische of choreo-athetotische bewegingen.</p>	<p>Volwassenen: <i>Acute verarring en agitatie, zoals delirium en predelirium als gevolg van alcoholmisbruik.</i> Aanvalsdosis: 400 tot 800mg (IV of IM) per 24 uur, verdeeld over injecties elke 4 tot 6 uur. Na de periode van acute verarring of agitatie, moet 300 tot 600mg/dag worden toegediend (3x1 tot 3x2 tabletten TIAPRIDAL® of 3x20 tot 3x40 druppels van de drinkbare oplossing van TIAPRIDAL®), totdat de alcoholontwenningssverschijnselen zijn verdwenen.</p> <p><i>Chronische choreoathetose zoals chorea van Huntington, seniele chorea:</i> 300 tot 600mg per 24 uur (per os)</p> <p>Kinderen ouder dan 7 jaar: 3 tot 6mg/kg/dag met een maximale dosis van 300mg/dag.</p>
<p>Olanzapine</p>	<p>ZYPREXA® (omhulde) tabletten (5, 7,5, 10mg) ZYPREXA VELOTAB® orodispergeerbare tabletten (5, 10mg) dispergeerbare tabletten (10mg)</p> <p>ZYPREXA® poeder voor oplossing voor injectie (10mg)</p>	<p>- schizofrenie. - matig-ernstige tot ernstige manische episodes. - preventie van recidieven bij patiënten met een bipolaire stoornis, die tijdens een manische episode al hebben gereageerd op behandeling met olanzapine.</p> <p>- snel de agitatie en de gedragsstoornissen controleren bij schizofrene patiënten of patiënten met manische episodes als de orale behandeling niet adequaat werkt.</p>	<p>Volwassenen: <i>Schizofrenie</i> Aanbevolen aanvangsdosis: 10mg/dag.</p> <p><i>Manische episode:</i> Aanvangsdosis: 15mg/dag in één inname in monotherapie of 10mg/dag in combinatietherapie.</p> <p><i>Preventie van recidieven in het kader van een bipolaire stoornis:</i> Aanbevolen aanvangsdosis: 10mg/dag.</p> <p>Bejaarde patiënten: Een lagere aanvangsdosis (5mg/dag) is niet systematisch aangewezen maar moet worden overwogen bij patiënten ≥65 jaar als klinische factoren die rechtvaardigen.</p> <p>Bij patiënten die worden behandeld met olanzapine tijdens een manische episode, voor de preventie van recidieven, moet de behandeling worden voortgezet in dezelfde dosis. Indien een nieuwe (manische, gemengde of depressieve) episode optreedt, moet de behandeling met olanzapine worden voortgezet (in de optimale dosis). Naargelang de klinische expressie van de episode, moet een behandeling van de thymische symptomen worden toegevoegd.</p> <p>Volwassenen: IM toedienen. Niet IV of onderhuids toedienen. Uitsluitend bestemd voor gebruik gedurende een korte periode van maximaal 3 opeenvolgende dagen. Maximale dagelijkse dosis: 20mg/dag. Aanbevolen aanvangsdosis: 1x 10mg IM (er kan een lagere dosis van 5 of 7,5mg worden toegediend). Een tweede injectie van 5-10mg kan worden toegediend 2 uur na de eerste, naargelang de klinische toestand van de patiënt. Er mogen niet meer dan drie injecties per 24 uur worden toegediend.</p> <p>Bejaarde patiënten: Aanbevolen aanvangsdosis bij patiënten >60 jaar: 2,5-5mg. Een tweede injectie van 2,5-5mg kan worden toegediend 2 uur na de eerste injectie.</p>
<p>Paliperidon-palmitaat</p>	<p>XEPLION® suspensie voor injectie met verlengde afgifte (25, 50, 75, 100, 150mg)</p>	<p>- onderhoudsbehandeling van schizofrenie bij volwassen patiënten die momenteel zijn gestabiliseerd met paliperidon of risperidon. Bij geselecteerde volwassen patiënten met schizofrenie, die eerder hebben gereageerd op paliperidon of oraal risperidon, kan XEPLION® worden gebruikt zonder voorafgaande stabilisatie met een orale behandeling als de psychotische symptomen licht tot matig-ernstig zijn en als een injecteerbare behandeling met langdurige werking noodzakelijk is.</p>	<p>Aanbevolen aanvangsdoses: 150mg op dag 1 van de behandeling en 100mg een week later (dag 8); de twee doses worden toegediend in de deltapier om snel therapeutische concentraties te bereiken.</p> <p>Aanbevolen maandelijkse onderhoudsdosis: 75mg. Patiënten met overgewicht of zwaarlijvige patiënten kunnen doses in een hoger dosisinterval nodig hebben. Na de tweede dosis kunnen de maandelijkse onderhoudsdoses worden toegediend in de deltapier of de bilspier. De onderhoudsdosis kan maandelijks worden aangepast.</p>

- (2) De pediatrie studies moeten worden uitgesteld om bijkomende gegevens over de veiligheid en de werkzaamheid te kunnen verkrijgen [FDA, 2007, Sec. 505B(a)(3)(A)(ii)].

Het gebruik van geneesmiddelen buiten VHB is meestal heilzaam. De meeste voorschriften buiten VHB hebben zin en vervangen andere behandelingsmogelijkheden, zij het steeds onder de verantwoordelijkheid van de arts.

3. Voorschrijven van een geneesmiddel buiten VHB: voor- en nadelen

De voor- en nadelen van het voorschrijven van een geneesmiddel buiten VHB zijn talrijk (37):

Voordelen

1. Innovatie in de klinische praktijk (2,12,14,21) en bijdrage aan de medische vooruitgang.

Soms verschijnen nieuwe therapeutische indicaties bij gebruik van het geneesmiddel nog voordat de nieuwe voordelen een gepaste VHB krijgen. Het gebruik van een geneesmiddel bij een niet-erkende indicatie berust meestal op een verwacht farmacologisch effect. Soms wordt het gemotiveerd op basis van een analyse van de fysiopathologische mechanismen. Bijvoorbeeld: de uitbreiding tot patiënten met chronische obstructieve longziekte van behandelingen waarvan het effect is aangetoond bij astmapatiënten (14,21);

risperidon voor de behandeling van aanhoudende agressiviteit bij dementie of een gedragsstoornis bij kinderen; het gebruik van mirtazapine, een antidepressivum maar ook een krachtige histamine H1-receptorantagonist, bij anorexia en slaapproblemen.

2. Toegang tot een voor de patiënt anders niet beschikbare behandeling

Een geneesmiddelenvoorschrift buiten VHB kan noodzakelijk zijn tijdens een gevorderde fase van een ziekte waarvoor geen enkele goedgekeurde behandeling in de handel verkrijgbaar is. In dat geval kan de arts zich genoodzaakt zien om geneesmiddelen buiten VHB voor te schrijven, omdat de bestaande behandelingen voor een aandoening niet doeltreffend of gewoon onbestaande zijn. Als het medisch korps zou moeten wachten op de officiële erkenning van een geneesmiddel voor indicaties buiten VHB, dan zouden talrijke studies noodzakelijk zijn en zouden nieuwe, soms levensreddende behandelingen enkel toegankelijk zijn voor specifieke populaties en pas na lange termijn (21), of gewoon nooit.

3. Verstrekking van informatie over nooit bestudeerde populaties (bijv. jonge kinderen) of populaties die meer adequate medische zorgen nodig hebben (bijv. niet-gespecificeerde psychotische stoornis).

4. Respect voor de autonomie van de arts en het gebruik van zijn recht op therapeutische vrijheid (21,38).

Het voorschrijven van geneesmiddelen buiten VHB geeft artsen de flexibiliteit om de meest geschikte geneesmiddelen, afgestemd op de behoeften van patiënten, voor te schrijven.

5. Mogelijke verlaging van de kosten van de behandeling.

Bevacizumab, een antilichaam gericht tegen de VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) in de behandeling van leeftijdsgebonden maculadegeneratie (ARMD) en uitsluitend geregistreerd voor de intraveneuze behandeling van uitgezaaide colorectale kanker, wordt soms gebruikt in de behandeling van netvlies-aandoeningen in de vorm van een intraoculaire injectie (39), omdat het tot 100 keer goedkoper is (39,40)³ dan een behandeling met ranibizumab, een product dat voor deze indicatie is goedgekeurd. Hoewel uiteenlopende studies de werkzaamheid ervan bij deze indicatie hebben aangetoond (41-44), is bevacizumab voor deze indicatie nog steeds niet goedgekeurd door de FDA.

Nadelen

1. Bijkomende vigilantie vereist (1). Vindt plaats buiten goedkeuring door de autoriteiten (18).

De nadelen van geneesmiddelenvoorschriften buiten VHB zijn voornamelijk het feit dat het bewijs voor de werkzaamheid ervan niet voldoende is onderbouwd volgens de criteria van het door de autoriteiten erkende comité (14), en anderzijds het feit dat de bijwerkingen doorgaans minder zijn onderzocht

Tabel 3: Prevalentie van VHB-voorschriften voor antipsychotica volgens de hoofddiagnose in de Verenigde Staten.

	Voorschrift buiten VHB (%) [*] (18)	Voorschrift buiten VHB ^{**} (%) (12)	Voorschrift buiten VHB ^{***} (%) (15)
Aanpassingsstoornis	5,7 (N = 9.595)	-	5,9 (N = 12.564)
Angststoornissen	20 (N = 33.628)	4	16,2 (N = 34.775)
Depressie		14	
Mineure	39,5 (N = 66.466)	-	25,4 (N = 54.375)
Majeure	23,4 (N = 39.441)	-	23,2 (N = 49.606)
De ziekte van Alzheimer of organisch cerebraal syndroom	6,5 (N = 10.989)	-	5,7 (N = 12.285)
Dementie	-	3	-
Posttraumatisch stresssyndroom	41,8 (N = 70.439)	-	5,6 (N = 12.058)
Middelenmisbruik of verslaving	12,6 (N = 21.248)	-	7,8 (N = 16.747)
Alcoholmisbruik of alcoholverslaving	-15,1 (N = 25.376)	-	5,0 (N = 10.697)
Andere psychoses	9,9 (N = 16.685)	9	8,1 (N = 17.304)
ADHD of aandachtsstoornis met hyperactiviteit	-	5	-
Autisme	-	-	6,0 (N = 12.759)

Legende: VHB: buiten de vergunning voor het in de handel brengen ; SGA: antipsychotica van de tweede generatie; NL: conventionele neuroleptica.

^{*} Voorschrift van AP (SGA + NL) in 2007 aan patiënten van de afdeling oudstrijders van de Verenigde Staten ('*Department of Veterans Affairs*') die niet leden aan schizofrenie of bipolaire stoornissen (n=168.442).

^{**} Gebruik van AP (SGA) door patiënten voor indicaties die niet waren goedgekeurd door de *Food & Drug Administration* in 2008 volgens de gegevens van *IMS Health National Diagnostic and Therapeutic Index* (NDTI) (n=26.801).

^{***} Voorschrift voor AP (SGA+NL) in 2003 aan patiënten van het Medicaid-programma die niet leden aan schizofrenie of bipolaire stoornissen (n=214.113).

in verschillende, gedefinieerde populaties (7). Dat is vooral het geval bij kinderen en hoogbejaarden (12), van wie de stofwisselingsroutes bijzonder zijn – of bij zwangere vrouwen, door de specifieke risico's voor de foetus (27). Een voorbeeld. Bevacizumab, dat buiten VHB wordt gebruikt in de behandeling van ARMD, is recent verantwoordelijk

bevonden voor verschillende gevallen van plotse blindheid bij meerdere behandelde patiënten (45). Het verslag van het Belgische voorzitterschap van de Raad van de Europese Unie van 2010 over innovatie, beschrijft het gebruik van geneesmiddelen buiten VHB als een op Europees vlak nog onbekend terrein (46).

2. In het algemeen is het risico op metabole interacties minder bestudeerd

3. Het feit dat 'off-label' voorschriften vrij gebruikelijk zijn, zou de farmaceutische industrie kunnen afschrikken om studies op te zetten die nuttig zijn om het gebruik van deze geneesmiddelen in nieuwe in-

Tabel 4: Prevalentie van VHB-voorschriften voor antipsychotica volgens de voornaamste diagnostische criteria (25 van 103 categorieën) in België (2008 + 2009) (> 15.000 voorschriften).

Hoofddiagnose (code van de Wereldgezondheidsorganisatie)	Voorschriften	Antipsychoticum met erkende indicatie
Antipsychotica (N5A)	3.700.614	
Schizofrenie, schizotypische stoornissen en stoornissen met waanideeën (F20-F29)	931.001	ALLE ANTIPSYCHOTICA
(Affectieve) stemmingsstoornissen (F30-F39)	868.672	ABILIFY,CLOPIXOL,FLUANXOL, INVEGA, RISPERDAL,SEROQUEL,ZYPREXA
Neurotische stoornissen, stoornissen gerelateerd aan stressfactoren en somatoforme stoornissen (F40-F48)	301.323	DOGMATIL,ORAP
Symptomen en tekens gerelateerd aan kennis, perceptie, stemming en gedrag (R40-R46)	289.737	DIPIPERON,HALDOL,RISPERDAL(R46 ⁴), FRENACTIL(R40 ⁵), CLOPIXOL, DOGMATIL, FLUANXOL, IMPROMEN,LEVOPRAID(R44 ⁶)
Episodische en paroxismale aandoeningen (G40-G47)	220.093	DIPIPERON (G47.2 ⁷ bij psychotici)
Persoonlijkheden- en gedragsstoornissen bij volwassenen (F60-F69)	186.700	---
Organische mentale stoornissen, inclusief symptomatische stoornissen (F00-F09)	113.807	HALDOL
Andere degeneratieve aandoeningen van het zenuwstelsel (G30-G32)	64.514	---
Patiënten die een beroep deden op de gezondheidsdiensten voor andere redenen (Z70-Z76)	60.594	---
Stoornissen van de psychologische ontwikkeling (F80-F89)	59.756	---
Aandoeningen van de slokdarm, de maag en het duodenum (K20-K31)	54.827	---
Hypertensieve ziekten (I10-I15)	44.691	---
Geestelijke en gedragsstoornissen verbonden aan het gebruik van psychoactieve stoffen (F10-F19)	42.999	DIPIPERON, TIAPRIDAL
Algemene symptomen en tekens (R50-R69)	41.984	---
Andere darmziekten (K55-K63)	30.162	---
Mentale achterstand (F70-F79)	26.679	BURONIL, DIPIPERON, RISPERDAL
Ziekten van het binnenoer (H80-H83)	24.124	---
Chronische ziekten van de onderste luchtwegen (J40-J47)	20.750	---
Effecten van externe, andere en niet-gepreciseerde oorzaken (T66-T78)	19.124	---
Extrapiramidale syndromen en stoornissen van de motoriek (G20-G26)	19.129	---
Gedrags- en emotionele stoornissen die doorgaans verschijnen in de kindertijd en de adolescentie (F90-F98)	17.595	CLOPIXOL,DIPIPERON, HALDOL,RISPERDAL
Cerebrovasculaire ziekten (I60-I69)	17.158	---
Andere vormen van cardiopathie (I30-I52)	17.116	---
Patiënten die een beroep deden op medische zorgdiensten voor medische handelingen en specifieke zorgen (Z40-Z54)	16.644	---

dicaties (10,21), andere doseringen of bij specifieke populaties te valideren.

Farmaceutische laboratoria hebben er weinig belang bij om een wijziging van de oorspronkelijke VHB aan te vragen voor nieuwe therapeutische indicaties. Daarvoor is de procedure te lang en te duur (10,22). Klinische studies zijn altijd duurder en vertegenwoordigen de hoogste kosten in de ontwikkeling van een geneesmiddel.

De terugbetaalbare specialiteiten worden opgenomen in een lijst die, naargelang de aard van de terugbetaalbaarheid, is onderverdeeld in verschillende hoofdstukken. Geneesmiddelen uit hoofdstuk I zijn aan geen enkele bijkomende terugbetalingsbeperking onderworpen. Alle indicaties die in de wetenschappelijke bijsluiters staan en ook eventuele nieuwe indicaties komen in aanmerking voor terugbetaling. Nieuwe indicaties van andere geneesmiddelen worden niet automatisch terugbetaald. In dat geval moet de aanvraag tot terugbetaling voor een nieuwe therapeutische indicatie worden ingediend bij de bevoegde instantie en kan ze resulteren in een verregaande herziening van de terugbetaalbaarheid van het volledige product – wat ook een verlies van terugbetaalbaarheid kan inhouden.

4. Verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts.

Een arts die een geneesmiddel voorschrijft buiten de goedgekeurde indicaties moet zich ervan bewust zijn dat hij de verantwoordelijkheid voor zijn keuze zal moeten dragen. Het is dus belangrijk dat hij de nodige voorzorgsmaatregelen neemt. Hij moet nagaan of er geen doeltreffende behandeling binnen het reglementaire kader bestaat, altijd het belang van de patiënt vooropstellen, erover waken dat zijn voorschrift berust op een wetenschappelijke basis en de patiënt (47) en zijn vertrouwenspersoon hierover duidelijk informeren.

4. Voorschrijven van antipsychotica buiten VHB: prevalentie

Het voorschrijven van AP's buiten VHB is wijdverspreid in alle specialismen van de geneeskunde (1,22). Sterker nog: deze AP's worden steeds vaker 'off-label' voorgeschreven. Volgens een recente studie, die werd gepubliceerd in het tijdschrift *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* (12), is tussen 1995 en 2008 het aantal voorschriften voor AP's (SGA's en conventionele neuroleptica, NL's) buiten VHB in de Verenigde Staten verdubbeld, van 4,4 miljoen tot 9 miljoen – goed voor 60% van alle voorschriften. Volgens een andere studie (13), kreeg in 2001 63,62% (21.252 van 33.406) van de patiënten een AP buiten VHB. De recente studie van Leslie et al. (15) maakt melding van een percentage van 57,6% (214.113 van 372.038) patiënten die een AP kregen voor niet-goedgekeurde

indicaties. Vooral de indicaties buiten VHB van quetiapine (18,48,49) en risperidon (15,18) zijn zeer talrijk. **Tabel 3 en 4** geven een beeld van de prevalentie van VHB-voorschriften voor AP's volgens de hoofddiagnose voor respectievelijk de Verenigde Staten en België.

Voorschriften voor antipsychotica buiten VHB zouden ten minste 60% van de voorschriften vertegenwoordigen. Het gebruik van antipsychotica buiten VHB is bijzonder frequent bij kinderen en demente patiënten. In de pediatrie wordt naar schatting bijna 50% van de geneesmiddelen voorgeschreven buiten VHB (56).

In verschillende gevallen van voorschriften buiten het goedgekeurde gebruik, ontbreekt het voor de aangehaalde redenen aan wetenschappelijke ondersteuning. Walton et al. (48) publiceerden een lijst met 14 vaak voorgeschreven geneesmiddelen, in de hoop dat er snel studies zullen volgen naar de werkzaamheid en veiligheid ervan bij 'off-label'-gebruik. Het geneesmiddel bovenaan de lijst, quetiapine, werd in 76% van de gevallen buiten die indicaties voorgeschreven, op basis van beperkt bewijsmateriaal. Radley et al. (14) ontdekten dat 21% (150 miljoen) van alle voorschriften in 2001 werd opgesteld buiten de door de FDA erkende indicaties. Voor 73% van die voorschriften was er weinig of zelfs geen wetenschappelijke basis. Die verhouding was bijzonder hoog voor bepaalde farmacologische klassen: 74% voor anti-epileptica, 60% voor antipsychotica en 41% voor antibiotica (21).

Klinische studies worden zelden of nooit uitgevoerd bij bepaalde categorieën van patiënten, zoals kinderen (50), zwangere vrouwen of bejaarden. Dit verklaart waarom voorschriften buiten VHB bijzonder frequent zijn in de pediatrie, de geriatrie of de oncologie. In het pediatrie domein is het voorschrijven van AP's buiten VHB een algemeen bekende praktijk (5,10,12,15,51-55): de cijfers schommelen tussen 19,1% (55) en 75,9% (5). Het gebrek aan geneesmiddelen die zijn goedgekeurd voor kinderen zet artsen ertoe aan om farmaceutische specialiteiten die nog geen VHB of een pediatrie label hebben gekregen, voor te schrijven. Het gebruik van AP's bij geagiteerde demente patiënten is ook een wijdverspreide vorm van voorschrijven buiten VHB (2)⁹. Volgens Chen et al. (13) zijn veel patiënten zich daar totaal niet van bewust en gaan ze er gewoon van uit dat hun arts hen iets voorschrijft dat is goedgekeurd voor hun aandoening.

5. Medisch-juridische aspecten

5.1. Voorschrijven en gebruiken van een geneesmiddel buiten VHB

Het 'off-label' voorschrijven en gebruiken van een geneesmiddel is legaal (1,2,5,13,14,22): zodra het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA), de Amerikaanse *Food and Drug Administration* (FDA) of de nationale overheid een geneesmiddel goedkeurt voor elk geïndiceerd gebruik, kan een arts het geneesmiddel legaal voorschrijven voor verschillende aandoeningen en voor patiënten uit andere leeftijdsgroepen (1,18,22). Een dergelijk voorschrift impliceert wel de verantwoordelijkheid van de voorschrijvende arts. Waar nodig moet die kunnen aantonen dat hij de 'stand van de wetenschap' heeft gerespecteerd. Meer dan in gewone situaties moet de arts garanderen dat de patiënt duidelijk wordt geïnformeerd over de risico's maar mogelijk ook over de eventuele niet-terugbetaling van het geneesmiddel (57,58). Wilkes en Johns bevestigen in een artikel dat verscheen in het tijdschrift *PLoS Medicine* dat artsen zouden moeten worden verplicht om hun patiënten te informeren over de risico's van medische behandelingen en des te meer als het gebruik van die geneesmiddelen niet is goedgekeurd door de regelgevende instanties (volgens de principes van de geïnformeerde toestemming en de gezamenlijke besluitvorming)(1).

In België en ook elders is het voorschrijven buiten VHB dus niet als dusdanig verboden. Dit standpunt wordt algemeen aanvaard door de volledige internationale gemeenschap en wel zodanig dat bijvoorbeeld Hongarije – één van de weinige landen waar voorschriften buiten VHB verboden zijn – onlangs een procedure heeft opgestart om 'off-label' voorschriften te legaliseren (17,37). In België kan volgens het advies van de Nationale Raad "het off-label voorschrijven van een geneesmiddel gerechtvaardigd zijn als het belang van de patiënt primeert, met andere woorden als het geneesmiddel in kwestie de beste behandeling is op dat moment. Dit voorschrift moet echter berusten op een wetenschappelijke basis en in overeenstemming zijn met de wet op de rechten van de patiënt." Het is volgens de Nationale Raad de plicht van elke arts om zijn patiënt te informeren over de voorgeschreven geneesmiddelen, het nut en de gevolgen ervan: "De patiënt of zijn vertegenwoordiger moet worden geïnformeerd over het 'off-label' voorschrift, de bijwerkingen en ook de voor- en nadelen van het geneesmiddel. Bij wetenschappelijk gedocumenteerd maar nog niet in de courante klinische praktijk bevestigd gebruik moet de patiënt zijn toestemming geven." Op het vlak van 'off-label' voorschriften is die verplichting tot informatieverstrekking bijzonder belangrijk. Voor de Nationale Raad is de arts in het kader van het 'off-label' voorschrijven van geneesmiddelen juridisch verantwoordelijk voor

het voorschrift. De arts moet zijn patiënt dus duidelijk informeren over het 'off-label karakter' van het voorschrift, over het feit dat het geneesmiddel niet is goedgekeurd voor verkoop voor de therapeutische indicatie waarvoor hij het voorschrijft (49). Volgens Paoletti (20), advocaat aan de balie van Parijs, kan anderzijds een arts die een geneesmiddel niet aan zijn patiënt voorschrijft onder het voorwendsel dat het nog geen VHB heeft gekregen, terwijl hij zijn gezondheidstoestand hiermee had kunnen verbeteren of zijn patiënt zelfs had kunnen genezen, mogelijk ook verantwoordelijk worden gesteld.

Bruno Flamion, voorzitter van de Commissie voor de terugbetaling van geneesmiddelen en professor fysiologie en farmacologie aan de Universiteit van Namen, benadrukte in de jaarlijkse vergadering van de VBS⁹ dat het voorschrijven van geneesmiddelen buiten de erkende indicaties aanvaardbaar is als dit gerechtvaardigd is op wetenschappelijk vlak, als het een bewezen voordeel biedt en als de patiënt correct is geïnformeerd. Bovendien is een arts die een geneesmiddel buiten indicatie voorschrijft nog gedekt door zijn verzekering inzake de medische aansprakelijkheid. Volgens Dewallens, advocaat en specialist medisch recht¹⁰, "wordt een arts die een legaal en geregistreerd geneesmiddel voorschrijft, gedekt door de verzekering, zelfs als hij er gebruik van maakt op een manier die niet wordt vermeld in de bijsluiter en het geneesmiddel niet is erkend voor deze indicatie". Als het verkeerd uitdraait, is de arts wel verantwoordelijk als blijkt dat hij zich niet heeft gedragen zoals een collega dat normaal nauwgezet zou doen in dezelfde omstandigheden. "De arts doet er inderdaad goed aan om de patiënt zorgvuldig te informeren over de risico's verbonden aan dit gebruik die niet noodzakelijk staan beschreven in de bijsluiter", aldus Dewallens. "Er is een verhoogd risico dat de arts verantwoordelijk wordt gesteld, maar dat risico is goed verzekerd – behalve uiteraard in die gevallen waarin het off-labelgebruik wettelijk verboden is" (59).

5.2. Promotie van een geneesmiddel buiten VHB

De promotie van geneesmiddelen buiten hun geregistreerde indicaties is illegaal (5,14,60-62). In 2009 werd het farmaceutische bedrijf Eli Lilly in de Verenigde Staten veroordeeld tot een zware boete (1,415 miljard dollar) voor de promotie van olanzapine buiten VHB (63). In 2010 betaalde AstraZeneca een boete van 520 miljoen dollar na de promotie van quetiapine buiten VHB (60).

In België of in Europa is de promotie van geneesmiddelen streng gereguleerd, niet enkel als de reclame aan het grote publiek is gericht, maar ook als ze gericht is aan pro-

fessionals uit de gezondheidszorg. Aan wie de reclame ook is gericht, ze mag uitsluitend gebaseerd zijn op elementen die voortvloeien uit de gegevens van de VHB. Volgens artikel 87 van de Richtlijn 2001/83/EG van het Europese Parlement en van de Raad, "moeten alle elementen in de reclame voor een geneesmiddel in overeenstemming zijn met de informatie in de samenvatting van de kenmerken van het product". Onder reclame wordt verstaan: "elke vorm van informatieverstrekking, prospectie of aanmoediging die gericht is op het promoten van het voorschrijven, afleveren, verkopen of consumeren van geneesmiddelen". Die reclame omvat in het bijzonder reclame voor geneesmiddelen gericht aan het grote publiek of aan personen die bevoegd zijn om ze voor te schrijven of te verstrekken, het bezoek van medische vertegenwoordigers aan personen die bevoegd zijn om ze voor te schrijven of te verstrekken, het leveren van stalen en sponsoring van promotionele bijeenkomsten of wetenschappelijke congressen waaraan personen deelnemen die bevoegd zijn om geneesmiddelen voor te schrijven of te verstrekken, en meer bepaald de betaling van de hieraan verbonden verplaatsings- en verblijfkosten. Met andere woorden, elke vorm van promotie voor indicaties buiten

In het algemeen hebben studies uitgewezen dat antipsychotica bij demente bejaarden weinig effect hebben. Bovendien verhoogt het risico op overlijden, cerebrovasculair accident, neurologische problemen, cognitieve stoornissen en gewichtstoename.

VHB van een geneesmiddel, gevoerd door medische vertegenwoordigers van een farmaceutisch laboratorium, of via seminars gefinancierd door het laboratorium, zou ingaan tegen de regels inzake reclame. Reclame voor geneesmiddelen die onderworpen zijn aan een voorschrift enkel voor het grote publiek, is altijd verboden. Echter, volgens artikel 86(2) van de richtlijn 2001/83/EG omvat reclame niet: "de correspondentie, waar nodig vergezeld van niet-publicitaire documenten, die nodig is om te antwoorden op een specifieke vraag over een specifiek geneesmiddel, concrete informatie en referentiedocumenten bij bijvoorbeeld veranderingen van verpakking, waarschuwingen met betrekking tot bijwerkingen in het kader van farmacovigilantie, verkoopcatalogi en prijslijsten, voor zover er geen informatie wordt gegeven over het geneesmiddel; informatie in verband met de menselijke gezondheid of ziekten bij mensen, voor zover die geen verwijzing – ook geen indirecte verwijzing – bevat naar een geneesmiddel". De afdeling 'Medical Affairs' van een

farmaceutisch bedrijf mag enkel antwoorden op de 'niet uitgelokte' vragen over geneesmiddelen buiten VHB.

6. Wetenschappelijke studies naar werkzaamheid en veiligheid van 'off-labelgebruik' van antipsychotica

6.1. Off-label bij volwassenen

AP-voorschriften buiten VHB zijn gemeengoed, maar het verschijnsel is relatief weinig onderzocht en gedocumenteerd in de medische zorgpraktijk (2,7,12,18). De wetenschappelijke bewijzen zijn van ontoereikende kwaliteit door de te kleine cohorten of het gebrek aan methodologische strengheid (2,10,19). **Tabel 5** geeft een beeld van het wetenschappelijke bewijsniveau dat wordt geleverd door de literatuur over de werkzaamheid van SGAs bij indicaties buiten VHB. Deze bewijzen zijn afkomstig uit systematische klinische studies, zoals dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studies, meta-analyses en *systematic reviews*. Tabel 5 is gebaseerd op de meest recente analyse van het AHRQ *Effective Health Care Programme* (5), de eerste significante Amerikaanse federale vergelijkende studie waarvan de conclusies werden gepubliceerd. In het algemeen wordt de gegrondheid van het gebruik van SGAs voor indicaties buiten de officieel goedgekeurde indicaties maar door weinig bewijselementen gestaafd en dit ondanks het feit dat veel artsen ze blijven gebruiken.

6.1.1. Dementie

Volgens epidemiologische enquêtes is 20% tot 52,6% (32,9% in België) (64) van de bejaarde patiënten die langdurig worden opgenomen voor dementie onder behandeling met een antipsychoticum voor periodes die niet worden uitgedrukt in weken maar in jaren (64-74). De klinische situaties waarin soms een AP wordt voorgeschreven zijn: gedragsstoornissen (schreeuwen, agitatie, agressiviteit, ronddolen, hallucinaties, opstandigheid, een verstoring van het waak-slaapritme) en verder acute episodes van verwarring (73,74). Het effect van AP's bij demente bejaarden is echter weinig uitgesproken. Een recente analyse door het *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ) *Effective Health Care Programme* bracht een statistisch significant maar zwak effect aan het licht voor risperidon, olanzapine en aripiprazol (een 'effect size' van 0,12 tot 0,20) in de behandeling van de symptomen van dementie zoals agitatie en psychose (5).

Verschuillende studies hebben aangetoond dat het gebruik van AP's bij bejaarden bij wie de diagnose 'dementie' werd gesteld, aanleiding kan geven tot ernstige problemen zoals cerebrovasculaire accidenten of een verhoogd ri-

Tabel 5: Wetenschappelijk bewijsniveau geleverd door de literatuur betreffende de werkzaamheid van SGAs voor indicaties buiten VHB (volgens 5).

	Aripiprazol	Olanzapine	Quetiapine	Risperidon	Ziprasidon
Angst - veralgemeende angststoornis - sociale fobie	0 0	- +	++ -	- 0	- 0
ADHD of aandachtsstoornis met hyperactiviteit - zonder concomitante stoornissen - kinderen met een bipolaire stoornis - kinderen met mentale achterstand	0 - 0	0 0 0	0 0 0	+ 0 +	0 0 0
Dementie - globaal - psychose - agitatie	++ + +	+ +/- ++	+ +/- +/-	++ ++ ++	0 0 0
Depressie - majeure depressie, adjuvante behandeling, naast SSRI's of SNRI's - majeure depressie, monotherapie	++ 0	+ -	++ ++	++ 0	+ 0
Eetstoornissen	0	--	-	0	0
Slapeloosheid	0	0	-	0	0
Obsessief-compulsieve stoornis - adjuvante behandeling, naast SSRI's - adjuvante behandeling, naast citalopram	0 0	+ 0	-- +	++ +	- 0
Persoonlijkheidsstoornis - borderline - schizotypisch	+ 0	+/- 0	+ 0	0 +/-	- 0
Posttraumatisch stressyndroom	0	+/-	+	++	0
Middelenmisbruik - alcohol - cocaïne - methamfetamine - behandeling met methadon	-- 0 - 0	- - 0 0	- 0 0 0	0 - 0 -	0 0 0 0
Syndroom van Gilles de la Tourette	0	0	0	+	-

0: geen studies; --: matig of sterk bewijs voor het gebrek aan effect van de behandeling; -: zwak of zeer zwak bewijs voor het gebrek aan effect van de behandeling; +/-: uiteenlopende resultaten; +: zwak of zeer zwak bewijs voor de werkzaamheid van de behandeling; ++: matig of sterk bewijs voor de werkzaamheid van de behandeling; SSRI: selectieve serotonineheropnameremmers; SNRI: serotonine-norepinefrineheropnameremmers

sico op overlijden (75-86). Rochon et al. (87) evalueerden in een retrospectieve cohortstudie het geheel van ernstige bijwerkingen van AP's voorgeschreven aan demente bejaarden (20.682 thuiswonende demente personen en 20.559 demente personen die in een instelling verbleven) in de 30 dagen volgend op de start van de behandeling. Ten opzichte van de placebogroep vermenigvuldigde het gebruik van een SGA's (olanzapine, risperidon of quetiapine) het risico op een ernstige bijwerking met 3,2 (CI 95%, van 2,77 tot 3,68) met een frequentie van 0,3% voor extrapiramidale effecten, 1,2% voor valpartijen met heupfractuur, 0,7% voor CVA's en 2,7% voor overlijden. Het gebruik van een klassiek neurolepticum vermenigvuldigde het risico op een ernstige bijwerking met 3,8 (CI 95%, van 3,31 tot 4,39) met een frequentie van 0,2% voor extrapiramidale effecten, 1,2% voor valpartijen met heupfractuur, 0,6% voor CVA's en 4,6% voor overlijden. Een meta-analyse van gecontroleerde gerandomiseerde studies bracht een verhoogd risico op overlijden (OR = 1,54 vs.

placebo) aan het licht over een duur van 6 à 12 weken bij toediening van een AP aan demente bejaarden (81). De studie van Ballard et al. (n=165, gemiddelde leeftijd 85 jaar) met een follow-up op langere termijn (tot 4 jaar) bevestigde dit verhoogde risico. In deze studie was de mortaliteit op 12 maanden hoger in de groep die antipsychotica kreeg (klassieke neuroleptica of risperidon) dan in de placebogroep (30% vs. 23%). Op 24 maanden was het verschil in mortaliteit tussen de twee groepen nog groter (71% vs. 46%, $p < 0,05$) (86). Verergering van de cognitieve problemen van alzheimerpatiënten is een bijkomend risico van SGA's (73). Een nieuwe analyse van de gegevens van de studie CATIE-AD (88) (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness – Alzheimer's Disease Study*) (n = 421) toonde aan dat de toediening van SGA's (risperidon, olanzapine en quetiapine) vs. placebo gedurende ten minste 2 weken aan patiënten met de ziekte van Alzheimer met psychose of agitatie/agressiviteit, de cognitieve problemen verergerd met gemiddeld 2,46

punten ($p = 0,004$), of het equivalent van één jaar spontane evolutie. Door de relatief kleine steekproefgrootte konden de verschillen tussen de drie antipsychotica niet worden geëvalueerd; het was ook onmogelijk om te bepalen of de cognitieve achteruitgang blijvend was dan wel beperkt bleef tot de periode van de toediening in de acute fase. In elk geval staven deze resultaten de aanbeveling tot een zeer selectief gebruik van AP's bij demente patiënten en een beperking van de duur van de behandeling (73).

6.1.2. Depressie

Ongeveer zeventig procent van de patiënten die een majeure depressieve episode doormaken, bereikt onder een eerste behandeling geen remissie na 6 weken (89). De dopaminerge en serotoninerge hypothese – die depressie en de negatieve symptomen van schizofrenie gemeenschappelijk hebben – biedt een rationele basis voor het gebruik van SGA's in deze indicatie. SGA's blijken een heilzaam effect te hebben op de negatieve symptomen van schi-

zofrenie, die vaak moeilijk te onderscheiden zijn van die van een depressie. Bovendien suggereert het 5-HT_{2c}-receptorantagonisme van bepaalde AP's dat de combinatie ervan met een SSRI (selectieve serotonineheropnameremmer) het antidepressieve effect kan versterken (90).

Antipsychotica worden vaak gebruikt als toevoeging bij antidepressiva tijdens depressieve episodes van een majeure depressie met suboptimale respons op de antidepressiva. In Europa is enkel quetiapine door het EMA goedgekeurd als adjuvante behandeling van majeure depressieve episodes bij patiënten met een majeure depressieve stoornis die onvoldoende hebben gereageerd op een antidepressivum in monotherapie (91,92).

Meta-analyses hebben aangetoond dat SGA's doeltreffende aanvullende geneesmiddelen zijn bij majeure depressieve stoornissen (90,93,94), al zijn ze geassocieerd met een verhoogd risico op stopzetting van de behandeling wegens de bijwerkingen (90,93,95). Vaak verbetert deze combinatiebehandeling de depressieve stoornissen sneller dan SSRI's in monotherapie. Volgens de analyse van het *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Effective Health Care Programme* kan het gebruik van risperidon (96-100), quetiapine (101-106) en aripiprazol (107-112) als adjuvante behandeling nuttig zijn bij patiënten die geen effect ondervinden van SSRI's of SNRI's. Quetiapine is ook klinisch doeltreffend in monotherapie (113-117) (zie **Tabel 5**).

6.1.3. Angststoornissen

Antidepressiva en anxiolytica (voornamelijk benzodiazepines) worden het vaakst gebruikt voor de behandeling van angst en angststoornissen. Soms worden echter ook antipsychotica van de eerste of de tweede generatie gebruikt in monotherapie of als adjuvante behandeling bij ernstige angst (118).

6.1.3.1 Obsessief-compulsieve stoornis

SSRI's zijn de referentiebehandeling voor obsessief-compulsieve stoornissen (OCD). Veel patiënten (40-60%) reageren daar slechts gedeeltelijk op (119-122). In geval van resistentie worden bepaalde AP's gebruikt in combinatie met de SSRI's. Als adjuvante behandeling lijken ze bijzonder nuttig om tics of de ziekte van Gilles de la Tourette tegen te gaan (119,121,123,124). Haloperidol en pimozide kunnen de symptomen van een obsessief-compulsieve stoornis tot op zekere hoogte verminderen (119,121,123). Risperidon bleek een heilzaam maar beperkt effect te hebben (4,119,120,122,125-128). Volgens de analyse van het *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Effective Health Care Programme* kan de toevoeging van risperidon nuttig zijn voor patiënten die onvoldoende reageren op SSRI's. Globaal hebben patiënten met resistente OCD onder risperidon 3,9 keer

Het aantal voorschriften voor AP's bestemd voor kinderen en adolescenten is de voorbije twee decennia sterk gestegen. Ondanks die stijging zijn de gegevens over de werkzaamheid en onschadelijkheid van deze geneesmiddelen beperkt.

meer kans op een vermindering van de symptomen dan onder placebo (met andere woorden: een daling van de YBOCS¹¹-score met 25 tot 35%) (5).

6.1.3.2. Posttraumatisch stressyndroom

SSRI's worden beschouwd als eerste keuze bij het posttraumatische stressyndroom (PTSD) (129,130). 40% van de patiënten met posttraumatische stressstoornissen is echter resistent tegen de behandeling (129).

Volgens een studie van Leslie et al. (8,18) kreeg in 2007 19,4% (van 361.929) van de veteranen met een posttraumatische stressstoornis een antipsychoticum. Een meta-analyse (129) en twee *systematic reviews* (5,131) brachten een matig effect van risperidon en quetiapine op de aan PTSD gerelateerde symptomen aan het licht. Volgens een nieuwe grootschalige gerandomiseerde studie die werd gepubliceerd in het JAMA (130), vermindert risperidon de globale ernst ervan niet. In deze studie (n = 247) over zes maanden hielp risperidon de patiënten die al lang aan

de ziekte leden of symptomen vertoonden waarop antidepressiva geen effect hadden, niet meer dan een placebo. Risperidon was niet superieur aan placebo op het vlak van de vermindering van het geheel van symptomen, noch op het vlak van de vermindering van de angst en de depressie, of op het vlak van de verbetering van de levenskwaliteit. De onderzoekers stelden ook vast dat risperidon was geassocieerd met bijwerkingen zoals gewichtstoename en slaperigheid.

6.1.3.3. Andere angststoornissen

Volgens de analyse van het *AHRQ Effective Health Care Programme* (5), en met uitzondering van veralgemeende angststoornissen, bestaat er voorlopig onvoldoende bewijs voor het gebruik van AP's in de behandeling van angst en andere angststoornissen. Enkel quetiapine kan doeltreffend zijn in monotherapie bij veralgemeende angst (5) (zie **Tabel 5**). Lorenz et al. (132) deden een literatuuronderzoek naar het effect en de veiligheid van SGA's in geval van resistentie tegen elke andere vorm van behandeling van veralgemeende angst. Hoewel uit de literatuurgegevens blijkt dat ze tot op zekere hoogte effect hebben als adjuvante behandeling, benadrukken de onderzoekers dat grootschaligere studies noodzakelijk zijn.

6.1.4. Middelenmisbruik

Tabel 6: Wetenschappelijk bewijsniveau dat wordt geleverd door de literatuur omtrent de werkzaamheid van SGA's bij kinderen (volgens 160,161).

Symptomen	Bewijsniveau
Stoornissen met een invloed op de ontwikkeling	
Symptomen van autisme	Laag
Globale klinische indruk	Laag
Obsessief-compulsieve symptomen	Laag
ADHD en storend gedrag	
Agressiviteit	Laag
Angst	Laag
Gedragsstoornis	Matig
Globale klinische indruk	Matig
Bipolaire stoornis	
Globale klinische indruk	Matig*
Depressie	Laag
Symptomen van manie	Laag
Schizofrenie	
Globale klinische indruk	Zwak of Matig*
Positieve en negatieve symptomen	Zwak of Matig*
Syndroom van Gilles de la Tourette	
Tics	Matig

*Matig vs. placebo

Verschillende reviews suggereren het eventuele nut van SGA's in de behandeling van toxicomanie (133) wanneer psychotische of depressieve symptomen de overhand hebben. De neurobiologische mechanismen suggereren dat ze eveneens zouden kunnen helpen bij toxicomanie zonder psychotische comorbiditeit. Het mesolimbische dopaminerge systeem speelt namelijk een belangrijke rol in de mediëring van de beloningseffecten van psychotrope stoffen (134). Toch beschikken we voorlopig over geen enkel doorslaggevend bewijs voor het nut van het gebruik van antipsychotica in de behandeling van cocaïneverslaving (risperidon, olanzapine en haloperidol) (5,135), amfetamineverslaving (risperidon en aripiprazol) (136), of heroïneverslaving (137). Onlangs werden er wel gunstige resultaten gepubliceerd over de behandeling van cocaïneverslaving met aripiprazol (138,139). Ook naar stoornissen gerelateerd aan alcoholgebruik werden studies verricht. Enkele daarvan waren overtuigend voor aripiprazol (140,141) en quetiapine (142,143), die de verslaving deden afnemen, maar de meeste uitgevoerde studies, leverden enkel negatieve resultaten op.

6.1.5. Persoonlijkheidsstoornis: borderline SGA's, die zowel serotoninerge als dopaminerge eigenschappen hebben, lijken ruime mogelijkheden te bieden in de behandeling van een borderlinestoornis. Het belangrijkste doel van de behandeling van de stoornis is het verminderen van de ernst van de acute symptomen in uiteenlopende domeinen (impulsief gedrag, agressiviteit, cognitieve perceptie, affectieve symptomen) (144-147). In geval van controleverlies, ernstige gedragsstoornissen en impulsiviteit of paranoïde ideeën kunnen

kleine doses AP's worden toegevoegd aan de SSRI's om de respons op de behandeling te verbeteren en te versnellen. In recente studies zijn aripiprazol (148,149) en olanzapine (150-152) in een lage tot gemiddelde dosis met enig succes gebruikt voor de behandeling van agressieve impulsieve gedragingen (146,147) en affectieve symptomen (146). Een recente meta-analyse van Vita et al. toonde aan dat AP's doeltreffend zouden kunnen zijn in de behandeling van de affectieve ontregeling, het impulsieve gedrag en de cognitief-perceptuele symptomen (153). Hoewel AP's al lang worden gebruikt om de agressiviteit en impulsiviteit van borderlinapatiënten onder controle te houden, is het bewijs voor het nut van het gebruik ervan tot op heden nog steeds zwak (5,145,154,155). Bovendien vereist de aanhoudende en recurrende aard van de symptomen van dit soort stoornis vaak een voortzetting van de farmacotherapie. Deze kan, zelfs in lage doses, op lange termijn ernstige neurologische of metabole bijwerkingen bij de patiënten veroorzaken (154).

6.2. Off-label bij kinderen

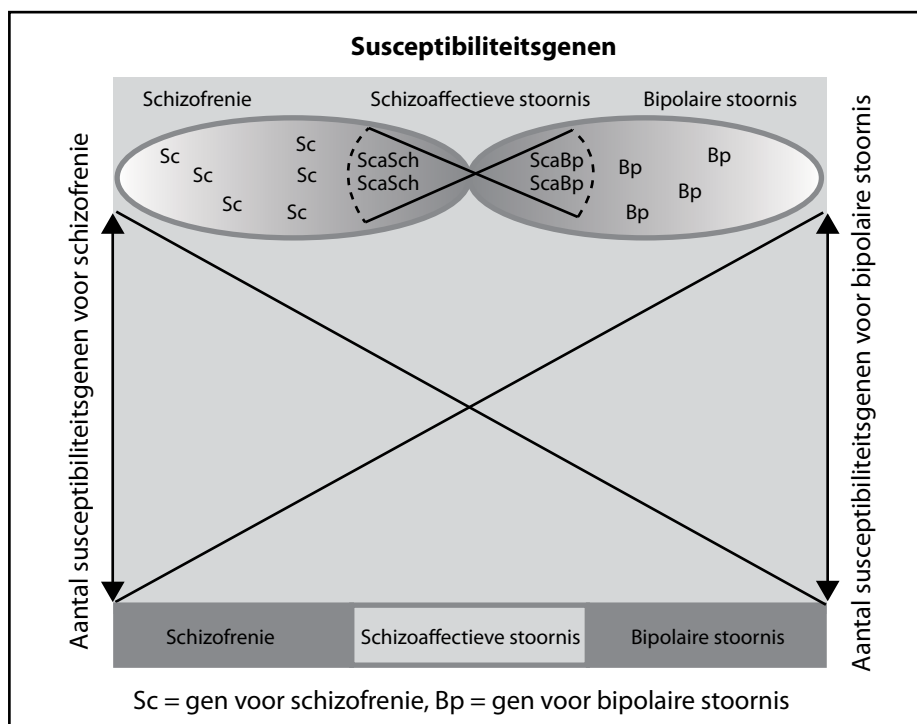
In de kinderpsychiatrie is het gebruik van AP's de voorbije twee decennia enorm toegenomen (156-161). Net als in de algemene klinische pediatrie praktijk worden deze geneesmiddelen meestal buiten VHB voorgeschreven. Volgens een recente studie (15) loopt het voorschrijven van AP's buiten VHB voor patiënten jonger dan 21 jaar op tot 75,9%.

Cooper et al. citeren een globale voorschrijffrequentie van AP's in de Verenigde Staten die op zes jaar is verviervoudigd, van 8,6 op 1.000 kinderen naar 39,4 op 1.000 in 2001-2002.

Meer dan de helft (53%) van de voorschriften worden opgesteld voor gedrags- of affectieve stoornissen (157). In 2004 bracht een vergelijkbare studie van Cooper aan het licht dat tussen 1996 en 2001 het aantal kinderen dat voor het eerst een AP kreeg, steeg van 23 op 10.000 kinderen naar 45 op 10.000 (*adjusted incidence rate ratio* = 1,98, 95% CI: 1.82-2.16) (162). Volgens een studie van Olsson et al. (158) is in de Verenigde Staten het aantal ambulante doktersbezoeken waarop patiënten van 0 tot 20 jaar een AP kregen, tussen 1993 en 2002 verzesvoudigd, van jaarlijks gemiddeld 201.000 in 1993 tot 1.224.000 in 2002. De gestelde diagnoses waren: storend gedrag (37,8%), stemmingsstoornissen (31,8%), een ernstige ontwikkelingsstoornis of mentale achterstand (17,3%) en tot slot psychotische stoornissen (14,2%).

Hoewel waakzaamheid, specifiek in het gebruik en de keuze van deze behandelingen, geboden is wegens de bijzonderheden die gerelateerd zijn aan de leeftijd, en hoewel er voor de meeste van deze geneesmiddelen geen VHB beschikbaar is voor patiënten jonger dan 10 jaar (161), worden ze frequent gebruikt bij patiënten onder die leeftijd. Een voorbeeld: in 2007 was in Canada 12% van alle voorschriften voor AP's door kinderpsychiaters bestemd voor kinderen jonger dan 9 (163). De gebruiksfrequentie van AP's ligt evenwel hoger in de Verenigde Staten dan die in Europa (164,165).

In de pediatrie worden AP's gebruikt voor de behandeling van talrijke aandoeningen: schizofrenie, bipolaire stoornissen, autisme, stoornissen die inwerken op de ontwikkeling, storend gedrag (met inbegrip van gedragsstoornissen en aandachtsstoornis met hyperactiviteit), ontwikkelingsachterstand en het syndroom van Gilles de la Tourette (159). Hoewel AP's vaak worden voorgeschreven aan kinderen, omvat de wetenschappelijke literatuur een veel kleiner aantal studies bij kinderen dan bij volwassen populaties (meer in het bijzonder voor gedragsstoornissen zonder mentale achterstand en vroeg beginnende schizofrenie)(24). De bewijzen voor het effect van NL's en SGA's zijn beperkt (160,161). Bovendien suggereren recente gegevens dat kinderen en adolescenten gevoeliger zijn dan volwassenen voor bepaalde bijwerkingen, zoals gewichtstoename, slaperigheid, metabool syndroom en hyperprolactinemie (159-161,166). Seida et al. (160,161) analyseerden de gegevens over de werkzaamheid en de veiligheid van alle NL's en SGA's bij kinderen, adolescenten en volwassenen jonger dan 24 bij verschillende psychiatrische en gedragsstoornissen. In dit belangrijke literatuuronderzoek werden 62 gerandomiseerde, twee niet-gerandomiseerde en 17 cohortstudies opgenomen. Negentig procent (N = 56) van de gerandomiseerde studies en de twee niet-



gerandomiseerde studies hadden een hoog biasrisico. 78% van de studies werd gefinancierd door de farmaceutische industrie. In de meeste vergelijkingen was de kwaliteit van het bewijs 'zwak of ontoereikend'. Dit gold in het bijzonder voor de vergelijking NL vs. SGA, en NL vs. andere NL's. Bewijsmateriaal van matige kwaliteit werd enkel gevonden in de vergelijkingen vs. placebo. SGAs bleken hier een sterkere verbetering te geven van onder meer de gedragsymptomen bij ADHD en storend gedrag, de positieve en negatieve symptomen bij schizofrenie en de ernstige symptomen bij het syndroom van Gilles de la Tourette, en zorgden voor een verbetering van de scores op de CGI-schaal bij ADHD en storend gedrag, schizofrenie en bipolaire stoornis (zie **Tabel 6**). Zoals verwacht hadden de AP's van de tweede generatie een hoger risico op bijwerkingen dan placebo. De onderzoekers vonden bewijs van matige kwaliteit voor het feit dat olanzapine aanleiding gaf tot meer dyslipidemie en gewichtstoename, maar minder prolactinegerelateerde symptomen dan risperidon; olanzapine gaf wel aanleiding tot meer gewichtstoename dan quetiapine. De gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit, de sociale en schoolprestaties alsook de juridische implicaties werden zelden geëvalueerd.

In deze populatie zijn – meer nog dan bij volwassenen – een evaluatie van en het rekening houden met de risicobatenverhouding dus essentieel. Belangrijke studies bij kinderen en adolescenten zijn absoluut noodzakelijk en moeten worden uitgevoerd over lange periodes (160). De duur van de studie is een cruciale factor: bij bepaalde indicaties (24) is het mogelijk dat deze jonge patiënten de geneesmiddelen nog jarenlang moeten nemen.

7. Bespreking

Off-label voorschriften zijn verre van zeldzaam wegens het bestaan van populatiegroepen die niet zijn onderzocht in registratiestudies: met name en voornamelijk kinderen, bejaarden die lijden aan talrijke comorbiditeiten, zwangere vrouwen, weesziekten en gedragsstoornissen zonder duidelijke diagnose, al dan niet geassocieerd met mentale achterstand. Het *off-label* voorschrijven van medicatie voor deze patiënten is vaak onvermijdelijk en ook de enige manier om ze te kunnen behandelen.

Off-label voorschriften zijn alles behalve niet-significant bij volwassenen. Zo maakt een Franse studie melding van een voorschrijffrequentie van 23% tijdens een doordeweekse opnamedag in een algemeen ziekenhuis. Van alle in de studie opgenomen patiënten, had 70% ten minste één *off-label* voorschrift gekregen. De redenen voor die voorschriften

zijn uiteenlopend. Officieel goedgekeurde geneesmiddelen kunnen zeldzaam of gewoon niet beschikbaar zijn bij een bepaalde indicatie; de dosering kan verschillen van de initiële aanbevelingen en de medische praktijk en de vraag van de patiënten evolueert sneller dan de reglementaire bepalingen. *Off-label* voorschrijven, maakt het mogelijk om te ontsnappen aan de beperkingen als gevolg van de tijd die nodig is om de indicatie te registreren. We hebben het dan over de tijd die wordt besteed aan de wetenschappelijke ontwikkeling, wetende dat het vijftien tot zestien jaar duurt om een geneesmiddel wetenschappelijk volledig in kaart te brengen. Het gaat dan over het academisch parcours en de commercialisering van het product.

Bovendien is er nog een beperking: de belemmering van de klinische creativiteit, waardoor we tevreden moeten zijn met een voorschrift binnen de beperkte mogelijkheden van de registratie. Een registratie die op haar beurt wordt beperkt van bij het begin, omdat een firma om economische redenen slechts één en niet meerdere indicaties tegelijk zal voorstellen.

Een farmaceutische firma richt zich op blockbusters, indicaties die opbrengen, met het risico dat perifere indicaties, het geprivilegieerde terrein van *off-label* voorschriften, worden verwaarloosd.

Het label biedt voorschrijvers dan weer een veiligheid door de meerdere analyses en klinische studies die hebben geleid tot de officiële registratie.

Om het aantal en de kosten van die labelbeperkingen te verlagen, suggereren wij een erkenning gebaseerd op de werkzaamheid en veiligheid van een farmacofysiologische werkwijze, zoals het agonistische neuromodulerende effect van een serotoninerig middel. Het grootste deel van de farmacopee van het CZS is tegenwoordig gericht op 4 belangrijke neurotransmissiesystemen (serotoninerig, noradrenerg, dopaminerg, gaba-erg).

Door de erkenning van een activiteit per geneesmiddelenklasse en per neuromodulerend systeem zouden dus ontelbare replica's van dure en tijdrovende klinische studies kunnen worden vermeden. Bij wijze van voorbeeld: moeten de indicatie-erkenningen tot in het oneindige worden vermenigvuldigd voor angst en alle inherente comorbiditeiten, zoals PTSD, paniekaanvallen, veralgemeende angst, terwijl ze allemaal inherent zijn aan het systeem en bijgevolg aan de serotoninerig klasse?

De huidige etikettering is geschikt voor het categoriële model en is mogelijk niet langer geschikt voor het transitionele model¹² (zie het verklarende **schema, pagina 17**).

In naam van de klinische creativiteit willen we het thema van de neveneffecten bena-

drukken. Aanvankelijk worden die als bijwerkingen beschouwd maar nadien blijken ze soms belangrijke therapeutische doelstellingen te zijn. Dat geldt bijvoorbeeld voor sildenafil, dat werd ontdekt via tests van een molecule die aanvankelijk was bestemd om de bloeddruk te verlagen, net als minoxidil.

Of voor topiramaat, dat tegelijk migraine en epilepsie tegengaat, de stemming stabiliseert en de gewichtstoename bestrijdt en waarvoor aanvankelijk enkel het migrainewerende effect werd weerhouden. Of voor trazodon, dat aanvankelijk in een dosis van 10mg werd gecommmercialiseerd als anxiolyticum en later werd erkend en gecommmercialiseerd als antidepressivum. Uiteindelijk werd het zelfs voorgeschreven als inslaper, enz.

8. Conclusie

Ondanks het keurslijf van de bijsluiters, blijft er ruimte voor creativiteit. Laten we niet vergeten dat de arts, voorschrijver in een niet-erkende indicatie, door de verzekering medische burgerlijke aansprakelijkheid is gedekt. Volgens een advocaat en specialist in medisch recht, *"is een arts die een legaal en geregistreerd geneesmiddel voorschrijft, gedekt door de verzekering, zelfs als hij er gebruik van maakt op een manier die niet overeenstemt met wat er in de bijsluiters staat en het geneesmiddel niet voor deze indicatie erkend is"* (59). Het risico is dus verzekerd, hoewel de verantwoordelijkheid van de arts groter is dan met een gewone (*in-label*) behandeling.

Noten

1. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).
2. Het belangrijkste en betrouwbaarste hulpmiddel om overtuigende gegevens te verzamelen tijdens die fasen (gerandomiseerde studies) is ongevoelig voor bepaalde, nochtans fundamentele gegevens voor klinische beoordeling, met name de contextuele gegevens met betrekking tot de individualiteit van de patiënten. Als ze goed zijn uitgevoerd en de klinische casussen geschikt zijn, geven observatiestudies ook betrouwbare en geldige resultaten.
3. De behandeling met ranibizumab kost 1.471 euro per behandeling via een intraoculaire injectie. De behandeling met bevacizumab kost slechts 13 à 38 euro.
4. Zeer gebrekkige persoonlijke hygiëne, bizar voorkomen, vreemd en onverklaarbaar gedrag, overactiviteit, traagheid en gebrek aan reactiviteit, achterdochtig en ontwijkend karakter, ongerustheid en overdreven bezorgdheid om gebeurtenissen die een bron van spanning zijn, breedvoerigheid en details die de redenen voor de consultatie maskeren en het contact hinderen, andere symptomen en tekens met betrekking tot het voorkomen en het gedrag
5. Slaperigheid, stupor en coma
6. Andere symptomen en tekens met betrekking tot sensaties en algemene percepties
7. Stoornissen van de waak-slaapcyclus
8. In Europa is enkel risperidon aangewezen voor aanhoudende agressiviteit bij patiënten met alzheimerdementie.
9. Verbond der Belgische Beroepsverenigingen van Geneesheren Specialisten / *Groupement des Unions Professionnelles Belges de Médecins Spécialistes*.
10. Voorzitter van de Vlaamse Vereniging voor Gezondheidsrecht en bestuurder van het Studiecentrum voor Gezondheidsrecht.
11. *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*

12. Transitioneel onderzoek is de ontbrekende schakel tussen fundamenteel en klinisch onderzoek. Op basis van deze discipline kan de toepassing van de meest recente onderzoeksresultaten ten voordele van de patiënt worden versneld. Ze garandeert het continuüm tussen onderzoek en zorgverlening en stelt patiënten in staat om sneller diagnostische en therapeutische innovaties te benutten. De enorme vooruitgang tegenwoordig is deels te danken aan een betere kennis van de genetica en de biologie. Dit maakt een betere classificatie van de aandoeningen en de ontwikkeling van beter gerichte behandelingen voor de patiënt mogelijk.
- Referenties
- Wilkes M, Johns M. Informed consent and shared decision-making: a requirement to disclose to patients off-label prescriptions. *PLoS Med* 2008;5(11):e223.
 - Kamble P, Sherer J, Chen H, Aparasu R. Off-label use of second-generation antipsychotic agents among elderly nursing home residents. *Psychiatr Serv* 2010;61(2):130-6.
 - Fountoulakis KN, Nimatoudis I, Iacovides A, Kaprinis G. Off-label indications for atypical antipsychotics: A systematic review. *Ann Gen Hosp Psychiatry* 2004;3(1):4.
 - Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttrop M, Hu JH, Ewing B, Wang Z, Timmer M, Sultzer D, Shekelle PG. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306(12):1359-69.
 - Maglione M, Maher AR, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2011.
 - Weiss E, Hummer M, Koller D, Pharmed, Ulmer H, Fleischhacker WW. Off-label use of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(6):695-8.
 - Rijcken CA, Boelema GJ, Slooff CJ, Beuger PJ, Tanja TA, de Jong-van den Berg LT. Off-label use of antipsychotics in the community pharmacy: the sex differences. *Pharmacopsychiatry* 2003;36(5):187-91.
 - Kuehn BM. Questionable antipsychotic prescribing remains common, despite serious risks. *JAMA* 2010;303(16):1582-4.
 - Glick ID, Murray SR, Vasudevan P, Marder SR, Hu RJ. Treatment with atypical antipsychotics: new indications and new populations. *J Psychiatr Res* 2001;35(3):187-91.
 - Scheltema Beduin A, de Haan L. Off-label second generation antipsychotics for impulse regulation disorders: a review. *Psychopharmacol Bull* 2010;43(3):45-81.
 - Zhornitsky S, Potvin S, Motesafii 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;26(4):183-92.
 - 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(2):177-84.
 - 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(6):972-82.
 - Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006;166(9):1021-6.
 - Leslie DL, Rosenheck R. Off-label use of antipsychotic medications in medicaid. *Am J Manag Care* 2012;18(3):e109-17.
 - <http://www.ordomedic.be/fr/conseil-national/conseil-national/>
 - Weynants L, Schoonderbeek C. Off-label Use and Promotion: Risks and Potential Liability. http://www.lifesciences.nautadutilh.com/html/life_sciences_articles.html.
 - Leslie DL, Mohamed S, Rosenheck RA. Off-label use of antipsychotic medications in the department of Veterans Affairs health care system. *Psychiatr Serv* 2009;60(9):1175-81.
 - Larrayadiou A, Abellan van Kan G, Piau A, Soto Martin M, Nourhashemi F, Rolland Y, Vellas B. Associated factors with antipsychotic use in assisted living facilities: a cross-sectional study of 4367 residents. *Age Ageing* 2011; 40(3): 368-75.
 - Paoletti O. La prescription hors AMM. *Neurologies Février 2003; Vol 6: 46-9.*
 - Stafford RS. Regulating off-label drug use--rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358(14):1427-9.
 - Pickar D, Vinik J, Bartko JJ. Pharmacotherapy of schizophrenic patients: preponderance of off-label drug use. *PLoS One* 2008; 3(9): e3150.
 - Vermeulen AJM. Het zelfbeschikingsrecht bij het off-label voorschrijven van medicamenten?! Een onderzoek omtrent de vraag: welke criteria uit de WMO kunnen overgenomen worden ter versterking van het zelfbeschikingsrecht van de patiënt, inzake het off-label voorschrijven van medicamenten. Scriptie voor het behalen van Master Rechtsgeleerdheid, accent privaatrecht.
 - Bonnot O, Holzer L. Utilisation des antipsychotiques chez l'enfant et l'adolescent. *Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence* 2012;60:12-9.
 - Everaert E, Neyns B, Joosens E, Strauven T, Branle F, Menten J. Temozolomide for the treatment of recurrent supratentorial glioma: results of a compassionate use program in Belgium. *J Neurooncol* 2004;70(1):37-48.
 - Stevens DA, Lee JY. Analysis of compassionate use itraconazole therapy for invasive aspergillosis by the NIAID Mycoses Study Group criteria. *Arch Intern Med* 1997;157(16):1857-62.
 - Raadgevend Comité voor Bio-ethiek. Advies nr.47 van 9 maart 2009 betreffende de ethische implicaties van de wetgeving over programma's voor gebruik van geneesmiddelen in schrijvende gevallen (compassionate use) en over medische noodprogramma's (medical need). Vraag om advies van 27 juni 2007, van de Heer Marc Bogaert, Voorzitter van de commissie voor medische ethiek van het AZ Sint-Lucas Gent.
 - http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/orphan_drugs/Fonds_Maladies_Rares_et_Medicaments_Orphelins.Recommandations_et_propositions_de_mesures_en_vue_du_Plan_belge_pour_les_Maladies_Rares.Un_programme_cadre_d'actions_politiques_integrees_et_globales_portant_sur_les_aspects_de_sant_e_et_sociaux_pour_les_patients_souffrant_de_maladies_rares.2010.
 - http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf
 - RIZIV. Infobox RIZIV. Wegwijzer naar de reglementering voor de apotheker. 2011.
 - http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/home/Home_Page.jsp&mid=
 - <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/drugs/general-information/general/index.htm#national>.
 - <http://www.fagg-afmps.be/>
 - Pediatric Research Equity Act of 2007 (PREA)(H.R. 3580-45,46). In: One hundred tenth congress of the United States of America. At the first Session. City of Washington, 2007.
 - Wekselman K, Stoltman WP, Joiner P. Waivers and deferrals under the Pediatric Research Equity Act. August 1, 2009. <http://license.icopyright.net/user/viewFreeUse.act?fluid=MTY0ODkyODU%3D>.
 - Laude A. Dans la tourmente du Mediator: prescription hors AMM et responsabilités. *Recueil Dalloz*, 2011 - n°4 (pp 253-8).
 - Fairman KA, Curtiss FR. Regulatory actions on the off-label use of prescription drugs: ongoing controversy and contradiction in 2009 and 2010. *J Manag Care Pharm* 2010;16(8):629-39.
 - Zou L, Lai H, Zhou Q, Xiao F. Lasting controversy on ranibizumab and bevacizumab. *Theranostics* 2011;1:395-402.
 - Raftery J, Clegg A, Jones J, Tan SC, Lotery A. Ranibizumab (Lucentis) versus bevacizumab (Avastin): modelling cost effectiveness. *Br J Ophthalmol* 2007;91(9):1244-6.
 - Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363-72.
 - Aisenbrey S, Ziemssen F, Völker M, Gelissen F, Szurman P, Jaisle G, Grisanti S, Bartz-Schmidt KU. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007 Jul;245(7):941-8.
 - CATT Research Group, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364(20):1897-908.
 - Fong KC, Kirkpatrick N, Mohamed Q, Johnston RL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration using a variable frequency regimen in eyes with no previous treatment. *Clin Experiment Ophthalmol* 2008;36(8):748-55.
 - Pollack A. Five More Reports of Avastin Injections Causing Blindness. *The New York Times* 2011, September 1.
 - Recommendations for a Coordinated Action to Stimulate, Measure and Valorise Pharmaceutical Innovation – Background Report for the Ministerial Conference of 23-24 September 2010, 2 July 2010, page 25 et 46.
 - J.P.V. Med Medica. 103 juin-juillet 2011.
 - Walton SM, Schumock GT, Lee KV, Alexander GC, Meltzer D, Stafford RS. Prioritizing future research on off-label prescribing: results of a quantitative evaluation. *Pharmacotherapy* 2008;28(12):1443-52.
 - Glue P, Gale C. Off-label use of quetiapine in New Zealand--a cause for concern? *N Z Med J* 2011;124(1336):10-13.
 - Penfold RB, Kelleher KJ, Wang W, Strange B, Pajer K. Pediatric uptake of a newly available antipsychotic medication. *Pediatrics* 2010;125(3):475-82.
 - Alessi-Severini S, Biscontri RG, Collins DM, Sareen J, Enns MW. Ten years of antipsychotic prescribing to children: a canadian population-based study. *Can J Psychiatry* 2012;57(1):52-8.
 - Maršani VB, Dodig-urkovi K, Jureti Z. Outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs in Croatia. *Nord J Psychiatry* 2012;66(1):2-7.
 - Caccia S, Clavenna A, Bonati M. Antipsychotic drug toxicology in children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011;7(5):591-608.
 - De Hert M, Dobbelaere M, Sheridan EM, Cohen D, Correll CU. Metabolic and endocrine adverse effects of second-generation antipsychotics in children and adolescents: A systematic review of randomized, placebo controlled trials and guidelines for clinical practice. *Eur Psychiatry* 2011;26(3):144-58.
 - Hugtenburg JG, Heerdink ER, Tso YH. Psychoactive drug prescribing by Dutch child and adolescent psychiatrists. *Acta Paediatr* 2005;94(10):1484-7.
 - Cuzzolin L, Atzei A, Fanos V. Off-label and unlicensed prescribing for newborns and children in different settings: a review of the literature and a consideration about drug safety. *Expert Opin Drug Saf* 2006; 5(5): 703-718.
 - Casteels M, Afdeling Farmacologie. Het medisch voorschrift. Naar de lesnota's van Professor Apotheker Luc Hombroecx. Faculteit Farmaceutische Wetenschappen FOD Directoraat Generaal Volksgezondheid: Geneesmiddelen.
 - Chevalier P. Off-label voorschrijven? *Minerva* 2011;10(2):14.
 - Verrijken G. Responsabilité: risque en cas d'utilisation off-label. *Les specialists* 2011;52:4.
 - AstraZeneca pays \$520m fine for off-label marketing. *BMJ* 2010;340: c2380.
 - Breier A. Anxiety disorders and antipsychotic drugs: a pressing need for more research. *Am J Psychiatry* 2011 Oct;168(10):1012-4.
 - US drug company executives could face criminal charges. *BMJ* 2010;341:c5808.
 - Curtiss FR, Fairman KA. Contradictory actions on off-label use of prescription drugs? The FDA and CMS versus the U.S. Justice Department. *J Manag Care Pharm* 2009;15(2):161-5.

64. Azermai M, Elseviers M, Petrovic M, van Bortel L, Stichele RV. Assessment of antipsychotic prescribing in Belgian nursing homes. *Int Psychogeriatr* 2011;23(8):1240-8.
65. Rochon PA, Stukel TA, Bronskill SE, Gomes T, Sykora K, Wodchis WP, Hillmer M, Kopp A, Gurwitz JH, Anderson GM. Variation in nursing home antipsychotic prescribing rates. *Arch Intern Med* 2007;167(7):676-83.
66. Rochon PA. Exploring the variation in Ontario nursing home prescribing rates for antipsychotics. *Healthc Q* 2007;10(4):20-2.
67. McCleery J, Fox R. Antipsychotic prescribing in nursing homes. *BMJ* 2012;344:e1093.
68. Koopmans RT. Are psychotropic drugs too frequently prescribed in Dutch nursing homes? *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2007;38(6):270-3.
69. Margallo-Lana M, Swann A, O'Brien J, Fairbairn A, Reichelt K, Potkins D, Mynt P, Ballard C. Prevalence and pharmacological management of behavioural and psychological symptoms amongst dementia sufferers living in care environments. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(1):39-44.
70. Mann E, Köpke S, Haastert B, Pitkälä K, Meyer G. Psychotropic medication use among nursing home residents in Austria: a cross-sectional study. *BMC Geriatr* 2009;9:18.
71. Kamble P, Chen H, Sherer J, Aparasu RR. Antipsychotic drug use among elderly nursing home residents in the United States. *Am J Geriatr Pharmacother* 2008;6(4):187-97.
72. Testad I, Auer S, Mittelman M, Ballard C, Fossey J, Donabauer Y, Aarsland D. Nursing home structure and association with agitation and use of psychotropic drugs in nursing home residents in three countries: Norway, Austria and England. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010;25(7):725-31.
73. Editorial. Antipsychotics and mortality in dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):7-9.
74. Hebert-Demay M. Prescription de neuroleptiques chez les patients déments: recommandations et réalités pratiques. Université Rene Descartes – Paris. DIU de formation à la fonction de médecin coordonnateur d'EHPAD. Année Universitaire 2009-2010.
75. McKean A, Monasterio E. Off-label use of atypical antipsychotics: cause for concern? *CNS Drugs* 2012;26(5):383-90.
76. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olsson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Schneeweiss S. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977.
77. Gill SS, Bronskill SE, Normand SL, Anderson GM, Sykora K, Lam K, Bell CM, Lee PE, Fischer HD, Herrmann N, Gurwitz JH, Rochon PA. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146(11):775-86.
78. Corbett A, Ballard C. Antipsychotics and mortality in dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):7-9.
79. US Food and Drug Administration: deaths with antipsychotics in elderly patients with behavioral disturbances. Silver Spring, Md, US Food and Drug Administration, Public Health Advisory, Center for Drug Evaluation and Research, 2005.
80. Schneeweiss S, Setoguchi S, Brookhart A, Dormuth C, Wang PS. Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients. *CMAJ* 2007;176(5):627-32.
81. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294(15):1934-43.
82. Kales HC, Valenstein M, Kim HM, McCarthy JF, Ganoczy D, Cunningham F, Blow FC. Mortality risk in patients with dementia treated with antipsychotics versus other psychiatric medications. *Am J Psychiatry* 2007;164(10):1568-76.
83. Kales HC, Kim HM, Zivin K, Valenstein M, Seyfried LS, Chiang C, Cunningham F, Schneider LS, Blow FC. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169(1):71-9.
84. FDA. Safety labeling changes for antipsychotic drugs. 2008. <http://www.fda.gov/downloads/newsevents/newsroom/mediatranscripts/ucm169331.pdf>
85. Rossom RC, Rector TS, Lederle FA, Dysken MW. Are all commonly prescribed antipsychotics associated with greater mortality in elderly male veterans with dementia? *J Am Geriatr Soc* 2010;58(6):1027-34.
86. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R; DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8(2):151-7.
87. Rochon PA, Normand SL, Gomes T, Gill SS, Anderson GM, Melo M, Sykora K, Lipscombe L, Bell CM, Gurwitz JH. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. *Arch Intern Med* 2008;168(10):1090-6.
88. Vigen CL, Mack WJ, Keefe RS, Sano M, Sultzer DL, Stroup TS, Dagerman KS, Hsiao JK, Lebowitz BD, Lyketsos CG, Tariot PN, Zheng L, Schneider LS. Cognitive effects of atypical antipsychotic medications in patients with Alzheimer's disease: outcomes from CATIE-AD. *Am J Psychiatry* 2011;168(8):831-9.
89. Taneja C, Papakostas GI, Jing Y, Baker RA, Forbes RA, Oster G. Cost-effectiveness of adjunctive therapy with atypical antipsychotics for acute treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2012;46(5):642-649.
90. Keitner GI. Adding atypical antipsychotics to antidepressants increases response in treatment-resistant major depression but increases discontinuation as a result of adverse events. *Evid Based Med* 2010;15(1):19-20.
91. [No authors listed]. Quetiapine. A me-too neuroleptic; no panacea. *Prescrire Int* 2011;20(121):257-61.
92. Connolly KR, Thase ME. Emerging drugs for major depressive disorder. *Expert Opin Emerg Drugs* 2012;17(1):105-26.
93. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry* 2009;166(9):980-91.
94. Papakostas GI, Shelton RC, Smith J, Fava M. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):826-31.
95. Komossa K, Depping AM, Gaudchau A, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008121.
96. Rapaport MH, Gharabawi GM, Canuso CM, Mahmoud RA, Keller MB, Bossie CA, Turkoz I, Lasser RA, Loeschner A, Bouhours P, Dunbar F, Nemeroff CB. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006;31(11):2505-13.
97. Reeves H, Batra S, May RS, Zhang R, Dahl DC, Li X. Efficacy of risperidone augmentation to antidepressants in the management of suicidality in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2008;69(8):1228-336.
98. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, Ninan PT, Solomon DA, Nemeroff CB, Keller MB. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res* 2009;43(3):205-214.
99. Mahmoud RA, Pandina GJ, Turkoz I, Kosik-Gonzalez C, Canuso CM, Kujawa MJ, Gharabawi-Garibaldi GM. Risperidone for treatment-refractory major depressive disorder: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;147(9):593-602.
100. Owenby RK, Brown LT, Brown JN. Use of risperidone as augmentation treatment for major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 2011;45(1):95-100.
101. Bauer M, Pretorius HW, Constant EL, Earley WR, Szamosi J, Brecher M. Extended-release quetiapine as adjunct to an antidepressant in patients with major depressive disorder: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Psychiatry* 2009;70(4):540-9.
102. Bauer M, El-Khalili N, Datto C, Szamosi J, Eriksson H. A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord* 2010;127(1-3):19-30.
103. El-Khalili N, Joyce M, Atkinson S, Buynak RJ, Datto C, Lindgren P, Eriksson H. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) as adjunctive therapy in major depressive disorder (MDD) in patients with an inadequate response to ongoing antidepressant treatment: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2010;13(7):917-32.
104. Chaput Y, Magnan A, Gendron A. The co-administration of quetiapine or placebo to cognitive-behavior therapy in treatment refractory depression: a preliminary trial. *BMC Psychiatry* 2008;8:73.
105. Anderson IM, Sarsfield A, Haddad PM. Efficacy, safety and tolerability of quetiapine augmentation in treatment resistant depression: an open-label, pilot study. *J Affect Disord* 2009;117(1-2):116-9.
106. Ravindran AV, Al-Subaie A, Abraham G. Quetiapine: novel uses in the treatment of depressive and anxiety disorders. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19(10):1187-204.
107. Pae CU, Forbes A, Patkar AA. Aripiprazole as adjunctive therapy for patients with major depressive disorder: overview and implications of clinical trial data. *CNS Drugs* 2011;25(2):109-27.
108. Nelson JC, Thase ME, Bellocchio EE, Rollin LM, Eudicone JM, McQuade RD, Marcus RN, Berman RM, Baker RA. Efficacy of adjunctive aripiprazole in patients with major depressive disorder who showed minimal response to initial antidepressant therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(3):125-33.
109. Berman RM, Marcus RN, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Corey-Lisle PK, Khan A. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2007;68(6):843-53.
110. Marcus RN, McQuade RD, Carson WH, Hennicken D, Fava M, Simon JS, Trivedi MH, Thase ME, Berman RM. The efficacy and safety of aripiprazole as adjunctive therapy in major depressive disorder: a second multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(2):156-65.
111. Weber J, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Aripiprazole: in major depressive disorder. *CNS Drugs* 2008;22(10):807-13.
112. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr* 2009;14(4):197-206.
113. Katila H, Mezhebovsky I, Mulroy A, Berggren L, Eriksson H, Earley W, Datto C. Randomized, Double-Blind Study of the Efficacy and Tolerability of Extended Release Quetiapine Fumarate (Quetiapine XR) Monotherapy in Elderly Patients With Major Depressive Disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012.
114. Bortnick B, El-Khalili N, Banov M, Adson D, Datto C, Raines S, Earley W, Eriksson H. Efficacy and tolerability of extended release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, randomized study. *J Affect Disord* 2011;128(1-2):83-94.
115. Chen J, Gao K, Kemp DE. Second-generation antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Curr Opin Psychiatry* 2011;24(1):10-7.
116. Weisler RH, Montgomery SA, Earley WR, Szamosi J, Lazarus A. Efficacy of extended release quetiapine fumarate monotherapy in patients with major depressive

- disorder: a pooled analysis of two 6-week, double-blind, placebo-controlled studies. *Int Clin Psychopharmacol* 2012;27(1):27-39.
117. Weisler R, Joyce M, McGill L, Lazarus A, Szamosi J, Eriksson H; Moonstone Study Group. Extended release quetiapine fumarate monotherapy for major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *CNS Spectr* 2009;14(6):299-313.
 118. Ravindran LN, Stein MB. The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a review of progress. *J Clin Psychiatry* 2010;71(7):839-54.
 119. Erzegovesi S, Guglielmo E, Siliprandi F, Bellodi L. Low-dose risperidone augmentation of fluvoxamine treatment in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15(1):69-74.
 120. Selvi Y, Atli A, Aydin A, Besiroglu L, Ozdemir P, Ozdemir O. The comparison of aripiprazole and risperidone augmentation in selective serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder: a single-blind, randomised study. *Hum Psychopharmacol* 2011 Feb 9. doi: 10.1002/hup.1169.
 121. Keuneman RJ, Pokos V, Weerasundera R, Castle DJ. Antipsychotic treatment in obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Aust N Z J Psychiatry* 2005;39(5):336-43.
 122. Dold M, Aigner M, Lanzenberger R, Kasper S. [Efficacy of antipsychotic augmentation therapy in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomised, placebo-controlled trials]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2011;79(8):453-66.
 123. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken MB, Leckman JF. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 2006;11(7):622-32.
 124. Matsunaga H, Nagata T, Hayashida K, Ohya K, Kirikae N, Stein DJ. A long-term trial of the effectiveness and safety of atypical antipsychotic agents in augmenting SSRI-refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2009;70(6):863-8.
 125. Hollander E, Baldini Rossi N, Sood E, Pallanti S. Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2003;6(4):397-401.
 126. Komossa K, Depping AM, Meyer M, Kissling W, Leucht S. Second-generation antipsychotics for obsessive compulsive disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD008141.
 127. Shekelle P, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Mojica WA, Carter J, Rolón C, Hilton L, Zhou A, Chen S, Glassman P, Newberry S. Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Jan. Report No.: 07-EHC003-EF. AHRQ Comparative Effectiveness Review.
 128. Choi YJ. Efficacy of treatments for patients with obsessive-compulsive disorder: a systematic review. *J Am Acad Nurse Pract*. 2009;21(4):207-13.
 129. Pae CU, Lim HK, Peindl K, Ajwani N, Serretti A, Patkar AA, Lee C. The atypical antipsychotics olanzapine and risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(1):1-8.
 130. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, Vessicchio JC, Jones KM, Vertrees JE, Horney RA, Huang GD, Stock C; Veterans Affairs Cooperative Study No. 504 Group. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA* 2011;306(5):493-502.
 131. Ahearn EP, Juergens T, Cordes T, Becker T, Krahn D. A review of atypical antipsychotic medications for post-traumatic stress disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26(4):193-200.
 132. Lorenz RA, Jackson CW, Saitz M. Adjunctive use of atypical antipsychotics for treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 2010;30(9):942-51.
 133. Vergne DE, Anton RF. Aripiprazole: a drug with a novel mechanism of action and possible efficacy for alcohol dependence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010; 9(1):50-4.
 134. Rizkallah E (2011). La quétiapine dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychoactives. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de M.Sc. en Sciences biomédicales option Sciences psychiatriques.
 135. Amato L, Minozzi S, Pani PP, Davoli M. Antipsychotic medications for cocaine dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD006306.
 136. Brackins T, Brahm NC, Kissack JC. Treatments for methamphetamine abuse: a literature review for the clinician. *J Pharm Pract* 2011;24(6):541-50.
 137. Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, Iannotta P, Bardicchia F, Falorni F, Coacci A, Strepparola G, Campione G, Lucchini A, Vedda G, Serio G, Manzato E, Antonioni M, Bertacca S, Moi G, Zaimovic A. Effects of olanzapine on aggressiveness in heroin dependent patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2006;30(7):1291-8.
 138. Meini M, Moncini M, Cecconi D, Cellesi V, Biasci L, Simoni G, Ameglio M, Pellegrini M, Forgione RN, Rucci P. Aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: evidence from a pilot study. *Curr Pharm Des* 2011;17(14):1376-83.
 139. Meini M, Moncini M, Cecconi D, Cellesi V, Biasci L, Simoni G, Ameglio M, Pellegrini M, Forgione RN, Rucci P. Safety, tolerability, and self-rated effects of aripiprazole and ropinirole treatment for cocaine dependence: a pilot study. *Am J Addict* 2011;20(2):179-80.
 140. Martinotti G, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Janiri L. Aripiprazole in the treatment of patients with alcohol dependence: a double-blind, comparison trial vs. naltrexone. *J Psychopharmacol* 2009;23(2):123-9.
 141. Anton RF, Kranzler H, Breder C, Marcus RN, Carson WH, Han J. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2008;28(1):5-12.
 142. Martinotti G, Andreoli S, Di Nicola M, Di Giannantonio M, Sarchiapone M, Janiri L. Quetiapine decreases alcohol consumption, craving, and psychiatric symptoms in dually diagnosed alcoholics. *Hum Psychopharmacol* 2008;23(5):417-24.
 143. Monnelly EP, Ciraulo DA, Knapp C, LoCastro J, Sepulveda I. Quetiapine for treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(5):532-5.
 144. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience* 2012;215:42-58.
 145. Rosenbluth M, Sinyor M. Off-label use of atypical antipsychotics in personality disorders. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(11):1575-85.
 146. Bellino S, Rinaldi C, Bozzatello P, Bogetto F. Pharmacotherapy of borderline personality disorder: a systematic review for publication purpose. *Curr Med Chem* 2011;18(22):3322-9.
 147. Ingenhoven TJ, Duivenvoorden HJ. Differential effectiveness of antipsychotics in borderline personality disorder: meta-analyses of placebo-controlled, randomized clinical trials on symptomatic outcome domains. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(4):489-96.
 148. Nickel MK, Loew TH, Pedrosa Gil F. Aripiprazole in treatment of borderline patients, part II: an 18-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* 2007;191(4):1023-36.
 149. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa Gil F, Bachler E, Buschmann W, Rother N, Fartacek R, Egger C, Anvar J, Rother WK, Loew TH, Kaplan P. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2006;163(5):833-8.
 150. Bogenschutz MP, George Nurnberg H. Olanzapine versus placebo in the treatment of borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry* 2004;65(1):104-9.
 151. Zanarini MC, Frankenburg FR. Olanzapine treatment of female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry* 2001;62(11):849-54.
 152. Zanarini MC, Schulz SC, Detke HC, Tanaka Y, Zhao F, Lin D, Deberdt W, Kryzhanovskaya L, Corya S. A dose comparison of olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: a 12-week randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2011;72(10):1353-62.
 153. Vita A, De Peri L, Sacchetti E. Antipsychotics, antidepressants, anticonvulsants, and placebo on the symptom dimensions of borderline personality disorder: a meta-analysis of randomized controlled and open-label trials. *J Clin Psychopharmacol* 2011;31(5):613-24.
 154. Stoffers J, Völlm BA, Rucker G, Timmer A, Huband N, Lieb K. Pharmacological interventions for borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Jun 16;(6):CD005653.
 155. Binks CA, Fenton M, McCarthy L, Lee T, Adams CE, Duggan C. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1):CD005653.
 156. Patel NC, Crismon ML, Hoagwood K, Johnsrud MT, Rascati KL, Wilson JP, Jensen PS. Trends in the use of typical and atypical antipsychotics in children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2005;44(6):548-56.
 157. Cooper WO, Arbogast PG, Ding H, Hickson GB, Fuchs DC, Ray WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Ambul Pediatr* 2006;6(2):79-83.
 158. Olsson M, Blanco C, Liu L, Moreno C, Laje G. National trends in the outpatient treatment of children and adolescents with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63(6):679-85.
 159. Panagiotopoulos C, Ronsley R, Elbe D, Davidson J, Smith DH. First do no harm: promoting an evidence-based approach to atypical antipsychotic use in children and adolescents. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19(2):124-37.
 160. Seida JC, Schouten JR, Boylan K, Newton AS, Mousavi SS, Beath A, Vandermeer B, Dryden DM, Carrey N. Antipsychotics for children and young adults: a comparative effectiveness review. *Pediatrics* 2012;129(3):e771-84.
 161. Seida JC, Schouten JR, Mousavi SS, Hamm M, Beath A, Vandermeer B, Dryden DM, Boylan K, Newton AS, Carrey N. First- and Second-Generation Antipsychotics for Children and Young Adults [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US);2012.
 162. Cooper WO, Hickson GB, Fuchs C, Arbogast PG, Ray WA. New users of antipsychotic medications among children enrolled in TennCare. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158(8):753-9.
 163. Doey T, Handelman K, Seabrook JA, Steele M. Survey of atypical antipsychotic prescribing by Canadian child psychiatrists and developmental pediatricians for patients aged under 18 years. *Can J Psychiatry* 2007;52(6):363-8.
 164. Rani F, Murray ML, Byrne PJ, Wong IC. Epidemiologic features of antipsychotic prescribing to children and adolescents in primary care in the United Kingdom. *Pediatrics* 2008;121(5):1002-9.
 165. Desjardins J, Lafortune D, Cyr F. La pharmacothérapie dans les centres de rééducation: portrait des enfants placés qui reçoivent des services médicaux. *Psychiatrie de l'enfant* 2010;53:285-312.
 166. Correll CU, Kratochvil CJ, March JS. Developments in pediatric psychopharmacology: focus on stimulants, antidepressants, and antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2011;72(5):655-70.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen Academy.

