

AANGETEKENDE en via de fax 088-1205001

Inspectie Gezondheidszorg en Jeugd
Postbus 2518
6401 DA HEERLEN

Voornemen tot off-label gebruik hydroxychloroquine (HCQ) - eerstelijnszorg

Geachte Inspectie,

1. Deze brief is namens drs. R. Elens, huisarts te Meijel, Limburg, verzoeker sub 1 en drs J.P.Peterse, apotheker te Meijel en Herten-Merum, verzoeker sub 2, opgesteld door gemachtigde mr. P.C. van Houten, advocaat te Dordrecht. Verzoekers kiezen te dezer zake woonplaats te Dordrecht aan de Singel 125, 3311PC Dordrecht ten kantore van mr. P.C. van Houten, gemachtigde.
2. VOORNEMEN VAN VERZOEKER SUB 1
Verzoeker sub 1 heeft het voornemen over te gaan tot voorschrijven van hydroxychloroquine (HCQ) bij patiënten uit de praktijk van huisarts Elens die lijden aan de COVID-19 ziekte. Verzoeker sub 1 is ermee bekend dat het gaat om off label gebruik van HCQ.
VOORNEMEN VAN VERZOEKER SUB 2
Verzoeker sub 2 is voornemens als verzoeker sub 1 HCQ aan een patiënt zou voorschrijven dit middel aan die patiënt te verstrekken.
3. Verzoekers hebben voorwaarden opgesteld waaraan zij zullen gaan voldoen, hun protocol:

Alvorens HCQ voor te schrijven zal aan de volgende voorwaarden moeten zijn voldaan:

1. De patiënt behoort tot de volgende categorie: positieve corona (Covid19) -test waarbij één of een combinatie van de volgende symptomen is geconstateerd: kortademigheid, snelle pols, lage saturatie, koorts, hoorbare afwijkingen op de longen, geur- en smaakverlies of diarree.
2. Er zijn geen bekende contra-indicaties bij de inzet van HCQ zoals allergieën of hartritmestoornissen, hetgeen uit ECG en nierfunctie controle is gebleken.
3. Met de patiënt vindt een uitgebreid gesprek plaats inzake het gebruik van HCQ aangevuld met vrij verkrijgbare supplementen, waaronder zink supplementen welke mede ingenomen dienen te worden
4. De patiënt dient uitdrukkelijk toestemming te geven (aan het einde extra check of er nog vragen zijn en of alles is duidelijk is)
5. Het voorschrijven dient in overleg en afstemming met de apotheker plaats te vinden, met een schriftelijke vastlegging van de afspraken.
6. Het gebruik van HCQ wordt voorgeschreven als volgt: 200 mg 3 maal daags, gedurende 4 dagen; dit betreft dus in totaal 12 tabletten van 200 mg, over vier dagen gerekend 2400 mg totaal.

4. Overwegingen van verzoekers

- 4.1 Op grond van artikel 68 van de Geneesmiddelenwet (hierna: Gmw) is het toegestaan een medicatie buiten de geregistreerde indicaties (off -label) voor te schrijven wanneer protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, mits overleg tussen de behandelende arts en apotheker heeft plaatsgevonden. Zie **productie 1**.
- 4.2 Op dit moment is er geen eenduidig protocol over de inzet en het gebruik van HCQ bij COVID-19 behandeling. Het RIVM-richtlijn COVID-19 schrijft onder “profylaxe en behandeling” dat er geen profylaxe en/ of behandeling voor handen is. Met andere woorden er is momenteel geen specifieke behandeling voor COVID-19 in de eerstelijnsgezondheidszorg. Zie **Productie 2** (RIVM , pag. 29 en bericht Nederlands Huisartsen Genootschap, waar op pag. 2 wordt gesteld dat er momenteel geen specifieke behandeling voor Covid-19 in de eerste lijn bestaat)). Uit hetgeen hierboven is aangegeven kan niet anders afgeleid worden dan dat er in de wetenschap geen consensus is over het off-label gebruik van HCQ.
- 4.3 Van belang is verder dat er steeds meer aanwijzingen zijn waaruit kan worden afgeleid dat HCQ effectief is bij de behandeling van COVID-19 patiënten in een vroeg stadium van deze ziekte, indien ook gebruik van zink wordt voorgeschreven.
Zie voor meer HCQ relevante informatie <https://zelfzorgcovid19.nl/nieuws/>.
- 4.4 Zie **productie 3**: De brief van dokter Zelenko, die de inspiratie was voor verzoeker sub 1, waaruit blijkt dat gebruik van HCQ in een vroeg stadium van de ziekte, als er ook zinksulfaat wordt ingenomen, effectief is.
- 4.5 Zie **productie 4**: Het artikel uit American Journal of Epidemiology van Harvey A. Risch over vroegtijdige behandeling met HCQ.
- 4.6 Zie **productie 5**: Het artikel van Jean-Pierre Kiekens waarin deze de vroegbehandeling met HCQ beargumenteert.
- 4.7 Zie **productie 6**: Vergelijking Verenigde Arabische Emiraten met Nederland. De case fatality rate in de VAE is minder dan 2 %. In Nederland ligt deze boven de 12%.

In de VAE is de vroegbehandeling met HCQ standaard. In Nederland wordt het aan de eerste lijn ontraden. Zie ook de geproduceerde nationale handleiding. Op pagina 9: slechts chloroquine en HCQ toegestaan. Op pagina 12 bij vermoeden van covid19 chloroquine en HCQ toepassen. Zie ook pagina 13 en 14.

Zie **productie 7**: India: Uit de grafiek blijkt dat de *case fatality rate* in India rond de 3% ligt. In Nederland ligt deze iets boven de 12%. In India wordt HCQ in een vroeg stadium voorgeschreven (in Nederland is dit aan de eerstelijns hulp, bij de huisartsen ontraden). Zie pagina 12 en 13 van het bijgevoegde *clinical management control: COVID-19* van de regering van India.
- 4.8 Zie **productie 8**: Een artikel uit het Leidsch Dagblad d.d. 10 juni 2020 waarvan de conclusie, op basis van een statistisch onderzoek, luidt dat er een goede kans bestaat dat HCQ effectief is in de eerstelijnsgezondheidszorg.

4.9 Zelf heeft verzoeker sub 1 kunnen constateren dat alle door hem in een vroeg stadium met HCQ behandelde patiënten genezen. Dit was niet het geval met zijn patiënten die in het ziekenhuis werden behandeld. Van die patiënten is ongeveer 50% overleden.

4.10 Zie **productie 9**: informatie verstrekt door het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), d.d. 13 juni 2020, waarvan hier vermeld wordt:

Positief geteste personen: 48.640

Overleden personen 6.057

Verder vermeldt het RIVM wel het aantal ziekenhuis opnames namelijk 11.822, maar niet het aantal covid 19 patiënten dat is overleden in het ziekenhuis, of het aantal covid 19 patiënten dat genezen is en is ontslagen uit het ziekenhuis.

Is HCQ gevaarlijk voor de gezondheid?

4.11 Zie **productie 10**: rapport van de WHO waaruit blijkt dat dit middel meer dan 60 jaar wereldwijd in miljoenen gevallen als malariamedicijn wordt toegepast. Op pagina 36: *despite hundreds of millions of doses administered in the treatment of malaria, there have been no reports of sudden unexplained death associated with quinine, chloroquine or amodiaquine.*

Volgens WHO is dit middel op zichzelf niet gevaarlijk.

4.12 Zie **productie 11**: monografie inzake Chloroquine en hydroxychloroquine

Toxisch vanaf 8 gram in één keer.

De doses geadviseerd door Zelenko (productie 3): 2 keer 200 mg per dag voor vijf dagen dus totaal 2000mg in vijf dagen.

Conclusie: niet gevaarlijk als het Zelenko protocol wordt gevolgd.

Zie **productie 12**: een bericht van Radboudumc te Nijmegen

HCQ wordt ook voorgeschreven bij auto-immuunziekten. De hoeveelheid per dag varieert van 200 tot 600 mg. De werking van HCQ treedt op na 3 tot 6 maanden.

Zelenko adviseert maximaal 400 mg per dag en een maximale duur van vijf dagen.

Elens adviseert maximaal 600 mg per dag en een maximale duur van vier dagen.

Conclusie: als HCQ zoals voorgeschreven bij auto-immuunziekten niet gevaarlijk wordt geacht dan is er geen reden om het in het geval van de behandeling door Zelenko of Elens, lagere dosis voor veel kortere periode, wel gevaarlijk te achten.

4.13 Op basis van al deze gegevens is het de overtuiging van verzoekers dat vroegtijdige behandeling met behulp van HCQ in de eerstelijnsgezondheidszorg een veilige behandeling is die een reële kans biedt op genezing en preventie van schade aan longen en andere organen.

5. **Subdoel van verzoekers:**

Met behulp van bovenstaande producties menen verzoekers aannemelijk te hebben gemaakt:

- A. Dat gebruik van HCQ indien voorgeschreven als omschreven in het protocol zoals zij dat hanteren (randnummer 3) niet gevaarlijk is.
- B. Dat hun voornemen niet gebaseerd is op ongegronde en onverantwoorde praktijken, in de woorden van minister De Jonge kwakzalverij, maar op wel degelijk goed te verantwoorden toepassingen voor medische hulp in de eerstelijnszorg, welke aansluiten bij de kerntaak van een goede huisarts. Aan deze taakuitoefening is de prescriptievrijheid van de arts onlosmakelijk verbonden.

6. PRESCRIPTIEVRIJHEID VAN ARTSEN

6.1 Artsen hebben prescriptievrijheid en zijn vrij om op grond van hun deskundigheid en professionele verantwoordelijkheid een middel aan een patiënt voor te schrijven, ook indien dit een ongeregistreerd geneesmiddel of een off-label indicatie betreft. Daarbij dient de arts wel te blijven binnen de grenzen van een redelijk bekwame beroepsuitoefening, rekening houdend met de stand van de wetenschap en hetgeen in de beroepsgroep ter zake als norm of standaard is aanvaard (vgl. art. 40 Wet BIG jo art. 7:448 BW).

6.2 **Off label voorschrijven**

ARTIKEL 68 LID 1 GENEESMIDDELENWET

Art 68 lid 1:

Het buiten de door het College geregistreerde indicaties voorschrijven van geneesmiddelen is alleen geoorloofd wanneer daarover binnen de beroepsgroep protocollen of standaarden zijn ontwikkeld. Als de protocollen en standaarden nog in ontwikkeling zijn, is overleg tussen de behandelend arts en apotheker noodzakelijk.

6.3 Commentaar bij artikel 68 Geneesmiddelenwet: naar schatting 50% van de geneesmiddelen wordt buiten de registratietekst voorgeschreven. Voor veel patiënten betekent dit een behandeling waarbij zij haast hebben en waarvoor geen alternatief voorhanden is. Off-label gebruik voorschrijven blijft volgens dit artikel mogelijk als er standaarden/ protocollen bestaan en die gevolgd worden. Zijn er die niet, dan is overleg met de apotheker nodig (Kamerstukken II 2005/06, 29 359, 57). Zie Tekst en Commentaar Gezondheidsrecht - Wolters Kluwer (achtste druk, 2019) bij artikel 68 Gmw onder 1. Off-label gebruik. Met andere woorden kan het toegestaan off-label gebruik zich in twee situaties voordoen: i. wanneer standaarden en protocollen voor een bepaald middel aanwezig zijn en ii. wanneer zulke standaarden ontbreken, in overleg tussen de voorschrijvende arts en de apotheker. In casu doet zich de tweede situatie voor, conform de reikwijdte en het toepassingsbereik van artikel 68 Gmw.

6.4 De huisarts als poortwachter is één van de hoekstenen van de structuur van de Nederlandse gezondheidszorg. De poortwachtersfunctie van huisartsen moet worden beschouwd binnen hun bredere rol als spil in de eerstelijnszorg en een goed georganiseerde gezondheidszorg. Daarom is het een abnormaliteit dat de behandelrol en wetenschappelijke benadering van patiënten inzake COVID-19 door de IGJ niet wordt toegestaan. Temeer abnormaal daar een effectieve vroege behandeling juist in de eerstelijnszorg mogelijk is. Zie ook Tekst en Commentaar Gezondheidsrecht - Wolters

Kluwer (achtste druk, 2019) Art. 68 Gmw onder 2. Standpunt CBG en IGJ - waaruit blijkt dat het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de IGJ geen bezwaar hebben tegen off-label voorschrijven van medicijnen, op voorwaarde dat het verantwoord gebeurt. Goed off-label gebruik is het voorschrijven van een geneesmiddel voor een indicatie waar al **wél** wetenschappelijk bewijs voor is, maar die (nog) niet is beoordeeld door het CBG of het Bureau.

7 **STANDPUNT EN VISIE VAN VERZOEKERS**

Zoals in randnummer 6.3 aangegeven gaat het om protocollen en standaarden waarin juist het off-label gebruik is vastgelegd 'positieve protocollen' (situatie i). Een protocol of richtlijn waarin het off-label gebruik ontraden wordt, zoals de SWAB-richtlijn bij COVID-19, valt hier onder - 'negatieve protocollen'. Anders gezegd een protocol of richtlijn waarin het off-label gebruik ontraden wordt, kan de werking van artikel 68 niet buitenwerking stellen, nu deze protocollen niet relevant zijn bij de toepassing van artikel 68.

Immers uit de laatste zinsnede van artikel 68 volgt dat bij afwezigheid dan wel ontwikkeling van 'positieve protocollen' overleg tussen de behandelend arts en de apotheker noodzakelijk is (situatie ii). Situatie ii is dan ook het enige wettelijk toetsbaar criterium, nu geen nadere definitie inzake 'protocollen en standaarden' is gegeven. Los hiervan doet zich in dit geval een situatie ii voor.

8. Hierboven hebben verzoekers duidelijk gemaakt hoe het artikel 68 Gmw uitgelegd dient te worden. Aanvullend merken de verzoekers nog op dat artikel 68 enkele onduidelijkheden bevat: bijvoorbeeld "geregistreerde indicaties" is geen wettelijke term. Bovendien is het niet duidelijk wat onder "protocollen of standaarden" precies moet worden verstaan. Deze onduidelijkheden kunnen en mogen nooit in het nadeel van verzoeker sub 1, normadressant ex artikel 68 Gmw, worden toegepast.

9. Uit het legaliteitsbeginsel volgt voorts ook, dat een voorschrift dat door bestuurlijke sancties wordt gehandhaafd, voldoende duidelijk, voorzienbaar en kenbaar moet zijn (ook wel het 'lex certa-beginsel'). Het lex certa beginsel, verlangt van de wetgever dat hij met het oog op de rechtszekerheid op een zo duidelijk mogelijke wijze een verboden gedraging omschrijft (Art. 5:4 Awb).

9.1 Verzoekers zijn dan ook van mening dat in het geval zij hun voornemen (zie hierboven randnummer 3) zouden verwirkelijken er van een normoverschrijding als bedoeld in artikel 68 van de Gmw in hun geval geen sprake is.

9.2 De kern van de rechtsregel is dat een arts in de eerste lijn, op grond van zijn bevoegdheid en bekwaamheid off-label medicatie kan voorschrijven, mits overleg met de apotheker heeft plaatsgevonden.

9.3 Verzoekers wijzen verder op de *Beleidsregels bestuurlijke boete Ministerie Volksgezondheid Welzijn en Sport 2019*.

Uit de Bijlage bij de *Boetebeleidsregels* kan het volgende getraceerd worden *namelijk* een boetebedrag van maximaal € 150.000. In de toelichting bij artikel 68 staat dat van een

overtreding sprake is: *indien er geen standaarden en protocollen zijn **en** er geen overleg heeft plaatsgevonden*. Zie **productie 13**.

10. In het geval van verzoekers doet zich de situatie voor dat er geen vastgestelde standaarden en protocollen bestaan voor het off-label gebruik van HCQ bij COVID-19 terwijl verzoeker sub 1 in het verleden wel degelijk heeft overlegd met zijn apotheker (zijnde verzoeker sub 2). Daarnaast zal hij ook in de toekomst overleg met de apothekers voeren.
11. De noodzaak tot het off-label gebruik in de eerstelijnszorg van HCQ bij COVID-19 patiënten kan gezien de huidige omstandigheden als een verantwoord alternatief dienen. Het gebruik van HCQ indien het hierboven weergegeven voorschrift wordt gevolgd levert geen gevaar voor de gezondheid op. Zie hierboven 4.11 en 4.12.
12. De visie van verzoekers voor wat betreft de belangenafweging is allereerst dat de IGJ niet kan volstaan met een enkele belangenafweging op het veilig gebruik. Er dient eveneens een afweging tussen leven en dood gemaakt te worden.
Wanneer er aanwijzingen zijn dat het inzetten van HCQ in de eerstelijnszorg de kans op overlijden verkleint, (zie hierboven onder punt 4.3 t/m 4.13) dan moet het mogelijk zijn om medisch verantwoord kortdurend, maximaal vier-vijf dagen, HCQ voor te schrijven in combinatie met andere medicamenten en supplementen die zonder recept verkrijgbaar zijn, zoals zink.
13. De noodzaak van deze mogelijkheid klemt te meer nu er geen enkele (alternatieve) behandeling in de eerstelijnszorg voorhanden is – behalve dan het voorschrijven van paracetamol.

Concluderend wijzen verzoekers erop dat uit artikel 68 van de Gmw voortvloeit dat off-label voorschrijven van een medicatie na overleg tussen de arts en de apotheker is toegestaan. Zij hebben middels dit schrijven uitgebreid gemotiveerd waarom en onder welke voorwaarden zij voornemens zijn om in de eerste lijn HCQ bij de behandeling van COVID-19 patiënten in te zetten.

14. Reactie op dit voornemen middels kennisgeving of besluit

Hierboven hebben verzoekers u in kennis gesteld van hun voornemen tot voorwaardelijk en kortdurend off-label gebruik van HCQ (conform het protocol als neergelegd in randnummer 3).

- 15.1 In het geval u van mening bent dat verzoekers inderdaad geen overtreding zouden plegen zoals neergelegd in artikel 68 Gmw, verzoeken wij u hiervan op korte termijn een schriftelijke bevestiging te sturen.
Indien u van mening mocht zijn dat in dit specifieke geval behandeling met HCQ, ondanks overleg met de apotheker, niet zou zijn toegestaan dan dient naar de mening van verzoekers allereerst dit verbod te zijn gebaseerd op een wettelijke grondslag.
- 15.2 De wettelijke termijn als bedoeld in artikel 4:13 lid 2 AWB

Op 16 april 2020 hebt u aan verzoeker sub 1 een brief geschreven die hierbij wordt geproduceerd als **productie 14**.

In die brief neemt u een standpunt in dat impliceert dat een behandeling in de eerste lijn als hierboven omschreven in randnummers 2 en 3 en 4.4 verboden is althans ontraden moet worden aan de eerste lijn en u kondigt indien verzoeker zich niet aan dat standpunt zou conformeren “passende maatregelen” aan.

In dat licht wijzen de verzoekers op een arrest van De Hoge Raad van 27 juni 1986. Daarin heeft zij geoordeeld over de bevoegdheid van de Inspectie. De inspectie mag geen bindende voorschriften geven of normen stellen voor de wijze van beroepsuitoefening. Die bevoegdheid is voorbehouden aan de wetgever en de rechter (HR 27 juni 1986, *NJ 1987/898 (Methadonbrief)*).

Verzoekers hebben recent een brief van u ontvangen, een brief van 17 juni 2020, welke hierbij wordt geproduceerd als **productie 15**. In die brief neemt u het standpunt in dat in de Geneesmiddelenwet aan u niet de bevoegdheid is toegekend om aan verzoeker sub 1 toe te staan dat hij, in de eerste lijn, HCQ zou voorschrijven aan patiënten die lijden aan Covid-19.

Verzoekers nemen dit standpunt over.

Verzoekers koesteren de hoop dat u wellicht door de feiten die zich sinds u die brief schreef, sinds 16 april 2020, hebben voorgedaan en /of door de argumenten en feiten als in deze schriftuur gepresenteerd een ander standpunt dan het standpunt dat u innam blijkens uw brief van 16 april (productie 14) bent gaan innemen.

Mocht u daarentegen van mening zijn dat verzoekers hun voornemen nog steeds ontraden dienen te worden en/of zelfs hen verboden zou moeten worden hun voornemen te verwekelijken en/of dat verzoekers indien zij hun voornemen zouden verwekelijken, zij beboet zouden dienen te worden ex artikel 68 lid 1 Gmw, dan dient u in beginsel binnen de maximale wettelijke termijn van acht weken een gemotiveerd besluit af te geven.

Waar u in april 2020 al een duidelijke mening had, zult u, als u, onverhoopt, nu nog steeds diezelfde mening zou zijn toegedaan niet de maximale termijn van acht weken nodig hebben om dat gemotiveerd weer te geven.

Vier weken

Verzoekers hebben de visie dat met de behandeling in de eerste lijn zoals zij die weergeven mensenlevens gered kunnen worden. Verzoekers hebben er vanuit de taak die zij binnen de gezondheidszorg op zich hebben genomen, kort omschreven in de eerstelijns hulp hun patiënten die lijden aan het coronavirus, zo goed mogelijk behandelen en daarmee bewerkstelligen dat zij niet in het ziekenhuis behoeven te worden opgenomen, een groot belang bij dat u veel sneller, namelijk binnen een redelijke termijn van vier weken beslist. Gelet op de hoogte van de boete zoals beschreven in de beleidsregels, 150.000 euro, van verzoekers niet kan worden verwacht dat zij afwachten of er handhavend zal worden opgetreden als zij uitvoering zouden geven aan hun voornemen.

Verzoekers vinden het van belang dat er geen onduidelijkheid bestaat over de vraag of zij passende maatregelen, op strafrechtelijk terrein of wellicht ook op tuchtrechtelijk terrein,, van u te vrezen hebben indien zij hun voornemen zouden verwerkelijken,.

Zij vinden het ook belangrijk dat voor u duidelijk is waarom zij een veel kortere termijn dan de wettelijke maximale termijn willen aanhouden. Zij menen dat als zij de therapie als omschreven in randnummer 3 toepassen daarmee mensenlevens gered worden. Tevens zal de druk op de ziekenhuizen aanzienlijk verminderen.

In het geval verzoekers binnen de hierboven genoemde termijn van vier weken na dagtekening geen reactie van u ontvangen zijn verzoekers voornemens beroep wegens niet tijdig beslissen in te stellen bij de bestuursrechter.

Indien en voor zover de Inspectie meent dat geen sprake is van enige overtreding bij uitvoeren van het voornemen, volstaat voor verzoekers een simpele schriftelijke bevestiging.

Deze schriftuur wordt u als aangetekend stuk toegezonden en ook direct via de fax naar uw faxnummer 088-1205001.

Hoogachtend,

P.C. van Houten, gemachtigde.

PRODUCTIES:

1. T&C, Gezondheidsrecht, Kluwer, Artikel 68 Geneesmiddelenwet
2. Richtlijn COVID-19 van het RIVM, pagina 1 en 27 t/m 30 en bericht van het Nederlands Huisartsen Genootschap.
3. Brief dr. Zelenko
4. Artikel van Harley A. Risch
5. Artikel Jean-Pierre Kiekens , Engelse en Nederlandse versie.
6. Vergelijking Verenigde Arabische Emiraten en Nederland
7. Vergelijking India en Nederland
8. Artikel uit het Leidsch Dagblad over statistisch bewijs

9. Cijfers RIVM d.d.13 06 2020 over sterftcijfers van alle positief geteste personen, echter niet over sterftcijfers, dan wel cijfers van personen die na behandeling in het ziekenhuis genezen zijn verklaard, van alle in het ziekenhuis opgenomen positief geteste personen
10. Rapport WHO en HCQ
11. Monografie inzake Chloroquine en hydroxychloroquine (toxicologie.org)
12. Bericht van Radboudumc te Nijmegen
13. Beleidsregels bestuurlijke boete Ministerie Volksgezondheid Welzijn en Sport
2019,betreffende overtreding van artikel 68, lid 1
14. Brief IGJ aan verzoeker sub 1 d.d. 16 april 2020 met aangezegde “passende maatregelen”
15. Brief IGJ aan verzoeker sub 1 d.d. 17 juni 2020