

**Institut für Pharmakologie und Toxikologie der
Technischen Universität München
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. F. Hofmann)**

**Aspekte der Arzneimittelzulassung:
Inhalte/Randgebiete/Haftungsprobleme**

Florian Stiebler

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität
München zur Erlangung des akademischen Grades eines**

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

- 1. Hon.-Prof. Dr. G. H. Schlund**
- 2. Univ.-Prof. Dr. A. Schömig**

**Die Dissertation wurde am 22.09.2003 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin
am 12.11.2003 angenommen.**

INHALTSVERZEICHNIS

1	Die Entwicklung der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland	8
2	Das Zulassungsverfahren	18
2.1	Zulassungspflicht	18
2.2	Unterschiedliche Zulassungsverfahren	22
2.3	Staatliche Arzneimitteladministration in der BRD	26
2.4	Zulassungsunterlagen für den Zulassungsantrag.....	28
2.4.1	Pflichtangaben zum Arzneimittel.....	30
2.4.2	Analytische Prüfung (präklinische Prüfung).....	34
2.4.3	Klinische Prüfung.....	37
2.4.4	Sachverständigengutachten	47
2.5	Votum der Ethikkommission	51
2.6	Sonderfälle des Zulassungsverfahrens	55
2.6.1	Homöopathische Arzneimittel.....	55
2.6.2	Schnellzulassung / Heilversuch.....	58
2.6.3	Arzneimittel für seltene Krankheiten	61
3	Die Studienteilnehmer	65
3.1	Aufklärung	65
3.2	Einwilligung	67
3.3	Sondergruppen	67
3.3.1	Schlaganfallpatienten	67
3.3.2	Kinder.....	69
3.3.3	Verwahrte und inhaftierte Personen.....	71
3.3.4	Schwangere und Stillende	71
3.3.5	Mitarbeiter.....	73
3.3.6	Senioren.....	74
3.3.7	Psychiatrisch erkrankte Patienten.....	75
3.3.8	Krebspatienten / Klinische Prüfung von onkologischen Arzneistoffen.....	76
4	Der Prüfarzt: Aufgaben und Haftung	78
4.1	Der Arzt als Prüfleiter	78
4.2	Der Arzt im Stufenplanverfahren und als Stufenplanbeauftragter.....	79
4.3	Die Pflichten des Arztes im Rahmen der klinischen Prüfung.....	80
4.4	Die Nebenpflichten des Arztes.....	83
4.4.1	Aufklärungspflicht	83
4.4.2	Dokumentationspflicht	90
4.4.3	Schweigepflicht.....	97
4.4.4	Datenschutz	101
4.4.5	Fortbildungspflicht	104
4.5	Die Arzthaftung.....	104
4.5.1	Vertragshaftung.....	106
4.5.2	Deliktische Haftung.....	111
5	Der pharmazeutische Unternehmer: Rechtliche Stellung und Haftung beim Arzneimittelschadensfall	113
5.1	Allgemeines zur Haftung des pharmazeutischen Unternehmers.....	113
5.2	Die Probandenversicherung als Regelfall der Schadensregulierung.....	115
5.3	Haftung nach dem Produkthaftungsgesetz.....	118

5.4	Haftung nach dem AMG	123
5.5	Deliktische Haftung.....	130
6	Zusammenfassung.....	140
	LITERATURVERZEICHNIS	141
	DANKVERMERK.....	162

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A	Anhang
AAS	Atomabsorptionsspektroskopie
AcP	Archiv für die civilistische Praxis
ÄndVO	Änderungsverordnung
a.F.	alte Fassung
AG	Antigen
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
AK	Antikörper
AMG	Arzneimittelgesetz
Art.	Artikel
BAnz.	Bundesanzeiger
Bd.	Band
BDSG	Bundesdatenschutzgesetz
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BGA	Bundesgesundheitsamt
BGB	Bürgerliches Gesetzbuch
BGBI.	Bundesgesetzblatt
BGH	Bundesgerichtshof
BGHZ	Entscheidungen des Bundesgerichtshofs in Zivilsachen
BPI	Bundesverband der pharmazeutischen Industrie
BRD	Bundesrepublik Deutschland
Bsp.	Beispiel
BTDrucks.	Drucksachen des Deutschen Bundestages
bzw.	beziehungsweise
C	Kommentar
CAST	The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial
CIOMS	Council for International Organizations of Medical Science
COSTART	Codefiction of Standard Terminology for Adverse Reaction Terms
DAZ	Deutsche Apotheker Zeitung

DB	Der Betrieb
DC	Dünnschichtchromatographie
DDR	Deutsche Demokratische Republik
DGMR	Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dpa	Deutsche Presse Agentur
EBM	evidenzbasierte Medizin
EG	Europäische Gemeinschaft
EGBGB	Einführungsgesetz zum Bürgerlichen Gesetzbuch
EIA	Enzymimmunoassay
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
EMEA	European Medicines Evaluation Agency
EU	Europäische Union
EWG	Europäische Wirtschafts-Gemeinschaft
f	folgende (Seite)
FÄPI	Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie
ff	fortfolgende (Seiten)
FGG	Freiwillige Gerichtsbarkeit
FIA	Fluoreszenzimmunoassay
FTIR	Fourier-Transformations (-Spektroskopie)
GC	Gaschromatographie
GCP	Good Clinical Practice / Gute Klinische Praxis
GG	Grundgesetz
ggf.	gegebenenfalls
GLP	Good Laboratory Practice / Gute Labor Praxis
GMP	Good Manufacturing Practice
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Hrsg.	Herausgeber
i.d.R.	in der Regel

IR	infrarot
i.S.d.	im Sinne des
i.S.v.	im Sinne von
i.V.m.	in Verbindung mit
Jhrg.	Jahrgang
JZ	Juristenzeitung
K	Kommentar
KG	Kammergericht
LG	Landgericht
MedR	Medizinrecht
MPG	Medizinproduktgesetz
m.w.N.	mit weiteren Nachweisen
New Engl. J. Med.	New England Journal of Medicine
n.F.	neue Fassung
NJW	Neue Juristische Wochenschrift
Nr.	Nummer
o.g.	oben genannt
OLG	Oberlandesgericht
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
Pharmind	Die Pharmazeutische Industrie
PharmR	Pharmarecht
ProdHG	Produkthaftungsgesetz
pVV	positive Vertragsverletzung
-R	Rückseite
RG	Reichsgericht
RGBl.	Reichsgesetzblatt
RGSt	Entscheidungen des Reichsgerichts in Strafsachen
RIA	Radioimmunoassay
RL	Richtlinie
Rn.	Randnummer
RR	Rechtsprechungsreport Zivilrecht
S.	Seite
SchRG	Gesetz zur Modernisierung des Schuldrechts (vom 01.07.2002)

SGB	Sozialgesetzbuch
s.o.	siehe oben
sog.	sogenannt
StGB	Strafgesetzbuch
StPO	Strafprozessordnung
s.u.	siehe unten
TierSchG	Tierschutzgesetz
Urt. v.	Urteil vom
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
UV	ultraviolett
V.a.	Verdacht auf
VersR	Versicherungsrecht
VFA	Verband forschender Arzneimittelhersteller
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZPO	Zivilprozessordnung

1 Die Entwicklung der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland

„alle ding sind Gift und nichts on gift; allein die dosis macht das ein ding kein gift ist.“ Dieser vielzitierte Satz von Paracelsus (Theophrast von Hohenheim 1493-1541) steht wie kein anderer sowohl für die heilenden als auch für die schädigenden Wirkmöglichkeiten von Arzneimitteln (vgl. 149).

Die Erkenntnis, dass Arzneimittel gleichermaßen heilend als auch schädigend wirken können, ist somit nicht erst jüngeren Datums, sondern zieht sich einem roten Faden gleich durch die Geschichte der Medizin.

Das Bemühen, mögliche Gefahren, welche aus Arzneimitteln herrühren, einzuschränken, kann in Deutschland auf eine lange Tradition zurückblicken.

Bereits auf dem 28. Kongress für Innere Medizin 1911 wurde ein Ausschussbeschluss gefasst, welcher drei namhafte Internisten, nämlich Franz Penzoldt (Erlangen), Georg Klemperer (Berlin) und Adolf Schmidt (Halle) sowie zwei Pharmakologen mit der Bildung einer Arzneimittelkommission beauftragte (vgl. 4, S. 1-5).

Vorbereitet ab 1910, wurde 1914 ein Grundsatzprogramm festgelegt, welches 1925 in der ersten Auflage der „Arzneimittelverordnungen“ im Verlag Urban und Schwarzenberg in Berlin erschien (vgl. 139, S. 287).

Es war damals eine Standesvertretung der Ärzteschaft, welche die Umstände des Arzneimittelmarktes kritisch hinterfragte und eine Form der „Arzneimittelsicherheit“ propagierte, während von Seiten des Gesetzgebers Maßnahmen diesbezüglich allenfalls punktuell erlassen wurden. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft besteht bis zum heutigen Datum und hat sich von ehemals fünf auf mittlerweile 40 aktive und 120 korrespondierende Mitglieder aus allen Bereichen der theoretischen und praktischen Medizin vergrößert (vgl. 139, S. 293).

Die gesetzliche Lage vor dem Arzneimittelgesetz vom 16. Mai 1961:

Die gesetzliche Lage erwies sich bis zur Verabschiedung der ersten Fassung des AMG vom 16. Mai 1961 als unzureichend, da man sich mit einer Fülle von unterschiedlichen Verordnungen und Gesetzen zu diesem Thema behelfen musste. Zu nennen sind hier im wesentlichen die Gewerbeordnung für den Norddeutschen Bund vom 21.6.1869 (die durch spätere Übernahme auch für das Deutsche Reich galt), welche die Heilmittel in apothekenpflichtige und freiverkäufliche aufteilte und das Hausieren mit selbigen untersagte,

die Apothekenbetriebsordnungen der einzelnen Länder (vgl. 132), das Opiumgesetz vom 10. Dezember 1929 (vgl. 133), die Verordnung über den Verkehr verschreibungspflichtiger Arzneimittel vom 13. März 1941, sowie die Polizei-Verordnung über die Werbung auf dem Gebiet des Heilwesens vom 29. September 1941 (vgl. 134).

Die damaligen Gesetze und Verordnungen trugen vor allem dem Zustand Rechnung, dass die Herstellung von Arzneimitteln in erster Linie in den Apotheken stattfand, wohingegen die industrielle Herstellung von neuen Arzneifertigwaren (sog. Arzneyspezialitäten) praktisch nicht reglementiert war. Die sich abzeichnende Verlagerung des Herstellungsortes von der Apotheke in die pharmazeutische Industrie sollte mit einer vollständigen gesetzlichen Neuregelung erfasst werden. Diese Entwicklung hat sich bis zum heutigen Tage fortgesetzt, so dass den Apotheken praktisch nur noch eine Verteilerfunktion der Arzneimittel zukommt.

Das Reichsgesundheitsamt stellte 1928 einen Entwurf zur Regelung des Verkehrs mit Arzneimitteln auf, welcher, 1931 überarbeitet, 1932 dem Reichsministerium des Innern vorgelegt wurde. Dieser Entwurf, wie auch seine 1933 abgeänderte Fassung, gelangten jedoch nicht zur Beratung und auch ein Entwurf aus dem Jahre 1938 scheiterte. Während des Zweiten Weltkrieges ruhten alle Bemühungen auf diesem Bereich, so dass erst wieder nach dem Krieg an diese Aufgabe herangetreten werden konnte (vgl. 137, Bd. I, A I, S. 4).

Das Arzneimittelgesetz vom 16. Mai 1961 (vgl. 10):

Die gesetzgeberischen Motive für ein bundeseinheitliches Arzneimittelgesetz waren:

1. Beschränkung des Zuganges der Bevölkerung zu pharmazeutischen Erzeugnissen
2. Einführung einer Erlaubnispflicht zur Herstellung von Arzneimitteln
3. Registrierung der Arzneyspezialitäten zum Schutze des Verbrauchers
4. Ausgliederung und gesonderte Regelung für einzelne Sachgebiete wie Sera, Impfstoffe, Rezeptpflicht, Arzneitaxe etc.

Auf folgende Punkte hingegen wurde nicht eingegangen:

1. Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit und des Bedürfnisses der zu registrierenden Arzneimittelspezialität
2. Bestimmungen zur unmittelbaren Handhabe gegen den Arzneimittelmissbrauch
3. Regelung der Werbung für Arzneimittel

Nachstehende Grundgedanken wurden hier verwirklicht:

1. Definition des Arzneimittelbegriffes und dessen Abgrenzung von Lebens- und Futtermitteln, sowie kosmetischen Mitteln (vgl. 10, §1)
2. Einführung einer Erlaubnispflicht für die Herstellung von Arzneimitteln (vgl. 10, §§ 12-19e)
3. Einführung einer Kennzeichnungspflicht für Arzneyspezialitäten und Fertigarzneimittel (vgl. 10, §§ 9-11)
4. Einführung einer Registrierungspflicht für Arzneyspezialitäten (vgl. 10, §4)
5. Abgrenzung zwischen apothekenpflichtigen und freiverkäuflichen Arzneimitteln (vgl. 10, §1 I & §§ 29-32)
6. Einführung einer Überwachung der Produktion und des Verkaufs von Arzneimitteln (vgl. 10, §§40-42)

Aus den oben aufgeführten Punkten ergaben sich eine Reihe von Unzulänglichkeiten und Schwächen. So war das AMG von 1961 geprägt von dem Gedanken, zu restriktive Regelungen würden den Fortschritt in der pharmakologischen Entwicklung behindern und stellten für die Hersteller nicht vertretbare Verzögerungen dar. Verordnungsfreiheit der Ärzte sowie die Freiheit der Selbstbehandlung des einzelnen Staatsbürgers überwogen die Angst vor Arzneimittelmissbrauch, Sucht und Abhängigkeit. Die Registrierungspflicht diente somit in erster Linie dazu, einen Überblick über die im Verkehr befindlichen Arzneimittel zu schaffen, ohne Möglichkeit einer materiellen Prüfung durch das BfArM.

Nur kurze Zeit später erzwangen äußere Umstände ein Umdenken und eine neue Formulierung dieses Gesetzes.

Darstellung des Contergan-Falles:

Am 27. Mai 1968 begann vor der großen Strafkammer des LG Aachen ein Strafprozess gegen sieben leitende Angestellte der Firma Chemie Grünenthal. Diese Firma hatte das Schlafmittel Contergan hergestellt. Contergan ist das Warenzeichen für Thalidomid. Die Anklage warf ihnen fahrlässige Tötung und Vergehen gegen arzneimittelrechtliche Vorschriften vor. Die thalidomidhaltigen Präparate waren 1957 in den Handel gekommen. In den Jahren 1958 und 1959 trafen einzelne und in den Jahren 1960 und 1961 mehrere Meldungen über

Nebenwirkungen bei der Herstellerfirma ein, insbesondere wurden Nervenschäden in Form von sensibler Polyneuritis gemeldet. Im Mai 1961 ließ die Herstellerfirma daher das Medikament Contergan unter Rezeptpflicht stellen. Im November 1961 kam der Verdacht auf, Contergan verursache Missbildungen (vgl. 130, S. 1648). Daraufhin zog die Herstellerfirma alle thalidomidhaltigen Präparate aus dem Handel. Kurz danach meldeten sich mehrere hundert Mütter, die Kinder mit schweren Missbildungen geboren hatten. Den Säuglingen fehlten Beine, Arme, Ohren oder Zwischenglieder. In der Bundesrepublik sollen mehrere tausend Kinder missgebildet zur Welt gekommen und etwa tausend lebensunfähige inzwischen verstorben sein. Das LG Aachen hat das Verfahren am 18.12.1970 (vgl. 117) nach § 153 III StPO eingestellt, da die Schuld der Angeklagten gering und kein öffentliches Interesse an der Strafverfolgung gegeben sei.

Das LG Aachen kam dabei zu folgenden Ergebnissen:

1. Die Verursachung von Nervenschäden bei Erwachsenen ist eine tatbestandsmäßige Körperverletzung.
2. Zwar ist die Leibesfrucht als solche nicht durch die §§ 230, 222 StGB geschützt, gleichwohl erfüllt die fahrlässige Verursachung von Missbildungen bei Menschen durch Einwirkung auf den Fötus den Tatbestand der Körperverletzung und, wenn die Missbildungen zum Tode führen, den Tatbestand der fahrlässigen Tötung. Es besteht ein Kausalzusammenhang zwischen längerer Thalidomideinnahme und Nervenschädigungen. Außerdem ist Thalidomid generell geeignet, körperliche Missbildungen bei Föten hervorzurufen. Auch ein Verschulden der Verantwortlichen der Firma Grünenthal hätte das LG wahrscheinlich bejaht, da nach den Mitteilungen über Nebenwirkungen das Medikament nicht alsbald aus dem Verkehr gezogen oder jedenfalls ein entsprechend deutlicher Hinweis gegeben wurde.

In der Verhandlung spielte die Kausalfrage eine erhebliche Rolle. Die Frage war, ob Thalidomid überhaupt Missbildungen hervorrufe, mithin im juristischen Sinn kausal für die Missbildungen war. Von der Verteidigung war darauf hingewiesen worden, dass Thalidomid möglicherweise nur die Wirkung habe, auf andere Weise zustandegekommene Missbildungen zu erhalten, nämlich dadurch, dass es den Abgang des Fötus verhindere. Die Strafkammer schloß sich diesem Argument aber nicht an.

Das Schicksaal des AMG von 1961 war also vor dem Hintergrund der sich gleichzeitig abspielenden Contergankatastrophe von vornherein besiegelt. Durch die

Contergankatastrophe erwies sich nämlich, dass das AMG bis dato nicht geeignet war, solche Schäden zu vermeiden bzw. ihnen adäquat entgegenzutreten. Auch eine neuerliche Zwischenfallserie konnte das AMG nicht verhindern: Weder war im bisherigen AMG eine Prüfung neuer Arzneimittel vorgesehen, noch eine objektive Haftung zugunsten der durch Arzneimittel Geschädigten angeordnet (vgl. 60, S. 465).

Der Weg zur zweiten Fassung des Arzneimittelgesetzes:

Es ist unbestritten, dass viele verantwortungsbewusste Hersteller sich auch ohne staatlichen Zwang freiwillig schärfere Qualitätsmaßstäbe auferlegt hatten, aber bereits ein einziger Außenseiter war in der Lage, soviel Unheil anzurichten, dass der Staat gezwungen war, reglementierend einzugreifen und gesetzgeberisch tätig zu werden (vgl. 86, S. 8).

Der Gesetzgeber reagierte auf die Contergankatastrophe zunächst mit dem AMG-Änderungsgesetz vom 23. Juni 1964, in welchem er neu erforschte und nicht ausreichend bekannte Arzneimittel erhöhten Anforderungen bezüglich der Arzneimittelsicherheit unterstellte. Auch wurde das Registrierungsverfahren zu einem dem Zulassungsverfahren ähnlichen Verfahren umgestaltet und darüber hinaus für Arzneimittel mit unbekannter Wirksamkeit eine dreijährige automatische Rezeptpflicht eingeführt (vgl. 137, Bd. 1, A I, S. 12a).

Ferner wurden im Contergan-Einstellungsbeschluss des LG Aachen vom 18. Dezember 1970 zum ersten Male in Deutschland durch ein Gericht die Sorgfaltspflichten des Arzneimittelherstellers festgeschrieben (vgl. 137, Bd. 1, A I, S. 12a).

Nun galt es festzulegen, welche Prüfungen für neuzuzulassende Arzneimittel zum einen notwendig, zum anderen als ausreichend anzusehen waren. Dieses beschrieb die Richtlinie über die Prüfung von Arzneimitteln vom 11. Juni 1971 (vgl. 5), welche sich in einen pharmakologisch-toxikologischen und einen klinischen Teil aufteilte, und im wesentlichen auf der EWG-Arzneimittelprüfrichtlinie, der späteren Richtlinie 75/318/EWG basierte (vgl. 66).

Als ministerieller Erlass war die Richtlinie für das BGA verbindlich, hingegen bestand keine Verbindlichkeit für den Hersteller eines Arzneimittels. Der Arzneimittelhersteller hatte allerdings im Falle eines Abweichens von dieser Richtlinie nachzuweisen, dass er mit anderen Methoden ein wenigstens gleichwertiges Ergebnis habe erzielen können. Die Beweislast wurde also demjenigen zur Last gelegt, der eine Abweichung von dieser Richtlinie beschritt.

Die Bemühungen um eine einheitliche Lösung auf europäischer Ebene lassen sich bis in die 50er Jahre zurückverfolgen, allein es mangelte ihnen lange Zeit an Relevanz, da ein Klima des gegenseitigen Misstrauens an der Entscheidungsqualität der anderen Behörden eine konstruktive Lösung bis in die 70er Jahre hinein vereitelte.

Aufgrund besagter EWG-Richtlinie konzentrierte sich die Diskussion in erster Linie auf folgende Fragen (vgl. 137, Bd. 1, A I, S.12c-12d):

1. Wem obliegt die Beurteilung des Wirksamkeitsnachweises?
2. Wie sollen Phytotherapeutika und sog. besondere Therapierichtungen miteinbezogen werden?
3. „Beweislastverteilung“ bezüglich Wirksamkeit und Unbedenklichkeit
4. Notwendigkeit von Tierversuchen
5. Ethische Gesichtspunkte zu klinischen Studien, insbesondere zum Placebo-Einsatz
6. Aspekte der Gefährdungshaftung und der Einführung einer obligatorischen Deckungsvorsorge.

Das Bestreben um eine einheitliche europäische Gesetzgebung einerseits und das Wissen um die Unzulänglichkeiten des AMG in seiner ersten Fassung andererseits führten letztendlich zu der Notwendigkeit einer Neufassung des AMG.

Das Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelrechts vom 24. August 1976 (vgl. 12):

Als Motive für die Neuordnung des Arzneimittelrechtes führte der zuständige Bundestagsausschuss für Jugend, Familie und Gesundheit folgende Punkte auf:

1. Es gelte, die dynamische Entwicklung im Arzneimittelwesen zu berücksichtigen.
2. Außerdem müsse man verbindlich an internationale Standards und den gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse anknüpfen.
3. Die Contergan-Katastrophe habe ferner gezeigt, dass neue therapeutische Möglichkeiten auch mit erheblichen gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher verbunden seien.

Letztlich sei auch der gestiegene Konsum von Arzneimitteln, 400 % seit 1961, ein quantitativer Gesichtspunkt, welcher mit einzubeziehen sei (vgl. 50).

Ein materielles Zulassungsverfahren trat an die Stelle des bisherigen Registrierungsverfahrens, und für ein zuzulassendes Arzneimittel wurde die Trias Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit postuliert (§ 1 AMG). Allerdings war die Wirksamkeit nicht als absoluter Begriff anzusehen, sondern musste als Kontinuum am konkreten Heilungsanspruch gemessen werden (vgl. 137, Bd. 1, A II, S. 27).

Für die präventive Überwachung neuer Arzneimittel wurden die pharmakologisch-toxikologische sowie die klinische Prüfung eingeführt, siehe §§ 21 & 22 AMG, auf die an anderer Stelle noch eingegangen wird (siehe Gliederungspunkte 2.4.2 & 2.4.3). Um ferner schwerwiegende Nebenwirkungen, welche erst nach Zulassung eines neuen Arzneimittels auftreten, zu beherrschen, wurde ein System der institutionalisierten Dauerüberwachung errichtet, welches aus den beiden Säulen freiwillige Meldung durch die Ärzteschaft - mittlerweile geändert in verpflichtende Meldung (vgl. 52, § 24) - und Erstellung eines Stufenplanes (vgl. 12 § 63) besteht.

Mit der gesetzlichen Neueinführung und Verpflichtung zur Durchführung von klinischen Studien an Gesunden wie Kranken stellt sich die prinzipielle Frage nach der ethischen Vertretbarkeit eines solchen Vorgehens (siehe Gliederungspunkt 2.5). In diesem Zusammenhang wird auch der Aspekt der Haftung umfassend geregelt (siehe Gliederungspunkt 5), um im Falle des erneuten Auftretens von Arzneimittelzwischenfällen besser gerüstet zu sein. Gleichwohl merkt der Gesetzgeber an, dass dem Verbraucher niemals ein absoluter Schutz garantiert werden kann, und drückt dies in der gängigen Kurzformel aus, neue Arzneimittel seien „unvermeidbar unsicher“ (vgl. 137, Bd. 1, A II, S.33).

Der gesetzliche Werdegang des Arzneimittelgesetzes bis heute:

Obschon das AMG in seiner Fassung vom 24. August 1976 eine deutliche Verbesserung der gesetzlichen Lage darstellte, gab es dennoch eine Reihe von nachbesserungswürdigen Punkten, zumal es galt, die Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft einzubinden und umzusetzen.

Insgesamt zehn Gesetzesnovellierungen sind seit 1972 zu nennen, von denen allerdings nicht alle in erster Linie die Verbesserung der Arzneimittelsicherheit zum Thema haben.

Das zweite Gesetz zur Änderung des AMG vom 16. August 1986 (vgl. 13) postuliert die Anzeigepflicht klinischer Prüfungen, die Einführung eines Stufenplanbeauftragten, sowie die verbindliche Anerkennung der GLP-Richtlinien (vgl. 53, S. 600 und vgl. 69/71/72).

Im vierten Gesetz zur Änderung des AMG vom 11. April 1990 (vgl. 15) finden sich Regelungen zum Status des Herstellungs- und Kontrolleiters, zu dem der externen Sachverständigen (siehe Gliederungspunkt 2.4.4.), zum Sonderstatus homöopathischer Arzneimittel und die Einführung des Hinweises, zu Risiken und Nebenwirkungen den Arzt, beziehungsweise den Apotheker zu konsultieren.

Während im fünften Änderungsgesetz zum AMG vom 9. August 1994 (vgl. 17) Verpackung und Packungsbeilage eine Aufwertung erfahren (vgl. 112), verweist das siebte Änderungsgesetz zum AMG vom 25. Februar 1998 (vgl. 18) auf die Möglichkeit, ein Arzneimittel nicht nur auf nationaler, sondern auch auf europäischer Ebene über ein zentrales Zulassungsverfahren zuzulassen (siehe Gliederungspunkt 2.2.).

Abschließend sei noch kurz auf das achte Änderungsgesetz zum AMG vom 7. September 1998 (vgl. 19), geändert durch Artikel 2 des zehnten Gesetzes zur Änderung des AMG vom 4. Juli 2000 (vgl. 20), eingegangen, in dem die Einrichtung eines gemeinsam nutzbaren zentralen Informationssystems über Arzneimittel, dem DIMDI (= Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) angegliedert verkündet wird (vgl. 12, § 67a).

Zehn Gesetzesänderungen zeigen einmal mehr die Brisanz und den hohen Stellenwert der Arzneimittelsicherheit für den Gesetzgeber.

Arzneimittelsicherheit in der täglichen Praxis

Der Stufenplan (vgl. 12, §63) – als allgemeine Verwaltungsvorschrift erlassen – besteht aus einem System, welches alle Behörden, Unternehmen, Institutionen und Personen umfasst, die direkt oder indirekt am Arzneimittelverkehr beteiligt sind. Ziel dieses Systems ist es, im Falle eines Arzneimittelrisikos abgestufte, das heißt der Gefährdung entsprechende Gegenmaßnahmen einzuleiten. Treten Meldungen bezüglich eines Arzneimittelrisikos auf, so tritt Phase I des Stufenplanes in Kraft, und das BfArM tritt zunächst an den entsprechenden pharmazeutischen Unternehmer heran. Auch der Informationsaustausch mit weiteren Behörden oder sonstigen Stellen fällt unter diese Phase.

Stellt sich nun ein begründeter Verdacht heraus, so wird von Seiten des BfArM ein offizielles Anhörungsverfahren eröffnet, was der Gefahrenstufe II entspricht. Abschließend, nach dieser fachöffentlichen Sondersitzung, entscheidet das BfArM über zu treffende Maßnahmen, welche

von Einführung der Verschreibungspflicht für das entsprechende Medikament bis hin zum Widerruf der Zulassung des Arzneimittels reichen können (vgl. 157, S. 303).

Abgesehen vom Stufenplan ist der Arzneimittelhersteller auch über den § 29 I des AMG verpflichtet, Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen unverzüglich an das BGA weiterzuleiten.

Um überhaupt unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu erfassen, bedarf es aber in erster Linie der Unterstützung durch die Ärzte, die entsprechend ihrer Berufsordnung (vgl. 52, § 24 VII) verpflichtet sind, unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zuge der Spontanerfassung an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zu melden. Eine Beeinflussung durch die Medien, welche dann unter Umständen zu einer Verschiebung des Nebenwirkungsspektrums führt, muss dabei allerdings in Kauf genommen werden.

Auch das Berücksichtigen und Bearbeiten von Einzelfällen durch eine Arzneimittelkommission ist sinnvoll und unbedingt notwendig, wie am Beispiel des Medikaments L-Tryptophan kurz erläutert werden soll:

Entsprechend dem neuen AMG wurde L-Tryptophan (Handelsname: Kalma) (vgl. 53, S. 1411) im März 1986 als Schlafmittel und leichtes Antidepressivum zugelassen. Drei Jahre später traten die ersten Hinweise über unerwünschte Wirkungen in Form des Eosinophilie-Myalgie-Syndroms auf (vgl. 62). Das Eosinophilie-Myalgie-Syndrom manifestiert sich u.a. in Muskel- und Gelenkschmerzen, Krämpfen und Hautveränderungen (vgl. 130, S. 460).

Am 25.12.1989 erschien eine erste Bekanntgabe im Deutschen Ärzteblatt mit dem Titel „Einschränkung der Anwendungsgebiete L-Tryptophanhaltiger Arzneimittel“ (vgl. 2). Einige Tage später, am 6.1.1990, erschien ein Artikel mit dem Titel „Rufen der Zulassung der Tryptophan-haltigen Arzneimittel“ (vgl. 3) und schließlich kam es am 11.10.1990 zum vorläufigen Vertriebsstop.

Hätte man bereits im Vorfeld die Meldung eines niedergelassenen Arztes aus Trier an die Arzneimittelkommission berücksichtigt, so wäre eine Zulassung des obigen Medikaments zumindest fraglich erschienen. Dr. Hirth, Facharzt für Neurologie und Psychiatrie, schilderte in einem Brief an die Arzneimittelkommission vom 10.2.1983 seine Erfahrung mit einem fiktiv-zugelassenen Tryptophan-haltigen Arzneimittel (Handelsname Kalma): „Nach 4-5 Wochen kam es plötzlich zum Auftreten von brennenden Hitzesensationen, zunächst an den Armen, dann an den Beinen und am Rücken“. Anschließendes Absetzen aller Medikamente und nach vier Tagen Expositionsversuch mit Kalma, „und die Beschwerden traten eine Stunde nach Einnahme wieder auf“ (vgl. 139, S. 283).

Dieses Beispiel zeigt exemplarisch, wie präzise Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen von allen beteiligten Seiten zu erfassen sind, um eine größtmögliche Sicherheit und Verbesserung bisheriger Standards zu ermöglichen.

Perspektiven und Probleme der Arzneimittelsicherheit

Das Zusammentragen der nationalen Daten im Collaborating Centre for International Drugmonitoring der WHO in Uppsala ist ein wesentlicher Fortschritt beim Erfassen von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und dem Einleiten von Gegenmaßnahmen. Um jedoch eine länderübergreifende Zusammenarbeit zur Erfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen effektiv gestalten zu können, bedarf es der Nutzung internationaler Kodierungsstandards, wie des COSTART-Systems (= Codefication of Standard Terminology for Adverse Reaction Terms) von 1989. Die CIOMS (= Council for International Organizations of Medical Science) ist bemüht, diesen Standard vollständig einzuführen und versucht ferner, eine Kompatibilität mit anderen Systemen herzustellen (vgl. 157, S. 306).

Der Beitrag des einzelnen Arztes zur Arzneimittelsicherheit besteht zukünftig vor allem darin, nicht jeden neuen Wirkstoff gedankenlos in das eigene Repertoire aufzunehmen, sondern seine Arzneimittel aus einem überschaubaren und kontrollierbaren Fundus von Wirkstoffen zu rekrutieren. Einer Empfehlung der deutschen Arzneimittelkommission zu Folge genügen einem pharmakologisch interessierten Internisten in der Regel 60-80 Wirkstoffe (vgl. 139, S. 294).

Arzneimittelsicherheit geht also alle am Gesundheitswesen Beteiligten an. Ohne sichere Arzneimittel sind therapeutischer Fortschritt, Verbesserung der Lebensumstände, aber auch wirtschaftlicher Erfolg für die pharmazeutischen Unternehmer nicht möglich. Arzneimittelsicherheit ist aber auch immer als relativer und niemals als absoluter Begriff zu verstehen, da durch das stete Abwägen von Nutzen und Risiko vom sach- und fachkompetenten Arzt das Risiko kalkulierbar gemacht wird.

Eine abschließende Anmerkung zum Thema Sicherheit des Philosophen Hermann Lübbe: „Das Sicherheitsverlangen wächst mit der Höhe des bereits erreichten Sicherheitsniveaus. Je sicherer wir leben, um so empfindlicher werden wir gegen Sicherheitseinbußen“ (vgl. 116, S. 153).

2 Das Zulassungsverfahren

2.1 Zulassungspflicht

Entsprechend § 21 I AMG besteht für Arzneimittel eine generelle Zulassungspflicht.

Das sich auf eine formelle Prüfung beschränkende Registrierverfahren des AMG von 1961 (vgl. 10, § 20) wurde mit Novellierung des Gesetzes in ein materielles Genehmigungsverfahren umgewandelt, zum einen um die Umsetzung des Artikels drei der ersten Pharmazeutischen EG-Richtlinie von 1965 zu erreichen (vgl. 65), zum anderen um im internationalen Vergleich mit den USA und anderen gleichziehen zu können.

Sinn und Zweck der Zulassungspflicht ist es, mögliche Gefahren in einem so frühen Zeitraum zu eliminieren, in dem von potentiell bedenklichen (oder sogar gesundheitsgefährdenden) Arzneimitteln noch keine Gefahren für den Verbraucher ausgehen (vgl. 141, Bd. 1, K. § 21, S. 7). Zu diesem Zweck hängt die Zulassung, gemäß § 1 AMG, vom Nachweis der Qualität, der Wirksamkeit und der Unbedenklichkeit des zuzulassenden Arzneimittels ab.

Bevor nun im folgenden auf die Zulassung und deren Begleitumstände eingegangen werden kann, muss rekapituliert werden, dass die Zulassung eines neuen Arzneimittels immer nur für eine bestimmte Indikation und nie allgemein erfolgt. Auch bedarf es für jede Darreichungsform und jede Konzentration eines neuen Medikaments einer eigenen Zulassung (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 4b). Die Zulassung eines Medikaments ist die vom Gesetzgeber gewollte Regel, die Registrierung als abgeschwächte Variante die Ausnahme.

Was bedarf nun einer Zulassung und wo verzichtet der Gesetzgeber auf eine solche Regelung?

Zuerst bedarf es der Klärung, ob ein Produkt überhaupt ein Arzneimittel ist oder als solches gelten soll oder ob es einer anderen Kategorie zugesprochen werden kann. Zu nennen sind hier Medizinprodukte, Kosmetika sowie Lebensmittel. Die Entscheidung hierüber obliegt der Behörde des jeweiligen Landes, in dem der Unternehmer ansässig ist und orientiert sich im wesentlichen an den Absätzen zwei und drei des Paragraphen zwei des AMG.

§ 21 II AMG normiert die Ausnahmefälle bei denen eine Zulassung entbehrlich ist:

Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die

1. zur Anwendung bei Menschen bestimmt sind und auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher oder zahnärztlicher Verschreibung in den wesentlichen Herstellungsschritten in einer Apotheke in einer Menge bis zu hundert abgabefertigen Packungen an einem

Tag im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs hergestellt werden und zur Abgabe in dieser Apotheke bestimmt sind,

2. zur klinischen Prüfung am Menschen bestimmt sind.

Hierzu sollen nun einige Punkte näher beleuchtet werden:

1. Sogenannte Standardzulassungen, auch Standardregistrierungen genannt, genießen einen Ausnahmestatuts (vgl. 12, §§ 36, 39 III). Es handelt sich hierbei um „altbewährte“ Therapeutika, deren Wirkweise hinreichend bekannt ist und deren Verwendung als sicher eingestuft wird. Entscheidungen hinsichtlich dieser Gruppe obliegen dem Sachverständigenausschuss für Standardzulassungen und dem Verordnungsgeber (vgl. 12, § 36 I und § 53 I). Die Liste der Standardzulassungen umfasst zur Zeit - Stand 26. Juni 2000 - 273 Produkte (vgl. 141, Bd. 1, 3/4, S. 2), welche von diversen Tee-Mischungen über definierte Infusionslösungen (Bsp.: Glucose 5%) bis hin zu Zinkpaste reichen (vgl. 141, Bd. 1, 3/4, S. 1-662).

Von einer Zulassung im Einzelfall wird hier abgesehen, solange die festgelegten Normen hinsichtlich Zubereitung und Inhalt erfüllt werden.

2. Gemäß § 21 II Nr. 1 AMG stellen die sogenannten Hausspezialitäten der einzelnen Apotheken eine weitere Ausnahme dar. Damit wird dem aus der Geschichte der Arzneimittelherstellung herrührenden Aspekt Rechnung getragen, dass die eigentliche Herstellung von Arzneimitteln auf Anordnung des Arztes oder auf Wunsch des Kunden durch den Apotheker erfolgt. Ausgenommen sind Arzneimittel die auf Grund von Verschreibung für einzelne Patienten hergestellt werden, sog. Rezepturarzneimittel, sowie Arzneimittel welche auf Grund nachweislich häufiger ärztlicher Verschreibung in einer Apotheke bis zu hundert Packungen pro Tag angefertigt werden, die sog. „Verlängerte Rezeptur“ (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 14c). Um hier Umgehungsmöglichkeiten von Seiten der pharmazeutischen Industrie zu unterbinden, wurde mit dem 4. AMG-Änderungsgesetz (vgl. 15) explizit gefordert, dass die Herstellung in der Apotheke dort „in den wesentlichen Herstellungsschritten“ auch tatsächlich zu erfolgen hat und nicht etwa nur zugelieferte Komponenten zusammengefügt werden (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 15).
3. Gemäß § 21 II Nr. 2 AMG sind auch diejenigen Arzneimittel von einer Zulassungspflicht befreit, welche im Rahmen einer klinischen Prüfung am Menschen zum Einsatz kommen sollen. Dieses liegt in der Natur der Sache, da ohne eine derartige Ausnahme keine klinische Prüfung möglich wäre. Zu diesem Punkt wird auf den Gliederungspunkt 2.4.3. dieser Arbeit verwiesen.

4. Eine weitere Gruppe der Ausnahmen bilden die homöopathischen Präparate. Diese unterliegen, wie aus den §§ 38 und 39 AMG hervorgeht, lediglich einer Registrierungspflicht. Allerdings war diese Handhabung bei der Entstehung des AMG Ausgangspunkt langer und schwieriger Debatten, da hier verschiedene Lehrmeinungen hinsichtlich wirksamer Therapiekonzepte berücksichtigt werden mussten (vgl. 141, Bd. 1, K. § 21, S. 8). Der Sonderstatus der homöopathischen Arzneimittel wird unter dem Gliederungspunkt 2.6.1 näher erläutert.
4. Ferner kann die Zulassungspflicht aus Gründen eines Notstandes aufgehoben werden. Solche Ausnahmen können zum einen in einer ausweglosen und finalen Krankheit eines Patienten zu finden sein, wenn alles versucht ist und „nur noch“ der Griff zur unerprobten Droge bleibt, zum anderen können massive äußere Umstände wie Krieg und Seuchensituation die gesetzliche Zulassungspflicht überwinden (vgl. 60, S. 500).

Wer kann eine Zulassung überhaupt beantragen?

Als antragstellender pharmazeutischer Unternehmer kommen natürliche und juristische Personen in Betracht. Nicht rechtsfähige Personenvereinigungen, so zum Beispiel eine Gesellschaft bürgerlichen Rechts, kann als Vereinigung keine solchen Anträge stellen. Demzufolge muss hier der geschäftsführende Gesellschafter als Antragsteller auftreten (vgl. 141, Bd. 1, K. § 21, S. 13-14). Diese Regelung soll im Schadensfalle eine Haftbarmachung erleichtern, siehe hierzu auch Gliederungspunkt 5 dieser Arbeit.

Die Herstellung zulassungspflichtiger Arzneimittel darf dagegen bereits vor der Zulassung aufgenommen werden, da erst das Inverkehrbringen mit Risiken für den Endverbraucher behaftet ist (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 5).

Die formelle Zulassung selber erfolgt in Deutschland durch zwei der Nachfolgeeinrichtungen des ehemaligen BGA:

1. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte in Berlin ist zuständig für die Bewertung und Zulassung von Arzneimitteln auf der Grundlage analytischer, pharmakologischer und klinischer Prüfungen, für die Risikoerfassung sowie für die Durchführung von Maßnahmen zur Risikoabwehr.

Die Anschrift des Bundesinstitutes lautet:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
53175 Bonn
Telefon: 01888307-0
Telefax: 01888307-5207
www.bfarm.de

2. Für die Zulassung von Sera, Impfstoffen, Blutzubereitungen, Testsera und Testantigenen, die arzneimittelrechtlichen Sonderbestimmungen unterliegen, steht das 1972 ins Leben gerufene Paul-Ehrlich-Institut in Langen zur Verfügung.

Die Anschrift des PEI lautet:

Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Telefon: 06103/77-0
Telefax: 06103/77-1234
www.pei.de

Die Zulassungsunterlagen sind bei den betreffenden Gesundheitsbehörden in siebenfacher Ausfertigung vorzulegen, wofür seit dem 31.10.1996 ein neuer einheitlicher Formularsatz zu verwenden ist (vgl. 8).

Die bisher aufgeführten Anforderungen des AMG scheinen eine ungleiche Lastenverteilung zu Ungunsten des pharmazeutischen Unternehmers darzustellen. Zwar wird der Unternehmer mit zahlreichen Auflagen, die Zulassung seines Produktes betreffend, in die Pflicht genommen, kann dafür aber einen Anspruch auf Zulassung geltend machen, der ihm nur durch bestimmte Gründe versagt werden kann. Diese Gründe für ein Versagen der Zulassung finden sich im § 25 II AMG aufgelistet. Im wesentlichen kann eine Zulassung aus formellen Gründen - wie unvollständigen Zulassungsunterlagen -, oder aus materiellen Gründen - wie unzureichendem Nachweis der Trias Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit – versagt werden (vgl. 12, § 25 II).

Darüber hinaus besteht auch die Möglichkeit, eine einmal erteilte Zulassung zu einem späteren Zeitpunkt wieder zu entziehen: Zur sog. Rücknahme kommt es, wenn bereits die Zulassung nicht hätte erfolgen dürfen. Gründe hierfür sind mangelnde Prüfung, mangelnde Qualität, ein begründeter Verdacht auf schädliche Wirkungen, das Fehlen der angegebenen Wartezeiten sowie der Verstoß gegen gesetzliche oder europarechtliche Bestimmungen. Widerrufen wird die Zulassung hingegen, wenn erst nach der Zulassung Gründe eingetreten sind, welche den freien Erwerb des Medikaments nicht mehr tragbar machen (vgl. 60, S. 503-504).

Ist bedenklich, ob schädliche Wirkungen eines Arzneimittels bei ordnungsgemäßer Verwendung über ein vertretbares Maß hinaus auftreten, kann die zuständige Bundesoberbehörde entsprechend reagieren und die Zulassung entziehen. Das angesprochene vertretbare Maß wird hierbei entsprechend dem Erkenntnisstand der medizinischen Wissenschaft definiert und befindet sich demzufolge in einem ständigen Wandel, so dass heute aktuelle Therapieverfahren durchaus in wenigen Jahren als gefährdend verboten werden können (vgl. 12, § 5 II).

Aus Sicht der Europäischen Gemeinschaft ließe sich argumentieren, eine nationale Arzneimittelzulassung behindere den freien Warenverkehr innerhalb der Staatengemeinschaft und wäre aus dieser Argumentation heraus kontraproduktiv. Entsprechend dem ehemaligen Artikel 36 des EG-Vertrages vom 25.3.1957, jetzt Artikel 30, ist ein nationales Vorgehen in Angelegenheiten, welche dem Schutze von Gesundheit und Leben dienen, jedoch ausdrücklich erlaubt und somit rechters.

2.2 Unterschiedliche Zulassungsverfahren

Um die Zulassung für ein Arzneimittel zu erhalten, muss sich der Antragsteller eines der folgenden drei Zulassungsverfahren bedienen, die im folgenden näher erläutert werden sollen.

Das nationale Zulassungsverfahren (geregelt in den §§ 21 bis 36 des AMG), kann gewissermaßen als historischer Ursprung der Arzneimittelzulassung, fußend auf den entsprechenden Reichsverordnungen (z.B. der Reichsverordnung vom 22.10.1901 (vgl. 132)), und als Basis für das im nächsten Abschnitt zu behandelnde dezentrale Zulassungsverfahren gesehen werden. Der formaltechnische Ablauf des nationalen Zulassungsverfahrens in der Bundesrepublik Deutschland wird unter den Gliederungspunkten 2.1 bis 2.6 dieser Arbeit genauer beleuchtet. Eine Arzneimittelerstzulassung im Zuge des nationalen Zulassungsverfahrens sollte für alle die Medikamente, welche von der einheimischen Pharmaindustrie zunächst im eigenen Land neu etabliert werden sollen, der Standard sein, auf den dann in weiteren Schritten für eine landesübergreifende Zulassung aufgebaut werden kann.

Im Zuge der Vereinheitlichung des europäischen Marktes gewinnt jedoch eine weitere Form der Arzneimittelzulassung, nämlich die des sogenannten dezentralen Zulassungsverfahrens (vgl. 75), zunehmend an Bedeutung. Beruhend auf dem ehemaligen Mehrstaatenverfahren

(vgl. 67, Art. 8-14) wurde hier eine Regelung geschaffen, welche auf dem Prinzip der gegenseitigen Anerkennung von einzelnen nationalen Zulassungen gründet:

Das betreffende Unternehmen stellt zunächst einen Antrag auf Zulassung bei einem Mitgliedstaat, wobei dieser nicht dem Heimatland des Anmelders entsprechen muss. Der betreffende Mitgliedstaat prüft nun diesen Antrag und entscheidet gemäß der dortigen Gesetzgebung, ob er die Zulassung erteilt oder nicht. Wenn der Antragsteller nach erfolgreicher Zulassung im betreffenden Staat weitere Zulassungen in einem oder mehreren anderen Mitgliedstaaten beantragen will, so muss er dort identische Anträge einreichen. Diese müssen das gleiche Dossier, die gleiche Kennzeichnung und Packungsbeilage sowie das gleiche Warenzeichen enthalten. Ferner ist für die betroffenen Mitgliedstaaten ein Beurteilungsbericht (assessment report) von der Behörde des Staates, in dem die Erstzulassung erfolgt ist, zu erstellen. Entsprechend dem Prinzip der gegenseitigen Anerkennung soll von den hier betroffenen Mitgliedstaaten binnen einer Frist von 90 Tagen die gewünschte Anerkennung ausgesprochen werden. Gemäß Artikel 36 des EWG-Vertrages steht es jedem Staat jedoch frei, hier eine ablehnende Position zu beziehen und seine Zulassung zu verweigern, wenn eine solche Zulassung unvermeidbare Risiken im Sinne einer Gefahr für die öffentliche Gesundheit im eigenen Lande bedeuten würde. In diesem Fall muss der ablehnende Staat einen Beurteilungsbericht zum Produkt nebst Nennung der Versagensgründe allen betroffenen Staaten und Parteien vorlegen, damit in bilateralen Diskussionen eine einvernehmliche Lösung erarbeitet werden kann. Kann aber keine einvernehmliche Lösung in dieser Sache erreicht werden, so wird die Angelegenheit an den Ausschuss für Arzneimittelspezialitäten (=CPMP) der EMEA zur Stellungnahme verwiesen. Die Stellungnahme des CPMP wird, gegebenenfalls nach Anhörung externer Experten für die am Verfahren beteiligten Mitgliedstaaten bindend, sobald sie von der EG-Kommission als Entscheidung mit qualifizierter Mehrheit verabschiedet wird. Zusammenfassend für das dezentrale Zulassungsverfahren lässt sich feststellen, dass seit dem 1. Januar 1998 die nationalen Zulassungsverfahren auf die Anfangsphase des dezentralen Verfahrens sowie auf rein lokale Produkte begrenzt worden sind, deren Vertrieb in einem anderen Mitgliedstaat nicht geplant ist (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 23-26).

In Ergänzung zu den beiden bisher beschriebenen Zulassungsverfahren, dem nationalen und dem dezentralen, hat der europäische Gesetzgeber eine dritte Art der Zulassung ins Leben gerufen. Mit Hilfe dieses Zulassungsverfahrens sollen zum einen Arzneimittel, deren Herstellung an bestimmte hochentwickelte technologische Verfahren geknüpft sind, zum anderen Arzneimittel, welche nach Ansicht der EMEA eine besondere Innovation darstellen,

bearbeitet und zugelassen werden. Unter anderem zur Durchführung dieser Aufgaben wurde am 22.7.1993 (vgl. 78) die EMEA mit Sitz in London gegründet.

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

7 Westferry Circus Canary Wharf

London E 14 4 HB

Telefon: 0044-20-74188400

Telefax: 0044-20-74188416

www.emea.eu.int

Bevor in vereinfachten Zügen auf den Ablauf des zentralen Zulassungsverfahrens eingegangen werden soll, folgt eine kurze Aufstellung von Arzneimitteln bzw. Methoden zu deren Herstellung, welche verbindlich unter die Kompetenz der EMEA fallen, also zwingend von ihr zuzulassen sind, sowie eine weitere Aufstellung von Arzneimitteln und Methoden, deren Zulassung fakultativ, neben den Möglichkeiten einer nationalen und dezentralen Zulassung, über die zentrale Zulassung in London erfolgen kann.

Verpflichtend ist die zentrale Zulassung für Arzneimittel, deren Herstellung nach einem der folgenden biotechnologischen Verfahren erfolgt (vgl. 78):

1. Mittels Technologie der rekombinanten DNS;
2. mittels kontrollierter Expression in Prokaryonten und Eukaryonten, einschließlich transformierter Säugetierzellen, von Genen, die für biologisch aktive Proteine kodieren;
3. mittels Verfahren auf der Basis von Hybridomen und monoklonalen Antikörpern.

Darüber hinaus kann die EMEA auch für folgende Arzneimittel beansprucht werden:

1. Für Arzneimittel, die mit sonstigen biotechnologischen Verfahren hergestellt werden, die nach Ansicht der Agentur eine bedeutende Innovation darstellen;
2. für Arzneimittel, deren Art der Verabreichung nach Ansicht der Agentur eine bedeutende Innovation darstellt;
3. für Arzneimittel, die für eine vollkommen neue Indikation präsentiert werden, die nach Ansicht der Agentur von bedeutendem therapeutischen Interesse ist;

4. für Arzneimittel auf der Grundlage von Radio-Isotopen, die nach Ansicht der Agentur von bedeutendem therapeutischen Interesse sind;
5. für neue Arzneimittel, die aus menschlichem Blut oder aus menschlichem Blutplasma gewonnen werden;
6. für Arzneimittel, die mit Hilfe von Prozessen hergestellt werden, die nach Ansicht der Agentur den Nachweis eines bedeutenden technischen Fortschritts darstellen, wie etwa zweidimensionale Elektrophorese unter verminderter Schwerkraft;
7. für Humanarzneimittel, die einen neuen Wirkstoff enthalten, der am Tag des Inkrafttretens dieser Verordnung in keinem Mitgliedstaat für die Verwendung in einem Humanarzneimittel zugelassen war.

Ausgehend vom ehemaligen Hochtechnologie-, auch Konzentrierungsverfahren genannten Zulassungsverfahren vom 1. Juli 1987 (vgl. 70) sollen hier sogenannte High-Tech-Methoden und Arzneimittel zum Schutze des Bürgers und zur Garantie einer größtmöglichen Arzneimittelsicherheit zentral und mit maximalem Aufwand und Kompetenz bearbeitet und geprüft werden. Die momentane und oben aufgelistete beschränkte Zuständigkeit des zentralen Zulassungsverfahrens soll die schrittweise Aufwertung der europäischen Arzneimittelagentur und den reibungslosen Übergang der Zuständigkeiten von den Mitgliedstaaten auf die Gemeinschaft erleichtern. Ein bei der EMEA eingereichter Antrag zur Zulassung eines Arzneimittels wird zunächst vom CPMP geprüft, wobei für jeden Antrag ein eigener hauptverantwortlicher Berichterstatter (ein sog. Rapporteur) von Seiten des CPMP zu benennen ist. Der Berichterstatter, zu dessen Unterstützung der CPMP - unabhängig von den Wünschen der jeweiligen nationalen Behörden - Co-Rapporteurs und Experten einberuft, hat nach Beurteilung mit seinem Expertengremium einen Beurteilungsbericht für das betreffende Produkt zu erstellen. Das Ergebnis hat er dem CPMP zur Abgabe einer wissenschaftlichen Stellungnahme vorzulegen. Das so zustande gekommene Gutachten des CPMP geht als Entscheidungsvorschlag der EG-Kommission in seine nächste Phase über und kann jetzt durch den Widerspruch eines Mitgliedstaates zu einer erneuten Entscheidung an den EG-Rat weitergereicht werden. Die jeweiligen Entscheidungen der Kommission bzw. des Rates werden im Amtsblatt veröffentlicht (vgl. 137, Bd. 3, A. I/21, S. 133-134). Eine durch die EMEA erteilte und durch die jeweiligen Europäischen Organe beschlossene Zulassung gilt in allen Mitgliedstaaten der Europäischen Union (vgl. 137. Bd. 3, A. I/21, S. 133). Zur Schaffung von mehr Transparenz ist im zentralisierten Verfahren außerdem von Bedeutung, dass auf Antrag jeder interessierten Person die Europäische Agentur den vom Ausschuss für

Arzneimittelspezialitäten erstellten Bericht über die Beurteilung und die Gründe für die Stellungnahme zugunsten der Erteilung zur Verfügung stellt (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 28).

2.3 Staatliche Arzneimitteladministration in der BRD

Bereits im Jahr 1876 bewilligte der Reichstag den ersten Etat für eine neu zu gründende zentrale Gesundheitsbehörde. Obschon dieser Schritt als richtungweisend für das Bestreben nach Errichtung einer staatlich kontrollierten Gesundheits- und damit verbunden auch einer Arzneimittelregulierungspolitik gesehen werden kann, litt diese Behörde doch lange an ihren unklaren und unzureichenden Kompetenzen. Nach dem Zweiten Weltkrieg wurde am 27.2.1952 das Gesetz zur Errichtung des Bundesgesundheitsamtes erlassen. Das BGA entwickelte sich im Laufe der folgenden Jahrzehnte zu einer 3000 Mitarbeiter zählenden Behörde, welche schließlich ob ihrer Inflexibilität am 24. Juni 1994 aufgelöst wurde und deren Tätigkeitsfelder jetzt von vier selbständigen Nachfolge-Instituten, die zum Geschäftsbereich des Bundesgesundheitsministeriums gehören, wahrgenommen werden (vgl. 16). Zwei dieser Bundesoberbehörden und ihre Zuständigkeitsbereiche, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte und das Paul-Ehrlich-Institut, wurden bereits näher erläutert (siehe Gliederungspunkt 2.1), die beiden anderen Bundesoberbehörden seien hier nur der Vollständigkeit halber aufgeführt, da sie an der Arzneimittelzulassung an sich nicht direkt beteiligt sind. Es sind dies das Robert-Koch-Institut (Bundesinstitut für Infektionskrankheiten und nicht-übertragbare Krankheiten), sowie das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (vgl. 81, S. 31-32).

Darüber hinaus ist die Aufgabe der staatlichen Verwaltung zwischen Bund und Ländern aufgeteilt. Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln geschehen durch eine Bundesoberbehörde. Die Länder hingegen erteilen die Herstellungserlaubnis, auch werden Überwachung und Einfuhrerlaubnis ebenfalls durch die Länder besorgt. Bund und Länder arbeiten somit bei der Arzneimitteladministration zusammen und leisten einander Amtshilfe (vgl. 60, S. 560). § 77 AMG behandelt den Status und die verschiedenen Kompetenzbereiche der Bundesoberbehörden (siehe Gliederungspunkt 2.1).

Die Erfassung und Bearbeitung der Arzneimittelzulassungsanträge obliegt den nachstehenden vier Abteilungen des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte, deren Zuständigkeitsbereiche im folgenden kurz skizziert werden sollen (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 19-20):

1. Die Abteilung Arzneimittelzulassungen ist für die Prüfung und Beurteilung formaler und pharmazeutischer Fragen der Zulassung bzw. Registrierung zuständig. Behandelt werden hier in erster Linie Fragen zu Art und Aufmachung, mit der das Arzneimittel in Verkehr gebracht werden soll.
2. Die Beurteilung der Qualität ist der wesentliche Aufgabenschwerpunkt der Abteilung Pharmazeutische Chemie, Biologie und Technologie.
3. Der Abteilung Arzneimitteltoxikologie obliegen Prüfung, Auswertung und Beurteilung von u.a. Toxizität, Sicherheit, Unbedenklichkeit, sowie Kanzerogenität und Reproduktionstoxikologie.
4. Die Unterlagen über die vom Hersteller durchgeführten klinischen Studien werden schließlich von der Abteilung experimentelle und klinische Pharmakologie geprüft.

Bevor eine Zulassung für ein Arzneimittel mit einem oder mehreren Inhaltsstoffen erteilt werden kann, ist vom BfArM die Zulassungskommission zu hören, die mit Vertretern der unterschiedlichen medizinischen Fachbereiche besetzt ist und welche in der Regel monatlich tagt. Die Stellungnahme und das Votum der Kommission müssen gehört werden, können allerdings keinen unmittelbaren Einfluss auf die Zulassung nehmen. Im Falle eines dem Votum der Kommission gegenüber abweichenden Beschlusses des BfArM hat dieses die Kommission darüber zu informieren und seine abweichende Position zu begründen (vgl. 137. Bd. 1, C § 21, S. 20).

Zur Bündelung der unterschiedlichen Zulassungsverfahren existieren innerhalb des BfArM drei Arzneimittelgruppierungen, deren Bearbeitungsmodalitäten sich jeweils voneinander unterscheiden (vgl. 137, Bd. 1, C § 21, S. 20-21):

1. Der ersten Gruppe gehören alle Arzneimittel von besonderer therapeutischer Bedeutung an, d.h. Arzneimittel für die höchstes öffentliches Interesse besteht (siehe Gliederungspunkt 2.6.2), Arzneimittel welche unter das dezentrale Zulassungsverfahren fallen (siehe Gliederungspunkt 2.2) sowie Arzneimittel, über die als Parallelimport entsprechend EG-Recht binnen 90 Tagen entschieden werden muss.
2. Die zweite Gruppe beinhaltet alle Arzneimittel, die einen neuen Stoff oder eine noch nicht im Verkehr befindliche Zubereitung oder Indikation enthalten.
3. Die verbleibenden Anträge mit bekannten Inhaltsstoffen bilden die dritte Gruppe.

Eine Übergangsregelung für Arzneimittel, welche sich zum Zeitpunkt der Novellierung des AMG 1978 bereits auf dem Markt befanden und nicht den neuen Prüfungsrichtlinien entsprechend getestet worden sind, regelt der § 105 AMG.

Zuständig für die Durchführung des AMG in den Bundesländern sind die obersten Landesgesundheitsbehörden bzw. die entsprechenden Gesundheitsministerien. Diesen obliegt die Erteilung von Herstellungserlaubnissen und das Ausstellen sowie das Überwachen von Zertifikaten für den Im- und Export (vgl. 60, S. 562). Das Spektrum der jeweiligen Formen der Behörden auf Landesebene ist sehr vielfältig und sie unterscheiden sich zum Teil erheblich voneinander (vgl. 81, S. 33 ff).

Um eine Gleichmäßigkeit der Länder in Sachen Verwaltungshandhabung zu gewährleisten, finden regelmäßig Konferenzen der leitenden Medizinalbeamten der Länder statt, auf welchen Probleme besprochen, unterschiedliche Stellungnahmen ausgeglichen und Empfehlungen erarbeitet werden (vgl. 60, S. 564).

Bundesoberbehörden und zuständige Landesbehörden unterliegen ebenfalls den Regeln und Bestimmungen des Verwaltungsverfahrensgesetzes und des AMG, haben Entscheidungen bezüglich Zulassung eines Arzneimittel fristgerecht binnen sieben Monaten zu treffen (vgl. § 27 I AMG) und dürfen sich als Behörde auch nicht auf Arbeitsüberlastung berufen, da ansonsten der Rechtsanspruch des Antragsteller auf Zulassung gefährdet wäre.

Abschließend sei noch kurz auf die rechtliche Lage von in der ehemaligen DDR zugelassenen Arzneimitteln und deren jetzigen Status in der BRD eingegangen:

Fertigarzneimittel, die vom Institut für Arzneimittelwesen der DDR zugelassen worden waren, gelten weiterhin als fiktiv zugelassen (vgl. 60, S. 513). Im Falle eines Verlängerungsantrages ist das entsprechende Arzneimittel dann durch das BfArM nach dem AMG zu prüfen und entsprechend zu bewerten (vgl. 60, S. 513).

2.4 Zulassungsunterlagen für den Zulassungsantrag

§ 22 des AMG gibt an, welche Angaben im Rahmen eines Zulassungsantrages mitzuzureichen sind, und inwieweit darüber hinaus noch Prüfungen sowie Gutachten benötigt werden. § 22 AMG stellt im wesentlichen eine Übernahme des Artikel 4 der Ersten pharmazeutischen EG-Richtlinie (vgl. 65) unter Berücksichtigung des § 2 der Verordnung über Sera und Impfstoffe vom 14. November 1972 (vgl. 11) dar.

Es seien im Zuge eines leichteren Verständnisses an dieser Stelle einige generelle Vorbemerkungen zu den im Anschluss erläuterten Pflichtangaben und einzelnen Prüfungsschritten gestattet:

1. Prüfung ist kein Selbstzweck, sondern das instrumentale Mittel der Gefahrenabwehr für den Verbraucher (vgl. 60, S. 522).
2. Wer ein Arzneimittel auf den Markt bringt, hat im Rahmen der erforderlichen Sorgfalt alles Mögliche und Zumutbare zu unternehmen, damit eine Gefährdung durch besagtes Arzneimittel ausbleibt (vgl. § 276 I 2 BGB).

Ferner ist von erheblicher praktischer Bedeutung, dass für den Großteil der neu zuzulassenden Arzneimittel nur ein reduzierter Prüfungsaufwand zu betreiben ist. Dann nämlich, wenn es sich bei der Zulassung in der Bundesrepublik Deutschland um die Übernahme einer Zulassung eines bereits in einem anderen Staat der Europäischen Gemeinschaft zugelassenen Pharmakons handelt.

Darüber hinaus gestattet es § 22 III AMG in näher definierten Fällen, dass anstelle der pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung auch anderes wissenschaftliches Erkenntnismaterial vorgelegt werden kann. Dieses wissenschaftliche Material darf von folgender Art und auf folgende Wege gewonnen sein:

1. Gemäß § 22 III Nr. 1 AMG wird hier der seit Mitte der 90er Jahr verstärkt erhobenen Forderung nach „Evidence-Based Medicine“ (EBM) Rechnung getragen. EBM bedeutet die Integration individueller klinischer Expertise mit der externen Evidenz aus systematischer Forschung (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S.12c und vgl. 130, S. 409). Dieses entspricht einer Verknüpfung von erworbenen Urteilen aus der klinischen Praxis mit der bestmöglichen Belegbarkeit aus der patienten- und ergebnisorientierten Forschung. Sowohl systematisch erarbeitete Nachweise in Form von Studien als auch die auf klinischer Erfahrung fußende Meinung von Fachautoritäten sind als Mittel der Begründung der Wirksamkeit eines Arzneimittels also generell zulässig (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 12c-12d).
2. Im Falle einer Zulassung eines Arzneimittels mit bereits bekannter Wirksamkeit (vgl. § 22 III Nr. 2) sind prinzipiell folgende Fallkonstellationen denkbar (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 12d-12e):

- 2.1. Von einer direkten Kopie spricht man, wenn es sich um ein Arzneimittel handelt, welches in dieser Zusammensetzung von einem anderen Hersteller bereits seit langem vertrieben wird.
- 2.2. Von einer analogen Kopie dagegen spricht man, wenn die Zusammensetzung des zuzulassenden Arzneimittels mit der Zusammensetzung eines bereits im Verkehr befindlichen Arzneimittels vergleichbar ist. Es dürfen hier nur unwesentliche Abweichungen vorliegen.
- 2.3. Der Antragsteller beabsichtigt das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, das eine neue Kombination bekannter Bestandteile darstellt.

Hat der Antragsteller die Möglichkeit, wissenschaftliches Material in einer der eben beschriebenen Formen zu verwenden, so hat er dieses in Form von Gutachten zusammenzustellen und einzureichen. Hinsichtlich dieses Materials sind die Arzneimittelprüfrichtlinien § 26 II AMG sinngemäß anzuwenden, zugleich jedoch dürfen an diese Unterlagen keine übertriebenen formellen Anforderungen gestellt werden, um eine Zulassung nicht unnötig zu verzögern (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 13).

Entsprechend dem 7. AMG-Änderungsgesetz vom 25. Februar 1998 (vgl. 18) sind einem Antrag auf Zulassung ferner alle für die Bewertung eines Arzneimittels zweckdienlichen Unterlagen, ob günstig oder ungünstig, beizufügen, so auch unvollständige oder abgebrochene toxikologische oder pharmakologische Versuche oder klinische Prüfungen. Mit dieser Gesetzesänderung soll etwaigen Manipulationen und Verschleierungen von Seiten des Herstellers begegnet werden (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 12b).

2.4.1 Pflichtangaben zum Arzneimittel

§ 22 I AMG führt an, welche Angaben zum Arzneimittel von Seiten des Herstellers dem Antrag auf Zulassung beizufügen sind. Im folgenden wird kurz auf einzelne Punkte und ihre Besonderheiten eingegangen (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 5-10):

1. Als Bezeichnung eines Arzneimittels gemäß § 22 I Nr. 2 AMG kommen Phantasiebezeichnungen, Warenzeichen und generische Namen in Betracht. Unter den Oberbegriff generische Namen fallen die Kurzbezeichnungen der WHO (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 5/6) sowie verkehrsbliche Namen, die sich auf den jeweiligen Inhaltsstoff beziehen. Darüber hinaus kommen dafür auch Bezeichnungen, die sich auf

die Anwendungsart, die Anwendungsstelle, die Indikation und die geographische Herkunft beziehen, in Frage.

2. § 22 I Nr. 3 AMG fordert den Hersteller auf, neben den wirksamen Bestandteilen des Arzneimittels auch alle weiteren Bestandteile in der jeweils entsprechenden Art und Menge zu benennen. Bei der Angabe der Menge der wirksamen Bestandteile muss jeweils auf eine bestimmte Bezugsgröße eingegangen werden, also im Falle von abgeteilten Darreichungsformen, wie Tabletten, jeweils auf ein Stück. Bei nicht-abgeteilten Darreichungsformen, wie Salben oder Lösungen, sind genaue Gewichts- bzw. Volumenangaben vorgeschrieben, Zirkaangaben sowie Mengenangaben in Prozenten sind unzulässig. Mit dieser Erläuterung wird auch der in § 22 I Nr. 10 AMG bestimmten Dosierung Rechnung getragen.

Unter die Obergruppe der arzneilich nicht wirksamen Bestandteile zählen unter anderem Emulgatoren, Stabilisatoren, Konservierungsmittel, Antioxidantien, Lösungsvermittler, Trägersubstanzen, Binde-, Spreng- und Gleitmittel, Bestandteile von Kapselhüllen, Geruchs-, Geschmacks- und Farbstoffe, Poliermittel für Dragees und Lösungsmittel. Hier ist analog zu den wirksamen Bestandteilen zu verfahren. Stoffe, die dagegen nur der Herstellung dienen, im fertigen Produkt allerdings nicht mehr nachzuweisen sind, müssen nicht angegeben werden. Für Aromastoffe gilt ein gesetzlicher Sonderstatus, da sie zum einen Bestandteil des Arzneimittels sind, zum anderen aber als Betriebsgeheimnis besonderen Schutz genießen können (vgl. 7).

3. Die in § 22 I Nr. 4 AMG zitierte Darreichungsform ist möglichst exakt anzugeben. Eine Angabe wie „überzogene Tabletten“ ist beispielsweise unzureichend, da unter dieser Betitelung Tabletten, lackierte Tabletten, Filmtabletten, Dragees und Manteltabletten verstanden werden könnten. Auch Begriffe wie Injektion, Pinselung oder Spray genügen hier nicht, da sie nicht eine Darreichungsform sondern eine Art der Anwendung beschreiben.
4. Gemäß § 22 I Nr. 5 AMG hat der Antragsteller Angaben bezüglich der Wirkungen zu machen. Wirkung entspricht jedoch nicht Wirksamkeit. Unter dem Begriff Wirksamkeit versteht man den, ein Leiden im Sinne einer Heilung beeinflussenden Effekt, wohingegen als Wirkung jede Beeinflussung des physischen oder psychischen Zustandes verstanden wird, beispielsweise das Senken des Blutdruckes.
5. § 22 I Nr. 6 AMG postuliert die Nennung der Anwendungsgebiete. Auch hier verlangt der Gesetzgeber eine präzise Formulierung und betrachtet es als unzulänglich, wenn lediglich Zugehörigkeit zu einer bestimmten Arzneimittelgruppe oder allgemeine

Wirkmechanismen wie Gewichtsreduktion bei einem Abführmittel genannt werden. Eine Auflistung der Zustände, zu deren Beseitigung, Linderung oder Verhütung das Arzneimittel konzipiert wurde, ist verpflichtend.

6. Als Gegenanzeigen gemäß § 22 I Nr. 7 AMG sind Umstände aufzuführen, unter denen das Präparat contraindiziert ist, also nicht verwendet werden darf, wie beispielsweise eine Herzinsuffizienz oder das erste Trimenon einer Schwangerschaft.
7. § 22 I Nr. 8 AMG fordert eine Auflistung der Nebenwirkungen des Arzneimittels. Unter dem Begriff der Nebenwirkung versteht der Gesetzgeber nur die bei einem bestimmungsgemäßen Gebrauch auftretenden unerwünschten Begleiterscheinungen. Bezüglich Häufigkeit und Schwere müssen die Nebenwirkungen mit dem therapeutischen Zweck in einem sinnvollen und tolerablen Verhältnis stehen. Es gilt im Allgemeinen als unvertretbar, wenn der Einsatz eines banalen Kopfschmerzmittels erhebliche Sehstörungen hervorruft, bei der Anwendung eines Antibiotikums hingegen werden auch schwerwiegendere Nebenwirkungen bis hin zum Auftreten einer Allergie, die unter Umständen das Auftreten eines anaphylaktischen Schocks begünstigen kann, geduldet. In diesem Zusammenhang sei noch auf eventuell für den Patienten zusätzlich benötigte Vorsichtsmaßnahmen, welche die Anwendung des Arzneimittels betreffen, eingegangen. So sind hier etwa bestimmte Personengruppen, wie Kinder, Schwangere, stillende Frauen, ältere Menschen oder Personen mit spezifischen Erkrankungen zu berücksichtigen (vgl. 137, Bd. 1, C § 5 S.4-7, C § 4 S.15, C § 11 S.21-22).
8. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln gemäß § 22 I Nr. 9 AMG sind bezüglich solcher Mittel anzugeben, deren gleichzeitige Anwendung vorgeschrieben ist oder üblicherweise vorgenommen wird. Soweit sonstige Wechselwirkungen bekannt und erheblich sind, müssen diese ebenfalls angegeben werden. Als Mittel sind hier nicht nur Arzneimittel sondern auch Lebensmittel sowie Genussgifte (z.B. Nikotin und Alkohol) anzusehen.
9. § 22 I Nr. 11 AMG fordert als weitere Anlage kurzgefasste Angaben über die Herstellung des Arzneimittels. Um den Rahmen des Antrages nicht zu sprengen, wird hier nicht die gesamte Herstellungsbeschreibung (sog. „master file“) verlangt sondern lediglich eine Auflistung der wichtigsten Produktionsschritte. Die Mitarbeiter der Zulassungsbehörde sind entsprechend §§ 203 und 204 StGB verpflichtet, Betriebsgeheimnisse, welche sie im Rahmen eines Zulassungsverfahrens mitgeteilt bekommen, nicht an Dritte weiterzuleiten.

10. Nähere Angaben zu Art und Dauer der Anwendung regelt § 22 I Nr. 12 AMG. Demnach muss die Art der Anwendung, also die Anwendungstechnik anschaulich beschrieben sein, beispielsweise durch die genaue Art der Injektion (z.B. subcutan, intramuskulär, intravenös, beziehungsweise intraarteriell) oder durch eine orale Applikation, die zum Beispiel sublingual, präbrandial oder auch postbrandial erfolgen kann. Ist für die Anwendungsdauer nur ein begrenzter Rahmen vorgesehen, wie in den meisten Fällen einer Antibiotikatherapie, so ist dieser Zeitraum nebst seiner Mindest- und Höchstgrenzen anzugeben. Ferner sind in diesem Zusammenhang auch Angaben über die Einnahmezeiten (morgens, mittags, abends, kurz vor/nach den Mahlzeiten), sowie, gegebenenfalls über eine besondere Dosierung für das Kindesalter zu formulieren (vgl. 137, Bd. 1, C § 11, S. 24-26).
11. Bezüglich der unterschiedlichen Packungsgrößen gemäß § 22 I Nr. 13 AMG sind alle Variationen zu erwähnen, unabhängig davon, ob sie im freien Handel erhältlich oder nur bestimmten Verbraucherkreisen, etwa Anstaltspackungen für Kliniken, zugänglich sind. Auch Sonderfälle, wie unverkäufliche Ärztemuster oder sonstige Probepackungen, müssen hier aufgeführt werden. Sollen zu einem späteren Zeitpunkt zusätzliche Größen auf den Markt oder bereits zugelassene Größen einer Änderung unterzogen werden, so ist dies entsprechend § 29 IIa Nr. 5 AMG bei der jeweiligen Zulassungsbehörde anzuzeigen und die Genehmigung abzuwarten.
12. § 22 I Nr. 14 AMG behandelt Angaben zur Art der Haltbarmachung, zur Dauer der Haltbarkeit, zur Art der Aufbewahrung und zu den Ergebnissen der Haltbarkeitsversuche. Die Art der Haltbarmachung besteht zumeist in bestimmten Aufbereitungsmethoden oder der Zugabe von Konservierungsstoffen. Sie ist, ebenso wie die Dauer der Haltbarkeit, welche von Seiten des Herstellers durch Stabilitätsuntersuchungen in Speziallaboratorien erfolgt, ebenfalls mitzuteilen. Bezüglich Art der Aufbewahrung sind nähere Angaben nur erforderlich, wenn andere Bedingungen als das Lagern bei Raumtemperatur nötig sind.
13. Die von Seiten des Antragstellers verwendeten Methoden zur Kontrolle der Qualität sind Inhalt von § 22 I Nr. 15 AMG. Ein Vorgehen entsprechend der GMP-Richtlinien (vgl. 53, S. 613) impliziert ohnehin eine schriftliche Dokumentation der internen Kontrollmethoden und darüber hinaus das Erstellen eines Gutachtens bezüglich der verwendeten Kontrollmethoden, vgl. § 24 I AMG.

Zusätzlich zu den oben angeführten Pflichtangaben für das zuzulassende Arzneimittel sind noch eine Reihe von erfolgreichen Prüfungen sowie die Dokumentation der jeweiligen Ergebnisse von Nöten. § 22 II AMG spricht hier von drei unterschiedlichen Prüfungstypen, die einander hierarchisch bedingen:

1. Die analytische Prüfung, § 22 II Nr. 1
2. Die pharmakologisch-toxikologische Prüfung, § 22 II Nr. 2
3. Die klinische Prüfung, § 22 II Nr.3

Jedoch möchte der Gesetzgeber die materielle Überprüfung der Arzneimittel nicht als ein Hemmnis für die Einführung neuer Arzneimittel verstanden wissen, sondern vielmehr als Gesundheitsschutz für Mensch und Tier. Denn das Arzneimittelgesetz ist ein Arzneimittelsicherheitsgesetz und eben kein Arzneimittelmarktgesetz (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 4c).

In den nun folgenden Gliederungspunkten werden die jeweiligen formalen Voraussetzungen und das technisch Procedere der einzelnen Prüfungen besprochen.

2.4.2 Analytische Prüfung (präklinische Prüfung)

§ 1 des AMG postuliert neben Wirksamkeit und Unbedenklichkeit die Qualität eines Arzneimittels, um die Sicherheit im Verkehr mit Arzneimitteln auf möglichst hohem Niveau zu verankern. Die Qualität umfasst in erster Linie die stofflichen Eigenschaften des Arzneimittels, also seine Identität und Reinheit, die im Zuge der Arzneimittelherstellung analytisch zu bestimmen sind (vgl. 83, S.83).

Neue Wirkstoffe in biologischen Untersuchungsmaterialien sowohl qualitativ als auch quantitativ zu bestimmen, ist die grundlegendste Voraussetzung für die Erforschung neuer Wirksubstanzen und ihrer pharmakologischen Wirkungsbereiche. Von Seite der Technik stehen hierzu eine Reihe von zum Teil altbewährten etablierten, zum Teil aber auch neueren Methoden zur Verfügung:

1. Chromatographische Methoden:

Durch die Chromatographie lässt sich ein Stoffgemisch in seine verschiedenen Einzelkomponenten auftrennen. An die Trennung schließt sich die qualitative oder quantitative Bestimmung der Komponenten durch Detektion an. Die Auftrennung des

Gemisches erfolgt durch eine große Zahl aufeinanderfolgender Verteilungs- und Absorptionsvorgänge zwischen einer stationären und einer mobilen Phase. Es existieren für unterschiedliche Aufgabenstellungen verschiedene Verfahren der Chromatographie: Die Dünnschichtchromatographie (DC), die Gaschromatographie (GC) und die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC).

2. Spektroskopische Methoden:

Spektroskopische Verfahren in der Bioanalytik beruhen entweder auf der Absorption oder der Emission im Infrarot- (IR), Ultraviolett- (UV), oder sichtbaren Bereich elektromagnetischer Strahlung. Auch hier verfügt die Analytik über diverse Subtypen der Spektroskopie: Die Flammenspektroskopie, die Atomabsorptionsspektroskopie (AAS), die UV/VIS-Spektroskopie, die Fluorimetrie und die Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie (FTIR).

3. Immunchemische Methoden:

Immunoassays (IA) sind qualitative oder quantitative immunchemische Analyseverfahren, die auf dem Prinzip der Reaktion zwischen Antigen (AG) und Antikörper (AK) beruhen. Durch reversible Assoziation bildet sich ein Antigen-Antikörper-Komplex. In der Regel stellen die Antigene die zu bestimmende Testsubstanz (Probeantigen) dar. Diesbezüglich unterscheidet man zwischen Haptenen, Polypeptiden und Makromolekülen. Zur Einteilung der Systematik immunchemischer Methoden seien noch folgende Wirkmechanismen erwähnt: Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten, zwischen kompetitiven und nichtkompetitiven, homogenen und heterogenen Methoden. Gebräuchliche Methoden der Immunchemie sind: Das Radioimmunoassay (RIA), das Enzymimmunoassay (EIA), das Fluoreszenzimmunoassay (FIA) sowie das Lichtstreuungs-Immunoassay.

Einmal appliziert, kann ein Wirkstoff im Organismus die unterschiedlichsten Reaktionen auslösen, welche auf einer Interaktion der Wirkstoffmoleküle mit den Molekülen körpereigener biologischer Systeme basieren. Die große Bandbreite der Reaktionen wiederum gründet auf der Tatsache, dass besagte Interaktionen eben nicht nur an spezifischen, sondern darüber hinaus auch an unspezifischen Bindungsstellen ablaufen können (vgl. 83, S. 84).

Nachdem ein Stoff mit einer der im ersten Teil dieses Abschnittes erläuterten Methoden klassifiziert und isoliert worden ist, erfolgt nun seine Anwendung auf den Organismus. Da ein unkontrolliertes Anwenden auf ein komplexes und vielschichtiges System, wie etwa den Organismus eines Säugetiers, zu einer unübersichtlichen und wahrscheinlich kaum

auswertbaren Flut von Reaktionen führen würde, werden einzelne Subsysteme dieses Organismus im Reagenzglas oder ähnlich geeigneten Modellen simuliert.

In diesem Prozess der Simulation, dem sogenannten Screening, wird die zu erwartende Hauptwirkung der Substanz an verschiedensten Versuchsmodellen, meist an isolierten Organen, an Bakterien, Pilzen, Parasiten, Tumorzellen und anderen Systemen getestet und analysiert. Mittels isolierter Organe wird vor allem nach dem möglichen Wirkort einer Substanz geforscht, wohingegen die Versuche auf zellulärer und subzellulärer Ebene der Klärung des Wirkungsmechanismus dienen (vgl. 9, S. 6).

Die hohe Ausschussquote in diesem Teil der Wirkstoffsuche, von 10.000 synthetisierten chemischen Verbindungen erreichen nur etwa 20 die tierexperimentelle und nur 10 die klinische Phase, spricht für den hohen Aufwand und die strengen Kriterien, die während der analytischen Prüfung bestimmend sind. Neben der qualitativen und quantitativen Bestimmung von Wirksubstanzen beinhaltet die Phase der analytischen Prüfung aber auch eine Reihe von weiteren physikalischen, chemischen, biologischen und mikrobiologischen Versuchen, deren Ablauf standardisiert und gemäß den aktuellen Arzneimittelprüfrichtlinien § 26 AMG, die den gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse repräsentieren und welche als vorgefertigte Gutachten fungieren, festgelegt ist (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 10-11).

Entsprechend des Artikels 4 II Nr. 7 und 8 der Ersten pharmazeutischen EG-Richtlinie (vgl. 65) wird zwischen der analytischen Prüfung einerseits und den Kontrollmethoden andererseits unterschieden. Wie oben bereits beschrieben, handelt es sich bei der analytischen Prüfung um die analytischen Untersuchungen, die im Rahmen der Entwicklung eines Arzneimittels durchzuführen sind. Auf deren Grundlage wiederum werden Kontrollmethoden entwickelt, die zur Qualitätskontrolle der laufenden Produktion angewandt werden, um die Gleichförmigkeit mit dem zugelassenen Modell zu gewährleisten (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S. 3). Beide Aufgabenbereiche der analytischen Prüfung, zum einen die analytische Prüfung an sich, zum anderen die Kontrollen für die zu erwartende Produktion, bedürfen gemäß § 24 AMG der Begutachtung von Seite eines wissenschaftlichen Sachverständigen, um für das jeweilige Arzneimittel eine angemessene Qualität zu gewährleisten. Das Adjektiv „angemessen“ zeigt die Absicht des Gesetzgebers, bei der Beurteilung der Qualität eines Arzneimittels den allgemeinen Rechtsgrundsatz der Verhältnismäßigkeit zu berücksichtigen. Aus dem Gutachten ist ferner zu entnehmen, dass die für die Produktion vorgeschlagenen Kontrollmethoden geeignet sind und gemäß § 26 AMG dem jeweiligen Stand der Wissenschaft genügen (vgl. 137, Bd. 1, C § 22, S.11).

Aufgabe und Ziel der analytischen Prüfung als dem ersten Teil der präklinischen Prüfung eines Arzneimittels ist es, dafür zu sorgen, dass etwaige Risiken, mit denen die Prüfsubstanz behaftet ist, erkannt und im Zuge der Herstellung kontrolliert werden, dass also eine Kalkulierbarkeit der Risiken geschaffen wird (vgl. 83, S. 85). Allerdings ist es praktisch unmöglich, alleine von der chemischen Struktur her Voraussagen über das Verhältnis von Nutzen und Risiko einer Substanz zu treffen. Wenn also ein Arzneimittel tatsächlich beurteilt werden soll, so ist eine Prüfung dieses Verhältnisses unumgänglich, zumal dies im vitalen Interesse potentiell kommender Patienten liegt (vgl. 138, S. 103). Gleichzeitig offenbart diese Problematik die Grenzen der analytischen Prüfungsmethoden / des Reagenzglasversuchs. Für Arzneimittel, die Stoffe oder Zubereitungen enthalten, deren Wirksamkeit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt ist, bedarf es somit weitergehender Prüfungsansätze.

2.4.3 Klinische Prüfung

Die Ursprünge des vergleichenden Experiments, und auf diesen Nenner ließe sich die klinische Prüfung eines Arzneimittels in aller Kürze reduzieren, reichen weit zurück und lassen sich bereits im Alten Testament finden, Daniel Kapitel 1, Vers 12-13: „Mache bitte mit Deinen Knechten 10 Tage lang die Probe, und man möge uns etwas Gemüse geben, damit wir essen, und Wasser, damit wir trinken; und unser Gesicht und das Gesicht der Kinder, welche die Delikatessen des Königs essen, mögen vor Dir erscheinen, und gemäß dem, was Du siehst, tu mit Deinen Knechten“. Die Einfachheit und Natürlichkeit dieses Konzeptes unterstreicht auch Linds berühmter Versuch zur Prävention von Skorbut mit frischen Früchten aus dem Jahre 1747. Die methodischen Grundlagen zur klinischen Prüfung wurden in Deutschland in erster Linie von dem Bonner Internisten Paul Martini im Jahre 1932 erarbeitet und wurden von diesem Zeitpunkt ab kontinuierlich weiterentwickelt (vgl. 158, S.152).

Nach Abschluss der präklinischen Erprobung einer neuen Substanz, wofür durchschnittlich ein Zeitraum von vier bis sechs Jahren und ein Budget von 180 Millionen DM veranschlagt werden (vgl. 150, S. 4), kann mit der klinischen Erprobung am Menschen begonnen werden. Bevor jedoch die entsprechenden Versuchsphasen und Reihen durchgeführt werden können, muss der Hersteller ein zustimmendes Votum von einer unabhängigen Ethikkommission gemäß § 40 I Nr. 6 einholen. Auf diese Weise soll sichergestellt werden, dass dem Risiko der Erprobung von neuen Wirkstoffen am Menschen ein adäquater Nutzen hinsichtlich Heilung / Therapiemöglichkeit eines Leidens gegenübersteht. So wäre es zumindest höchst fragwürdig,

ob die klinische Prüfung von Stoffen, welche zu Wirkgruppen gehören, die bereits ausreichend besetzt sind, dieses Postulat erfüllen. Auch soll durch die obligate Anhörung der Ethikkommission eine Möglichkeit des Versagens weiterer Prüfungen aus Gründen allgemeiner sittlicher Regeln geschaffen werden. Auf die Arbeitsweise und Zusammensetzung der Ethikkommission sowie allgemeine ethische Aspekte der Arzneimittelzulassung wird an späterer Stelle noch Bezug genommen (siehe Gliederungspunkt 2.5).

Während die rechtlichen Besonderheiten dieser Prüfung Gegenstand des zweiten Teils dieser Arbeit sind, soll im folgenden der technische Ablauf der klinischen Prüfung näher betrachtet und erläutert werden.

Die klinische Prüfung eines Arzneimittels wird im allgemeinen in vier Phasen aufgeteilt, in denen jeweils unterschiedliche Fragestellungen, die neue Substanz betreffend, geklärt werden sollen. Allerdings ist diese Aufteilung in vier Prüfphasen in dieser Form nicht durch das AMG vorgeschrieben, es handelt sich vielmehr um gängige Praxis im Sinne eines Gewohnheitsrechtes, die zugleich die Basis der hier relevanten Regelwerke, wie GCP, und Empfehlungen der Europäischen Gemeinschaft darstellt (vgl. 137, Bd. 4, A. II/4d, S. 1-72).

Phase I:

Die Ziele bei der ersten Anwendung der neuen Substanz am Menschen sind überaus umfassend. Im Vordergrund steht hier die Verträglichkeit in Abhängigkeit von der verabreichten Dosis. Dabei wird der Wahl der Initialdosis besondere Bedeutung beigemessen. Die aus den Tierversuchen ermittelte, und entsprechend dem Gewicht des Menschen modifizierte Dosis wird anfangs aus Gründen der Sicherheit mit 1/5 bis 1/10 der errechneten Dosis verabreicht. Anschließend erfolgt eine kontinuierliche Steigerung der Dosis, bis der erstrebte pharmakodynamische Effekt deutlich wird. Für den Fall, dass sich zuerst toxische Phänomene zeigen sollten, ist die Prüfung unverzüglich abubrechen (vgl. 147, S. 12-13). Neben dem Prüfen der Verträglichkeit sind auch Prüfungen hinsichtlich Pharmakokinetik und gegebenenfalls bezüglich Pharmakodynamik sowie des Dosisbereiches Teile der Zielsetzung. Die Unkalkulierbarkeit der Resultate während der ersten Phase der klinischen Prüfung des Arzneimittels erlaubt eine Durchführung nur in speziellen klinischen Einrichtungen, die über intensivmedizinische Interventionsmöglichkeiten verfügen. Die Probanden sind hier unter standardisierten sowie kontrollierten Bedingungen untergebracht und werden entsprechend

vorher festgelegter Parameter überwacht. Je nach Fragestellung kommen in diesem Zusammenhang verschiedenste physiologische, klinische, biochemische und immunologische Untersuchungsmethoden in Betracht. Dabei entscheidend ist weniger die Anzahl der erfassten Parameter als vielmehr deren sinnvolle und weiterführende Auswahl. Da angesichts des zu diesem Zeitpunkt begrenzten Erkenntnisstandes Überraschungen nicht selten auftreten, kann, wenigstens vorerst, nicht auf ein breites Spektrum an zu erhebenden Daten verzichtet werden (vgl. 114, S. 36-37). Zusätzlich zur Messung der objektiven Parameter kommt der Analyse und Dokumentation von psychischen und subjektiv empfundenen Wirkungen, wie Änderungen der Reaktionsfähigkeit und Konzentration, Müdigkeit, Unruhe, Mundtrockenheit, Schwindel, Übelkeit eine besondere Bedeutung zu (vgl. 83, S. 86). An dieser Stelle sei noch einmal darauf hingewiesen, dass sich die Prüfung der Substanz immer nur auf eine bestimmte Indikation hin bezieht, also auch im Zusammenhang mit der Phase I keine Prüfung ins Geratewohl hinein möglich ist.

Bei den Teilnehmern an Phase-I-Prüfungen handelt es sich fast immer um gesunde Männer, da das Risiko einer zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannten Schwangerschaft ausgeschlossen werden soll. Die Anzahl der Probanden schwankt hierbei je nach Literaturangaben zwischen 10-15 (vgl. 60, S. 525) und 60-80 (vgl. 150, S. 6) Personen. Da bestimmte Medikamente, wie etwa Zytostatika / Chemotherapeutika oder Mittel gegen massive Herz-Rhythmus-Störungen eine Überprüfung am gesunden Probanden nicht zulassen, kann bereits zu diesem Zeitpunkt auf ein kleines Kollektiv an Patienten zurückgegriffen werden (vgl. 60, S. 526). Zugleich allerdings befindet sich der Kranke, der an einem derartigen Versuch teilnimmt, in einer speziellen, da für ihn günstigeren Ausgangssituation. Im Gegensatz zum gesunden Probanden hat er die Aussicht auf ein echtes gesundheitliches Äquivalent, nämlich auf Hilfe und gegebenenfalls Heilung durch die Teilnahme an diesem therapeutischen Versuch (vgl. 94, S. 40). Die angestrebten Ergebnisse der Phase-I-Prüfung, auch Humanpharmakologie genannt, lassen sich, wie folgt, formulieren (vgl. 151, S. 17):

1. Erste Verträglichkeitseinschätzung bei gesunden Probanden.
2. Gewinnung von pharmakokinetischen Daten.
3. Evtl. Erlangen einiger pharmakodynamischer Basisdaten.
4. Entscheidung bezüglich Fortsetzung oder Abbruch der klinischen Prüfung.
5. Festlegung der Erstanwenderdosis und des Dosisintervalls für den Patienten.

Wenn die Ergebnisse der Phase I der klinischen Prüfung die Weiterentwicklung des Arzneimittels rechtfertigen, wird zunächst auf den Abschluss der Tierversuche zu Langzeittoxizität und Kanzerogenität gewartet, die, um den zeitlichen Ablauf der Arzneimittelzulassung zu optimieren, in der Zwischenzeit parallel weitergeführt worden sind. Während in der Phase I die Probanden dem neuen Wirkstoff gegenüber für gewöhnlich nur in begrenzt wiederholter Anzahl der Anwendungszyklen exponiert werden, wird in den folgenden Phasen der Testung am Patienten eine Applikation mehrerer Dosen über zum Teil erheblich längere Zeiträume vorgenommen (vgl. 83, S. 86-87).

Phase II:

Ziel der Phase II ist der Nachweis von der therapeutischen Wirkung der Prüfsubstanz, also die Erlangung von klaren Aussagen bezüglich deren Pharmakokinetik. Zur Klärung dieser Fragestellung sind die für die jeweilige Krankheit spezifischen Parameter mit entsprechend sensiblen Indikatoren zu erfassen. Während der Phase I die Abgrenzung von therapeutischem gegenüber toxischem Dosisbereich oblag, geht es nun um das Anpassen der Dosis für eine individuelle Therapie. Diesbezüglich ist darauf zu achten, dass die hierzu verwendete Art der Verabreichung der Arznei im Versuch der späteren Art der Verabreichung im Handel entsprechen soll, dass heißt, die Applikation betreffend sind Veränderungen nach Möglichkeit zu vermeiden. Damit wird dem Zustand Rechnung getragen, dass Arzneimittel je nach Art ihrer Anwendung, sei es intravenös, oral oder lokal appliziert, unterschiedlich starke Wirkungen hervorrufen oder gänzlich wirkungslos bleiben können. Entsprechende Forderungen treffen auch für die galenische Zubereitung der Arznei zu (vgl. 147, S. 14).

Geprüft wird zunächst die Aussage über die Wirkung auf definierte Krankheitssymptome, wie erhöhte Blutdruckwerte, erhöhte Blutzucker- und Blutfettwerte, einzelne neurologische Symptome wie Tremor usw.. Zu berücksichtigen ist hier allerdings, dass zwischen Symptom und Ätiopathologie stets ein Zusammenhang zu bestehen hat. So kann beispielsweise ein Hypertonus die unterschiedlichsten Ursachen haben, von einer renalen Genese, über diabetogene Komplikationen bis hin zu einer juvenilen labilen Kreislaufregulationsstörung. Darüber hinaus ist zu bedenken, welche Relevanz die gewonnene Aussage für die angestrebte Indikation aufweist. Beispielsweise kann das Senken von Blutlipiden bereits das therapeutische Ziel sein, allerdings können im selben Atemzug Cholesterinablagerungen an den Gefäßwänden begünstigt und somit ein Hypertonus verursacht werden. Somit kann die symptombezogene Aussage für die jeweilige Indikation oft nur eine geringe oder allgemeine

Aussagekraft besitzen (vgl. 114, S.38). Neben der Anwendung auf die Indikation hin werden darüber hinaus in dieser Phase der Prüfung eine Reihe weiterer Aspekte des neuen Pharmakons untersucht (vgl. 114, S. 39):

1. Die Wirkung auf bestimmte Patientengruppen, wie Anfallsleidende, Stoffwechselerkrankte (z.B. auf Diabetiker), Patienten mit Leber- und Niereninsuffizienz.
2. Wechselwirkungen mit gängigen Medikamenten beziehungsweise Alkohol.
3. Die Beeinflussung auf Verkehrstüchtigkeit und bestimmte berufliche Tätigkeiten.
4. Die Auswirkungen auf den Schlaf sowie auf das Sozialverhalten.
5. Mögliche Gefahren, die sich aus einem Missbrauch des Präparates ergeben.

Auch Prüfungen der Phase II werden nahezu ausnahmslos stationär in Kliniken oder vergleichbaren Institutionen abgehalten und erstrecken sich über ein Patientengut von 30 bis 500 Personen, die hinsichtlich der entsprechenden Zielindikation homolog sind. Die Patienten werden in diesem Abschnitt der klinischen Prüfung jeweils einer Test- und einer Kontrollgruppe zugeordnet, man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer „kontrollierten Studie“. Im Rahmen dieser Zuordnung wird nun vergleichend festgestellt, ob, und wenn ja, in welcher Weise die neue Therapieform einer Placebogabe, beziehungsweise einer bisher etablierten Therapie (sog. „Goldstandard“) überlegen ist (vgl. 60, S. 526).

In den meisten Fällen erfolgt die Beurteilung von Wirksamkeit und Unbedenklichkeit im Vergleich mit einer Standardtherapie nur in vertretbaren Fällen mit der Gabe eines Placebo. Bei einem Placebo, einer pharmakodynamisch unwirksamen Substanz, handelt es sich um ein Scheinpräparat, das dem Prüfpräparat in Aussehen, Form, Farbe und Geschmack gleicht, aber den zu prüfenden Wirkstoff nicht enthält. Die Anwendung des Placebo muss jedoch unter dem Gesichtspunkt ärztlicher Verantwortung stets gegeben sein, so wäre es zum Beispiel unverantwortlich, ein neues Chemotherapeutikum gegen ein Placebo zu testen. Erfolgt die Prüfung gegen ein Placebo, oder wird von der Überlegenheit der neuen Therapie gegen die bisherige Standardbehandlung ausgegangen, so erfolgt im Rahmen der biometrischen Auswertung der Vergleich der Wirksamkeit als Hypothese gegen die sogenannte Nullhypothese. In den meisten Fällen wird das zu erreichende Ziel jedoch niedriger gesteckt, so geht es dann lediglich darum, die Gleichwertigkeit der neuen Substanz gegenüber bisherigen Therapieoptionen zu bestätigen (vgl. 86, S. 18).

Es sei an dieser Stelle erwähnt, dass ein Placebo kein Nichts ist, sondern je nach Art und Schweregrad des Leidens als durchaus potentes Pharmakon imponieren kann. Die Wirksamkeit eines Placebo bezieht sich, in absteigender Häufigkeit, auf psychologische, physiologische und biochemische Parameter. So war beispielsweise in einer Studie ein Drittel aller Asthmaanfälle durch eine Kochsalzinjektion zu beheben, Zustände wie Heuschnupfen, Husten, Kopfschmerzen, Spannungs- und Angstzustände besserten sich in etwa der Hälfte der Fälle durch ein Placebo, und schließlich waren Schmerzzustände bei 30-40% der Patienten durch Placebogabe positiv zu beeinflussen (vgl. 158, S. 157).

Bezüglich der Durchführung der kontrollierten Studie unterscheidet man im allgemeinen zwischen drei Formen: Bei sogenannten offenen Studien wissen die behandelnden Ärzte, welche Patienten zur Verum- und welche zur Kontrollgruppe gehören, und die Patienten der Verumgruppe wissen auch, dass sie ein Prüfpräparat erhalten. Bei blind geführten Studien wissen die Patienten zwar, dass sie an einer klinischen Studie teilnehmen, nicht aber, ob sie zur Kontroll- oder zur Versuchsgruppe gehören. Auf diese Weise sollen Einflüsse ausgeschaltet werden, die aus der Erwartungshaltung gegenüber dem Prüfpräparat resultieren können. Bei doppelblinden Versuchsanordnungen hingegen wissen weder die behandelnden Ärzte noch das Pflegepersonal, welche ihrer Patienten das Prüf- und welche das Kontrollpräparat erhalten. Durch diesen Versuchstyp sollen auch mögliche Fehlbeurteilungen und vor allem mögliche Suggestionen von Seiten der Ärzte ausgeschlossen werden. Prinzipiell sind alle drei Verfahren aussagefähig; je nach Ziel der Prüfung und der Art der zu erwartenden Wirkung sollte das angemessene Verfahren gewählt werden (vgl. 83, S. 87-88).

Der von Kritikern oftmals geäußerte Vorwurf, die Aufklärung des Patienten über den Einsatz von Placebo würde das methodische Konzept der Doppelblindprüfung ad absurdum führen, da ja gerade die Unkenntnis die Voraussetzung für den Ausschluss subjektiver Voreingenommenheit sei, auf dem die Rationale der blinden Untersuchungsanordnung beruht, erweist sich allerdings in der Praxis erfahrungsgemäß als ohne Bedeutung (vgl. 158, S. 159).

Die Resultate der Phase II der klinischen Prüfung können idealerweise, wie folgt, zusammengefasst werden (vgl. 151, S. 17):

1. Daten zu Dosisbereichen für die Einzeldosis, für die wiederholte Dosierung und sinnvolle Applikationsintervalle, ferner Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung.
2. Das Vorliegen von spezifischen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Daten.
3. Erstes Abschätzen der Verträglichkeit beim Patienten.

4. Entscheidung über die Fortsetzung der klinischen Prüfung im Sinne einer Nutzen-Risiko-Bewertung.

Phase III:

Die III. Prüfungsphase dient der Absicherung der Wirksamkeit und Verträglichkeit bei einer großen Zahl von Patienten unterschiedlichen Alters und Geschlechts, verschiedener Nationalitäten und Rassen, unterschiedlicher Lebens- und Essgewohnheiten.

In dieser Phase wird nach selteneren Nebenwirkungen gefahndet, die bisher wegen der relativ kleinen Stichproben statistisch nicht in Erscheinung treten konnten. Darüber hinaus werden ab dieser Phase Vergleichsprüfungen mit anderen Medikamenten in größerem Umfang sowie Langzeitstudien zur chronischen Anwendung des Arzneimittels begonnen, die allerdings, wegen ihrer Länge, zum Teil in die nächste Prüfphase übergreifen können (vgl. 147, S.15).

Da das Anwendungsgebiet des Arzneimittels, die Krankheit oder das Leiden, nicht durch ein Einzelsymptom, wie etwa die Hypertonie, gekennzeichnet ist, sondern vielmehr durch eine Vielzahl von Erscheinungen, durch bestimmte Verhaltensweisen, durch verschiedenartigste Beeinträchtigungen im Arbeits- und Freizeitalltag sowie durch mannigfaltige Konsequenzen gesellschaftlicher Natur gekennzeichnet ist, erscheint es nur allzu banal, die Krankheit als Ganzes mit all ihren Facetten beeinflussen zu wollen. Eine weitere Besonderheit der Phase III besteht darin, dass sowohl förderliche, wie auch hinderliche Begleitumstände, Diät, begleitende Therapien, interkurrente Krankheiten, häusliche und berufliche Besonderheiten erst jetzt mit ihren jeweilig modifizierenden Einflüssen berücksichtigt werden können. Einige dieser Faktoren benötigen für ihr Einwirken überhaupt erst längere Zeiträume, da beispielsweise der Einfluss, den die Jahreszeiten auf eine Krankheit ausüben können, erst in dieser Phase erfassbar wird. Die Kriterien der Beurteilung sind in diesem Teil der klinischen Prüfung bewusst breitgefächert aufzufassen, da nur auf diese Weise eine Simulation unter Alltagsbedingungen möglich wird (vgl. 114, S. 40).

Die Größe des zu beobachtenden Patientenkollektives schwankt zwischen 250 bis mehrere tausend Patienten, die wegen der hohen Anzahl zumeist international an mehreren Orten zugleich - sogenannte multizentrische Studien - beobachtet werden. Im Gegensatz zur vorhergehenden Phase II, die noch auf Kliniken beschränkt war, sind zu diesem Zeitpunkt niedergelassene Ärzte bewusst in die Prüfung einzubeziehen. Diese Notwendigkeit ergibt sich zum einen aus der Tatsache, dass ambulante Patienten meist anders als klinisch versorgte Patienten agieren und reagieren, zum anderen kommt es bei vielen weniger gravierenden

Erkrankungen gar nicht erst zu einer Klinikeinweisung, zumal leichtere Nebenwirkungen, wie Durchschlafstörungen oder mäßige Übelkeit, den Patienten in den meisten Fällen nicht zu einem Aufenthalt im Krankenhaus, sondern zu einem Besuch seines Hausarztes veranlassen. Die Ergebnisse der III. Phase sollen im positiven Fall mit folgenden Aussagen einhergehen (vgl. 151, S. 17):

1. Genaue Festlegung von Indikationen und Kontraindikationen.
2. Bestätigen der in Phase II nachgewiesenen Dosis-Wirkungs-Beziehung.
3. Überblick über Art, Dauer und Häufigkeit von Nebenwirkungen.
4. Eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung.
5. Feststellen einer Überlegenheit oder wenigstens Vergleichbarkeit zur aktuellen Standardtherapie.

Anschließend, nach erfolgreichem Abschluss der Phase III, kann von Seiten des Arzneimittelherstellers die Zulassung bei den entsprechenden Behörden (siehe Gliederungspunkt 2.1. Zuständige Bundesoberbehörden) beantragt werden. Auf der Grundlage der vorgelegten Prüfprotokolle entscheidet das BfArM dann über die Zulassung oder über die eventuelle Registrierung des Arzneimittels.

Sollten bei der Zulassung eines Medikaments - und dies ist nicht selten der Fall - noch Unsicherheitsfaktoren bestehen, so ist es von behördlicher Seite möglich, die Zulassung mit der Verpflichtung, weitere klinische Studien durchzuführen oder die künftige Anwendung des Arzneimittels systematisch zu dokumentieren, zu verbinden; man spricht in so einem Falle von einer Zulassung unter Auflage (vgl. 60, S. 501-502).

Um diesen Umstand zu erläutern, sei auf folgendes Zahlenbeispiel verwiesen: Ein Arzneimittel müsste 3000 mal angewendet werden, damit mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% eine unerwünschte Wirkung auch nur einmal beobachtet werden kann, die mit einer Häufigkeit von 1% auftritt. Ein weiteres Problem besteht darin, dass viele der unerwünschten Arzneimittelwirkungen auch noch nach Jahrzehnten erstmalig auftreten können. Daher wird immer wieder kritisiert, dass die Datenlage zum Zeitpunkt der Zulassung nicht ausreiche, zuverlässige Aussagen hinsichtlich der Arzneimittelsicherheit zu machen; denn die eigentliche Bewährungsprobe beginne erst nach seiner Zulassung (vgl. 157, S. 299).

Phase IV:

Obschon nach Abschluss der Phase III zugelassen, ist die klinische Prüfung des Arzneimittels und die Überwachung durch Bundesoberbehörde und Arzneimittelhersteller noch nicht beendet.

Die Phase IV der klinischen Prüfung findet somit ausnahmslos nach der eigentlichen Zulassung des Arzneimittels statt. In diesem Sinne wäre es also zutreffender, diese Phase als „Arzneimittelforschung nach der Zulassung“ zu titulieren (vgl. 60, S. 527).

Da sich während dieser Phase Spektrum und Anzahl der Patienten erheblich erweitern, nähert man sich in der Regel erst jetzt einem ausgewogenen und realitätsbezogenen Patientenkontinuum an, das sowohl ältere, wie auch multimorbide Patienten mit einschließt und somit hinsichtlich genauer Bestimmung der therapeutischen Wirkung und Klärung der therapeutischen Risiken aussagekräftig wird. Des Weiteren soll die Prüfphase IV einen umfassenden Arzneimittelvergleich ermöglichen und somit die Indikationen und die Wirtschaftlichkeit im Vergleich zu bisherigen Arzneimitteln definieren. Schließlich können die Ergebnisse der Langzeitprüfung auch zu einer Erweiterung der Indikationen führen, so wurde beispielsweise dem Malaria-Medikament Chloroquin ein fester Platz in der Therapie bestimmter Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises zu teil (vgl. 147, S.16).

Die Zielsetzungen umfassen somit das Erfassen und Bewerten von selteneren Nebenwirkungen, eine detaillierte Aufklärung des Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofils, Studien hinsichtlich spezifischer Subpopulationen, wie Kinder und Schwangere, Langzeitstudien bezüglich Beeinflussung von Morbidität und Mortalität unter Therapie, Abklärung möglicher Arzneimittelinteraktionen sowie das Auffinden von weiteren Indikationen für das neue Pharmakon. Aus diesen Aufgabenstellungen heraus wird deutlich, dass die Dauer dieser Phase unbegrenzt sein muss, da endgültige und abschließende Ergebnisse hier praktisch nie erreicht werden können. Beendet wird diese Phase der Prüfung lediglich durch eine Rücknahme des Arzneimittels vom Markt durch den jeweiligen Hersteller (vgl. 151, S.16).

Als berühmtes Beispiel für die Rücknahme einer Indikation einer ganzen Substanzgruppe sei an dieser Stelle auf die CAST-Studie von 1989 verwiesen, deren Ergebnisse ganz erheblich zur Einschränkung der Verwendung von Antiarrhythmika bei vorliegenden Herzrhythmusstörungen geführt haben. Ergebnis besagter Studie war, dass entgegen bisheriger Annahme die quasi bedenkenlose und großzügige Verwendung von Antiarrhythmika bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen die Mortalität des Patientengutes lediglich negativ

beeinflusst, der Patient somit bei Vorliegen einer Herzrhythmusstörung ohne eine medikamentöse Therapie mit Antiarrhythmika länger überleben wird (vgl. 54).

Wie bereits erwähnt, findet hier eine sehr große Anzahl von Patienten Eingang in die Überprüfung der Substanz. So umfassen in dieser Phase anberaumte Studien in der Regel 5000 bis mehrere 10.000 Patienten, da kleinere Kollektive hinsichtlich der oben aufgeführten Fragestellungen keine oder nur gering aussagekräftige Ergebnisse erzielen könnten. Insbesondere die Wirkungen auf den älteren, multimorbiden und zusätzlich mehrere Medikamente einnehmenden Patienten erlangen in unserer alternden Gesellschaft eine immer größer werdende Bedeutung. Mögliche Interaktionen mit frei erhältlichen Präparaten sind in diesem Zusammenhang als nicht zu unterschätzende Faktoren zu berücksichtigen (vgl. 108, S. 208).

Sowohl kontrollierte-, als auch nicht-kontrollierte-, prospektive-, wie auch retrospektive epidemiologische Studien sind in diesem Zeitraum der Arzneimittelprüfung die verwendeten Methoden zur wissenschaftlichen Datenerhebung.

Der Hersteller formuliert seine Erwartungen bezüglich der Ergebnisse dieser Phase, wie folgt (vgl. 151, S.17):

1. Abgesichertes Wissen über den Stellenwert des neuen Medikaments hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Verträglichkeit (= Arzneimittelsicherheit).
2. Wissen über den Einfluss auf Morbidität und Mortalität.
3. Abgeschlossene sozioökonomische Bewertung.
4. Gegebenenfalls Auffinden neuer Anwendungsgebiete.

Wie durch alle Phasen der Prüfung hindurch, geht auch nach der Zulassung bei allen Pharmaka die ständige Erfassung von unerwünschten Wirkungen weiter. Die Bilanz aus dieser kontinuierlichen Überwachung, auch „Drug monitoring“ genannt, ist dann maßgebend für die Entscheidung, ob der neue Arzneistoff gegebenenfalls aus der automatischen Verschreibungspflicht entlassen werden kann und auch dafür, ob seine Zulassung überhaupt verlängert werden kann (vgl. 114, S.41).

Die Arzneimittelprüfung als Ganzes, mit besonderem Augenmerk auf die Phase IV, ist somit kein abstraktes, unter Ausschluss der Öffentlichkeit stattfindendes Gebilde, sondern letztendlich direkter Bestandteil des beruflichen Alltags der praktisch tätigen Ärzte in Klinik und Praxis.

2.4.4 Sachverständigengutachten

Gemäß § 24 AMG sind die unter § 22 AMG geforderten Prüfungen, welche in ihrem Inhalt bereits eingehend dargestellt wurden, durch entsprechende Sachverständigengutachten zu bestätigen. Das Erstellen von Sachverständigengutachten dient somit der Verbesserung der Arzneimittelsicherheit im allgemeinen und ist ferner gemäß Artikel 2 der EG-Richtlinie 75/319 (vgl. 67) ein zwingender Teil eines Antrages auf Zulassung.

Das Wesen dieser Gutachten soll in kritischer Auseinandersetzung mit den jeweils gewählten Methoden, den betreffenden Ergebnissen sowie den daraus erwachsenden Vor- und Nachteilen bestehen. Weder Zusammenfassungen, noch zusammenfassende Beurteilungen, sondern vielmehr kritische Wertungen der Methoden und ihrer Resultate sind zu erstellen, aus denen die zuständigen Behörden dann wissenschaftliche Schlussfolgerungen ziehen können (vgl. 137, Bd. 1, C § 24, S. 2-3).

Dabei ist darauf zu achten, dass der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis sowohl von Seiten des Prüfers, wie auch von Seiten der kontrollierenden Behörde einheitlich angewandt wird und bei der Beurteilung die entsprechende Berücksichtigung findet (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S. 47a-R).

In Form und Umfang ist der Antragsteller angehalten, die jeweiligen Gutachten klar strukturiert abzufassen. Der Leser muss somit in der Lage sein, sich ein klares Bild von den Eigenschaften, der Qualität, den vorgeschlagenen Spezifikationen und Kontrollverfahren, der Unbedenklichkeit, der Wirksamkeit sowie den Vorzügen und Nachteilen des jeweiligen Erzeugnisses zu machen. Der hierzu nötige Umfang eines Gutachtens soll, entsprechend der gängigen Praxis, den Rahmen von 10 Seiten nicht wesentlich überschreiten (vgl. 104, Bd. 1, § 24, 47a-R).

Gemäß dem Wortlaut des § 24 AMG besteht die Aufgabe der Gutachter hierzu darin, dass die einzelnen Untersuchungsergebnisse der Analytik, der pharmakologisch-toxikologischen-, der klinischen Prüfung und der Rückstandsprüfung zusammengefasst werden, in ihrer Einzelbedeutung gewichtet und als Gesamtergebnis aufbereitet, der Zulassungsbehörde vorgelegt werden. Auf diese Weise wird die Zulassungsbehörde in ihrer Arbeit, Aussagen über das zuzulassende Arzneimittel bezüglich dessen Qualität, des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und der daraus resultierenden Wartezeiten zu treffen, entlastet (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S.47b-R).

Gemäß § 24 III ist neben dem eigentlichen Gutachten auch ein Nachweis der Qualifikation des Sachverständigen vorgeschrieben. Je nach Art des Gutachtens, siehe unten, sind hierzu

Sachverständige mit unterschiedlicher Ausbildung und Berufserfahrung möglich (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S. 47c-47d):

1. Zur Erstellung des analytischen Gutachtens sind demzufolge der Kontrolleiter im Sinne des § 15 AMG, anerkannte Sachverständige, wie pharmazeutische Hochschullehrer, Angehörige von Forschungs- und Auftragsinstituten, mitwirkende Wissenschaftler, von Industrie- und Handelskammer amtlich anerkannte Sachverständige, sowie Apotheker für pharmazeutische Analytik berechtigt.
2. Für die Anfertigung des pharmakologisch-toxikologischen Gutachtens kommen insbesondere Hochschullehrer für Pharmakologie und Toxikologie, sowie Fachärzte für Pharmakologie in Betracht.
3. Zur Durchführung des klinischen Gutachtens können der Leiter der klinischen Prüfung im Sinne § 40 I Nr. 4 AMG, Hochschullehrer für klinische Pharmakologie, Fachärzte für Pharmakologie, sowie Fachärzte, in deren Fachgebiet das jeweilige Anwendungsgebiet fällt, herangezogen werden.

In diesem Zusammenhang ist noch zu erwähnen, dass auch Sachverständige, die ihre Qualifikation nicht im Geltungsbereich des AMG erworben haben und auch solche, die Angehörige des pharmazeutischen Betriebes sind, der die Zulassung beantragt, ausdrücklich als Sachverständige zugelassen sind (vgl. 137, Bd. 1, C § 24, S.1-2).

Das analytische Gutachten, § 24 I Nr.1 AMG, setzt sich mit der Qualität des Arzneimittels und den diesbezüglich verwendeten Kontrollmethoden entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse auseinander. Die Wahl der verwendeten Methoden, aber auch ihre Zielsetzung, der genaue Herstellungsgang, die Prüfung der Ausgangsstoffe sowie die Kontrollmethoden und Versuche zur Bestimmung der Haltbarkeit sind in diesem Zusammenhang darzulegen und zu begründen. Ein besonderes Augenmerk wird hierbei auf die angewandten Ausgangsstoffe und deren Reinheit gelegt. So sind die genaue Identität und Herkunft, aber auch die Methoden zu Gehaltsbestimmung und deren Selektivität und Spezifität genau offen zu legen und zu erläutern. Die Bewertung der Kontrollmethoden für das Fertigarzneimittel muss zu erkennen geben, in welcher Weise besagte Kontrollen garantieren, dass das Fertigarzneimittel in der Produktion keine Unterschiede hinsichtlich des Reinheitsgrades, des Gehalts, der physikalischen Eigenschaften, der Zusammensetzung und der galenischen Eigenschaften zu dem im Zulassungsantrag beschriebenen Arzneimittel aufweist. Die Beurteilung der Methoden, mit deren Hilfe die Haltbarkeit des Arzneimittels

untersucht wird, vollzieht sich mit besondere Gründlichkeit. So ist unter anderem darzulegen, ob Zersetzungsprodukte während der Herstellung oder Lagerung der Arzneiform auftreten können, wie und mit welcher Sicherheit geprüft wird und welche Nachweisgrenzen in diesem Zusammenhang nach der vorgeschlagenen Methode zu erwarten sind (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S. 47c).

Ausgangspunkt für das pharmakologisch-toxikologische Gutachten, § 24 I Nr. 2 AMG, sind die Berichte über die hinsichtlich Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Toxikologie durchgeführten Untersuchungen. Die Bewertung der pharmakodynamischen Befunde erfolgt besonders im Hinblick auf die beanspruchte Indikation des jeweiligen Arzneimittels. Dabei haben die Untersuchungen zur Sicherheitspharmakologie auch jene Organsysteme zu erfassen, die in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der angestrebten Indikation stehen. Darüber hinaus muss zu ersehen sein, welche Wirkungen im Falle einer akuten Vergiftung mit dem Arzneimittel zu erwarten sind. Der toxikologische Teil des Gutachtens muss dagegen eine Risikoabschätzung, welche sowohl die Dosen, als auch speziesspezifisch-auftretende Schädigungen betrifft, beinhalten. Auch muss hier die Wahl der Dosen für die chronischen Toxizitätsversuche, die teratologischen- und Kanzerogenitätsversuche, begründet werden. Das Gutachten hat ferner darüber Auskunft zu geben, warum in diesem Fall die eingesetzten Spezies als Versuchstiere verwendet worden sind (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S. 47cR-47c1).

Unter dem klinischen Gutachten, § 24 I Nr. 3 AMG, versteht man die kritische und bewertende Zusammenfassung aller vom Antragsteller zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels eingereichten klinischen Dokumente. Es beinhaltet ein Verzeichnis der klinischen Einzelberichte, die Indikationsverteilung und die Behandlungsdauer, Angaben bezüglich Alters- und Geschlechtsverteilung der Probanden-, bzw. Patientenpopulationen, Aussagen über die therapeutische Wirksamkeit, Auflisten von unerwünschten Nebenwirkungen, Gründe für einen eventuellen Abbruch einzelner oder aller Prüfungen sowie Schlussfolgerungen aus der stattgehabten klinischen Prüfung (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S.47c1).

Neben Gutachten zur analytischen, pharmakologisch-toxikologischen und klinischen Prüfung des Arzneimittels wird unter § 24 I Nr. 4 AMG abschließend noch ein Gutachten zur Rückstandsprüfung gefordert. Hierin sind die bisherigen Prüfungsergebnisse zusammenzufassen und einer Bewertung zu unterziehen. Insbesondere hat aus dem Gutachten zur Rückstandsprüfung hervorzugehen, ob und wie lange nach der Anwendung des Arzneimittels Rückstände in den, von den behandelten Tieren gewonnenen Lebensmitteln auftreten, wie diese Rückstände zu bewerten sind und ob die veranschlagte Wartezeit

ausreichend bemessen ist. Die in diesem Gutachten verwendeten Untersuchungsmethoden sind bezüglich ihrer Sensitivität und Spezifität eingehend zu beleuchten (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S. 47c1).

Um den beträchtlichen Aufwand, der sich aus dem bisher beschriebenen Ablauf der Arzneimittelzulassung ergibt, reduzieren zu können, hat der Gesetzgeber mit dem § 24a AMG die Möglichkeit geschaffen, im Falle einer Zweitmeldung die Unterlagen und Ergebnisse eines Vorantragstellers nutzen zu können. Die Vorteile einer möglichen Bezugnahme auf die Unterlagen eines Vorantragstellers liegen auf der Hand: Arbeits- und damit verbunden Kostenersparnis, sowie im allgemeinen durch Zeitersparnis auch eine beschleunigte Zulassung.

Sinn und Zweck dieser Regelung besteht in erster Linie darin, unnötige Risiken, die sich zwangsläufig während der ersten Phase der klinischen Prüfung für die Probanden ergeben, ohne eigentliche Notwendigkeit und ohne wirklichen Erkenntnisgewinn wiederholen zu müssen. Auch wird somit der Forderung des Tierschutzes Rechnung getragen, zumal das Tierschutzgesetz gemäß § 7 ff TierSchG eine Wiederholung von Tierversuchen, die nicht unerlässlich sind, ohnedies untersagt.

Allerdings ist, entsprechend § 24a I AMG, die schriftliche Zustimmung des Vorantragstellers Voraussetzung dafür, dass der Zweit Antragsteller überhaupt auf Unterlagen des Vorantragstellers zurückgreifen kann. Prinzipiell besteht die Möglichkeit der Bezugnahme lediglich für die Ergebnisse der pharmakologisch-toxikologischen, sowie der klinischen Prüfung, die jeweils entsprechenden Sachverständigengutachten miteingeschlossen, wohingegen der Nachantragsteller in jedem Fall die zur Identifizierung des Arzneimittels notwendigen Angaben, § 22 I AMG, die Angaben zur pharmazeutischen Qualität einschließlich der Ergebnisse der analytischen Prüfung selbst zu erbringen hat (vgl. 104, Bd. 1, § 24, S. 47d1).

Die Regelung zur Übernahme von Unterlagen eines Vorantragstellers besteht im übrigen nur für Arzneimittel, die gemäß § 49 AMG der Verschreibungspflicht unterliegen oder zu irgend einem Zeitpunkt unterlegen haben. Auch kann auf die Unterlagen, welche Arzneimittel betreffen, deren erstmalige Zulassung in einem Land der Europäischen Gemeinschaft mindestens 10 Jahre zurückliegt, ohne die Zustimmung des Vorantragstellers zurückgegriffen werden. Dieser Umstand ist mitverantwortlich dafür, dass die Verdienstspanne für ein bestimmtes Arzneimittel in der Regel nach 10 Jahren ausgereizt ist. Somit kann davon ausgegangen werden, dass in Praxi der Wunsch, vor Ablauf besagter Frist auf die Unterlagen

eines Vorantragstellers Bezug nehmen zu können, stets mit dem Erbringen eines materiellen Ausgleichs vergesellschaftet sein wird.

2.5 Votum der Ethikkommission

„Die Veröffentlichung medizinisch-wissenschaftlicher Untersuchungen war früher unabhängig davon, ob der Forschungsplan einer Ethikkommission vorgelegen hatte oder nicht. Das änderte sich schlagartig im Jahre 1975. In der revidierten Deklaration von Helsinki von 1975 ist unter I 8 ausgeführt, dass „solche Versuche, die nicht mit den in dieser Deklaration niedergelegten Grundsätzen übereinstimmen, nicht zur Veröffentlichung angenommen werden“. Seitdem bestehen die Herausgeber der großen wissenschaftlichen Zeitschriften auf einer Abklärung durch eine Ethikkommission im Vorhinein. Unethisch erzielte Versuchsergebnisse können heute nur noch schwer veröffentlicht werden. Diese Veröffentlichungssperre hat sich auf die Voraussetzungen der klinischen Forschung ausgewirkt“ (58).

Die Grundproblematik jeder medizinischen Versuchsanordnung, und somit besonders für die klinische Prüfung von Arzneimitteln zutreffend, liegt in ihrer ethischen Rechtfertigung. Der ärztliche Auftrag wurzelt primär und vorrangig vor jeder Rechtspflicht im ethischen Gebot des Heilens und Helfens. Dieses Gebot kann durchaus im Widerspruch zu der klinischen Erprobung neuer Arzneimittel gesehen werden, da hier für einzelne Patientengruppen zu Gunsten der Erstanwendung neuer ungewisser Therapiemethoden auf den Einsatz von bewährten sicheren Heilmethoden verzichtet werden muss (vgl. 147, S. 26).

Um dieser Problematik zu begegnen und die größtmögliche Sicherheit der Probanden und Patienten zu gewährleisten, hat der Gesetzgeber die Institution der Ethikkommission in den Prozess der Zulassung eingebunden.

Somit ist vor Beginn der klinischen Prüfung eines Arzneimittels am Menschen, gemäß § 40 I Nr. 6 AMG, das Votum einer nach dem jeweiligen Landesrecht gebildeten unabhängigen Ethikkommission einzuholen.

Gemäß § 40 I Nr. 1 AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels darüber hinaus nur durchgeführt werden, wenn und solange die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind. Was ärztlich vertretbar ist, bedarf der

Präzision. Dafür kann die ärztliche Standesethik herangezogen werden. Insbesondere die Deklaration von Helsinki, insbesondere die revidierte Deklaration von Helsinki, kann hierfür Anhaltspunkte liefern.

Darüber hinaus verpflichtet sowohl die Deklaration von Helsinki (letzte Fassung von 2000 in Edinburgh / Schottland) (vgl. 161), die deutsche Berufsordnung für Ärzte (vgl. 52), die Durchführungsverordnung für klinische Prüfungen GCP (vgl. 163) als auch diverse EG-Richtlinien (vgl. 65/69/71/72) zu diesem Vorgehen.

Prinzipiell existieren hierzu nebeneinander drei unterschiedliche Arten von Ethikkommissionen, nämlich die der Landesärztekammern, die der medizinischen Fakultäten und als dritter Vertreter, mit zur Zeit noch ungeklärter Kompetenz, sogenannte private Ethikkommissionen eigenständiger Forschungsinstitute oder pharmazeutischer Unternehmen (vgl. 129, S. 49). Findet das zu behandelnde Projekt im Bereich der Institute einer medizinischen Fakultät statt, so ist in diesem Zusammenhang die Kommission der betreffenden Universität zu hören, ist der Ort der klinischen Prüfung dagegen außerhalb einer Universität angesiedelt, so obliegt es der Ethikkommission derjenigen Ärztekammer, welcher der Projektleiter als Kammerangehöriger angehört, über den Antrag zu befinden (vgl. 129, S. 147). Das Votum von sogenannten freien Ethikkommissionen findet dagegen bisher lediglich im Bereich der Medizinprodukte Anwendung (vgl. 145, S.17).

Hinsichtlich der Zusammensetzung einer Ethikkommission gibt es zur Zeit noch keine verbindliche gesetzliche Regelung. Entsprechend der GCP-Leitlinien (vgl. 163), der Fachgesellschaft der Ärzte in der Pharmazeutischen Industrie FÄPI und dem Arbeitskreis medizinischer Ethikkommissionen (vgl. 129, S. 147) soll die Kommission aus mindestens fünf Mitgliedern, in ihrer Mehrzahl Ärzte, bestehen. Mindestens einer der Ärzte soll mit der Durchführung klinischer Prüfungen und mindestens ein weiterer mit dem betreffenden und zu prüfenden Forschungsbereich vertraut sein. Auch ein Jurist und ein medizinischer Laie, wie Klinikseelsorger oder Krankenschwester, sollen der Kommission angehören (vgl. 129, S.50). Ferner werden eine Präsenz beider Geschlechter, eine Auflistung der Mitglieder und ihrer Qualifikationen, schriftliche Aufzeichnungen von Aktivitäten und Sitzungsergebnissen, Ankündigungen von Sitzungen sowie eine prompte schriftliche Mitteilung und Begründung des Votums gefordert (vgl. 145, S.12).

Der Arbeitskreis der medizinischen Ethikkommissionen der BRD hat darüber hinaus am 19. 11. 1986 in Düsseldorf eine Auflistung erstellt, aus der näher hervorgeht, welche Unterlagen

und Daten benötigt werden und in welcher Form diese der Ethikkommission zu unterbreiten sind (vgl. 129, S. 148-150).

Nach Überprüfung des entsprechenden Antrags berät die Ethikkommission das Studienvorhaben und votiert dann entweder zustimmend ohne Einschränkung, mit Empfehlungen, mit Auflagen oder ablehnend negativ. Häufig werden Angaben zum Verlauf und Ausgang der Prüfungen erbeten. Hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang allerdings, dass die Kommission lediglich eine beratende Funktion inne hat und ihr Votum somit nicht rechtlich verbindlich ist. Damit soll sichergestellt werden, dass der verantwortliche Arzt, der die Entscheidungen zu treffen und letztendlich auch zu verantworten hat, in seiner Therapiefreiheit nicht beeinträchtigt wird. Das Votum ist demzufolge nicht als ein Freibrief in Sachen Unbedenklichkeit einer Studie aufzufassen, sondern lediglich als beratende Stimme für den Prüfungsverantwortlichen, der für Verlauf und Ausgang seiner Prüfung die Verantwortung selber zu tragen hat. Den für die Untersuchung verantwortlichen Arzt in der Abwägung von individual- und sozialetischen Fragen zu beraten, ist die eigentliche Funktion der Kommission (vgl. 86, S.13). Auch darf ein positives Votum nicht mit einer Prüfgenehmigung gleichgesetzt werden. Im Fall eines nicht uneingeschränkt positiven Votums ist die Studie bei der zuständigen Bundesoberbehörde einzureichen und darf dann erst nach Ablauf einer Einspruchsfrist von 60 Tagen begonnen werden (vgl. 97, S.126).

Entsprechend der GCP-Leitlinien (vgl. 163) sollen neben dem eigentlichen Votum auch folgende Aufgaben durch die Ethikkommission wahrgenommen werden:

1. Berücksichtigen und gegebenenfalls Prüfung der Qualifikation des Prüfarztes anhand seines Lebenslaufes oder anderer aussagekräftiger Dokumente.
2. Zusätzliches Anfordern von Informationen, wenn diese für den Schutz der Studienteilnehmer von Bedeutung sein könnten.
3. Überprüfung des Umfangs und der Art und Weise von Zahlungen an die Studienteilnehmer, um sicherzustellen, dass darüber kein unangemessener Einfluss ausgeübt wird.

Für den Sonderfall, dass eine klinische Prüfung an geistig behinderten Patienten vorgenommen werden soll, hat über die vorgeschriebene Einwilligung des gesetzlichen Vertreters hinaus (siehe Gliederungspunkt 3.3.7) die Ethikkommission gesondert zu prüfen,

ob eine klinische Prüfung an den geistig Kranken oder Behinderten unbedingt erforderlich und im Interesse dieser Patienten vertretbar ist (vgl. 86, S. 14).

Die Begleitung des Verlaufs einer klinischen Studie durch die betreffende Ethikkommission und somit die Möglichkeit auch kurzfristig intervenieren zu können, wird unter dem Aspekt des Patientenschutzes als ein weiteres Aufgabenfeld angesehen, ist allerdings aufgrund bisheriger unzureichender Erfassung und Bewertung der gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen noch nicht regulärer Bestandteil des gegenwärtigen Aufgabenspektrums (vgl. 145, S. 17).

Die Tatsache, dass bundesweit gesehen eine Fülle unterschiedlicher Regelungen und daraus resultierend oftmals eine erhebliche Diversität der Voten der einzelnen Kommissionen bestehen, wird in der Literatur einerseits begrüßt, andererseits als Moralbürokratie zur Einschränkung der Forschung tituliert (vgl. 163, S. 227). Lokale, dezentralisierte Ethikkommissionen, wie sie im Augenblick bestehen, seien großen, zentralisierten Kommissionen vorzuziehen, da in die Beurteilung der ethischen Vertretbarkeit von Untersuchungsprojekten bisweilen auch Kenntnisse der lokalen Gegebenheiten einfließen. So wäre es beispielsweise denkbar, dass die Durchführung einer invasiven Messmethode in der Kardiologie an einer kleinen, nicht hinreichend routinierten Abteilung wegen des höheren Risikos ethisch nicht vertretbar erscheint, während sie es in hochspezialisierten, geübten Händen sehr wohl sein kann. Dies kann aber nur das mit den unterschiedlichen Gegebenheiten vertraute Kommissionsmitglied beurteilen (vgl. 1, S. 159-160).

Die Durchführung von großangelegten Multizenter-Studien dagegen werde dadurch behindert, dass an jedem teilnehmenden Zentrum in der Regel gesondert das Votum der dortigen Ethikkommission einzuholen sei. So argumentieren insbesondere die Verantwortlichen größerer Studien, es wäre kostengünstiger, transparenter und zugleich fairer, man würde hierzu auf ein verbindliches Votum, ein sogenanntes Leitvotum einer zentralisierten, hochkarätig besetzten Kommission, zurückgreifen. In einem hierzu aufgeführten Beispiel stehe die Zahl der beteiligten Patienten mit 315 an 33 Prüfzentren mit insgesamt 32 erforderlichen Voten und diesbezüglich 256 involvierten Mitgliedern der 32 Ethikkommissionen in einem schwer nachvollziehbaren Verhältnis. Auch wird die Problematik der Zweitvoten, also der Umstand, dass nicht alle Voten einer Landesärztekammer von den anderen Landesärztekammern anerkannt und übernommen, sondern erneut der Beratung unterzogen werden, als unnötiger zusätzlicher Kostenfaktor, Doppelbelastung und damit zeitliche Verzögerung aufgeführt (vgl. 145, S. 12-15).

Neben allen Anforderungen, augenblicklichen Schwierigkeiten und Reformbemühungen hinsichtlich der Ethikkommission darf jedoch keinesfalls eine Situation entstehen, in der der eigentliche Leitgedanke, das Prinzip „*primum humanitas, alterum scientia*“ aus den Augen verloren wird (vgl. 147, S. 28).

2.6 Sonderfälle des Zulassungsverfahrens

2.6.1 Homöopathische Arzneimittel

Unter der großen und ständig steigenden Anzahl der sogenannten „alternativen Medizin bzw. alternativen Heilmethoden“ nimmt die Homöopathie eine besondere Stellung ein, da sie zum einen auf eine über 200 Jahre lange Geschichte zurückblicken kann, zum anderen in der Öffentlichkeit eine überaus weite Verbreitung und eine steigende Akzeptanz besitzt.

Das nicht unumstrittene Heilverfahren der Homöopathie wurde im Jahre 1797 von Dr. Samuel Hahnemann begründet und lässt sich in groben Zügen auf das Prinzip „*similia similibus curantur*“ reduzieren, welches bereits bei Hippokrates und Paracelsus Anwendung fand. Die Therapie erfolgt hierbei durch die Gabe kleinster Dosen solcher Arzneimittel, die am gesunden Körper ähnliche Symptome hervorrufen wie die zu behandelnde Krankheit. Diese Auffassung, nämlich das Bekämpfen einer Krankheit ausschließlich von ihren Symptomen aus, steht im klaren Gegensatz zur etablierten Schulmedizin, die sich hinsichtlich der von ihr eingesetzten Arzneimittel auf die Bekämpfung der Ursachen der Erkrankung konzentrieren soll. Die Schulmedizin, in diesem Zusammenhang von Hahnemann *Allopathie* genannt, steht der Homöopathie bezüglich des Therapieansatzes also konträr gegenüber (vgl. 53, S. 669).

Dem immer wiederkehrenden Vorwurf seitens der Schulmedizin, die Wirksamkeit homöopathischer Arzneimittel sei, da sie sich der exakten naturwissenschaftlichen Mess- und Nachweisbarkeit entziehe, prinzipiell in Frage zu stellen, begegnete das OLG München am 18.11.1999 durch ein Urteil, welches die Wissenschafts- und Therapiefreiheit gegenüber der naturwissenschaftlich exakten Beweisführung als höheres Gut einstufte. Somit habe die homöopathische Arzneitherapie innerhalb ihres gesetzlichen Rahmens dieselbe Berechtigung wie die konventionelle, auf die Schulmedizin bezogene Pharmakotherapie (vgl. 125).

Um der Wissenschafts- und Therapiefreiheit gerecht zu werden und andere Therapiekonzepte neben der Schulmedizin zu berücksichtigen, eröffnet das AMG dem Hersteller

homöopathischer Arzneimittel prinzipiell drei unterschiedliche Optionen, um sein homöopathisches Arzneimittel auf den Markt zu bringen (vgl. 60, S. 509):

Die gebräuchlichste Form hierzu ist die Registrierung des homöopathischen Arzneimittels entsprechend § 38 AMG. Diese Registrierung ähnelt in Form und Umfang weitgehend der sonst üblichen Zulassung für Arzneimittel, mit der Einschränkung, dass entsprechend § 38 II 2 AMG keine Unterlagen bezüglich pharmakologisch-toxikologischer sowie klinischer Prüfung vorzulegen sind. In diesem Zusammenhang legt der Gesetzgeber Wert darauf, dass diese Arzneimittel erstens gemäß den Regeln der Homöopathie hergestellt werden und dass sie zweitens auch nach diesen Regeln ihre Anwendung finden. Der Verzicht auf die pharmakologisch-toxikologische und die klinische Prüfung wird damit begründet, dass auf Grund des hohen Verdünnungsgrades und des damit verbundenen geringen Gehalts an wirksamen Bestandteilen Wirksamkeitsnachweise im klassischen Sinne kaum zu führen sind. Homöopathische Arzneimittel sind somit als Teil eines in sich geschlossenen Therapiekonzeptes aufzufassen und können deshalb nicht den übrigen Arzneimitteln entsprechend gemessen und in ihrer Wirkweise naturwissenschaftlich belegt werden (vgl. 104, Bd. 2, § 38, S. 61-R). Zur Abgrenzung des homöopathischen Arzneimittels und des damit verbundenen Therapiekonzeptes schreibt der Gesetzgeber vor, dass homöopathische Arzneimittel als solche zum einen nach § 10 IV AMG gekennzeichnet werden müssen, zum anderen ist in diesem Fall, nämlich bei gemäß § 38 AMG registrierten homöopathischen Arzneimitteln, die Angabe von Anwendungsgebieten untersagt (vgl. 104, Bd. 2, § 38, S. 61c). Entsprechend der Zulassung gemäß § 21 ff AMG ist auch bei der Registrierung nach § 38 AMG für jede Darreichungsform, wie Tropfen, Tabletten usw., eine gesonderte Registrierung von Nöten. Dieses trifft jedoch nicht für die in der Homöopathie verwendeten unterschiedlichen Verdünnungs-, beziehungsweise Potenzierungsformen des jeweiligen Wirkstoffes zu (vgl. 53, S. 669).

Generell dürfen in der homöopathischen und auch der anthroposophischen Medizin nur solche Stoffe oder Zubereitungen zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden, die in diesen Therapiekonzepten als bekannt eingestuft sind. Eine solche Bekanntheit eines Stoffes ist dann gegeben, wenn der Stoff oder die entsprechende Zubereitung im Homöopathischen Arzneibuch Deutschlands oder Frankreichs monographisch beschrieben und definiert ist (vgl. 104, B. 2, § 38, S. 62c). Darüber hinaus ist die Herstellung homöopathischer Arzneimittel durch die Anwendung homöopathischer Verfahrenstechniken vorgegeben. Die derzeit anerkannten Verfahrenstechniken sind unter der Mitarbeit der Homöopathischen Arzneibuchkommission zusammengefasst und finden im Homöopathischen Arzneibuch

Veröffentlichung (vgl. 104, Bd. 2, § 38, S. 62b-R). Neben dem Homöopathischen Arzneibuch sei an dieser Stelle noch auf die Richtlinien des Rates der Europäischen Gemeinschaft 92/73/EWG und 92/74/EWG verwiesen, da hier der Rahmen bezüglich des Stellenwertes und der Anwendung von homöopathischen Arzneimitteln vorgegeben wird (vgl. 73/74). Die Registrierung eines homöopathischen Arzneimittels, vorgenommen von der zuständigen Bundesoberbehörde (vgl. § 77 AMG), gilt in der Regel für einen Zeitraum von fünf Jahren und muss jeweils vor Ablauf dieser Frist verlängert werden.

Neben der Registrierung eines homöopathischen Arzneimittels besteht auch die Möglichkeit einer regulären Zulassung als Arzneimittel im Sinne des § 21 AMG. Zu diesem Zweck ist das bereits beschriebene Procedere der Arzneimittelzulassung inklusive pharmakologisch-toxikologischer und klinischer Prüfung zu beschreiten. Anzumerken ist in diesem Zusammenhang jedoch, dass Registrierung und Zulassung einander ausschließen, also nicht für ein und dasselbe Präparat erfolgen dürfen.

Neben Registrierung und Zulassung existiert gemäß § 38 I AMG auch noch eine dritte Möglichkeit, homöopathische Arzneimittel zur Anwendung zu bringen. Sofern nämlich die Herstellungsmenge des homöopathischen Arzneimittels die Anzahl von 1000 Packungen pro Jahr nicht überschreitet, wird von einer Registrierungspflicht abgesehen und das Arzneimittel für seinen therapeutischen Einsatz freigegeben. Diese „1000er Regelung“ soll die Herstellung auch kleiner Mengen homöopathischer Arzneimittel ohne ein aufwendiges Registrierungsverfahren ermöglichen, um somit auch speziellen Wünschen homöopathisch-tätiger Ärzte und ihrer Patienten für bestimmte Arzneimittel nachkommen zu können. Die üblichen Vorschriften zur Herstellung und Qualitätskontrolle der Arzneimittel entsprechend § 39 II Nr. 3 bis 7 und 9, sind jedoch in jedem Falle einzuhalten (vgl. 104, Bd. 2, § 38, S. 61dR). Ferner sind von dieser „1000er Regelung“ aus Gründen der Arzneimittelsicherheit und der Hygiene alle solchen Stoffe und Zubereitungen ausgenommen, deren Ursprung in menschlichen oder tierischen Mikroorganismen bzw. Viren liegt (vgl. 19, Art. 1, Nr. 20).

Abschließend hierzu sollte nochmals betont werden, dass die Sonderregelungen, die der Gesetzgeber bezüglich der Behandlung homöopathischer Arzneimittel geschaffen hat, nicht als Werturteil oder gar Diskriminierung derselben aufgefasst werden dürfen, sondern vielmehr als das Bestreben, der ärztlichen Therapiefreiheit sowie der Freiheit der Wissenschaft gerecht zu werden.

2.6.2 Schnellzulassung / Heilversuch

Verwendung eines Arzneimittels in einem nicht genehmigten Bereich und individueller Arzneimittelversuch

Neben der Gewährleistung einer größtmöglichen Arzneimittelsicherheit für den Verbraucher bildet die Bekämpfung von Krankheiten mit wirksamen Medikamenten eine zweite nicht zu vernachlässigende Zielsetzung für das AMG. Um neuen, plötzlich auftretenden Krankheiten, wie dem im Jahre 1981 erstmals beschriebenen AIDS-Syndrom, wirksam und vor allem schnell begegnen zu können, besteht gemäß § 28 III AMG die Möglichkeit, die Zulassung eines Arzneimittels unter besonderen Umständen zu beschleunigen und vorzeitig zu erteilen. Voraussetzung hierfür ist allerdings, dass ein massives öffentliches Interesse an einem unverzüglichen Inverkehrbringen dieses Arzneimittels besteht. In einem solchen Falle obliegt es dem BGA anzuordnen, dass weiterreichende analytische, pharmakologisch-toxikologische sowie klinische Prüfungen zeitgleich durchzuführen sind und darüber hinaus alle Erkenntnisse, die bei der Anwendung besagter Arznei gewonnen werden, eine systematische Sammlung, Dokumentation und sorgfältige Bewertung erfahren. Prominentes Beispiel einer solchen Schnellzulassung war im Jahre 1986 die Einführung des Nukleosidanalogen Zidovudin (AZT), mit Handelsnamen Retrovir (vgl. 53, S. 1494), um in der AIDS-Therapie nicht länger ausschließlich symptomatisch sondern gezielt ursächlich behandeln zu können. Ogleich mit teilweise noch gravierenden Nebenwirkungen behaftet, ist es in einem solchen Falle wichtiger, überhaupt auf ein Medikament zurückgreifen und dieses einsetzen zu können, als aus Gründen des Schutzes der Erkrankten vor zu erwartenden Nebenwirkungen diesen die Therapie vorzuenthalten (vgl. 60, S. 500-501 & S. 509-510).

Neben der unter besonderen Umständen benötigten Schnellzulassung eines Arzneimittels gibt es auch Situationen, in denen der Arzt zur Behandlung eines bestimmten Leidens auf den Einsatz eines für eine solche Indikation (noch) nicht zugelassenen Arzneimittels zurückgreifen möchte. Insbesondere Kinder und Schwangere, für deren Behandlung ein Arzneimittel oftmals auf Grund des erheblich gesteigerten Aufwands im Hinblick auf die klinische Prüfung nicht zugelassen ist, finden sich oftmals in der unglücklichen Lage, dass etablierte Therapieschemata, wie sie im klinischen Alltag Verwendung finden, hier nicht angewandt werden. Entschließt sich ein Arzt in einem solchen Fall, die Grenzen der Zulassung eines Arzneimittels zu überschreiten (und hierzu ist er im Rahmen seiner Therapiefreiheit prinzipiell berechtigt), so ist er einerseits haftbar für die dem Patienten eventuell entstehenden Schäden, andererseits muss er den betreffenden Patienten bezüglich

der angestrebten Therapie besonders intensiv aufklären. Dem Patienten muss sich eindeutig der Charakter der Erprobungsphase erschließen, ihm muss zudem klar sein, dass an Stelle der geplanten Pharmakotherapie keine adäquate Alternative existiert und letztlich muss auch darauf hingewiesen werden, dass in diesem Fall mit unbekanntem Risiken und Nebenwirkungen gerechnet werden kann (vgl. 143, S. 371-373).

Angesichts einer Vielzahl unheilbarer Krankheiten auf der einen und einer immer rascher fortschreitenden Entwicklung hochkomplexer pharmazeutischer Substanzen auf der anderen Seite stellt sich die Frage, ob die Möglichkeit besteht, Therapieversuche mit einem neu entwickelten Arzneimittel vor dessen erstmaliger Zulassung zu unternehmen. § 21 I AMG untersagt das Inverkehrbringen eines Arzneimittels, welches nicht durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde zugelassen worden ist. Dies käme praktisch einem Verbot des individuellen Heilversuchs, auch „compassionate use“ genannt, gleich. Da allerdings ein umfassendes und absolutes Verbot der Durchführung eines individuellen Arzneimittelversuchs das Grundrecht des Patienten auf Leben und körperliche Unversehrtheit gemäß Art. 1 II S. 1 GG einschränken würde, darf der mögliche Zugang zu allen vorhandenen, zugelassenen wie eben auch noch nicht zugelassenen bzw. in der klinischen Erprobung befindlichen Medikamenten nicht a priori prinzipiell durch staatliche Regulationsmaßnahmen eingeschränkt werden (vgl. 85, S.129).

Allerdings sind hierzu bestimmte Voraussetzungen unbedingt zu erfüllen (vgl. 89, S.107):

1. Der Patient muss an einer erheblichen Krankheit leiden; es muss eine konkrete Gefahr für das Leben bestehen, der Eintritt des Todes oder einer erheblichen Gesundheitsverletzung muss gegenwärtig wahrscheinlich erscheinen.
2. Die Krankheit ist durch andere herkömmliche und weniger riskante Therapiemaßnahmen nicht mehr behandelbar.
3. Die Gefährdung des Lebens des Patienten ist anders nicht abwendbar.
4. Die Behandlung muss zeitlich so dringend sein, dass die Durchführung eines regulären Prüfverfahrens nach den Bestimmungen des AMG nicht möglich ist. Darüber hinaus muss sicher sein, dass die Behandlung nicht im Rahmen einer klinischen Studie erfolgen kann.

Nur wenn alle dieser aufgeführten Kriterien auf den jeweiligen Fall angewendet werden können, darf ein individueller Heilversuch erfolgen.

Besondere Schwierigkeit bereitet in diesem Zusammenhang die Abgrenzung zwischen individuellem Heilversuch auf der einen und klinischer Studie auf der anderen Seite. Denn selbstverständlich wird jeder Hersteller, der sein Präparat einem Arzt zum Zweck der Durchführung eines individuellen Heilversuches überlässt, ein massives Interesse daran haben, alle anfallenden Behandlungsergebnisse und zugehörigen Laborparameter auswerten und für seine Belange weiterverarbeiten zu können. Aber eben dieses, insbesondere wenn in einem kürzeren Zeitraum oder gar von mehreren Ärzten eine größere Anzahl solcher Heilversuche unternommen würden, käme einer versteckten klinischen Prüfung gleich. Als das entscheidende Kriterium zur Unterscheidung zwischen individuellem Heilversuch einerseits und klinischer Prüfung andererseits gilt somit nicht die bloße Anzahl an Patienten, sondern vielmehr die zielgerichtete Abgabe des jeweiligen Medikaments sowie das Vorgehen nach einem Prüfplan oder einer ähnlichen Systematik (vgl. 89, S.106-107).

Während es im Zuge des regulären Zulassungsverfahrens der jeweils zuständigen Bundesoberbehörde obliegt, die Markteinführung eines Arzneimittels im Sinne von § 21 I Nr. 1 AMG zu beschließen, besteht im Fall des individuellen Heilversuchs eine abweichende Situation. Denn die Durchführung des individuellen Heilversuchs soll im Sinne des betroffenen Patienten ja gerade vor der regulären Zulassung erfolgen können. Somit fällt der individuelle Heilversuch in den Entscheidungsraum der jeweiligen Landesbehörden, bei denen der geplante Versuch angezeigt werden muss und die dann in eigener Verantwortung über die Durchführung desselben zu entscheiden haben (vgl. 85, S.132).

Die Probleme, die sich im Rahmen der Durchführung eines individuellen Heilversuchs ergeben können, sind vielfältiger Natur und betreffen die folgenden Gesichtspunkte (vgl. 85, S.131):

1. Aufgrund von möglichen Langzeitwirkungen der bisher ungetesteten Substanzen können unkalkulierbare Spätschäden entstehen.
2. Gegenüber der klinischen Prüfung ist das individuelle Risiko des Patienten hier deutlich erhöht, da die Sicherheitsvorkehrungen hier in der Regel niedriger angesetzt werden müssen und Kontroll- und/oder Vergleichsgruppen fehlen.
3. Pressemeldungen über erfolgversprechende Prüfsubstanzen können einen verstärkten Druck der Öffentlichkeit, fragliche Wirksubstanzen frühzeitig anzuwenden, bewirken.

Demzufolge wäre es in diesem Zusammenhang ratsam, eine Ethikkommission als vorgeschaltete und unter Umständen auch als begleitende Institution hinzuziehen zu können.

So wären vor Durchführung des individuellen Heilversuchs unter anderem berufsrechtliche und berufsethische Aspekte, das Verhältnis von Heilversuch zum aktuellen Stand der Wissenschaft, eine Nutzen-Risiko-Bewertung, sowie die Patienteninformation und die Eignung bzw. die Qualifikation und Erfahrung des Versuchsarztes zu prüfen.

Da der pharmazeutische Hersteller rechtlich nicht verpflichtet ist, sein noch nicht zugelassenes Arzneimittel zum Zweck der Durchführung eines individuellen Heilversuchs zur Verfügung zu stellen, ergeben sich auch besondere Umstände und Vorkehrungen hinsichtlich der Haftung. Um das Haftungsrisiko für den Hersteller kalkulierbar zu machen und gleichzeitig zu beschränken, werden in aller Regel zwischen allen drei beteiligten Parteien, nämlich Arzt, Hersteller und Patient, Vereinbarungen getroffen. Diese betreffen erstens den Status der Notlage und den Einsatz der Substanz als „compassionate use“, zweitens einen weitgehenden Haftungsausschluss im Verhältnis zwischen Arzt und pharmazeutischen Unternehmer und drittens den Abschluss einer freiwilligen an den § 40 III AMG angelehnten Probandenversicherung (vgl. 89, S.110).

Insbesondere mit Blick auf Krankheiten, wie AIDS oder sogenannte „austherapierte“ Krebspatienten, wird es in Zukunft immer häufiger Situationen geben, die für die Durchführung eines individuellen Heilversuchs in Frage kommen. Ärzte, Öffentlichkeit und Patienten werden gleichermaßen verstärkt darauf drängen, dass ihnen, um Leben zu erhalten oder zu verlängern, vielversprechende, aber eben noch nicht zugelassene Arzneimittel zur Verfügung gestellt werden. Klare Vorgaben durch den Gesetzgeber könnten dazu beitragen, den augenblicklich unklaren Status des individuellen Heilversuchs für die Praxis zu verbessern (vgl. 85, S.133).

2.6.3 Arzneimittel für seltene Krankheiten

In der westlichen Schulmedizin sind zur Zeit zirka 30.000 Krankheitsbilder beschrieben. Etwa 5000 dieser Erkrankungen sind jedoch statistisch gesehen so selten, dass es sich für potentielle Hersteller nicht rechnet, wirksame medikamentöse Therapieschemata zu entwickeln (vgl. 152, S.1). Da es einerseits zwar theoretisch wie praktisch möglich wäre, für viele dieser Krankheiten geeignete Arzneimittel herzustellen, andererseits dies aber unter normalen wirtschaftlichen Bedingungen unterbleibt, werden Arzneimittel für seltene Leiden als „Orphan Medicinal Products“, d. h. als „Waisenkinder“ unter den Arzneimitteln bezeichnet (vgl. 101, S. 170).

Es stellt sich somit die Frage, ob und wie betroffenen Patienten am besten geholfen werden kann.

Da aktuellen Pressemeldungen zu Folge augenblicklich über vier Millionen Bundesbürger von solchen Leiden betroffen sind (vgl. 91, S.180ff), führt dieses unter anderem dazu, dass der Gesetzgeber zunehmend unter Druck gerät, hier unterstützend tätig zu werden, um so die Entwicklung von geeigneten Medikamenten zu fördern. Dabei muss eine entsprechende gesetzliche Regelung in erster Linie zwei Aspekte beinhalten, nämlich die Festlegung von eindeutigen Kriterien für den Status sogenannter „Orphan Drugs“ sowie eine Auflistung der Anreize, die das Forschen und Herstellen selbiger begünstigen sollen (vgl. 101, S. 171). Daneben gehören auch eine Systematik für Schnellprogramme zur Entwicklung und das Erstellen eines Zentralregisters auf europäischer Ebene für eben solche Arzneimittel zu den rahmengebenden Bedingungen (vgl. 47, S.38).

Auch im internationalen Vergleich gesehen befindet sich die europäische Legislative schon seit langem unter Zugzwang. Bereits im Jahre 1983 verabschiedeten die USA ein Gesetz, die sog. „Orphan Drug Act“, in welchem dem Hersteller für seine Investitionen bezüglich der Herstellung von Therapeutika für seltene Erkrankungen folgende Anreize geschaffen wurden: Neben Steuergutschriften, dem Verzicht auf Zulassungsgebühren und dem Einräumen eines siebenjährigen Alleinvertriebsrechts für das anmeldende Unternehmen werden jährlich auch etwa 20 Millionen US-\$ als Zuschüsse für die Entwicklung solcher Arzneimittel zur Verfügung gestellt. In der Folge wurden bis 1997 bereits 150 Medikamente als Orphan Drugs zugelassen. Auch Japan, das seit 1993 eine ähnliche Regelung ins Leben gerufen hatte, verfügt über bisher etwa 30 Präparate, die einen solchen Status genießen. Daneben haben auch Staaten, wie Australien und Singapur, Maßnahmen zur Schaffung eines entsprechenden Gesetzes getroffen (vgl. 47, S. 38).

Der Hauptgrund für die eher zögerlichen Bemühungen seitens der EU auf dem Gebiet der Orphan-Präparate war bisher sicherlich darin zu suchen, dass die Gemeinschaft praktisch noch über keine konkreten und kompetenten Institutionen für das Gesundheitssystem verfügte und somit europaweit geltende Regelungen praktisch immer an nationalen Interessen scheiterten (vgl. 101, S. 171). Mit der Einführung der Verordnung Nr. 141/2000 über Arzneimittel für seltene Leiden (vgl. 79), und deren Inkrafttreten am 27. April 2000 (vgl. 80) bestehen nun auch innerhalb der Staatengemeinschaft einheitliche Kriterien, Regelungen und Anreize zur Herstellung von Arzneimitteln für seltene Leiden.

Demnach ist ein Arzneimittel für seltene Krankheiten (Orphan Drug) wie folgt definiert (vgl. 47, S. 38-39):

1. Vom epidemiologischen Gesichtspunkt her dürfen zum Zeitpunkt der Antragstellung höchstens fünf von zehntausend Personen an der betreffenden Krankheit leiden. Die Beweislast hierzu liegt bei dem jeweiligen Hersteller, im folgenden auch Investor genannt.
2. Neben dem neu zuzulassenden Arzneimittel darf kein weiteres Präparat zugelassen oder erhältlich sein, das eine vergleichbare Wirkung in ähnlicher Weise hervorzubringen im Stande ist.
3. Der Investor kann alternativ zu den beiden obigen Bedingungen nachweisen, dass ein Inverkehrbringen des Arzneimittels in der Europäischen Gemeinschaft ohne die Vergünstigungen durch die Orphan Drug-Verordnung finanziell die notwendigen Investitionen nicht decken würde. Diese Möglichkeit kann aber nur dann in Anspruch genommen werden, wenn das entsprechende Arzneimittel für die Behandlung einer lebensbedrohenden oder zu schwerer Invalidität führenden Krankheit vorgesehen ist.

Der Antrag, einem Arzneimittel den Status eines Orphan Drug Präparates zuzusprechen, muss bei der bereits erwähnten EMEA (siehe Gliederungspunkt 2.2) in London eingereicht werden und zwar bevor für das entsprechende Arzneimittel ein reguläres dezentrales oder zentrales Zulassungsverfahren in die Wege geleitet worden ist. Innerhalb dieser europäischen Behörde entscheidet dann, gemäß § 4 der Verordnung 141/2000 (vgl. 79), ein spezieller Ausschuss über den eingegangenen Antrag. Besagter Ausschuss besteht aus je einem Vertreter pro Mitgliedstaat, drei Vertretern von Patientenorganisationen und drei hierzu von Seiten der EMEA empfohlenen Mitgliedern. Binnen einer Frist von 90 Tagen hat der Ausschuss ein Gutachten bezüglich des Antrages abzugeben. Im Falle einer negativen Entscheidung, das heißt, der Ausschuss verweigert dem Investor für das jeweilige Präparat den beantragten Status als ein Orphan Drug, hat der Hersteller die Möglichkeit, diesbezüglich binnen 90 Tagen Widerspruch einzulegen, der dann wiederum innerhalb von 30 Tagen einer erneuten und endgültigen Prüfung durch den Ausschuss der EMEA unterzogen werden muss. Im Fall einer positiven Entscheidung erfolgt die Registrierung des jeweiligen Arzneimittels in einem zu diesem Zweck neu geschaffenen zentralen Verzeichnis. Darüber hinaus verpflichtet sich der Investor, dem Ausschuss der EMEA jährlich einen umfassenden Bericht bezüglich des Entwicklungsstandes seiner Substanz zukommen zu lassen (vgl. 101, S.172).

Für so ausgewiesene Orphan Drug Präparate sieht der Gesetzgeber gemäß Art. 6 bis 9 der Verordnung 141/2000 folgende Vergünstigungen vor (vgl. 101, S.172-173):

1. Die Zulassung erfolgt mittels eines zentralen Zulassungsverfahrens, welches finanziell subventioniert und rechtlich erleichtert vollzogen wird. Die EMA gewährt dem Investor Hilfen bei der Erstellung des Prüfplans sowie bei der Durchführung der nötigen klinischen Studien. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich derlei Unterstützung nur auf die zuvor bestimmte therapeutische Indikation des Arzneimittels beziehen darf.
2. Dem Investor wird für sein Therapeutikum ein zehnjähriges Marktexklusivitätsrecht zugesichert. Das bedeutet, dass innerhalb dieser Sperrfrist keine ähnlichen Arzneimittel zugelassen werden dürfen. Damit erlangt der Investor, eine bestimmte Krankheit betreffend, praktisch eine Monopolstellung.
3. Erforschung, Entwicklung und Vermarktung von ausgewiesenen Orphan Präparaten werden seitens der Mitgliedstaaten und der Gemeinschaft unterstützt. Zu diesem Zweck werden Rahmenprogramme im Bereich der Forschung und technischen Entwicklung finanziell gefördert.

Krankheitsbilder, die mittels der neu ins Leben gerufenen Orphan-Drug-Regelung wirkungsvoller bekämpft werden könnten, sind vielfältig. Zu nennen sind hier insbesondere seltene Stoffwechselleiden wie der Morbus Gaucher oder die Mukoviszidose, sowie Krankheiten, deren Entstehung eher autoimmun bedingt ist, wie etwa die Multiple Sklerose oder der Systemische Lupus Erythematoses (vgl. 153, S. 6 ff).

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass eine vereinfachte und zugleich unterstützte Form der Zulassung, wie sie jetzt im Fall der sogenannten „Seltenen Krankheiten“ unter bestimmten Voraussetzungen angewandt wird, das Leid der betroffenen Patienten spürbar zu erleichtern im Stande ist.

3 Die Studienteilnehmer

3.1 Aufklärung

Aufklärung im Rahmen klinischer Studien

Mit Beginn der klinischen Erprobung eines neuen Arzneimittels gelangt dieses auch bei menschlichen Versuchspersonen, die in der Regel aus großen Kollektiven von Probanden oder Patienten ausgewählt werden, zum Einsatz. Generell kann gesagt werden, dass auch im Rahmen der Arzneimittelzulassung die gängigen Prinzipien ärztlichen Handelns und Behandeln, wie eine vorausgehende Aufklärung gefolgt von der Einwilligung der betreffenden Person Anwendung finden. Bevor nun im weiteren Verlauf auf spezielle Probandenpopulationen, wie etwa Minderjährige, und die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten eingegangen werden kann, soll das allgemeine und somit alle, Probanden wie Patienten gleichermaßen betreffende Verfahren besprochen werden.

Sinn und Zweck der Aufklärung besteht grundsätzlich darin, den Patienten bzw. Probanden eben so umfassend zu informieren, dass sich dieser im Sinne einer echten Entscheidung entweder für oder gegen die bevorstehende Therapie bzw. Maßnahme entscheiden kann. Die Aufklärung hat um so umfassender zu erfolgen, je weniger die geplante Vorgehensweise im unmittelbaren Interesse des Betroffenen liegt. Daraus ergibt sich, dass im Falle der Phase I einer klinischen Prüfung, also einer Erstexposition der neuen Substanz an gesunden Probanden, wesentlich umfangreicher aufgeklärt werden muss als beim therapeutischen Versuch einer Phase II, III oder IV (vgl. 105, S. 197).

Entsprechend den Empfehlungen zur Patientenaufklärung von 1990 (vgl. 51) sollte im Rahmen der Zulassung eine allgemeine Aufklärung folgende Aspekte und Hinweise auf damit einhergehende Risiken beinhalten:

1. Zielsetzung und Ablauf der Prüfung,
2. Art der Behandlung und der Zuordnung der Teilnehmer zu den jeweiligen Behandlungsgruppen,
3. Mögliche Belastungen bei einer Schwangerschaft, auch für das ungeborene Kind,
4. Zu erwartende Wirkungen,
5. Therapeutische Alternativen,
6. Angebot einer weitergehenden Unterrichtung,

7. Hinweis auf das Recht, die Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung jederzeit zurückziehen zu können.

Die Aufklärung der Probanden im Zusammenhang mit der Durchführung von Phase-I-Studien, was dem Test am gesunden Menschen entspricht, muss allerdings weitläufiger erfolgen und wird in der Regel folgende Gesichtspunkte umfassen (vgl. 105, S.199):

1. Beschreibung der Krankheit, welche später mit der zu testenden Substanz behandelt werden soll,
2. Kurze Vorstellung der Prüfsubstanz,
3. Darstellung von Art, Ziel, Ablauf und Dauer der Studie inklusive Vor- und Nachuntersuchungen,
4. Wenn zutreffend, auch Information über Blind- oder Doppelblindmethoden,
5. Auflistung möglicher Nebenwirkungen von Versuchs- und etwaigem Kontrollpräparat, soweit ihr Auftreten im Rahmen der vorgesehenen Anwendungsmodalitäten möglich erscheint,
6. Sonstige versuchsbedingte Gesundheitsrisiken und Belastungen,
7. Anzahl der vorgesehenen Blutabnahmen und voraussichtliche Gesamtmenge des benötigten Testblutes,
8. Beschreibung der weiteren durchzuführenden Tests,
9. Angaben zur Verpflegung im Rahmen eines stationären Aufenthalts,
10. Hinweise zum Verhalten während der Studie.

Mit der Anwendung obiger Auflistungen entspricht die prüfende Instanz den Forderungen des Gesetzgebers, welcher in § 40 I Nr. 2 AMG vorschreibt, dass alle Versuchspersonen über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufzuklären sind. Dabei ist im Sinne des Probandenschutzes anzumerken, dass nur eine vollständige und streng sachliche Aufklärung der Absicht und dem Zweck des Gesetzes gerecht wird. Ein vordergründiges Berufen auf den für die Allgemeinheit aus den Studien resultierenden Nutzen kann dagegen keinesfalls als Wesen und Bedeutung einer klinischen Prüfung aufgefasst und vermittelt werden. Auch muss an dieser Stelle der Begriff der Tragweite von Wesen und Bedeutung der klinischen Prüfung abgegrenzt werden. Denn hier muss individuell auf die Gefahren und Risiken einer jeden einzelnen teilnehmenden Person eingegangen werden (vgl. 147, S. 46-47).

Neben einer individuell-abgestimmten und umfassenden Aufklärung ist darauf zu achten, dass diese auch den Kommunikationsfähigkeiten und dem Intelligenzgrad des Teilnehmers angemessen erfolgt. Bildungsgrad, körperliche wie auch seelische Verfassung des Probanden/Patienten sollten unbedingt Eingang finden und im Verlauf der Aufklärung ist von Seiten des Arztes mittels gezielter Rückfragen zu prüfen, ob der Aufzuklärende die jeweiligen Sachverhalte auch verstanden hat (vgl. 163, S. 235).

In ihrer Form hat die Aufklärung prinzipiell mündlich sowie durch einen Arzt zu erfolgen, wobei allerdings die Zuhilfenahme vorgefertigter Aufklärungsformulare Anwendung finden darf. Diesbezüglich sei auf den sich anschließenden Gliederungspunkt 4 verwiesen.

3.2 Einwilligung

Da jeder ärztliche Eingriff in die Gesundheit und Unversehrtheit eines Patienten bzw. Probanden, somit auch die Teilnahme an einer klinischen Studie, den Tatbestand der Körperverletzung nach § 223 StGB erfüllt, bedarf es der Einwilligung des Betreffenden in die geplanten Maßnahmen, um den jeweiligen Eingriff zu legitimieren (vgl. 147, S. 44ff).

Somit schließt sich einer umfassenden und sachgerechten Aufklärung des Probanden bzw. Patienten durch den Arzt in der Regel die Einwilligung der betreffenden Person an. Die Einwilligungserklärung muss hierzu ausdrücklich oder durch eine erkennbare Willenserklärung erfolgen. Für experimentelle Eingriffe, worunter auch die Prüfphasen I bis IV fallen, sieht der Gesetzgeber, siehe hierzu § 40 II Nr. 2 AMG sogar explizit die schriftliche Form vor (vgl. 140, S. 19). Bezüglich der Einwilligung und den damit einhergehenden Problemen sei hier auf die unter Gliederungspunkt 4.4.1 aufgeführten Ausführungen verwiesen.

3.3 Sondergruppen

3.3.1 Schlaganfallpatienten

Der nicht-einwilligungsfähige Patient bzw. Proband (vgl. 98)

Die meisten Patienten, die einen Schlaganfall oder ein vergleichbares Leiden erleben, unterliegen zwar oftmals keiner klassischen Bewusstseinsstörung, sind jedoch in ihrer Bewusstseinslage und zahlreichen weiteren Funktionsbereichen, ihre Urteilsfähigkeit

betreffend, reduziert. Obgleich solche Patienten unter Umständen ganz erheblich von neuen experimentellen Therapiekonzepten profitieren könnten, werden sie in der Regel nicht in klinische Studien miteinbezogen, weil das Einverständnis des Patienten für die Aufnahme in solche Studien nicht eingeholt werden kann. So ist beispielsweise ein Patient mit motorischer oder sensorischer Aphasie zwar mitunter kommunikationsfähig, versteht aber dennoch nicht genau, was ihm von Seiten des behandelnden Arztes unterbreitet wird und kann die Voraussetzungen eines Studienprotokolls im Sinne der Kompetenz zur Einwilligung nicht erfüllen. Diese Problematik eröffnet ein therapeutisches und ethisches Spannungsfeld, da hilfsbedürftigen Patienten in diesem Falle unter Umständen nicht die optimale Hilfe angeboten werden kann (vgl. 95, S. 53).

Die in diesem Falle auftretenden Konflikte lassen sich wie folgt zusammenfassen (vgl. 95, S. 57):

1. Je nach Beurteilung der Aphasie ergeben sich Probleme, die juristische Einwilligungsfähigkeit des jeweiligen Patienten betreffend.
2. Die Einwilligung durch einen gesetzlichen Betreuer kann in aller Regel nicht eingeholt werden, da entweder – und dieses betrifft die allermeisten Opfer eines Schlaganfalles – keiner vorhanden ist, oder dieser im Rahmen des akuten Geschehens nicht konsultiert werden kann.
3. Der behandelnde Arzt entscheidet dann im vermeintlichen Sinne des Patienten, was rechtlich eher problematisch erscheint.
4. Die Befragung der Angehörigen erweist sich ebenfalls als kritisch, da sie nicht rechtsverbindlich ist.
5. Bei Verwendung einer neuen Therapieform nebst der Aufnahme in die meist zugehörige begleitende klinische Studie ergibt sich bezüglich auftretender Nebenwirkungen, welche sehr erheblich sein können, die Frage nach möglichen haftungsrelevanten Aspekten.

Um nun eine praktikable Vorgehensweise und Lösung der aufgeführten Fragen zu erreichen, schlägt Hennerici folgendes *Procedere* vor (vgl. 95, S. 57-58): Eine zentrale Ethikkommission (siehe Gliederungspunkt 2.5) könne in enger Absprache mit dem jeweils zuständigen Vormundschaftsrichter des zuständigen Amtsgerichts im Vorfeld und zugleich unmittelbar im eintretenden Fall eine Teilnahme an einer klinischen Studie gestatten, wenn damit folgende Kriterien erfüllt werden:

1. Die Therapiestudie müsse unmittelbar der Heilung jener Erkrankung dienen, die zum Verlust der Einwilligungsfähigkeit des Patienten geführt hat.
2. Zur angestrebten Therapie existieren keine oder nur wesentlich weniger erfolgversprechende Alternativen.
3. Voruntersuchungen bescheinigen der Therapiestudie ein aussichtsreiches Ergebnis.
4. Alle sich möglicherweise ereignenden Therapiezwischenfälle oder unerwünschte Wirkungen müssen sorgfältig dokumentiert werden.
5. Jedes ablehnende Verhalten seitens des Patienten muss unbedingt respektiert werden.
6. Die angesprochene Ethikkommission muss der Therapiestudie zugestimmt haben.

Die in diesem Bereich zweifelsfrei noch bestehenden rechtsfreien Räume im Sinne einer verbesserten Versorgung der Patienten auszufüllen, obliegt künftigen Anstrengungen von Politik, Ärzteschaft wie auch Opferverbänden.

3.3.2 Kinder

Kinder als Teilnehmer an klinischen Studien

Kinder sind hinsichtlich einer geplanten Arzneitherapie bezüglich Kinetik und Ansprechen der jeweils Verwendung findenden Substanzen nicht uneingeschränkt als kleine Erwachsene, bei denen nur die applizierte Dosis entsprechend reduziert werden muss, zu verstehen. Vielmehr treten hier eine Fülle von stoffwechselbedingten Eigenheiten und auch Besonderheiten zu Tage, die entsprechende Berücksichtigung erfahren müssen. Demzufolge kann auch eine Testung neuer Substanzen nicht ohne klinische Studien an der eigentlichen Zielgruppe, dem Kind, auskommen (vgl. 83, S. 88).

Um den Schutz der Kinder im Rahmen der klinischen Erprobung neuer Arzneimittel auf hohem Niveau zu sichern, hat der Gesetzgeber mit § 40 IV AMG folgende Auflagen und Einschränkungen bezüglich ihrer Teilnahme erlassen: So muss die entsprechende Prüfsubstanz gemäß § 40 IV Nr. 1 und 2 AMG gerade zum Erkennen und zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt sein. Daraus ist abzuleiten, dass ausschließlich Diagnostika und sogenannte Vorbeugemittel Gegenstände dieser klinischen Studien sein können. Der Minderjährige, der an einer entsprechenden Studie teilnimmt soll aus ihr einen persönlichen Nutzen ziehen können und zwar in der Form, dass entweder eine mögliche

Erkrankung an ihm selbst früher als unter bisherigen Bedingungen diagnostiziert werden kann, oder er aber direkt vor der betreffenden Krankheit beispielsweise im Sinne einer Impfung geschützt wird. § 40 IV Nr. 3 AMG postuliert ferner, dass eine Prüfung des Präparats am Erwachsenen keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen darf und somit hier nur durch einen klinischen Versuch am Kind Aussagen gewonnen werden können (vgl. 131, S. 256).

Gemäß § 40 IV Nr. 4 AMG müssen Aufklärung und Einwilligung des minderjährigen Studienteilnehmers in erweiterter Form vollzogen werden. Dieses beinhaltet, dass neben dem Minderjährigen, sofern er in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie nachzuvollziehen, auch der jeweilige gesetzliche Vertreter im vollen Umfang über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt werden und seine Bewilligung eingeholt werden muss. Das teilnehmende Kind ist somit in jedem Falle anzuhören. In diesem Zusammenhang ist darüber hinaus auch wichtig zu erwähnen, dass im Fall einer Vertretung des Kindes durch beide Eltern diese auch zusammen der geplanten Teilnahme an der anstehenden Studie zustimmen müssen, es also entsprechend eines BGH Urteils vom 28.6.1988 nicht genügt, wenn einer der beiden Partner stellvertretend seine Zustimmung erteilt hat (vgl. 37).

Ob der berechtigterweise strengen Auflagen und Regelungen hinsichtlich arzneimittelbezogener Studien am Kind hierzulande scheint es nicht verwunderlich, wenn von Seiten der Industrie oftmals der Versuch unternommen wird, derart diffizile und komplexe Studien ins Ausland, und hier vorzugsweise in Länder mit weniger hohen Auflagen zu verlegen. So führte beispielsweise im Jahr 1996 der US-amerikanische Pharmahersteller Pfizer während einer Meningitis-Epidemie in Nigeria eine Studie mit dem damals noch nicht zugelassenen Medikament Trovan an minderjährigen Versuchspersonen durch, welche allerdings schlussendlich ohne die erhofften Ergebnisse abgeschlossen werden musste. Im Zuge dieser Studie kam es am 30.8.1996 zu Klagen betroffener Eltern, die sich wegen der aufgetretenen lebensgefährlichen Nebenwirkungen in Verbund mit einer ungenügenden Aufklärung zu Wort gemeldet hatten. Ein derartiges Vorgehen der Industrie ist zwar prinzipiell nicht verboten, stellt aber einmal mehr die Frage nach der ethischen Vertretbarkeit klinische Studien in Drittwelt-Länder zu verlegen (vgl. 106, S. 46).

3.3.3 Verwahrte und inhaftierte Personen

Verwahrte und inhaftierte Personen als Teilnehmer an klinischen Studien

Im Gegensatz zu anderen Ländern wie beispielsweise den USA, in denen klinische Erprobungen an Strafgefangenen zur gängigen Praxis der klinischen Pharmakologie gehören (vgl. 140, S. 28), sind in der Bundesrepublik Versuche an Personen, die aufgrund gerichtlichen oder behördlichen Beschlusses verwahrt sind, verboten. § 40 I Nr. 3 AMG schließt verwahrte Personen in jeder Art von der Teilnahme an Studien im Zuge der Arzneimittelzulassung aus. Denn eine solche Teilnahme setzt die Fähigkeit zu einer freien Willensentscheidung, eben diese Teilnahme betreffend, voraus, die unter gegebenen Umständen unbefangen zu äußern in aller Regel nicht möglich sein wird.

Allenfalls ist die Anwendung eines noch ungeprüften und nicht zugelassenen Arzneimittels im Ausnahmefall dann statthaft, wenn dieses die einzige Möglichkeit darstellt, das Leben der betreffenden Person zu retten oder einem anderen schwerwiegenden Nachteil, wie einer Kastration o. ä., zu entgehen (siehe Gliederungspunkt 2.6.2). Jedoch muss hierzu der Behandlungszweck im Vordergrund stehen, und der „Rechtfertigende Notstand“ muss gemäß § 34 StGB gegeben sein.

Der Begriff der Verwahrung ist in diesem Zusammenhang als sehr weit definiert und umfasst unter anderem alle Personen, die in einer Justizvollzugsanstalt, einer geschlossenen Verwahranstalt, einer abgeschlossenen Anstalt der Fürsorge, einer abgeschlossenen Krankenanstalt oder einem abgeschlossenen Teil einer Anstalt untergebracht sind (vgl. 104, Bd. 2, § 40, S. 70aR-70b).

3.3.4 Schwangere und Stillende

Schwangere und Stillende als Teilnehmer an klinischen Studien

Die Schwangerschaft ist für die Pharmakotherapie und somit auch für die klinische Arzneimittelforschung als besondere Lebensphase aufzufassen und von anderen Lebensphasen grundsätzlich zu unterscheiden. Bekannte und zugleich tragische Arzneimittelskandale wie beispielsweise im Zusammenhang mit den Präparaten Thalidomid oder Menocil (vgl. 130, S. 1648) haben dieses in aller Deutlichkeit demonstriert. Da der Arzt sich nie sicher sein kann, ob eine Frau im gebärfähigen Alter nun schwanger ist oder nicht, muss hier allen pharmakologischen Maßnahmen, insbesondere der klinischen Prüfung einer

neuen Substanz, eine überaus strenge Indikationsstellung abverlangt werden. Klinisch-pharmakologisch aber auch klinisch-therapeutisch kann der Embryo bzw. Fetus nicht mit einem erwachsenen Menschen verglichen werden, und da die im Zuge der klinischen Erprobung verabreichten Dosierungen sich am Erwachsenen und dessen Pharmakokinetik orientieren, können sich auf diese Weise leicht schwerwiegende und irreparable Schädigungen an Embryo, Fötus aber auch Neugeborenen manifestieren. Auf die klinische Arzneimittelforschung und Teilnahme an Studien übertragen, bedeutet dieses ganz eindeutig, dass bei bestehender Schwangerschaft, aber auch bei Verdacht auf Bestehen einer Schwangerschaft, die jeweilige Frau nicht an der Studie teilnehmen darf, bzw. im Falle einer während der Prüfung auftretenden Schwangerschaft von dieser auszuschließen ist. Die materno-feto-plazentare Einheit ist als biologische, pharmakokinetische und pharmakodynamische Einheit zu begreifen und als solche von allen sie bedrohenden Risiken zu schützen (vgl. 83, S. 88ff.).

Um den eben angesprochen Schutz in der Praxis zu gewährleisten, wird bei allen Frauen im gebärfähigen Alter vor Beginn der eigentlichen Prüfung eine etwaige bestehende Schwangerschaft mittels Test ausgeschlossen und mit der Probandin bzw. Patientin ein zuverlässiger Konzeptionsschutz für die Dauer der entsprechende Maßnahme besprochen. Das in den USA bereits gängige Verfahren, auch während des eigentlichen Prüfablaufs ein bis mehrmals nach jeder Phase erneut hinsichtlich einer Schwangerschaft zu testen, hat mittlerweile auch bei uns Einzug gehalten und einen festen Platz in der Begleitdiagnostik für die Dauer der klinischen Studie erhalten (vgl. 163, S. 237).

Klinische Prüfungen unter der Teilnahme von Schwangeren können jedoch dann ausnahmsweise angezeigt und von Nöten sein, wenn diese die Behandlung oder die Verhinderung von Ereignissen betreffen, die eben schwangerschaftsspezifisch sind, z. B. Arzneimittel zur Verhinderung eines drohenden Frühaborts oder Arzneimittel, welche eine Kontrazeption bewirken sollen (vgl. 83, S. 89).

Aus dem bisher gesagten ergibt sich ein systematisch nicht lösbares Problem, nämlich dass es auf diese Weise bei den meisten modernen Arzneimitteln nicht bekannt ist, ob und wie sie während einer Schwangerschaft auf Fötus und Embryo wirken. Diese Erkenntnis wäre ja nur zu erhalten, wenn die Präparate auch von Schwangeren eingenommen werden würden, was sich aber wiederum wegen des mangelnden Wissens über die resultierenden Konsequenzen für das ungeborene Leben verbietet. Somit können diesbezügliche Daten nur von den wenigen Patientinnen gewonnen werden, die entweder in Unkenntnis ihrer Schwangerschaft oder, weil der Einsatz des Medikaments auch während der Schwangerschaft unverzichtbar erschien,

gewonnen werden. Allerdings reichen diese Daten in den allerwenigsten Fällen für eine systematische Bewertung aus (vgl. 83, S.89).

Da neben einer potentiellen Gefährdung Ungeborener auch eine Schädigung von Säuglingen über die in der Muttermilch enthaltenen Wirk- oder Abbaustoffe von Pharmaka in Betracht gezogen werden muss, ist auch stillenden Müttern von einer Teilnahme an klinischen Studien dringend abzuraten bzw. erst nach erfolgtem Abstillen zu gestatten.

3.3.5 Mitarbeiter

Mitarbeiter als Teilnehmer an klinischen Studien

Um einerseits Kosten zu sparen, andererseits aber auch schnell und vor allem unbürokratisch auf Versuchspersonen zurückgreifen zu können, finden sich immer wieder Situationen, bei denen eine neue pharmakologische Substanz und deren Wirkung an den Mitarbeitern der jeweiligen Institution zur Testung gelangt. Der heroisch im Zuge eines Selbstversuchs an seiner Person experimentierende Wissenschaftler, aber auch der Assistent oder der der Arbeitsgruppe angehörige Student sind in so einem Fall die Probanden der Phase I Studie. Der zunächst bestechende Vorteil besteht hierbei darin, dass die betreffende Person in aller Regel die Aufgabenstellung und den Sachverhalt der Studie genau kennt, erwartete Wirkungen, insbesondere Nebenwirkungen und Risiken, können somit als bekannt oder zumindest kalkulierbarer betrachtet werden. Trotzdem sind auch unter diesen Umständen eine fundierte Aufklärung sowie eine schriftliche Einwilligung in die Studie obligat. Allerdings besteht bei dieser Konstellation (der Mitarbeiter als Proband) auch ein gravierender Nachteil, nämlich der, dass nur sehr schwierig bestimmt werden kann, ob und unter welchen Begleitumständen die Einwilligung in die laufende Studie zustande gekommen ist. Eine echte Freiwilligkeit, wie sie das AMG als Voraussetzung zur Studienteilnahme postuliert, muss unter diesen Vorgaben immer als fragwürdig betrachtet werden, da hier in der Regel ein administratives oder sonstiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen Studienleiter und Studienteilnehmer besteht (vgl. 94, S. 38).

Darüber hinaus muss für diesen Fall angemerkt werden, dass Studienteilnehmer, welche bezüglich der Ziele der zu erwartenden Probleme oder das Studiendesign über nähere Informationen verfügen, nur unter erschwerten Bedingungen objektiv ver- und auswertbare Ergebnisse liefern können, da unter Umständen vorgegebene oder erwünschte Resultate durch eine übereifrige Teilnahme erreicht werden sollen. In diesem Sinne ist neben

dem Problem der sog. echten Freiwilligkeit auch die Objektivität solchen Vorgehens immer kritisch zu hinterfragen.

3.3.6 Senioren

Senioren als Teilnehmer an klinischen Studien

Die durchschnittliche Lebenserwartung für die deutsche Bevölkerung liegt im Augenblick bei 80,6 Jahren für Frauen und 74,4 Jahren für Männer (vgl. 148, S. 196). Diese Zahlen, die sich in den kommenden Jahren noch weiter nach oben hin verändern werden, finden ihre Ursache nicht zuletzt darin, dass eine sich ständig verbessernde Pharmakotherapie das Erreichen immer höherer Lebensalter möglich macht. Die Anzahl der Multimorbiden in diesem Personenkreis, aber auch die Tatsache, dass bestimmte nachlassende Organfunktionen, wie etwa die Tätigkeit des Herzens, bei vielen älteren Menschen eine obligatorische und dauerhafte Pharmakotherapie erforderlich machen, führt dazu, dass der Arzneimittelkonsum im vorgerückten Alter, gemessen an der Durchschnittspopulation, vergleichsweise hoch ausfällt.

Allerdings werden die wenigsten der dieser Zielgruppe verordneten Arzneimittel auch an alten Menschen klinisch geprüft. Dies fällt umso mehr ins Gewicht, als ja gerade die alten Menschen die Hauptabnehmer von Arzneimitteln darstellen. Daraus ergeben sich Probleme in zweierlei Hinsicht: Zum einen sollte die Dosierung von Arzneimitteln dem im Alter veränderten Flüssigkeitsverteilungsraum und in diesem Zusammenhang auch der verminderten Nierenfunktion angepasst sein. Des weiteren kann die Wirksamkeit von Arzneimitteln, die zur Behandlung von im Alter typischerweise vorkommenden Leiden verabreicht werden, nicht ausreichend beurteilt werden, wenn sie nicht auch tatsächlich an alten Menschen und ihren Gebrechen untersucht worden sind. Stellvertretend für die eben beschriebene Problematik seien an dieser Stelle die Gereatrika sowie die breite Palette der Mittel zur Verbesserung der Hirnleistung, beispielsweise Gingko (vgl. 53, S. 587) genannt (vgl. 83, S. 88).

Neben dem Umstand einer nicht Zielpersonen-gerichteten klinischen Prüfung der Arzneimittel soll nun kurz auf die besonderen Umstände und Gefahren eingegangen werden, die aus einer Beteiligung von Senioren an einer klinischen Studie resultieren:

Analog zur Teilnahme psychisch Kranker, worauf an späterer Stelle noch näher eingegangen werden soll, besteht auch hier die erhebliche Gefahr eines Missbrauchs, der sich vor allem

daraus ergibt, dass alte Menschen dazu neigen, dem Arzt uneingeschränktes Vertrauen entgegen zu bringen (vgl. 140, S. 22). Zudem finden sich die verwendeten Aufklärungs- und Informationsbögen der jeweiligen klinischen Studie oftmals schon ob ihrer Wortwahl und Schriftgröße in einem für Senioren kaum verwertbaren Zustand.

3.3.7 Psychiatrisch erkrankte Patienten

Psychiatrisch-erkrankte Patienten als Probanden

Neben den unter Gliederungspunkt 3.3.3 vorgestellten Kriterien, welche die Durchführung klinischer Studien mit auf Anordnung hin verwahrten Patienten und somit auch einen nicht unerheblichen Anteil des psychiatrischen Patientenguts untersagen, müssen für Arzneimittelstudien an eben diesem Patientenkollektiv, nämlich Personen die an einer psychiatrischen Erkrankung leiden ohne in diesem Zusammenhang im Sinne des Eigen- oder des Schutzes Dritter verwahrt zu sein, einige Aspekte in gesonderter Form hervorgehoben werden.

Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, müssen für den Fall der Studienteilnahme gemäß § 40 II Nr. 1 AMG in jedem Fall von Seiten des Betreffenden Geschäftsfähigkeit und Einsichtsfähigkeit gewährleistet sein. Liegt eine Geschäftsunfähigkeit des Probanden im Sinne von §§ 104 ff BGB vor, so kann der Proband nicht wirksam in die Teilnahme der Studie einwilligen. Zwar wird für einen Geschäftsunfähigen grundsätzlich vom Vormundschaftsgericht (vgl. §§ 65 ff FGG) ein Betreuer gemäß § 1896 BGB bestellt. Dieser kann auch grundsätzlich für den Geschäftsunfähigen Entscheidungen treffen; bei der Teilnahme an klinischen Studien ist dies jedoch anders.

Im Zuge von Forschungsvorhaben, bei denen psychisch Kranke als Versuchspersonen vorgesehen sind, ist ihre Zulässigkeit immer danach zu beurteilen, ob eine Einsichtsfähigkeit und daran gekoppelt die Möglichkeit der Abgabe einer rechtlich wirksamen Einwilligungserklärung gegeben sind. Daraus ergibt sich, dass eine Stellvertretung im Willen durch Dritte, auch wenn von Seiten des Vormundschaftsgerichtes ein Betreuer bestellt ist, nicht zulässig ist (vgl. 140, S. 22).

Generell ist auch bei formell einwilligungsfähigen psychisch-erkrankten Patienten zu beachten, dass im Umgang mit Psychopharmaka, und zumeist geht es bei diesem Patientenkollektiv um die Erprobung solcher Substanzen, eine freiwillige Einwilligung in eine

Teilnahme auch nach ordnungsgemäß erfolgter Aufklärung, ähnlich wie bei der Arzneimittelerprobung am alten Menschen (siehe Gliederungspunkt 3.3.6) als schwierig-nachvollziehbar und oftmals als kaum überprüfbar angesehen werden muss (vgl. 104, Bd. 2, S. 67a).

Entgegen der früher auch von Seiten der Ärzteschaft oftmals vertretenen Meinung, eine Heranziehung sog. Geisteskranker für Experimente sei zwar nicht ganz unbedenklich, da es sich aber um Versuche an armseligen Geschöpfe handle, denen es an jeglichem menschlichen Bewusstsein mangle, durchaus diskutierenswert, hat der Schutz und die soziale Stellung psychisch Kranker eine doch erhebliche Aufwertung und Verbesserung erfahren (vgl. 140, S. 22).

3.3.8 Krebspatienten / Klinische Prüfung von onkologischen Arzneistoffen

Die meisten der onkologischen Arzneimittel nehmen im Rahmen der klinischen Prüfung aufgrund ihres Wirkmechanismus eine besondere Stellung ein. So handelt es sich in der überwiegenden Anzahl der Fälle um Substanzen, welche als Antimetabolite, Mitosegifte aber auch Zytostatika zum Einsatz gelangen. Eine Erprobung dieser Stoffe am gesunden Probanden ist somit fast immer ausgeschlossen, so dass sämtliche Studien direkt an Patienten durchgeführt werden. Neben der Frage der Verträglichkeit werden hier somit in den ersten zwei Phasen der Prüfung, entgegen dem üblichen Konzept der vier klinischen Prüfphasen, auch Aspekte der therapeutischen Wirksamkeit des neuen Wirkstoffes beantwortet. Auch bringt es die Schwere der jeweiligen Erkrankung zumeist mit sich, dass eine besonders sorgfältige Abwägung zwischen Notwendigkeit der jeweiligen Therapie und dem Bedürfnis nach Entwicklung eines neuen Arzneimittels zu erfolgen hat. Die oftmals kurze Lebensdauer der Patienten macht es erforderlich, dass der Therapieerfolg in ein adäquates Verhältnis zur Lebensqualität des restlichen Lebens gesetzt wird. Darüber hinaus sind, eben wegen der für die betroffenen Patienten ohnehin meist kritischen Lage, placebo-kontrollierte Studien nicht durchführbar, so dass in aller Regel vergleichende Studien mit bereits etablierten Therapieschemata, dem sog. „Goldstandard“ erfolgen (vgl. 97, S. 139).

Um den Standard und die Begleitumstände pharmakologischer Studien an onkologischen Patientenkollektiven auf ein für die Patienten vorteilhafteres Niveau zu heben, hat der Gesetzgeber am 21. Juni 1988 eine Empfehlung über die Mindestanforderungen pharmakologisch-toxikologischer Prüfungen als Voraussetzung für den Beginn der klinischen Prüfung am Menschen veröffentlicht. Inhalt und Ziel dieser Empfehlung bestehen darin, bestimmte Anforderungen und Standards für die pharmakologisch-toxikologische Prüfung

onkologischer Arzneimittel als derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse festzulegen, um somit zum einen unnötige und wenig aussichtsreiche Studien vermeiden zu können und des weiteren möglichst schnell neu entwickelte Krebstherapeutika in die klinische Prüfung aufnehmen zu können, ohne auf die hier spezifisch notwendigen Sicherheitsprüfungen verzichten zu müssen (vgl. 104, Bd. 4, A 2.13i).

4 Der Prüfarzt: Aufgaben und Haftung

Die Funktionen, die der Arzt im Rahmen der Arzneimittelzulassung einnimmt, sind unterschiedliche:

Während der Patient / Proband in erster Linie mit dem ihn betreuenden bzw. ihn behandelnden Arzt zu tun haben wird, gibt es noch andere Aufgabenstellungen im Zulassungsprozess, die ebenfalls in der Regel von Ärzten wahrgenommen werden. In diesem Zusammenhang sei kurz auf die Tätigkeit des Leiters der klinischen Studie (den Prüfleiter) sowie auf den Stufenplanbeauftragten, der von Seiten des pharmazeutischen Unternehmens für die Arzneimittelüberwachung zuständig ist, eingegangen.

Die üblichen ärztlichen Pflichten, aber auch die Haftung des Arztes aufgrund des Behandlungsvertrages mit dem Patienten / Probanden haben jedoch auch während des gesamten Zulassungsgeschehens ihre Gültigkeit und werden, so weit dies an anderer Stelle noch nicht geschehen ist, im Folgenden ebenfalls besprochen:

4.1 Der Arzt als Prüfleiter

Im sechsten Abschnitt des AMG zum Schutze des Menschen bei der klinischen Prüfung sind in § 40 I Nr. 4 die Qualifikationen angeführt, welche der jeweils zuständige Arzt für seine Rolle als Prüfleiter einer klinischen Prüfung aufweisen muss: Selbige Prüfung darf nur durchgeführt werden, „wenn und solange sie von einem Arzt geleitet wird, der mindestens eine zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nachweisen kann.“

Diese zweijährige Erfahrung kann seit dem 1.1.1978 nur unter der Leitung eines Arztes erworben werden, der seinerseits bereits über diese zweijährige Erfahrung verfügt. Der Nachweis dieser Tätigkeit sollte jederzeit in Form einer schriftlichen Bestätigung geführt werden können. Obgleich zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine konkreten gesetzlichen Forderungen oder international gültige Standards für den Erwerb dieser Erfahrung bestehen, kann das Profil dieser Erfahrung wie folgt charakterisiert und zusammengefasst werden: „Es ist eine Tätigkeit zu fordern, die über die Anwendung der zu prüfenden Arzneimittel hinausgeht und auch die Probandenauswahl, die Aufklärung, die Befunderhebung nach der Anwendung sowie die Darstellung und Diskussion der Befunde inklusive der Gesamtauswertung mit umfasst“ (104, Bd. 2, § 40, Blatt 70 c-R). Neben diesem eher unverbindlichen Katalog existiert jedoch auch ein ausführlicheres Anforderungsprofil für den

Prüfleiter, welches auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit im Rahmen einer Konsensuskonferenz unter Beteiligung interessierter Verbände der Ärzteschaft und der pharmazeutischen Industrie unter Moderation eines Vorstandsmitgliedes der Arzneimittelkommission der Ärzteschaft erarbeitet worden ist. Hierin sind neben einer allgemeinen Charakterisierung auch die Aufgaben, die notwendigen Kenntnisse und alle die sonstigen Voraussetzungen der Tätigkeit des Prüfleiters in Form einer fachlichen Empfehlung festgehalten (vgl. 90, S. C-1968).

Für alle weiteren Ärzte, die ebenfalls an derselben klinischen Erprobung mitarbeiten (beispielsweise in der direkten Behandlung / Betreuung der Studienteilnehmer, die oftmals durch die Hausärzte erfolgt), ist diese zweijährige Erfahrung in der klinischen Prüfung von Arzneimitteln nicht erforderlich, da diese ausschließlich für den leitenden Arzt / die leitende Ärztin vorgeschrieben ist (vgl. 104, Bd. 2, § 40, Blatt 70 cR).

Bei Arzneimittelprüfungen, die von oder im Auftrag der Industrie an Universitäten durchgeführt werden, stellt sich manchmal die Frage, wer als der eigentliche Prüfleiter anzusehen ist. Es können hier entweder der Prüfarzt des Pharmaherstellers oder auch der an der jeweiligen Klinik Verantwortliche sein. In der Regel ergibt sich aus dem Prüfplan, wer als Prüfungsleiter vorgesehen ist. Wichtiger als die Bezeichnung ist aber die ausgeübte Funktion: Prüfleiter ist der Arzt, der die Prüfung durchführen lässt, der gegenüber der entsprechenden Ethikkommission aufgetreten ist, der eventuelle Änderungen des Prüfplans veranlassen kann und der letztendlich auch über einen vorzeitigen Abbruch der Studie verfügen kann (vgl. 60, S. 534).

4.2 Der Arzt im Stufenplanverfahren und als Stufenplanbeauftragter

Der Stufenplan nach § 63 AMG ist ein Instrument zur Beobachtung, Sammlung und Auswertung von Arzneimittelrisiken. Im Rahmen der Produktbeobachtung (also auch schon während des Zulassungsprozesses) werden hier insbesondere Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gegenanzeigen, Verfälschungen und Fehlgebrauch von Arzneimitteln erfasst. Die daraus resultierende Gefahrenabwehr vollzieht sich abgestuft in Form einer Reihung:

Stufe 1 beinhaltet einen gezielten Informationsaustausch zwischen den beteiligten Parteien wie dem BfArM, den Gesundheitsbehörden der Länder, den Arzneimittelkommissionen, den Bundesverbänden der pharmazeutischen Industrie und den Bundesministerien. Besteht allerdings ein begründeter Verdacht auf ein gesundheitliches Risiko, welches

Schutzmaßnahmen für die Patienten erforderlich macht, so erfolgt der Übergang in die Stufe 2. Hier kommt es, insbesondere bei einer Beteiligung einer Mehrzahl von Herstellern, zu Koordinationen und abgestimmten Stellungnahmen und schließlich zu einer Sondersitzung. In dieser werden Sachverständige gehört, anschließend werden durch die Behörden des Bundes / der Länder die zur Risikobegrenzung notwendigen Maßnahmen getroffen. Solche Maßnahmen können bis zum Ruhen, zur Rücknahme oder gar zum Verlust der Zulassung führen (vgl. 60, S. 516-518).

§ 63a I AMG verpflichtet darüber hinaus jeden pharmazeutischen Unternehmer zur Bestellung eines eigenen Stufenplanbeauftragten innerhalb des jeweiligen Unternehmens. Diesem Stufenplanbeauftragten obliegt es unter anderem, die bekannt gewordenen Meldungen über Arzneimittelrisiken zu sammeln, sie zu bewerten und die notwendigen Maßnahmen zu koordinieren. Die vorgeschriebene Mindestqualifikation des Stufenplanbeauftragten ist in § 63a II AMG aufgeführt: „Der Nachweis der erforderlichen Sachkenntnis als Stufenplanbeauftragter wird erbracht durch das Zeugnis über eine nach abgeschlossenen Hochschulstudium der Humanmedizin, der Humanbiologie, der Veterinärmedizin oder der Pharmazie abgelegte Prüfung und eine mindestens zweijährige Berufserfahrung“.

Ein Beispiel für das Stufenplanverfahren ist Historie des Analgetikums Metamizol:

Metamizol weist als seltene, aber gravierende Nebenwirkung eine Agranulozytose auf. Dabei kommt es zu einer starken Reduktion der immunologischen Abwehr. Etwa 10 % dieser Fälle enden dabei tödlich. Bei einer Sondersitzung nach dem anberaumten Stufenplanverfahren wurde bekannt, dass im Verlauf von sieben Jahren diesbezüglich 563 Verdachtsfälle eingegangen waren, in denen 90 Todesfälle enthalten waren, wovon 46 Fälle hämatologische Veränderungen aufwiesen. Daraufhin wurden die Indikationen des Arzneimittels stark eingeschränkt und Metamizol durch den Bundesrat auf Antrag der Bundesregierung unter Rezeptpflicht gestellt (vgl. 55, S. 2087-2088).

4.3 Die Pflichten des Arztes im Rahmen der klinischen Prüfung

Rechtliche Pflichten des Arztes gegenüber dem Patienten / Probanden können sich grundsätzlich aus Vertrag oder aus Gesetz ergeben.

Im Rahmen der klinischen Prüfung von Medikamenten bestehen, wie bereits teilweise erläutert, verschiedene vertragliche Verhältnisse zwischen Arzt und Proband / Patient sowie dem pharmazeutischen Unternehmen.

Zwischen dem Arzt, der die klinische Prüfung gemäß § 40 I Nr. 4 AMG leitet bzw. seinem ausführenden Kollegen und dem Patienten besteht in der Regel ein Behandlungsvertrag. Für den Fall einer Phase I Studie, also für gesunde Probanden, besteht an Stelle des Behandlungsvertrages ein Probandenvertrag. Dieser Probandenvertrag entspricht allerdings vom Inhalt und den ärztlichen Pflichten her größtenteils dem klassischen Behandlungsvertrag. Dies gilt jedenfalls für Privatpatienten, bei denen ein Vertrag direkt zwischen Arzt und Patient geschlossen wird. Die Private Krankenversicherung ist nur gegenüber dem Patienten zur Erstattung der Kosten, die dem Patienten durch die Behandlung entstehen, verpflichtet (sog. Kostenerstattungsprinzip).

Etwas komplizierter sind die Verhältnisse bei der Behandlung und Studienintegration von Kassenpatienten. Hier gilt das Sachleistungsprinzip (§ 2 II SGB V), d.h. die Krankenkasse erfüllt ihre Verpflichtung gegenüber dem Versicherten dadurch, dass sie eine adäquate Behandlung gewährleistet. Dazu bedient sie sich der Ärzte, die wiederum in der Kassenärztlichen Vereinigung zusammengeschlossen sind, mit der die Landesverbände der Krankenkassen Gesamtverträge über die Vergütung, die zugelassenen Behandlungsmethoden etc. abgeschlossen haben (§§ 72 II, 82 ff SGB V). Eine Erstattung der Kosten durch die Krankenkasse an den Patienten findet dagegen in aller Regel (Ausnahmen in §§ 13 ff SGB V) nicht statt, d.h. der Arzt kann nicht direkt mit dem Patienten abrechnen. Verträge hinsichtlich der Vergütung bestehen beim Kassenpatienten daher nur zwischen dem Versicherten (=Patient) und der gesetzlichen Krankenversicherung (§§ 223 I, 249 I, 250 SGB V), der Krankenversicherung und der Kassenärztlichen Vereinigung sowie zwischen der Kassenärztlichen Vereinigung und den niedergelassenen Kassenärzten (§§ 85 IV Nr. 1, 95 III SGB V).

Für die Beurteilung der Pflichten des Arztes gegenüber dem Patienten ist die genaue Gestaltung der Vertragsverhältnisse jedoch im Ergebnis unbedeutend. Im Folgenden wird daher stark vereinfacht von einem Behandlungsvertrag direkt zwischen Arzt und Patient / Proband ausgegangen.

Der Arzt (bzw. das Krankenhaus) ist aufgrund des Behandlungsvertrages (bzw. des Krankenhausaufnahmevertrages) mit dem Patienten - auch im Rahmen von klinischen Studien - verpflichtet, den Patienten sorgfältig zu behandeln. Dies umfasst die Pflicht zur Anamnese, zur Untersuchung, zur Diagnose- und Indikationsstellung, zur eigentlichen Behandlung sowie zur Nachsorge und Kontrolle (vgl. 113, S. 435-479).

Neben dieser Hauptpflicht zur Behandlung des Patienten gibt es Nebenpflichten des Arztes, die nicht unmittelbar der eigentlichen Erfüllung des Behandlungsvertrages dienen. „Diese aus

dem Grundsatz von Treu und Glauben des § 242 BGB folgenden, von der Rechtsprechung konkretisierten Pflichten beinhalten zum einen den Schutz der Rechtssphäre des Vertragspartners vor Schäden, die bei der Durchführung des Schuldverhältnisses entstehen können. Zum anderen dienen sie der Erhaltung des insbesondere beim Behandlungsvertrag stark ausgeprägten Vertrauensverhältnisses zwischen den Vertragsparteien.“ (153, S.3)

Die Verletzung von Nebenpflichten kann neben den bestehenden gesetzlichen Leistungsstörungenregelungen, die nur die Hauptpflichten aus dem Behandlungsvertrag erfassen, zur Haftung des Arztes führen. Neben die Hauptpflichten aus dem Behandlungsvertrag hat die Rechtsprechung eine ganze Reihe von Nebenpflichten gestellt, deren Verletzung zum Schadensersatz unter dem Gesichtspunkt der positiven Vertragsverletzung (pVV - das richterrechtliche Institut der pVV wurde durch die Schuldrechtsreform 2001 nun in Gesetzesform gegossen, vgl. § 280 BGB n.F., ist inhaltlich aber gleich geblieben) verpflichtet. Dazu gehört vor allem die Pflicht zur Aufklärung und zur Beratung des Patienten (vgl. 111, A I, S. 3).

Die Pflicht des Arztes zur Aufklärung des Patienten wird allgemein als wichtigste Nebenpflicht angesehen. Laufs ordnet die Aufklärungspflicht sogar dogmatisch den Hauptpflichten aus dem Behandlungsvertrag zu: „Nach dem Behandlungsvertrag soll der Arzt den Patienten als selbstverantwortlichen Partner im Respekt vor dessen persönlichen Rechten annehmen, um ihm Rat und Hilfe zu geben. Schuldet der Arzt nach der Abrede Rat und Hinweis, dann gilt es für ihn, seinen Vertragspartner aufzuklären. Die Pflicht zur eingreifenden Hilfe verlangt nach einem Konsens, der seinerseits die Aufklärung voraussetzt.“ (113, S. 500)

Darüber hinaus gehört die sog. Dokumentationspflicht zu den erwähnten Nebenpflichten (vgl. 29). Dies ist die Pflicht, Krankenpapiere so zu führen, dass auch andere Ärzte die einzelnen Schritte der Behandlung erkennen können und der Patient den Gang der Behandlung im Nachhinein verfolgen kann. Danach sind Aufzeichnungen des Arztes nicht nur interne Gedächtnisstützen des Arztes, wie dies bis 1979 in den ärztlichen Berufsordnungen festgehalten war, sondern sich aus dem Behandlungsvertrag ergebende therapeutische Pflichten zur angemessenen Dokumentation. Dies ist im übrigen in § 11 der Musterordnung der Bundesärztekammer so festgehalten (vgl. 111, A I, S. 4).

Letztlich ist auch die Schweigepflicht des Arztes (vgl. 113, S. 540 ff) eine der Nebenpflichten aus dem Behandlungsvertrag. Sie findet ihre Stütze, ebenso wie die Aufklärungspflicht, im

allgemeinen Persönlichkeitsrecht des Patienten und ist zugleich gesetzlich in § 203 StGB normiert. Der Datenschutz nach den datenschutzrechtlichen Vorschriften ist ebenfalls zu beachten.

Zwischen dem Arzt und dem gesunden Probanden besteht im Gegensatz zum kranken Patienten kein Behandlungsvertrag. Es besteht aber ein Vertrag eigener Art (Vertrag sui generis) bzw. ein Probandenvertrag / Versuchsvertrag, aus dem sich ebenfalls die o.g. Nebenpflichten für den Arzt ergeben.

Eine weitere Pflicht des Arztes ist die Pflicht zur Fortbildung. Diese ergibt sich nicht aus dem Behandlungsvertrag zwischen Arzt und Patient, sondern aufgrund der Berufsordnung für Ärzte: § 4 der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer bestimmt:

„(1) Der Arzt, der seinen Beruf ausübt, ist verpflichtet, sich in dem Umfang beruflich fortzubilden, wie es zur Erhaltung und zur Entwicklung der zu seiner Berufsausübung erforderlichen Fachkenntnisse notwendig ist.

(2) Der Arzt muss seine Fortbildung nach Absatz 1 gegenüber der Ärztekammer in geeigneter Form nachweisen können.“ (vgl. 113, S. 104 ff)

4.4 Die Nebenpflichten des Arztes

4.4.1 Aufklärungspflicht

Ein ärztlicher Heileingriff ist Laufs zufolge – trotz fortwährender Kritik der Ärzteschaft (vgl. 113, S. 498-500) und abweichender Stimmen in der rechtswissenschaftlichen Literatur (vgl. 87, S. 171) – nach gefestigter Rechtsprechung (vgl. 135) (grundlegend und seither ständige Rechtsprechung) tatbestandsmäßig eine Körperverletzung i.S.v. §§ 223 ff StGB und § 823 I BGB.

Nach der sog. Lehre vom Erfolgsunrecht ist eine tatbestandsmäßige Verletzung der in §§ 223 ff StGB bzw. § 823 I BGB genannten Rechtsgüter auch rechtswidrig, da die Handlung (der ärztliche Eingriff) ursächlich für den Erfolg (die Verletzung des Rechtsgutes, d.h. hier die Verletzung von Leben, Körper, Gesundheit) ist. Ein Arzt würde sich also bei jedem Eingriff strafbar und schadensersatzpflichtig machen. Hier nimmt die Rechtsprechung an, dass auch ein kunstgerecht vorgenommener Eingriff in die körperliche Integrität des Patienten an sich

den Tatbestand des § 823 I erfüllt und damit grundsätzlich rechtswidrig ist, sofern nicht eine Einwilligung des Patienten vorliegt (vgl. 107, Rn. 95).

Maßgeblich für den Arzt ist also, ob eine wirksame Einwilligung des Patienten und damit ein Rechtfertigungsgrund vorliegt. Der Tatbestand des § 823 I BGB bzw. der §§ 223 ff StGB ist dann zwar noch immer durch die Handlung des Arztes erfüllt, sein Handeln ist aber gerechtfertigt und löst damit keine zivilrechtliche Schadensersatzpflicht mehr aus bzw. ist nicht mehr strafbar.

Eine wirksame Einwilligung setzt jedoch voraus, dass erstens der Patient freiwillig einwilligt und zweitens der Patient auch weiß, worin er einwilligt.

„Die Einwilligung ist nur wirksam und schließt die Rechtswidrigkeit des Eingriffs nur dann aus, wenn der Patient das Wesen, die Bedeutung und die Tragweite des ärztlichen Eingriffs in seinen Grundzügen ... erkannt hat“ (88, S. 864). „Erst dann, wenn der Patient weiß, welche Maßnahmen bei seiner Erkrankung in Betracht kommen, kann er sich entscheiden: Zu Gunsten der ihm anempfohlenen Therapie oder dagegen“ (88, S. 867).

Insofern muss der Arzt – will er einer strafrechtlichen Haftung nach §§ 223 ff StGB und / oder einer zivilrechtlichen Haftung gem. §§ 823 ff BGB entgehen – den Patienten hinreichend aufklären.

Die Anforderungen an eine ordnungsgemäße Aufklärung bei der Behandlung von Probanden / Patienten im Rahmen von klinischen Studien entspricht weitgehend der allgemeinen ärztlichen Aufklärungspflicht (vgl. 84, S. 16 ff).

Die ärztliche Aufklärungspflicht ist eine Nebenpflicht des Arztes aus dem mit dem Patienten abgeschlossenen Behandlungsvertrag (s.o.). Zudem ergibt sie sich aus dem Grundgesetz (Selbstbestimmungsrecht des Menschen, Art. 2 II GG).

Der Arzt ist gehalten, den Patienten „...klar und eindeutig über die wahre Situation und die realistische Chance einer ... Therapie aufzuklären. Jede im Vorfeld des Vertragsschlusses verschleiern wirkende oder die realistisch erreichbare Situation verzerrende Maßnahme begründet eine Aufklärungspflichtverletzung.“ (vgl. 128).

Über den Umfang der Aufklärung besteht seit jeher – insbesondere zwischen Juristen und Medizinern – wie Laufs anschaulich zusammenfasst, viel Streit (113, S. 498-500). Er ist nicht ein für allemal festgeschrieben, vielmehr ist im Einzelfall zu erwägen, inwieweit der spezielle Patient aufzuklären ist. „Es gilt, den Patienten zu unterrichten, soweit dies notwendig, zumutbar und von ihm gewollt ist.“ (60, S. 88-90). Je nach Dringlichkeit der Behandlung, alternativen Behandlungsmethoden, Schwere und Risiko des Eingriffs und des Leidens des Patienten variiert der generell unbestimmte Umfang der Aufklärung (vgl. 88, S. 863 ff). Über

typische Risiken ist jedoch immer aufzuklären (vgl. 144, S. 185-187; vgl. 43, S. 421-423; vgl. 44, S. 213-215; vgl. 45, S. 885; vgl. 46, S. 1784; vgl. 126, S. 361-362).

Der Umfang der Aufklärung hängt nicht zuletzt auch vom Patienten selbst ab. Die Rechtsprechung geht aufgrund des Selbstbestimmungsrechtes des Patienten aus Art. 2 II GG davon aus, dass der Arzt in dem Umfang aufzuklären hat, der von einem verständigen Menschen in der konkreten Lage als für den Willensentschluss erforderlich angesehen wird (vgl. 153, S. 16).

Zu berücksichtigen sind dabei das „individuelle Aufklärungsbedürfnis“ des Patienten sowie sein Bildungs- und Wissensstand und seine konkreten Fragen (vgl. 127, S. 66-67).

Grundsätzlich kann der Patient im Rahmen der Vertragsfreiheit (vgl. § 311 I BGB) auch auf die Aufklärung zu verzichten (vgl. 25).

Bei klinischen Studien ist dies wegen der §§ 40 ff AMG jedoch in der Regel nicht möglich.

Ausnahmen von der Regel kommen nur bei bestimmten Patienten in Betracht, wenn der Kranke selbst – z.B. infolge Geschäftsunfähigkeit oder beschränkter Geschäftsfähigkeit – eine Einwilligung nicht geben kann und auch eine Einwilligung der Eltern oder eines (temporären) Betreuers nicht rechtzeitig einzuholen ist. Hier bleibt die Einwilligung solange entbehrlich, „als eine Behandlung ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern und eine Erklärung über die Einwilligung nicht herbeigeführt werden kann“ (§ 41 Nr. 5 AMG).

Weiterhin kann die Aufklärung und Einwilligung gemäß § 41 Nr. 7 AMG entfallen, wenn „...durch die Aufklärung der Behandlungserfolg nach der Nummer 1 (also Leben retten, Gesundheit wiederherstellen, Leiden erleichtern) gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist“. Aus dieser Bestimmung folgt ein weiter Ermessensspielraum des Arztes bezüglich der Aufklärung, der aus dem sog. „therapeutischen Privileg des Arztes“ folgen soll (vgl. 153, S. 12; vgl. 49, Rn. 732 f). Demgegenüber ist nach § 41 Nr. 7 AMG als Ausnahmegesetz eng auszulegen. Die Rechtsprechung (vgl. 32) lässt eine Einschränkung der Aufklärung nur im Falle von konkreten Kontraindikationen, d.h. im Falle einer konkret zu befürchtenden Selbstgefährdung des Patienten zu, um einen weitgehenden Schutz des Selbstbestimmungsrechtes des Patienten über seinen Körper und seine Gesundheit zu gewährleisten. § 41 Nr. 7 AMG will keinesfalls das Einfallstor für einwilligungs- und aufklärungsfreie klinische Versuche öffnen (vgl. 93, S. 52).

Dagegen kommen beim klinischen Experiment, das nicht dem Probanden, sondern dem Fortschritt der Wissenschaft dient (also bei der klinischen Forschung an gesunden

Probanden), Einschränkungen beim Aufklärungs- und Einwilligungserfordernis ausnahmslos und unter keinen Umständen in Betracht (vgl. 113, S. 524).

Insbesondere bei einer risikoreichen klinischen Forschung ist also auf eine sorgfältige Aufklärung zu achten. Der Zweck der Aufklärung und der Einwilligung ist beim Heilversuch zwar der gleiche wie bei einem erprobten Heileingriff, welcher ebenfalls mit Risiken behaftet ist. Jedoch gestalten sich im Bereich der medizinischen Forschung die Anforderungen an die Aufklärung anders als bei einem ärztlichen Heileingriff, da die Vorzüge und Risiken einer unerprobten Therapie ungewisser sind als die einer erprobten Therapie. Daher reicht die Aufklärungspflicht im Bereich der medizinischen Forschung weiter als bei bereits erprobten Therapien (vgl. 154, S. 74).

Besondere Probleme bei der Aufklärung ergeben sich aus dem Umstand, dass das Medikament noch nicht eingeführt ist und demnach kaum Kenntnisse über Wirkungen und Nebenwirkungen bestehen. Das Risiko der Medikation mit dem neuen, zu testenden Medikament ist daher – besonders im Anfangsstadium der klinischen Prüfung – sowohl für den Arzt als auch erst recht für den Probanden / Patienten schwer einzuschätzen. Daher sind hier besonders strenge Maßstäbe an die Aufklärung zu stellen. Zu unterscheiden ist dabei, ob es sich um einen Heilversuch handelt, bei dem potentiell ein individueller Nutzen für den Patienten vorhanden ist oder lediglich um einen rein wissenschaftlichen Versuch, bei dem ein Nutzen nur für die Wissenschaft, nicht aber für den Probanden besteht. Hier sind besonders hohe Anforderungen an die Aufklärung zu stellen, da hier das Legitimationselement der ärztlichen Indikation fehlt. „Die Anforderungen an die Aufklärung nehmen damit vom ärztlichen Heileingriff über den Heilversuch bis hin zum rein wissenschaftlichen Versuch zu.“ (vgl. 154, S. 75).

Das Erfordernis einer sorgfältigen Aufklärung im Rahmen von klinischen Studien wurde dementsprechend in den Gesetzestext des AMG (s.o.) sowie in die neugefasste Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes im Jahre 2000 aufgenommen. Damit ergibt sich die Pflicht der Arztes zur ordnungsgemäßen Aufklärung bei klinischen Studien nicht nur als Nebenpflicht aus dem Behandlungsvertrag, sondern auch aus dem Gesetz selbst.

Die Deklaration von Helsinki ist in diesem Sinne kein juristisch verbindlicher Gesetzestext, vgl. Art. 2 EGBGB und Art. 70 ff GG, da der Weltärztebund nicht zum Erlass von Gesetzen ermächtigt ist. Dennoch hat die Deklaration Auswirkungen auf bestehende Gesetze: „Zwar handelt es sich bei der Deklaration von Helsinki lediglich um moralische

Verhaltensanforderungen von allenfalls standesrechtlicher Bindung; doch beansprucht das Prinzip des „informed consent“ als Ausfluss des Selbstbestimmungsrechtes eines jeden Menschen Geltung auch außerhalb der Anwendungsbereiche von AMG und MPG.“ (vgl. 98, S. 540).

„Die Deklaration von Helsinki 2000 nimmt an einer ganzen Reihe von Stellen die medizinische Vertretbarkeit, die Notwendigkeit der Aufklärung des Probanden und Patienten und seine Zustimmung auf. Beide werden nicht voneinander abgegrenzt ... Vielmehr treten beide, Vertretbarkeit und Consent, nebeneinander auf.“ (vgl. 58, S. 859)

§ 40 I AMG erlaubt die klinische Prüfung eines Arzneimittels nur, wenn und solange:

1. die Risiken, die mit ihr für die Person verbunden sind, bei der sie durchgeführt werden soll, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde, ärztlich vertretbar sind, und
2. die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist.

Gemäß § 40 II AMG ist eine Einwilligung nur wirksam, wenn die Person, die sie abgibt:

1. geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen und
2. die Einwilligung selbst und schriftlich erteilt hat.

Die Einwilligung kann allerdings jederzeit widerrufen werden.

Im Gegensatz zur „normalen“ Einwilligung nach erfolgter Aufklärung ist im Rahmen von klinischen Studien also nicht nur Einsichtsfähigkeit, sondern auch Geschäftsfähigkeit gem. §§ 104 ff BGB erforderlich. Diese Zweispurigkeit ergibt sich einerseits aus dem Umstand, dass mit dem Probanden / Patienten immer ein Versuchsvertrag bzw. Behandlungsvertrag geschlossen wird. Für den Abschluss eines Vertrages ist immer Geschäftsfähigkeit nötig. Die Einwilligung in die Verletzung der körperlichen Integrität setzt dagegen nur natürliche Einsichtsfähigkeit voraus (s.o.). Zum anderen verbessert § 40 II AMG den Schutz von Proband / Patient, indem beide Voraussetzungen (Geschäftsfähigkeit und Einsichtsfähigkeit) als Voraussetzung für eine klinische Prüfung vorliegen müssen.

Diese allgemeinen Voraussetzungen gelten für kranke Patienten wie für gesunde Probanden. Daneben sind Sondervorschriften zu beachten:

Nach § 41 Nr. 1 AMG darf die klinische Prüfung bei einer Person, die an einer Krankheit leidet, nur durchgeführt werden, wenn das zu prüfende Arzneimittel nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. Bei diesen Patienten darf der Arzt das zu prüfende Medikament dann aber auch einer Person verabreichen, die „geschäftsunfähig oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkt ist“, § 41 Nr. 2 AMG. Kann der geschäftsunfähige oder in der Geschäftsfähigkeit beschränkte Patient die Tragweite des Versuchs ermessen und seinen Willen danach bestimmen, so muss - im Gegensatz zum „normalen“ ärztlichen Behandlungsvertrag - neben seine Einwilligung diejenige des gesetzlichen Vertreters oder des Pflegers treten, § 41 Nr. 3 AMG. Eine Aufklärung muss in diesem Fall daher gegenüber der geschäftsunfähigen oder der in der Geschäftsfähigkeit beschränkten Person und gegenüber dem gesetzlichen Vertreter erfolgen.

Da gem. § 40 AMG Studien nur durchgeführt werden dürfen, wenn die Patienten / Probanden nach adäquater Aufklärung zustimmen (s.o.), ist die Teilnahme von einwilligungsunfähigen Personen an klinischen Prüfungen grundsätzlich ausgeschlossen, es sei denn, es handelt sich um einen individuellen Heilversuch mit einem positiven Nutzen-Risiko-Verhältnis, bei dem die mutmaßliche Einwilligung der Patienten angenommen werden kann (vgl. 159, S. 506). Eine mutmaßliche Einwilligung kommt aber nur bei solchen Fällen in Betracht, in denen ein notwendiger Eingriff nicht aufgeschoben werden kann, eine Einwilligung aber – z.B. wegen Bewusstlosigkeit des Patienten – nicht oder nicht rechtzeitig eingeholt werden kann (vgl. 110, Rn. 46). Mutmaßliche Einwilligung kann daher nur in „Notfällen“ angenommen werden, nicht aber beispielsweise bei chronisch Demenzkranken (vgl. 98, S. 542).

Kommt eine (mutmaßliche) Einwilligung des Patienten von vornherein nicht in Betracht, weil dem Patienten die Einsichtsfähigkeit in die Tragweite des Eingriffs fehlt, ist die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters einzuholen, § 41 Nr. 4 AMG.

Ist eine Einwilligung - auch die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters - nicht rechtzeitig möglich, so ist auf dessen mutmaßlichen Willen abzustellen, vgl. § 41 Nr. 5 S. 3 AMG.

In extremen Ausnahmefällen kann auch auf die Aufklärung und Einwilligung verzichtet werden, wenn durch die Aufklärung der Behandlungserfolg gefährdet würde und ein entgegenstehender Wille des Kranken nicht erkennbar ist, § 41 Nr. 7 AMG. Diese Vorschrift ist aber äußerst restriktiv auszulegen (s.o.) und daher praktisch nicht relevant.

Bei einem gesunden Probanden ist die Verabreichung eines zu testenden Medikaments ohne dessen Einwilligung ausgeschlossen. Die Aufklärung bei solchen rein wissenschaftlichen Versuchen muss besonders weit gehen: „Die Versuchsperson hat wesentliche Informationen vorweg zu erhalten. Dazu gehören nicht nur die Versuchsplanung und ihre Gefahren, sondern auch der Zweck und der Sponsor der Untersuchung. Angesichts der persönlichen Teilnahme ist der Schleier über den Auftraggeber zu lüften.“ (58, S. 858).

Hilfe bei der insbesondere im Rahmen der klinischen Forschung schwierigen Aufklärung wird den Ärzten durch die Festlegung von einheitlichen Standards zu Teil.

Die Einhaltung dieser Standards wird darüber hinaus durch die Ethikkommission überprüft, und zwar insbesondere durch die nicht-ärztlichen Mitglieder, die für die Beurteilung der Verständlichkeit, d.h. der patientengerechten Formulierung der schriftlichen Aufklärung, besonders prädestiniert sind (vgl. 159, S. 504).

Die neue Europäische Richtlinie RL 2001/20/EG (vgl. 77) des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten Laborpraxis (GLP) bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vereinheitlicht die Aufklärung noch weiter:

„Nach Art. 3 II hat zunächst ein Gespräch mit dem Prüfer oder einem Mitglied des Prüfungsteams zu erfolgen, in dem sich der Prüfungsteilnehmer ein Bild von den Zielen der Prüfung, ihren Risiken und Nachteilen und den Bedingungen ihrer Durchführung macht. Sodann hat er über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung aufgeklärt und beraten zu werden sowie eine schriftliche Einwilligung zu geben. Die Einwilligung ist auch hier kein Rechtsgeschäft, sondern eine reine Willensäußerung, die freilich die natürliche Willensfähigkeit voraussetzt. Die Willensfähigkeit bezieht sich auf Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der klinischen Prüfung. Anders als in § 40 AMG ist Geschäftsfähigkeit im technischen Sinne nicht erforderlich.... Die Richtlinie stellt (jedoch) besondere Regeln für den Schutz der Minderjährigen als Prüfungsteilnehmer auf.“ (59, S. 3362).

Trotz der standardisierten Aufklärung hat aber der Arzt die letzte Verantwortung bei der Aufklärung und bei der Beurteilung der Risiken für den Patienten. Selbst wenn der Patient in die Behandlung eingewilligt hat, bedeutet dies noch keinen „Freibrief“ für den Arzt:

„Hält der Arzt ... eine Gesundheitsschädigung für möglich und nimmt sie bei der Prüfung (der neuen Medikamente) dennoch in Kauf, so ist trotz Einwilligung des Probanden der Versuch

unzulässig. ... die Grenze für Versuche nach § 40 AMG sei dort zu ziehen, wo sich das Risiko derart zur konkreten Gefahr verdichte, dass ein tödlicher oder schwer gesundheitsschädigender Versuchsausgang keineswegs fernläge, sondern bei den einzelnen Probanden ernsthaft in Betracht komme.“ (vgl. 93, S. 50).

Der Patient / Proband muss darüber hinaus gemäß § 40 I Nr. 2 auch in die Aufzeichnung und Weitergabe von Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung einwilligen. Die Einwilligung des Patienten setzt aber eine entsprechende Aufklärung voraus. Der Inhalt und die Einzelheiten dieser Aufklärung werden derzeit noch kontrovers diskutiert (vgl. 154, S. 126 f). Grundsätzlich muss der Betroffene aber wissen, an wen die Daten zu welchen Zwecken gegeben werden (vgl. 99, S. 180).

4.4.2 Dokumentationspflicht

Allgemeines zur Dokumentationspflicht

Die Dokumentation der Aufklärung und der Einwilligung des Patienten wird nur aus defensiven Gründen (Beweislastverteilung) vorgenommen.

Wie Schlund und Uhlenbruck betonen ist der Arzt dagegen zur allgemeinen ärztlichen Dokumentation rechtlich verpflichtet (vgl. 31; vgl. 113, S. 481 m.w.N.). Rechtliche Verpflichtung ergibt sich aus dem Behandlungsvertrag (vgl. 63, S. 32; vgl. 113, S. 481-483), dem Schutzbereich des Deliktsrechts sowie aus dem ärztlichen Standesrecht.

Neuerdings wird die Dokumentationspflicht auch aus dem allgemeinen Persönlichkeitsrecht hergeleitet, Art. 2 I GG nachzulesen bei Schlund und Uhlenbruck: „Ungeachtet der unterschiedlichen Auffassungen hinsichtlich der Rechtsgrundlage einer ärztlichen Dokumentationspflicht kann es heute als gesicherte Auffassung gelten, dass den Arzt und Krankenhausträger auch ohne Vorliegen vertraglicher Beziehungen eine allgemeine Verpflichtung trifft, das Behandlungsgeschehen einschließlich pflegerischer Maßnahmen zu dokumentieren.“ (113, S. 482). Auch das Krankenhaus ist im Rahmen der Organisationspflichten verpflichtet, für eine angemessene Dokumentation zu sorgen. „Dabei ist die Aufgabenverteilung zu berücksichtigen: Während der Stationsarzt die Hauptverantwortung trägt, hat das Hilfspersonal z.B. die Fieberkurve zu führen.“ (vgl. 60, S. 253).

Hauptzweck der Dokumentation ist die Therapiesicherung. Die Dokumentation der Patientendaten ist nicht nur eine persönliche Gedächtnisstütze für den behandelnden Arzt, sondern dient auch dem Zweck, anderen Ärzten ausreichende Informationen für eine Weiterbehandlung zur Verfügung zu stellen.

Dementsprechend trifft den Arzt die Pflicht zur Sammlung der den Patienten betreffenden Daten und die Niederlegung der Krankendaten (vgl. 115, S. 50).

Die Dokumentation umfasst Anamnese, Beschwerden des Patienten, Diagnose und Behandlung sowie deren Ergebnis und - wenn ein Eingriff vorgenommen wird - ein Protokoll über den Eingriff / die Operation.

„Die Dokumentation darf nicht etwa wesentliche Schritte auslassen. Jedoch braucht sich der Arzt nicht selbst eines Fehlers zu bezichtigen. Zwischenfälle und die Art, wie ihnen begegnet wird, müssen aber dargelegt werden“ (60, S. 252).

Ein weiterer Zweck der Dokumentation ist laut Schlund und Uhlenbruck die Rechenschaftsablegung über durchgeführte Behandlungen: „Die Rechenschaftspflicht, die in der Literatur teilweise kritisiert wird, ist durchaus sachgerecht, weil dem Patienten meist nicht nur die Sachkunde zur Kontrolle fehlt, sondern er vor allem bei der Operation nicht mitbekommt, was mit ihm geschieht. Der Arzt kann seiner Pflicht zur Rechenschaft nur nachkommen, indem er die wesentlichen Vorgänge der Behandlung oder Operation schriftlich niederlegt. Die Kritiker der ärztlichen Dokumentations- und Rechenschaftspflicht übersehen, dass die Rechenschaft sich zumindest nicht primär auf Behandlungsfehler oder gar Grundlagen für Schadensersatzprozesse bezieht, sondern lediglich auf die medizinischen Leistungen, die vom Arzt und Krankenträger gegenüber dem Patienten erbracht worden sind“ (vgl. 113, S. 483). Der Kostenträger - in der Regel die Krankenkasse - muss die Möglichkeit haben, zu kontrollieren, was der Arzt getan hat, um zu bestimmen, in welchem Umfang Leistungen erstattet werden. Außerdem muss auch dem Patienten die Möglichkeit eröffnet werden, die Behandlung des Arztes durch einen anderen Arzt überprüfen zu lassen. Besonders bei schwerwiegenden Diagnosen ist dies relevant.

Wichtig ist die sorgfältige Dokumentation letztlich auch für die Beweissicherung: „Die Pflicht des Arztes zur sorgfältigen Erhebung der Patientendaten und Aufzeichnung aller wesentlichen Vorgänge dient u.a. auch dem Interesse des Patienten. Hat er den Verdacht einer Fehlbehandlung, so kann er auf diese Daten zurückgreifen. Ihre Nichterhebung oder die Nichtdokumentation stellen für den Patienten gravierende Hindernisse auf dem Weg zur Rechtsverwirklichung dar. Aus diesem Grunde werden in der Praxis beweisrechtliche

Konsequenzen gezogen. Diese reichen von der Erleichterung der Beweisführung bis zur Umkehr der Beweislast“ (60, S. 215).

„Für den Fall, dass dem Patienten in der Prozesssituation wegen eines Behandlungsfehlers oder mangelnder Aufklärung ein Nachteil dadurch droht, dass die Unterlagen des Arztes entweder überhaupt nicht vorhanden oder unvollständig oder sonst nachlässig geführt sind, besteht die Möglichkeit, dem Benachteiligten beweisrechtlich entgegenzukommen. Dieses Entgegenkommen reicht bis zur Umkehr der Beweislast zugunsten des Patienten. Es muss sich jedoch um einen wesentlichen und von der ordentlichen medizinischen Praxis abweichenden Dokumentationsmangel handeln“ (vgl. 60, S. 254).

Neben gravierenden beweisrechtlichen Folgen zieht die Verletzung der Dokumentationspflicht aber in der Regel keine weiteren Folgen nach sich: Ein eigener Schadensersatzanspruch des Patienten wegen Verletzung der Dokumentationspflicht kommt praktisch nicht in Betracht, da die Verletzung der Dokumentationspflicht selbst zu keiner Rechtsgutsverletzung führt und es daher am Schaden des Patienten fehlt.

Dokumentationspflicht im Rahmen von klinischen Studien

Eine stärkere Ausprägung findet die Dokumentationspflicht im Rahmen von klinischen Studien. Da hier die Risiken des Patienten oder Probanden besonders groß sind, ist auf eine sorgfältige, differenzierte Dokumentation zu achten. Diese Notwendigkeit besteht nicht nur im Interesse des Patienten bzw. Probanden, sondern auch im Interesse der Forschung. Für die Beurteilung der Wirkweise und der auftretenden Nebenwirkungen ist es maßgeblich, dass möglichst genaue Angaben existieren.

Man unterscheidet hierbei in zwei unterschiedliche Phasen der Dokumentation:

1. Dokumentation während des Versuchs
2. Dokumentation nach Zulassung des Medikaments (Dokumentation des Arztes bei Beobachtungen in seiner normalen Praxis, Dokumentation aufgrund der Produktbeobachtungspflicht des Unternehmens sowie Dokumentation bei retrospektiven klinischen Studien).

Zu 1.:

Im Rahmen von Arzneimittelstudien nach dem AMG müssen alle Voraussetzungen an eine geordnete Datenerhebung erfüllt sein. Dazu gehört auch ein AMG-gerechter Prüfplan (s.o.), in dem u.a. Nebenwirkungen gezielt erfasst werden.

Der Arzt ist im Rahmen seines Vertrages mit dem pharmazeutischen Unternehmen (Auftraggeber) grundsätzlich verpflichtet, Daten des Patienten / Probanden im Rahmen der klinischen Prüfung weiterzugeben. Der Patient / Proband muss hierzu aber gemäß § 40 I Nr. 2 AMG in die Aufzeichnung und Weitergabe seiner Daten einwilligen.

§ 40 I Nr. 2 AMG lautet: „Die klinische Prüfung eines Arzneimittels darf bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange die Person, bei der sie durchgeführt werden soll, ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist, und mit dieser Einwilligung zugleich erklärt, dass sie mit der im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten, ihrer Weitergabe zur Überprüfung an den Auftraggeber, an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde und, soweit es sich um personenbezogene Daten handelt, mit deren Einsichtnahme durch Beauftragte des Auftraggebers oder der Behörden einverstanden ist.“

Bei der Weitergabe von Patientendaten sind dem Arzt durch das AMG aber Grenzen gesetzt: Es muss sich um die im Rahmen der klinischen Prüfung erfolgte Aufzeichnung von Krankheitsdaten handeln. Andere, nicht im unmittelbaren Zusammenhang mit der klinischen Prüfung stehende Krankheitsdaten dürfen vom Arzt dagegen nicht an Dritte weitergegeben werden.

Der Arzt muss die Dokumentation also so vornehmen, dass Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung von solchen Krankheitsdaten, die nichts mit der klinischen Prüfung zu tun haben, getrennt werden können. Im übrigen besteht eine Dokumentationspflicht wie beim normalen Behandlungsvertrag. Der Arzt ist also wie bei der normalen Behandlung auch verpflichtet, die Krankengeschichte des Patienten sorgfältig zu dokumentieren (vgl. 154, S. 126 f).

Zu 2.:

§ 6 der Musterberufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages in Eisenach 1997 lautet:

„Mitteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen: Der Arzt ist verpflichtet, die ihm aus seiner ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft mitzuteilen (52).“

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft gibt die gesammelten Daten ihrerseits an das Bundesgesundheitsamt weiter, welches gemäß §§ 62, 63 AMG verpflichtet ist, die Nebenwirkungen zentral zu erfassen, auszuwerten und entsprechende Maßnahmen zu koordinieren.

Neben den Ärzten wirken auch die Apotheker, die pharmazeutischen Unternehmer sowie sonstige Personen und Institutionen an der Informationsbeschaffung über auftretende Nebenwirkungen eines Medikaments mit. Das in Deutschland existierende System der Spontanerfassung ist wegen der ungenügenden und unkontrollierten Datenerfassung durch das BGA mehrfach der Kritik ausgesetzt gewesen: „So kritisierte der ehemalige Präsident des BGA, K. Überla, dass die Datenlage bei der Beurteilung von Nebenwirkungen weit verbreiteter Arzneimittel beschämend dünn sei und große Lücken vorlägen. Eine ausreichende und systematische Beobachtung zugelassener Arzneimittel gäbe es in keinem Land der Welt und selbst bei millionenfach eingesetzten Arzneimitteln tappe man im Dunkeln. Bei Risiken in der Größenordnung von 1:100.000 müsse man mindestens 300.000 Patienten genau beobachten, um eine einigermaßen sichere Aussage geben zu können. Auch der Vorsitzende der Arzneimittelkommission des BPI (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.) ist der Auffassung, dass das spontane Erfassungssystem „heute noch nicht optimal arbeitet“, wobei er die Schuld dafür nicht bei der Kommission des BPI, sondern bei den Ärzten ansiedelt, die beobachtete Nebenwirkungen für zu unbedeutend hielten, um ein Formular auszufüllen“ (93, S. 136).

Eine vertiefende Darstellung des Problemkreises und alternativer Lösungsansätze würde den Rahmen dieser Arbeit sprengen und ist deshalb gesondert zu untersuchen. Aus der Kritik wird aber ersichtlich, wie wichtig es für die Arzneimittelsicherheit ist, dass gerade auch Ärzte, die dem Patienten als Verbraucher am nächsten stehen und die Informationen über mögliche Nebenwirkungen eines Medikaments quasi aus erster Hand bekommen, diese im Sinne der Berufsordnung an das BGA oder an die Arzneimittelkommission weitergeben.

Selbst wenn die Durchführung von klinischen Studien weiterhin im Sinne der Risikominimierung für die Probanden bzw. Patienten verbessert wird und die Datensammlung über die Nebenwirkungen von bereits zugelassenen Medikamenten optimal funktioniert, lässt

sich eine völlige Arzneimittelsicherheit niemals erlangen. Dies kommt in einer Empfehlung von Prof. Dr. med. Klaus Heilmann vom Institute for Medical Engineering, University of California, aus dem Jahre 1984 an die deutsche Industrie zu Ausdruck: „Es ist tatsächlich möglich, jegliche Risiken, die mit Arzneimitteln verbunden sind, zu eliminieren. Dies kann dadurch geschehen, dass wir sämtliche Medikamente und Impfstoffe zurückziehen. Durch die Eliminierung der arzneimittelbedingten Risiken würde dann die durchschnittliche Lebenserwartung um insgesamt 37 Minuten zunehmen. Diesem Gewinn an Leben steht allerdings auch ein Verlust an Lebenserwartung gegenüber, weil wir wieder an der Lungenentzündung, an der Sepsis und am rheumatischen Fieber sterben werden. Und dieser Verlust bemisst sich auf etwa zehn bis zwanzig Jahre“ (96).

Anwendungsbeobachtungen durch Ärzte / Erfassen von Nebenwirkungen nach der Zulassung des Medikaments durch Ärzte

Im Rahmen von Arzneimittelstudien nach dem AMG müssen alle Voraussetzungen an eine geordnete Datenerhebung erfüllt sein, wozu z.B. auch ein AMG-gerechter Prüfplan gehört (s.o.). Anders sieht die Situation bei der Anwendungsbeobachtung aus. Die Anwendung des schon zugelassenen Arzneimittels erfolgt ausschließlich zum Zweck einer individuellen Versorgung von Patienten. Die Dokumentation der dabei ohnehin anfallenden Befunde durch die behandelnden Ärzte sollte auch hier in systematischer Form erfolgen. Die Dokumentation der Befunde dient dabei primär der wissenschaftlichen Bewertung der Verträglichkeit des Arzneimittels. „Die wissenschaftliche Auswertung der entsprechenden personenbezogenen Daten (Diagnose und Therapie) dient der Erfassung von Häufigkeit und Schwere unerwünschter Arzneimittelwirkungen unter den Bedingungen einer „breiten Anwendung“ eines Arzneimittels, insbesondere auch der Erfassung seltener unerwünschter Wirkungen. Im weitesten Sinn handelt es sich somit um pharmakoepidemiologische Untersuchungen. Schon aus Gründen der Qualitätssicherung einer solchen Dokumentation empfiehlt es sich, einen entsprechend kurz gefassten, frei formulierten Untersuchungsplan mit Festlegung der Fallzahlen zu erstellen (ein AMG-gemäßer Prüfplan wäre hierfür nicht angemessen). Darüber hinaus erfordert das ärztliche Berufsrecht in Abhängigkeit von der jeweiligen Formulierung der Berufsordnung eine Beurteilung solcher Vorhaben durch eine Ethikkommission. Dies gilt z.B. für die Berufsordnung der Ärzte in Baden-Württemberg, die bei der Forschung mit personenbezogenen epidemiologischen Daten eine solche Stellungnahme vorsieht.

Die Begutachtung durch eine Ethikkommission erfolgt hierbei ausschließlich im Hinblick auf die Wahrung der Persönlichkeitsrechte des Patienten (Selbstbestimmungsrecht, Schutz

personenbezogener Daten). De facto erfolgt die Datensammlung in Form von Anwendungsbeobachtungen jedoch meist ohne einen entsprechenden Untersuchungsplan und vor allem auch ohne die Festlegung der Fallzahlen. Da kein Untersuchungsplan erstellt wird, werden diese Vorhaben zur wissenschaftlichen Dokumentation personenbezogener Daten entgegen den Vorschriften der ärztlichen Berufsordnung keiner Ethikkommission vorgelegt. Während die Datenerhebung in klinischen Prüfungen mittels Monitoring inzwischen sehr gut überprüft werden kann und aus wichtigen Gründen überprüft wird, erfolgt die Datenerhebung bei Anwendungsbeobachtungen unkontrolliert. Hier ist eine Gleichstellung mit „Studiendaten“ insofern zu fordern, als überprüfbare Dokumentationsformen eingesetzt und die Berufsordnung der Ärzte sowie die datenschutzrechtlichen Bestimmungen beachtet werden müssen“ (159, S. 506).

Dokumentation durch das pharmazeutische Unternehmen

Neben dem Arzt ist auch das pharmazeutische Unternehmen zur Dokumentation verpflichtet: Im Rahmen des ProdHG ist ein Hersteller einer Sache auch zur Produktbeobachtung verpflichtet, dies entspricht hier der Phase IV, dem sog. Drug Monitoring.

Dies bedeutet, dass sich der Pharmaunternehmer an die behandelnden Ärzte zwecks Datenerhebung wenden muss (vgl. 159, S. 506). Während bei der Anwendungsbeobachtung durch Ärzte (s.o.) oft unzureichend dokumentiert wird, gibt es demgegenüber bei der Dokumentation durch das pharmazeutische Unternehmen auch Fälle, in denen mehr als nötig dokumentiert wird:

„Überflüssiger Dokumentationsaufwand geschieht durch Meldung aller schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse an alle beteiligten Ethikkommissionen: Seit der Novelle des Arzneimittelgesetzes 1995 (vgl. 17) müssen alle im Rahmen einer klinischen Prüfung auftretenden schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse den zuständigen Ethikkommissionen mitgeteilt werden. Dies führt bei multizentrischen Studien zu einem hohen Verwaltungsaufwand, obwohl letztlich nur zwei Ethikkommissionen die Möglichkeit einer ausreichenden Information haben, nämlich diejenige Ethikkommission, die für den Prüfarzt zuständig ist, in dessen Bereich das unerwünschte Ereignis auftrat, und die Ethikkommission, die für den Leiter der klinischen Prüfung zuständig ist. Da die Benachrichtigung aller Ethikkommissionen nicht zu einem zusätzlichen Gewinn an Arzneimittelsicherheit führt, sind bei der derzeitigen Regelung eindeutig die Grenzen der Verhältnismäßigkeit überschritten“ (159, S. 505).

4.4.3 Schweigepflicht

Die Verschwiegenheit des Arztes ist und war schon immer eine wesentliche Grundlage für ein vertrauensvolles Arzt-Patienten-Verhältnis. So wird der Ursprung der ärztlichen Schweigepflicht nach allgemeiner Ansicht im sog. Eid des Hippokrates gesehen. Schlund zitiert: „Was immer ich sehe und höre bei der Behandlung oder außerhalb der Behandlung im Leben der Menschen, so werde ich von dem, was niemals nach draußen ausgeplaudert werden soll, schweigen, indem ich alles derartige als solches betrachte, das nicht ausgesprochen werden darf“ (vgl. 113, S. 545-546).

Eine rechtliche Pflicht des Arztes zur Verschwiegenheit bestand damals aber nicht. Vielmehr wurde vom Arzt die Verschwiegenheit als besondere menschliche, moralische Haltung gefordert. Gesetzlich kodifiziert wurde die Schweigepflicht erstmals im Preußischen Allgemeinen Landrecht von 1794. Heute ist die Schweigepflicht des Arztes gesetzlich in § 203 StGB normiert. Hierin heißt es: „Wer unbefugt ein fremdes Geheimnis, namentlich ein zum persönlichen Lebensbereich gehörendes Geheimnis offenbart, das ihm als Arzt anvertraut worden oder sonst bekannt geworden ist, wird mit Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder mit Geldstrafe bestraft.“

Daneben ist die Schweigepflicht auch im Standesrecht verankert: § 9 der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer bestimmt:

„(1) Der Arzt hat über das, was ihm in seiner Eigenschaft als Arzt anvertraut oder bekannt geworden ist – auch über den Tod des Patienten hinaus – zu schweigen. Dazu gehören auch schriftliche Mitteilungen des Patienten, Aufzeichnungen über Patienten, Röntgenaufnahmen und sonstige Untersuchungsbefunde.

(2) Der Arzt ist zur Offenbarung befugt, soweit er von der Schweigepflicht entbunden worden ist oder soweit die Offenbarung zum Schutze eines höherwertigen Rechtsgutes erforderlich ist. Gesetzliche Aussage- und Anzeigepflichten bleiben unberührt. Soweit gesetzliche Vorschriften die Schweigepflicht des Arztes einschränken, soll der Arzt den Patienten darüber unterrichten.

(3) Der Arzt hat seine Mitarbeiter und die Personen, die zur Vorbereitung auf den Beruf an der ärztlichen Tätigkeit teilnehmen, über die gesetzliche Pflicht zur Verschwiegenheit zu belehren und dies schriftlich festzuhalten.

(4) Wenn mehrere Ärzte gleichzeitig oder nacheinander denselben Patienten untersuchen oder behandeln, so sind sie untereinander von der Schweigepflicht insofern befreit, als das Einverständnis des Patienten vorliegt oder anzunehmen ist.“

Die Verschwiegenheitsverpflichtung des Arztes findet letztlich ihre Stütze, ebenso wie die Aufklärungspflicht, im allgemeinen Persönlichkeitsrecht des Patienten (Art. 2 GG) sowie in Art. 1 GG, der Würde des Menschen (vgl. 56, S. 161 – 180). Die Schweigepflicht umfasst demnach auch nicht nur Krankendaten, Diagnose und Therapie, sondern auch die allgemeine Privatsphäre des Patienten. Die Rechtsprechung hat eine Tendenz zur Verstärkung dieses Schutzes des Patienten (vgl. 42; vgl. 41).

Die Schweigepflicht wird gebrochen, wenn gemäß § 203 StGB ein in beruflicher Eigenschaft erlangtes, fremdes Geheimnis offenbart wird. Geheimnis sind dabei alle Tatsachen, die nur einem begrenzten Personenkreis bekannt sind und deren Geheimhaltung von der mitteilenden Person gewollt ist. Neben dem subjektiven Geheimhaltungswillen des Betroffenen ist nach Ulsenheimer auch ein objektives Geheimhaltungsinteresse erforderlich, damit die Weitergabe reiner Belanglosigkeiten nicht unter Strafe gestellt wird. „Tatsachen, an deren Geheimhaltung der Einzelne von seinem Blickwinkel aus kein verständliches Interesse hat oder haben kann, gelten damit nicht als Geheimnisse. Der Prüfung unterworfen ist dagegen nicht, ob das Geheimhaltungsinteresse des Betroffenen sittlich hochstehend oder rechtlich billigenwert ist. Zudem sind nach allgemeiner Ansicht auch menschliche Schwächen, sittliche Verfehlungen, sowie Straftaten geheimnisfähig“ (113, S. 551).

Als Geheimnisse gelten daher grundsätzlich die im Rahmen der ärztlichen Behandlung erlangten Kenntnisse über den Patienten (vgl. 113, S. 551); auch die im Rahmen von klinischen Studien gewonnenen Erkenntnisse gehören dazu.

Da der Tatbestand der Schweigepflichtverletzung den Geheimhaltungswillen des Betroffenen voraussetzt, schließt das Einverständnis des Patienten in die Weitergabe von Daten eine Schweigepflichtverletzung jedoch aus (vgl. 113, S. 555).

Ganz ausnahmsweise können Geheimnisse auch ohne (ausdrückliches, stillschweigendes oder mutmaßliches) Einverständnis des Patienten offenbart werden. Dies ist der Fall, wenn das legitime Interesse des Patienten auf Einhaltung der ärztlichen Schweigeverpflichtung hinter elementaren Rechtsgütern Dritter, namentlich dem Schutz ihrer Gesundheit und ihres Lebens, zurückstehen muss. Hier spricht man vom rechtfertigenden Notstand, § 34 StGB. Anders als

das Einverständnis schließt § 34 StGB nicht den Tatbestand des § 203 StGB aus. § 34 StGB stellt lediglich einen Rechtfertigungsgrund für den Arzt dar, so dass dieser nicht rechtswidrig handelt, wenn er beispielsweise den Ehepartner oder den nachbehandelnden Arzt von einer HIV-Infektion seines Patienten berichtet.

Ein tatbestandsausschließendes Einverständnis in die Offenbarung von persönlichen Tatsachen setzt die Einverständnismöglichkeit des Betroffenen voraus. Hier reicht – ebenso wie bei der Einwilligung (s.o.) die natürliche Einsichts- und Urteilsfähigkeit der Person aus, Geschäftsfähigkeit ist dagegen nicht erforderlich.

Bei klinischen Studien liegt schon aufgrund des AMG eine Entbindung des Arztes von der Schweigepflicht vor. Der Proband bzw. Patient muss sich gemäß § 40 I Nr. 2 AMG mit der Weitergabe der im Rahmen der klinischen Studie gewonnenen Daten sowie mit der Einsichtnahme durch Dritte einverstanden erklären. Diese Schweigepflichtentbindung des Arztes durch den Probanden bzw. Patienten bezieht sich nur auf die im Rahmen der klinischen Studie erhobenen Krankheitsdaten. Gibt der Arzt dagegen Krankheitsdaten des Probanden bzw. Patienten weiter, die nicht im Zusammenhang mit der klinischen Studie stehen oder handelt es sich um andere als um Krankheitsdaten des Betroffenen, macht sich der Arzt gemäß § 203 StGB strafbar.

Außerhalb von klinischen Studien ist dagegen immer die Zustimmung des Betroffenen bei der wissenschaftlichen Verwendung von persönlichen Daten notwendig. Ein Rechtfertigungsgrund, der ebenso wie das Einverständnis die Strafbarkeit ausschließt, existiert nicht. Insbesondere greift § 34 StGB in der Regel nicht ein; gemäß § 34 StGB ist eine strafbare Handlung nur dann gerechtfertigt, wenn eine gegenwärtige Gefahr für Leben, Leib oder ein anderes Rechtsgut besteht und der Handelnde diese Gefahr von sich oder einem anderen abwenden will. Zudem muss bei Abwägung der widerstreitenden Interessen das geschützte Interesse (z.B. Forschungsinteresse, um Leben von anderen Menschen zu schützen) das beeinträchtigte Interesse (Interesse des Patienten an der Wahrung seiner Intimsphäre) wesentlich überwiegen. Im Rahmen der medizinischen Forschung wird es regelmäßig schon an einer gegenwärtigen Gefahr fehlen. Spätestens bei der Interessenabwägung scheitert - gemäß Schlund - aber der Rechtfertigungsgrund des § 34 StGB: „Das medizinische Forschungsinteresse kann nicht höher bewertet werden, als das Individualinteresse des Patienten an der Wahrung seiner höchstpersönlichen Daten“ (113, S. 567).

Ohne Einverständnis des Patienten macht sich der Arzt daher außerhalb von klinischen Studien bei Weitergabe von persönlichen Daten zu Forschungszwecken strafbar.

Medizinische Forschung mit anonymisierten Patientendaten ist dagegen relativ unproblematisch. Als Leitfaden für die medizinische Forschung hat der Wissenschaftliche Beirat der Bundesärztekammer eine „Empfehlung zur Beachtung der ärztlichen Schweigepflicht bei der Verarbeitung personenbezogener Daten in der medizinischen Forschung“ (vgl. 113, S. 567) herausgegeben, an die sich die Forscher halten können.

Auch bei der Mitteilung von Forschungsergebnissen an andere Kollegen im Rahmen von Veröffentlichungen in Fachzeitschriften, Fortbildungsveranstaltungen und Kongressen empfiehlt sich, mit anonymisierten Patientendaten zu arbeiten. Einmal mehr hierzu Schlund im Handbuch des Arztrechts: „Bei Veröffentlichungen oder Vorträgen ist ... die Krankengeschichte des Patienten so darzustellen, dass die Identität des Betroffenen verborgen bleibt. Nämliches gilt auch für ein veröffentlichtes Bild (Foto, Dia) des Patienten auf Kongressen oder in Fachzeitschriften. Diese Bilder sind derart unkenntlich zu machen, dass eine Identifizierung des Patienten absolut ausgeschlossen ist. Meist geschieht dies aber lediglich durch einen kleinen Balken im Gesicht des Patienten. Dies genügt in keinem Fall. Insbesondere bei der Ablichtung der Kopfpattie ist diese vollständig unkenntlich zu machen. Ist dies jedoch nicht möglich, ohne die Aussagekraft des Bildes hinsichtlich des Verletzungs- oder Erkrankungsmaßes und/oder des Heilungsverlaufes zu entwerten, ist eine ausdrückliche Befragung des Patienten und die Einholung dessen Einverständnisses zur Veröffentlichung oder Darstellung seines Bildnisses erforderlich. Neben der Folge zivilrechtlicher Haftung macht sich ein diese Grundsätze nicht beachtender Arzt gemäß § 203 StGB auch strafbar“ (113, S. 569).

4.4.4 Datenschutz

Allgemeines zum Datenschutz

Die ärztliche Schweigepflicht (s.o.) bleibt Schlund zufolge von den Regelungen des Datenschutzrechtes (vgl. § 1 IV S. 2 BDSG) unberührt: „Die Vorschriften des BDSG verändern nicht den Umfang der durch § 203 I StGB gewährleisteten ärztlichen Schweigepflicht. Durch das BDSG soll die Offenbarung von tatbestandsmäßig der ärztlichen Verschwiegenheit unterliegenden Daten weder erleichtert noch erschwert werden. Daraus folgt, dass die Normen des BDSG über die Zulässigkeit von Datenübermittlungen für solche Daten nicht einschlägig sind“ (113, S. 586).

Der Datenschutz wird gesetzlich durch das Bundesdatenschutzgesetz (BDSG) sowie die entsprechenden Landesdatenschutzgesetze gewährleistet. Das Datenschutzrecht ist grundsätzlich auch auf medizinische Daten anzuwenden (vgl. 100, S. 148 f). Nach der Definition des Gesetzes, vgl. § 1 II in Verbindung mit § 3 BDSG fallen sowohl manuell geführte als auch computermäßig erfasste Patientendaten unter das Gesetz.

Örtlich gelten die Landesdatenschutzgesetze im jeweiligen Bundesland für die Behörden und sonstigen öffentlichen Stellen des Landes, die Gemeinden und Gemeindeverbände und für die sonstigen der Landesaufsicht unterstehenden juristischen Personen der öffentlichen Rechts (wie städtische Krankenhäuser, Universitäten etc.).

Das BDSG findet Anwendung auf alle Behörden und sonstige öffentlichen Stellen des Bundes sowie für den nichtöffentlichen Bereich, d.h. für alle privaten und freien gemeinnützigen Krankenhäuser und Kliniken, für den betriebsärztlichen Dienst in privaten Unternehmen bzw. überbetriebliche arbeitsmedizinische Dienste in privater Trägerschaft sowie für alle Arztpraxen.

Darüber hinaus ist der Schutz der Sozialdaten bei der Datenverarbeitung durch die Sozialleistungsträger (Krankenkassen, Pflegekassen, Unfallsversicherungsträger etc.) nach dem Sozialgesetzbuch in den §§ 78a bis 85a SGB X speziell geregelt.

Grundsätzlich besteht der Datenschutz im öffentlichen Interesse, nicht im Interesse des Einzelnen. Eigene Ansprüche aus Verletzung von Normen des BDSG oder des Landesdatenschutzgesetzes bestehen nicht.

Sachlich schützt das Datenschutzrecht Schlund zufolge lediglich personenbezogene Daten, also solche, die sich auf eine bestimmte Person beziehen oder die Bestimmung einer Person ermöglichen. „Keine personenbezogenen Daten i.S.d. Gesetzes sind Angaben, die derart

anonymisiert sind, dass sich ein Bezug zu einer bestimmten Person nicht mehr herstellen lässt. Dabei wird jedoch nicht verlangt, dass eine Identifizierung absolut unmöglich sein muss. Vor allem im Bereich der medizinischen Forschung spielt der bei der Anonymisierung der Daten zu erreichende Grad eine bedeutsame Rolle“ (113, S. 586).

„Das BDSG geht grundsätzlich davon aus, dass die Verarbeitung personenbezogener Daten und ihre Nutzung nur zulässig ist, wenn sie durch das Gesetz erlaubt oder durch Einwilligung des Betroffenen gedeckt ist. Da für den behandelnden Arzt und die Klinik eine Rechtspflicht zur Aufzeichnung und zur Verarbeitung dieser Daten besteht (vgl. Ausführungen zur Dokumentationspflicht), entfällt die Notwendigkeit einer Einwilligung des Patienten“ (60, S. 254 ff).

Datenschutz im Rahmen von klinischen Studien

Anders ist dies im Rahmen der klinischen Forschung. Die Heranziehung von Angaben über den Kranken für die wissenschaftliche Forschung bedarf der gesetzlichen Grundlage (etwa in den Krebsregisterzentren) oder der Zustimmung des Patienten.

So ist gem. § 40 I Nr. 2 AMG die Weitergabe und Einsichtnahme der im Rahmen von klinischen Studien aufgezeichneten Krankheitsdaten nur nach wirksamer Einwilligung des Probanden / Patienten möglich (s.o.). „Damit (mit § 40 I Nr. 2 AMG) ist eine europarechtliche Vorgabe umgesetzt worden, die jedoch in Gestalt einer Wirksamkeitsbedingung zur Einwilligung juristisch schwer fassbar ist“ (60, S. 532). Strittig ist, ob die Bestimmung des § 40 I Nr. 2 AMG ein Wirksamkeitserfordernis für die Durchführung der klinischen Prüfung am Menschen ist oder nur eine Vorgabe über den Inhalt der Aufklärung (vgl. 99, S. 180; vgl. 160, S. 258 ff). „Der Zweck der Zustimmung zur Einsicht (und Weitergabe der Krankendaten) soll in der besseren Überprüfbarkeit von Forschungsdaten liegen. Zu gleicher Zeit wird dem Recht auf informationelle Selbstbestimmung der Versuchsperson eine weitere, nicht unerhebliche Grenze gezogen. Schwer verständlich ist auch, dass nach der Formulierung des § 40 I Nr. 2 AMG eine Einwilligung ohne Freigabe der Unterlagen überhaupt nicht wirksam sein soll. Soll etwa, wenn die Freigabeerklärung hinsichtlich der Daten nicht erfolgt ist, die klinische Forschung als Körperverletzung gewertet werden?“ (60, S. 532).

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) fordert daher, dass die Datenschutzerklärung des § 40 I Nr. 2 AMG umformuliert werden sollte, da sie „keine Zulässigkeitsvoraussetzung für die klinische Prüfung sein darf.“

Im Rahmen der medizinisch-wissenschaftlichen Forschung ist auch ungeklärt, inwieweit es erlaubt ist, für Forschungsprojekte die in Klinikcomputern gespeicherten Daten zu verwenden, wenn diese Daten von Patienten stammen, die nicht an einer klinischen Studie teilnehmen. Dies hängt davon ab, welches Rechtsgut überwiegt – die Volksgesundheit oder das Recht des Patienten auf Schutz der personenbezogenen Daten bzw. der Wunsch des Patienten auf Anonymität. „Eine Richtschnur vermag hier die Konvention des Europarats über den Schutz des Individuums gegenüber automatischen Datenverarbeitungen vom 28.01.1981 zu geben. Danach kann der Schutz des Individuums gegenüber der Sammlung persönlicher Daten eingeschränkt werden, soweit ein wissenschaftlicher Forschungszweck verfolgt wird und offensichtlich kein Risiko einer Verletzung der Privatsphäre besteht. Es kommt also vor allem darauf an, durch Anonymisierungs- und Aggregationsmethoden die Berührung der Person gering zu halten“ (60, S. 257). Diese Abwägung ist jedoch höchst unbestimmt. Die Unbestimmtheit wurde bislang auch noch nicht durch die Rechtsprechung konkretisiert, so dass weiterhin Rechtsunsicherheit über die Verwendung solcher Daten zu Forschungszwecken herrscht.

Weniger problematisch ist die Verwendung persönlicher Daten dagegen bei Zustimmung des Patienten. Für die medizinische Forschung genügt nach einer Richtlinie des Rates der EU - Richtlinie zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr vom 24.10.1995 (vgl. 76) - schon die ausdrückliche Zustimmung des Patienten. Außerdem braucht dem Probanden nicht mitgeteilt zu werden, dass seine Daten gesammelt werden, wenn es sich um wissenschaftliche Forschung handelt und die Mitteilung unmöglich oder mit erheblichen Kosten verbunden ist (vgl. 60, S. 257). Die deutsche Datenschutzgesetzgebung setzt aber strengere Maßstäbe an die Verwendung persönlicher Daten. Durch die Richtlinie der EU wird der Schutz der Privatperson gegenüber dem schon vorherrschenden deutschen Datenschutzrecht unterschritten. Zwar steht EU-Recht prinzipiell über nationalem Recht, dennoch ist es aber möglich und hier auch gegeben, dass national ein höherer Schutz aufrechterhalten wird.

Unumstritten ist dagegen die Annahme, dass die Patientendaten zur wissenschaftlichen Forschung verwendet werden dürfen, wenn dies gleichzeitig im überwiegenden Gesundheitsinteresse des Beteiligten erfolgt:

„Als die Vermutung aufkam, dass die Einnahme des Medikaments „DES“ während der Schwangerschaft die Gefahr eines Karzinoms bei den später geborenen Mädchen drastisch erhöhe, war es zulässig, die Krankenunterlagen der mir „DES“ behandelten Frauen

durchzusehen, um die Vermutung wissenschaftlich zu erhärten und die weibliche Nachkommenschaft zu benachrichtigen“ (60, S. 257; vgl. 103).

„Im übrigen aber ist stets genau darauf zu achten, ob nicht die persönlichen Interessen oder Gefühle des Patienten beeinträchtigt werden. Das kann sogar bei soziologisch-statistischen Untersuchungen der Fall sein. So ist etwa die Verwendung der Klinikunterlagen für eine Umfrage hinsichtlich des seelischen Befindens nach früherer Sterilisation nicht zulässig, da sie eine sensitive Sphäre des Patienten betrifft. Weniger bedenklich erscheint die Untersuchung, ob ein Aufenthalt in der Klinik wegen Verdachts einer Blinddarmentzündung eine Operation nach sich zieht“ (60, S. 257).

Letztlich muss also die Frage, ob Patientendaten von Patienten, die nicht Teilnehmer einer wissenschaftlichen Studie sind, für die wissenschaftliche Forschung herangezogen werden dürfen, immer für den Einzelfall beurteilt werden.

4.4.5 Fortbildungspflicht

(Vgl. 113, S. 104-118; vgl. 112, S. 103)

§ 4 der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer bestimmt:

„(1) Der Arzt, der seinen Beruf ausübt, ist verpflichtet, sich in dem Umfang beruflich fortzubilden, wie es zur Erhaltung und Entwicklung der zu seiner Berufsausübung erforderlichen Fachkenntnisse notwendig ist.

(2) Der Arzt muss seine Fortbildung nach Absatz 1 gegenüber der Ärztekammer in geeigneter Form nachweisen können.“

In diesem Zusammenhang kann auch § 5 der Musterberufsordnung der Bundesärztekammer gesehen werden. Hiernach ist der Arzt verpflichtet, „(...) an den von der Ärztekammer eingeführten Maßnahmen zur Sicherung der Qualität der ärztlichen Tätigkeit teilzunehmen und der Ärztekammer die hierzu erforderlichen Auskünfte zu erteilen.“

4.5 Die Arzthaftung

Die Haftung für den an klinischen Studien beteiligten Arzt unterscheidet sich im wesentlichen nicht von der regulären Arzthaftung außerhalb der Arzneimittelzulassung. Arzthaftung tritt immer dann in Kraft, wenn der Arzt beispielsweise seine Pflichten aus dem Arztvertrag heraus verletzt, also seinen besonderen beruflichen Pflichten im Sinne einer ordnungsgemäßen Behandlung und Aufklärung (s.o.) nicht gerecht wird oder allgemein wider

den ethischen Grundsätzen ärztlichen Handelns wirkt (den Patienten etwa vorsätzlich falsch behandelt) (vgl. 52; vgl. 161).

Prinzipiell können zur Haftung des Arztes einerseits die Haftung nach dem Vertragsrecht (vgl. § 280 I, ggf. i.V.m. §§ 281, 282 BGB), welches auf dem Vertragsverhältnis zwischen Proband / Patient und dem behandelnden Arzt gründet, andererseits aber auch die Haftung nach dem allgemeinen Deliktsrecht §§ 823 ff BGB herangezogen werden. Ein und dieselbe Handlung des Arztes kann sowohl vertragliche als auch deliktische Haftung nach sich ziehen, allerdings stehen diese beiden Haftungsgrundlagen im Exklusivitätsverhältnis zueinander, d.h. derselbe Anknüpfungspunkt kann im Sinne eines „non cumul“ nur zu der einen oder den anderen Haftung führen. Jedoch kann eine komplexe Alltagssituation, etwa ein Eingriff, dessen Vorbereitung und Nachsorge, sowohl Anknüpfungspunkte für eine vertragliche als auch Anknüpfungspunkte für eine deliktische Haftung bieten (vgl. 48, S. 88-91).

Eine Anwendung der Gefährdungshaftung, wie sie etwa gegenüber dem Arzneimittelhersteller (oder anderen) gemäß §§ 84 ff AMG geltend gemacht werden kann, ist dagegen nicht möglich. Denn es fehlt hier an dem entscheidenden Merkmal, dass die Gefahr vom Gefährdenden, also dem Arzt, an das Opfer, hier beispielsweise einen Studienteilnehmer, herangetragen wird. Vielmehr verhält es sich hier genau umgekehrt: Der Patient befindet sich infolge seines Krankheitszustandes in Gefahr und der Arzt versucht, ihm durch Behandlung, welche auch in Form einer Studienteilnahme erfolgen kann, zu helfen (vgl. 60, S. 121).

Neben dem in Deutschland geltenden System der Arzthaftung, welches auf Verschulden und darauf begründender Haftung eines jeden einzelnen Arztes für sein individuelles Fehlverhalten fußt, existieren in anderen Ländern unterschiedliche Modelle zur Regulierung von Behandlungsunfällen: Schweden, aber seit neuerem auch Dänemark und Finnland, setzten hier vollständig auf eine private Unfallversicherung. Neuseeland dagegen hat im Rahmen einer weitreichenden öffentlich-rechtlichen Versicherung eine staatliche Versicherung für sog. „medical misadventure“ (= Behandlungsfehler in weitester Form) eingeführt (vgl. 60, S. 141-144). Auch in Deutschland gibt es Stimmen, welche die Einführung einer Versicherungslösung nach skandinavischen Vorbild postulieren, mit der Begründung, dass die Prämien, die einzelne Fachärzte (vor allem Gynäkologen / Geburtshelfer und Anästhesisten) schon jetzt für ihre individuelle Berufshaftpflichtversicherung aufwenden müssten, wirtschaftlich unververtretbare Belastungen darstellen würden. Bei dieser Lösung hat der Patient dann einen Direktanspruch gegen den Versicherer bei Vorliegen eines zu definierenden Behandlungsschadensfalls. Versichert ist

hier eben nicht das Haftungsrisiko des Behandlers, sondern das Behandlungsrisiko des Patienten (vgl. 61, S. 349).

Auch sei in diesem Zusammenhang auf einen gemeinsamen Richtlinienentwurf der EU vom 9.11.1990, betreffend die Verantwortung bei fehlerhaften Dienstleitungen (somit auch die Arzthaftung) verwiesen (vgl. 64), welcher allerdings auf breite Ablehnung stieß und bis auf weiteres zurückgezogen wurde.

Insgesamt betrachtet ist sowohl die Anzahl der Arzthaftpflichtverfahren wie auch deren Umfang stark im Zunehmen begriffen. Dies beruht zum einen auf einer Beweislasterleichterung für den Kläger (s.u.), die in dieser Form so in anderen Rechtsbereichen nicht existiert, zum anderen auf einer gesteigerten Sensibilität aber auch einem höheren Informationsgrad der Patienten, ihre jeweilige Behandlung betreffend. Viele anspruchsvolle und technikgläubige Patienten betrachten das Schicksal als einklagbaren Rechtsverlust (vgl. 113, S. 921-922). So stieg der Schadensbedarf zwischen 1975 und 1985 um 215%, im Jahre 1993 wurden in mehr als 30.000 Fällen Schadensersatzansprüche an die Versicherer gestellt (vgl. 60, S. 118).

Ursachen und Hintergründe der steigenden Arzthaftung beschreibt Kuntz wie folgt: „Wenn gewünschte oder erhoffte Ergebnisse trotz aller ärztlicher Bemühungen ausbleiben, so wird der Arzt beinahe regelmäßig für das haftbar gemacht, was er rechtlich überhaupt nicht schuldet, für den Erfolg der durchgeführten Maßnahme. Hinter diesem Verhalten verbergen sich Enttäuschung, Angst, Ärger und Verzweiflung. Und da dies so ist, will der vermeintlich Geschädigte wenigstens eine möglichst hohe Schadensersatzsumme als Äquivalent erhalten. Deshalb werden zunehmend Schadensersatzansprüche auch in aussichtslosen, da schicksalhaft verlaufenden Fällen mit einer bisher nie gekannten Verbissenheit, notfalls durch alle Instanzen hindurch verfolgt“ (vgl. 111, A, S. 2).

4.5.1 Vertragshaftung

Die Vertragshaftung findet bei einer Verletzung der Pflichten aus dem Behandlungsvertrag, also bei einer Leistungsstörung im Sinne einer Nichterfüllung oder einer Schlechterfüllung der vereinbarten Dienstleistung Anwendung. Die Anspruchsgrundlage ist hier das Rechtsinstitut der positiven Vertragsverletzung (=pVV), welche neuerdings (seit dem Schuldrechtsmodernisierungsgesetz vom 01.01.2002) in § 280 I ggf. i.V.m. §§ 281, 282 BGB geregelt ist.

Vorraussetzung hierzu ist ein wirksamer Vertrag zwischen dem jeweiligen Patienten / Probanden und seinem behandelnden Arzt. Dieser kann beispielsweise dann unwirksam sein, wenn der Patient, wie im Falle von Minderjährigkeit oder Betreuung, gar nicht in der Lage ist, selbstständig den entsprechenden Vertrag zu schließen. Aber auch ein Vertrag, der gegen gesetzliche Gebote oder die guten Sitten verstößt ist nichtig.

Des Weiteren muss eine der oben beschriebenen Pflichten des Vertrages verletzt sein. Alle Pflichten des Arztes, sowohl seine Hauptpflichten der Behandlung (in der Regel Diagnose und / oder Therapie) (vgl. 24), als auch seine Neben- und Schutzpflichten, wie seine allgemeine ärztliche Sorgfaltspflicht, die Aufklärungs-, Dokumentations- und Schweigepflicht (vgl. 41; vgl. 42), aber auch die Pflicht, Einsicht in die Krankenunterlagen zu gewähren (vgl. 32), können hierbei verletzt werden. Zum besseren Verständnis der Vertragshaftung ist es wichtig herauszustellen, dass es hier im allgemeinen eben nicht darum geht, zu hinterfragen, ob eine Körperverletzung des Arztes vorliegt (diesen Tatbestand zu fassen und zu erörtern obliegt der deliktischen Haftung nach § 823 BGB, s.u.), sondern lediglich zu klären, ob eine der Vertragspflichten verletzt worden ist und welche Konsequenzen / welche Schäden dem Geschädigten daraus entstanden sind.

Zwischen dem Behandlungsfehler (vgl. 113, S. 991) und dem Schaden des Patienten muss allerdings ein ursächlicher Zusammenhang bestehen. Der Schaden muss für die zivilrechtliche Haftung adäquat kausal sein; völlig unwahrscheinliche Kausalverläufe werden aus der Haftung ausgenommen. Folglich haftet der Arzt nur für diejenigen Behandlungsfehler, die bei objektiver nachträglicher Betrachtung im allgemeinen und nicht nur unter besonderen Umständen geeignet waren, den Schadenserfolg herbeizuführen. Die Kausalitätsfrage ist somit einer der neuralgischen Punkte der Arzthaftung, denn „es liegt nun einmal in der Natur des Menschen, gesundheitlich ständig abzunehmen und schließlich zu sterben“ (48, S. 39).

Erschwerend kommt hinzu, dass der Anspruchsteller grundsätzlich den Nachweis des Verschuldens zu erbringen hat. Da dies allerdings in der Praxis nicht oder nur in Ausnahmefällen möglich sein wird, existieren hier eine Reihe von Möglichkeiten, welche die Position des Anspruchstellers bezüglich der zu erbringenden Beweislast verbessern sollen:

Für einen medizinischen Laien, der darüber hinaus im allgemeinen kaum oder keinen Einblick in den Behandlungsablauf hat, gestaltet sich die von ihm als verletzten Patienten verlangte Beweisführung äußerst schwierig, wenn nicht oftmals sogar unmöglich. Folglich kommt hier ein gestuftes und von diesen Grundsätzen abweichendes System zur Anwendung:

Das entscheidende Gericht muss sich somit in jedem Einzelfall die typischen beweisrechtlichen Positionen der beteiligten Parteien bewusst machen. Es muss von Fall zu

Fall prüfen, ob dem Patienten nach allen Erwägungen die regelmäßige Beweislast noch zugemutet werden darf, oder ob es das verfeinerte Instrumentarium der abgestuften Beweislastverteilung dazu verwenden soll, eine unbillige Störung der Waffengleichheit in einer der Lage des Falles billig erscheinenden Weise auszugleichen. Als erste Stufe dieser Beweislasterleichterungen wird die gesetzliche Regelung des § 287 ZPO angesehen. Diese ermöglicht dem Richter entgegen dem Strengbeweiserfordernis des § 286 ZPO nach freier Überzeugung zu entscheiden (vgl. 48, S. 44-45).

Die nächste Stufe der Beweislasterleichterung für den Patienten besteht im Anscheinsbeweis, dem sog. prima-facie-Beweis. So wird bei typischen Geschehensabläufen, d.h. wenn ein gewisser Tatbestand feststeht, der nach den Erfahrungen des Lebens auf eine bestimmte Ursache hinweist, diese als bewiesen angesehen. Allerdings löst der prima-facie-Beweis keine Umkehr der Beweislast aus. Die beweisbelastete Partei (also der Patient als Kläger) wird aber insoweit besser gestellt, als sie lediglich den Umstand zu beweisen hat, der nach der Lebenserfahrung auf die bestimmte Ursache hinweist. Es ist dann Sache der Gegenpartei (also des beklagten Arztes), diesen Anscheinsbeweis dadurch zu erschüttern, dass sie die ernsthafte Möglichkeit eines atypischen Gegenablaufes darlegt, um damit dem Anscheinsbeweis die Grundlage zu entziehen. Die Crux der Arzthaftung ist jedoch gerade diese für den Anscheinsbeweis erforderliche Typizität, die bei der Komplexität und Individualität der Geschehensabläufe im menschlichen Körper eher beschränkt ist. In einzelnen Fallgruppen, vor allem bei Infektionen (siehe hierzu die besprochene HIV-Infektionen bei Blutern in den 80ern) (vgl. 121), beim Risiko der Anästhesie, beim Geräteversagen und eingeschränkt auch bei der Sterilisation (vgl. 120; vgl. 122) beobachtet man ein zunehmendes Berufen der Rechtsprechung auf den Anscheinsbeweis (vgl. 48, S. 45-46; vgl. 113, S. 982-984).

Mehr als nur eine Beweislasterleichterung stellt die sog. Beweislastumkehr dar, die nicht der eigentlich beweisbelasteten Partei die Beweislast für das Vorliegen bestimmter Tatsachen, sondern ihrer Gegenpartei die Beweislast für eben das Nichtvorliegen derselben auferlegt. Wird das Vorliegen einzelner Voraussetzungen vermutet – insbesondere kommen die haftungsbegründende Kausalität und das Verschulden in Betracht – hat die Gegenpartei, im Arzthaftungsprozess in aller Regel der Arzt, den Beweis des Gegenteils zu führen. Die Rechtsprechung stellt grundsätzlich auf bestimmte Fallgruppen ab und spricht häufig nicht von einer Beweislastumkehr, sondern aufgrund der Einzelprüfungspflicht von einer „Erleichterung der Beweisführung bis zur Umkehr der Beweislast“. Diese auf den Einzelfall abstellende Beweislasthandhabung korrespondiert mit den in das richterliche Ermessen gestellten ungünstigen Fiktionen als Regelfolge für die Verletzung prozessualer

Aufklärungspflichten, wie sie in den §§ 427, 444 und 446 ZPO geregelt sind (vgl. 48, S. 45-46).

Der Arzt trägt die volle Beweislast bei Vorliegen eines groben Behandlungsfehlers (beispielsweise eines schwerwiegenden Verstoßes gegen die ärztliche Kunst) (vgl. 113, S. 985-987; vgl. 26; vgl. 34; vgl. 30), bei Einsatz von offensichtlich ungeeigneten / unzureichend qualifizierten Personals, bei Versagen technischer Geräte, bei Gefahrenaussetzung wie Infektionen (vgl. 40; vgl. 43) und bei Vernachlässigung seiner Dokumentationspflicht (vgl. 35). Insbesondere die Arzthaftung aufgrund unzureichender Dokumentation, zumeist gekoppelt mit der Anschuldigung, der Patient sei nicht oder nur unzureichend aufgeklärt worden, hat in den letzten Jahren zu einer erheblichen Zunahme (s.o.) der Anzahl der Arzthaftungsprozesse geführt (vgl. 113, S. 992).

Der Verlauf der Arzthaftung präsentiert sich dabei vor Gericht oft wie folgt: Nachdem der Nachweis eines Behandlungsfehlers misslungen ist, führt die klagende Partei (i.d.R. der Patient) den Vorwurf an, der Arzt habe sich stattdessen eben einer Verletzung seiner Aufklärungspflicht schuldig gemacht. Der Kläger mutiert nun zum Hauptzeugen, Beurteilung durch ärztlichen Sachverstand (s.u.) wird ersetzt durch juristische Spitzfindigkeit (im Sinne von akribischer nachträglichen Kontrolle der entsprechenden Dokumentation), was mit der Realität und den eigentlichen Zielen des Rechtsstreits oft nur noch wenig gemein hat (vgl. 88, S. 866).

In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, wie das brisante und offensichtlich kontrovers diskutierte Problem der ärztlichen Aufklärungspflicht im Bezug auf die Arzthaftung für beide Seiten zufriedenstellend gelöst werden kann. Die neuere Literatur führt dazu den Begriff der „üblichen Aufklärung“ an: Sinn und Zweck des Aufklärungsgesprächs sollte das vertrauensstärkende Gespräch zwischen zwei Menschen sein, begleitet von der gemeinsamen Sorge (der Krankheit und ihrer Therapie). Dabei obliegt es einzig Arzt und Patienten, im Rahmen des Wollens und der Möglichkeiten vorzugeben, was, wie viel und auf welche Art etwas gesagt wird, ohne dass aus dem Gesagten oder Nichtgesagten, dokumentiert oder nicht, haftungsrechtliche Folgen abgeleitet werden könnten, solange die übliche Information, die Minimalstandards abdeckt, vermittelt wird (vgl. 88, S. 868).

Diesbezüglich fordert die Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht (DGMR e.V.) in ihrer Schrift zur Entwicklung der Arzthaftung vom Mai 1996 unter der Überschrift „13. Beschränkung der Aufklärungspflichten“ (vgl. 61, S. 350):

„Auch die allein von der Rechtsprechung begründete und über Gebühr verschärfte Aufklärungspflicht des Arztes kollidiert mit dem Bestimmtheitsgebot und dem

Rechtsstaatprinzip. Sie trägt angesichts des Umfangs der geforderten Aufklärung und der besonderen psychischen Situation dem Aufnahmevermögen des Patienten nicht ausreichend Rechnung. Daher sollte die Aufklärung auf das ehemals von der Rechtsprechung entwickelte Maß beschränkt werden, wonach der Patient im „großen und ganzen“ über Umfang und Risiken eines Heileingriffs informiert werden soll. Über extrem seltene Risiken braucht in der Regel nicht aufgeklärt zu werden. Die Aufklärung über eingriffsspezifische seltene Risiken könnte auf Beispiele beschränkt werden, was dem Patienten erkennbar gemacht werden muss. Durch Rückfragemöglichkeiten muss der Patient Herr des Aufklärungsgeschehens bleiben.“

In der gerichtlichen Praxis ist zur Aufklärung des Tatbestands, aber auch zur Vermittlung des jeweils nötigen und relevanten medizinischen Fachwissens die Zuziehung eines oder (meist) mehrerer medizinischer Sachverständiger / Gutachter notwendig. Zwar kann die Überzeugungsbildung nach § 286 ZPO zumindest theoretisch auch auf anderem Wege erfolgen, es steht dem Gericht / Richter hierzu frei sich durch eigenes Studium ein Bild der Lage zu machen, jedoch ist die Rolle der Sachverständigen im gerichtlichen Alltag unverzichtbar. Kommen mehrere Sachverständige zu unterschiedlichen Ergebnissen, so darf das Gericht nicht ohne einleuchtende oder logisch nachvollziehbare Gründe einem von ihnen den Vorzug geben. Vielmehr muss es dann wegen seiner gesteigerten Pflicht zur Sachverhaltsaufklärung bei Bedarf auf eine Ergänzung des Sachvortrags durch Fragen und Hinweise gemäß § 139 ZPO hinwirken und durch eigenes Tätigwerden eventuelle Unklarheiten bzw. Unstimmigkeiten zu klären versuchen (vgl. 112, S. 86). Gegebenenfalls müssen dann eben weitere Gutachten eingeholt werden.

Als Rechtsfolge der Verletzung der Pflichten aus dem Arztvertrag haftet der Arzt wegen dem fahrlässigen Behandlungsfehler oder wegen Schlechtleistung auf Schadensersatz. Für den Umfang des Schadensersatzes gelten dabei die allgemeinen Regelungen der §§ 249 ff BGB, darüber hinaus steht dem Patienten zur Kompensation seines immateriellen Schadens auch ein Anspruch auf die Zahlung eines Schmerzensgeldes gem. § 253 II BGB zu. Die Verjährungsfrist beträgt bei Ansprüchen aus Vertragsverletzung sowie aus Deliktsrecht gem. § 195 BGB 3 Jahre ab Kenntnis der Vertragsverletzung bzw. Kenntnis der haftungsbegründenden Umstände. Bei Unkenntnis der Umstände beträgt die Verjährungsfrist gem. § 199 II BGB 30 Jahre.

Dagegen war vor dem Schuldrechtsmodernisierungsgesetz die Verjährung für Ansprüche aus Vertragsverletzung (pVV verjährte in 30 Jahren, § 195 BGB a.F.) und deliktischer Haftung (deliktische Ansprüche verjährten gem. § 852 BGB a.F. in 3 Jahren ab Kenntnis) unterschiedlich.

4.5.2 Deliktische Haftung

In ihrem Aufbau und ihrer Anwendbarkeit unterscheidet sich die deliktische Haftung des Arztes nach §§ 823 ff BGB im wesentlichen nicht von der deliktischen Haftung des pharmazeutischen Unternehmers (siehe Gliederungspunkt 5.5).

Ähnlich wie bei der soeben besprochenen Vertragshaftung besteht auch hier die Möglichkeit der Beweislasteichterung für den Anspruchsteller, und zwar regelmäßig dann, wenn der Arzt seiner in § 823 BGB postulierten allgemeinen Sorgfaltspflicht nicht ausreichend nachgekommen ist. Unter die Sorgfaltspflicht fallen auch hier die bereits oben angeführten Pflichten des Arztes, vor allem die Behandlungs-, die Dokumentations- und die Aufklärungspflicht.

Gegenüber der Vertragshaftung des Arztes (s.o.) nimmt die deliktische Haftung was, die Reihenfolge betrifft, nach der Ansicht von Bolsinger (vgl. 48, S. 88-91) eine nachgeordnete Position ein. Die Rechtssprechung im Bereich der Arzthaftung ersetzt dem Patienten Schäden, die ihm durch die Schlechterfüllung der Pflichten des Arztes entstanden sind primär über die Vertragshaftung und nicht über deliktische Anspruchsgrundlagen:

Denn wer sich einem anderen (hier seinem Arzt) auf rechtsgeschäftlicher Ebene (hier durch Probanden- oder Behandlungsvertrag) anvertraut und in die Beeinträchtigung bestimmter Rechtsgüter im Rahmen dieser Sonderverbindung einwilligt (hier Einwilligung in die Studienteilnahme bzw. die Behandlung im Rahmen der Studie), entäußert sich des diesen Gütern innewohnenden deliktischen Primärschutzes. Soweit die wirksame Einwilligung des Probanden / Patienten in die Beeinträchtigung seines Körpers deshalb reicht, ist ein deliktischer Anspruch gegen den Arzt i.d.R. ausgeschlossen. Der Patient hat sich insoweit des Schutzes seines Körpers in dieser vertraglichen Sonderverbindung durch seine Einwilligung entäußert (vgl. 48, S. 139). Damit bleiben der deliktischen Haftung in erster Linie alle die Bereiche der Arzthaftung vorbehalten, in denen keine bzw. abgeschwächte oder unwirksame Formen der Einwilligung (s.o.) vorliegen.

Sobald der Arzt sich dagegen aus der Nähebeziehung zum Patienten entfernt, d.h. das vertraglich vereinbarte Arzt-Patienten-Verhältnis verlässt, schafft er Raum für eine deliktische Haftung. Folglich kann sich der Arzt nicht darauf berufen, dass er als Arzt tätig geworden ist, wenn er vorsätzlich und nicht um des Behandelns, sondern um der Verletzung willen, die körperliche Integrität seines Patienten verletzt. Denn nur wo eine Einwilligung des Patienten in den Eingriff oder die jeweilige Behandlung vorliegt, ist der Tatbestand der

Körperverletzung ausgeschlossen. Darüber hinaus hat sich der Arzt stets an das jeweilige vertraglich vereinbarte Erfüllungsprogramm (nach dem Behandlungsvertrag s.o.) zu halten, tut er dies nicht oder in unzureichender Weise, so unterliegt er selbstverständlich der deliktischen Haftung.

5 Der pharmazeutische Unternehmer: Rechtliche Stellung und Haftung beim Arzneimittelschadensfall

5.1 Allgemeines zur Haftung des pharmazeutischen Unternehmers

Im komplexen und (s.o.) in seinen Eckpunkten abgehandelten Prozess der Arzneimittelzulassung besteht praktisch in jedem Stadium die Möglichkeit, dass ein Proband bzw. Patient zu Schaden kommt. Im folgenden Teil sollen die verschiedenen Haftungsmodalitäten sowie die Möglichkeiten einer entsprechenden Schadensregulierung besprochen werden.

Schäden im Pharma-Bereich können auf breiter Ebene dem Unternehmen zugerechnet werden.

Haftbar, wenn infolge der Anwendung eines zum Gebrauch am Menschen bestimmten Prüf- bzw. Arzneimittels eine Gesundheitsschädigung des Probanden bzw. Patienten entsteht, ist nach der Gesetzeslage im Regelfall allerdings der pharmazeutische Unternehmer. In der Praxis ist die postulierte Unternehmerhaftung dagegen eher selten, d.h. eine persönliche Haftung einzelner Gesellschaftsmitglieder, ihrer Gehilfen oder sonstigen Organe spielt - abgesehen vom Teilaspekt der Arzt-/Vertragshaftung (siehe Gliederungspunkt 4.5) - allenfalls eine untergeordnete Rolle (vgl. 119, S. 131-137).

Pharmazeutischer Unternehmer ist nach der Definition des § 4 XVIII AMG derjenige, der das Arzneimittel unter seinen Namen in Verkehr bringt. Dabei kann es sich um den eigentlichen Hersteller, aber auch den Vertriebsunternehmer, Lieferanten, Importeur oder - im Falle der Abgabe von sogenannten Hausspezialitäten - um einen Apotheker handeln. Mehrere Ersatzpflichtige haften dabei gemäß § 93 AMG, § 5 ProdHG, §§ 421, 426 BGB als Gesamtschuldner. Dies bedeutet, dass es dem Geschädigten freigestellt ist, zu wählen, von welchem Ersatzpflichtigen er Schadensersatz verlangt. Dabei kann er sich aussuchen, ob er von einem Schuldner die ganze Summe (bis zum jeweiligen Höchstbetrag) verlangt oder anteilig Schadensersatz von mehreren Schuldnern fordert. Wird der volle Schadensersatz von nur einem der Gesamtschuldner gefordert, ist dieser im (Außen-)Verhältnis zum Geschädigten verpflichtet, die volle Summe zu bezahlen – im Innenverhältnis hat der Zahlende aber einen Ausgleichsanspruch gegen die übrigen Gesamtschuldner. Gemäß § 426 BGB richtet sich der Ausgleich im Innenverhältnis nach dem jeweiligen Verursachungsbeitrag der einzelnen Gesamtschuldner, ansonsten sind sie zu gleichen Anteilen verpflichtet.

Bei einem Arzneimittelschaden mit anschließender Haftung von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers sind prinzipiell zwei unterschiedliche Konstellationen denkbar: Zum einen der Schadensfall, der sich unmittelbar im Rahmen des Zulassungsprozesses ereignet, zum anderen der Schadensfall, der zeitlich nach der eigentlichen Zulassung vonstatten geht.

Beide Konstellationen sind nicht immer scharf voneinander zu trennen, da die Prüfphasen I bis III zwar vor der Zulassung erfolgen, die Phase IV als Produktbeobachtungsphase hingegen einen Sonderstatus einnimmt, weil sie zeitlich sowohl der Zulassung selbst als auch einer regulären Arzneimittelanwendung nach dessen Zulassung zugeordnet werden kann. Die Übergänge hierbei sind fließend, der Einfachheit und einem besseren Verständnis halber wird im Folgenden beiden Arten des Arzneimittelschadensfalls - dem vor und dem nach der Zulassung - Rechnung getragen.

Als Haftungsgrundlagen kommen im ersten Arbeitsstadium, während der Prüfphasen I bis III, das Produkthaftungsgesetz als Gefährdungshaftung sowie das allgemeine Deliktsrecht und eine Vertragshaftung als Verschuldenshaftung in Frage (vgl. 92, S. 51 f). Außerdem ist der Unternehmer gemäß § 40 I Nr. 8 AMG verpflichtet, vor der Durchführung klinischer Studien an Probanden und Patienten - dieses betrifft die Prüfphasen I bis III, seit 1990 auch die Phase IV (vgl. 60, S. 542) - eine Probandenversicherung abzuschließen. Die Versicherung soll auch dann eintreten, wenn der Geschädigte weder aus dem Prüfvertrag noch auf Grund einer deliktischen Haftung nach §§ 823 ff BGB oder der Gefährdungshaftung einen Anspruch gegen den Schädiger besitzt, insbesondere wenn kein Verschulden vorliegt oder ein Verschulden nicht nachgewiesen werden kann (vgl. 104, S.71).

Arzneimittelschäden, die hingegen nach der Zulassung, also ab Phase IV (= Produktbeobachtung) auftreten, werden durch eine eigens in § 84 AMG statuierte Gefährdungshaftung gedeckt. Grundsätzlich wäre auch in dieser Phase der Arzneimittelzulassung eine Gefährdungshaftung nach dem Produkthaftungsgesetz denkbar. § 15 ProdHG bestimmt allerdings, dass im Falle von Arzneimittelschäden nach deren Zulassung ausschließlich das AMG und nicht das ProdHG anzuwenden ist. Im übrigen kommt als Haftungsgrundlage auch hier immer zusätzlich die Verschuldenshaftung gemäß § 823 BGB in Betracht. Diese hat jedoch für den Geschädigten den Nachteil, dass er in der Regel ein Verschulden des Unternehmers nachweisen muss, was oft nur schwer gelingt.

Es ist allerdings jeweils auch innerhalb der einzelnen Studie bzw. Prüfphase zu differenzieren, ob der geschädigte Teilnehmer nun durch den Einsatz der neuen, zu prüfenden und somit in der Regel noch nicht zugelassenen Substanz zu Schaden gekommen ist, oder ob er, beispielsweise als Teilnehmer der Kontrollgruppe einer Phase II Prüfung, eine etablierte und

damit in der Regel zugelassene Vergleichsbehandlung erhalten hat. Während der Schaden durch das noch nicht zugelassene, neue Präparat ein Vorgehen nach dem ProdHG erlaubt, tritt im Fall einer Schädigung durch ein bereits zugelassenes Arzneimittel die Gefährdungshaftung gemäß § 84 AMG an dessen Stelle.

Die Schadensregulierung erfolgt dabei nicht zwingend hierarchisch, vielmehr können in beiden Stadien, also sowohl vor als auch nach der Zulassung, die Ansprüche der Geschädigten je nach Art und Umfang der Schädigung über alle erwähnten Haftungsebenen besprochen werden.

Insgesamt ist zum Schutz des Geschädigten in der Gesetzgebung und Rechtsprechung die Neuerung auffällig, Schmerzensgeld nicht mehr nur unter den restriktiven Voraussetzungen des § 847 i.V.m. §§ 823 ff BGB zu gewähren, sondern seit dem Zweiten Schadensersatzrechtsänderungsgesetz vom 1.8.2002 (vgl. 23, Art. 2) auch unabhängig vom Verschulden bei bloßer Gefährdungshaftung (jetzt in § 253 II BGB). Außerdem werden für Patienten & Probanden in der klinischen Forschung zunehmend Beweiserleichterungen bis hin zu einer Beweislastumkehr geschaffen.

5.2 Die Probandenversicherung als Regelfall der Schadensregulierung

Gemäß § 40 I Nr. 8 AMG ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, eine sog. Probandenversicherung abzuschließen für den Fall, dass bei der Durchführung der klinischen Prüfung ein Mensch getötet wird oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen verletzt werden. Jedoch begründet § 40 I Nr. 8 AMG keinen neuen Haftungstatbestand. Arzt und pharmazeutische Unternehmer haften weiterhin nur vertraglich oder aus Delikt. Haftungsgrundlage für den Geschädigten gegenüber der Versicherung ist der Vertrag, den der Unternehmer mit der Versicherung abgeschlossen hat. Dieser Vertrag entfaltet Schutzwirkung für Dritte, hier für den Geschädigten (vgl. 104, S. 71).

Inhalte und Umfang besagter Probandenversicherung sind in § 40 III AMG aufgeführt: „Die Versicherung muss zugunsten der von der klinischen Prüfung betroffenen Person bei einem im Geltungsbereich dieses Gesetzes zum Geschäftsbetrieb zugelassenen Versicherer genommen werden. Ihr Umfang muss in einem angemessenen Verhältnis zu den mit der klinischen Prüfung verbundenen Risiken stehen und für den Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit mindestens 511.000 € betragen. Soweit aus der Versicherung geleistet wird, erlischt Anspruch auf Schadensersatz.“

Die Höchstgrenze der Versicherung für einen Serienschaden (15,33 Millionen € falls die Teilnehmeranzahl 3000 Personen übersteigt) sowie die Tatsache, dass eine Zahlung von Schmerzensgeld nicht unter die Versicherungsleistungen fällt, stehen schon seit längerem in der Kritik, haben aber augenblicklich noch Gültigkeit. Ausgeschlossen von der Versicherung sind ferner Gesundheitsschädigungen und Verschlimmerungen bereits bestehender Gesundheitsschädigungen, die auch dann fortbeständen, wenn der Versicherte nicht an der klinischen Prüfung teilgenommen hätte. Weiterhin sind genetische Schädigungen sowie Gesundheitsschädigungen ausgeschlossen, wenn der Versicherte vorsätzlich ausdrücklichen Anweisungen des Prüfpersonals zuwidergehandelt hat. Der Versicherungsschutz gilt darüber hinaus nur für Gesundheitsschädigungen, die spätestens drei Jahre nach Abschluss der beim Versicherten durchgeführten klinischen Prüfung eingetreten sind, so dass mögliche Spätschäden wie im Thorotrast-Fall (vgl. 102) nicht erfasst werden. Ferner darf sich der Versicherte während seiner Teilnahme an einer klinischen Studie anderer medizinischer Behandlung nur mit Einvernehmen des klinischen Prüfers unterziehen. Alle Gesundheitsschädigungen, die als Folgen einer Arzneimittelprüfung eintreten, muss er dem zuständigen Versicherer unverzüglich anzeigen. Demzufolge ist es im Interesse einer korrekten Abwicklung ratsam, Probanden bzw. Patienten über die Modalitäten der Probandenversicherung vorneweg aufzuklären und dies auch entsprechend zu dokumentieren (vgl. 60, S. 540-542).

Sinn und Zweck des Schaffens der Probandenversicherung bestehen im Schutz der Probanden bzw. Patienten für den Fall eines studienbedingten Gesundheitsschadens, auch wenn bei der Durchführung der Arzneimittelstudie keine Fehler gemacht wurden, also kein Verschulden des verantwortlichen Arztes oder des pharmazeutischen Unternehmers vorliegt (vgl. 159, S.504). Trotz der an sich richtig gemeinten und sinnvollen Zielsetzung, nämlich den Probanden bzw. Patienten für seine Aufopferungsbereitschaft entsprechend abzusichern, kommt es im Falle einer Inanspruchnahme der Versicherung für diesen regelmäßig zu Schwierigkeiten: Zum einen sind die Verhaltensregeln für Probanden bzw. Patienten bezüglich ihrer Versicherung - vorsichtig ausgedrückt - wenig teilnehmerfreundlich formuliert und haben tendenziell eher den ungestörten Ablauf der Prüfung als eine optimale Versorgung des Beteiligten im Falle interkurrenter Erkrankungen zum Ziel. Zum anderen existieren gewisse Studientypen, sog. Therapie-Optimierungsstudien, welche beinahe regelmäßig ohne Versicherungsschutz durchgeführt werden, was dem Teilnehmer für die Regulierung etwaiger gesundheitlicher Schädigungen nur ein gerichtliches Vorgehen übrig lässt. Besagte Therapie-Optimierungsstudien sind Arzneimittelstudien, bei denen bereits zugelassene Medikamente

oder neue Wirkstoffkombinationen etablierter Arzneimittel verabreicht werden. Da eben, wie ausgeführt, zugelassene Arzneimittel Verwendung finden, wird von Seiten der zuständigen Überwachungsbehörden oder Regierungspräsidien oftmals die Meinung vertreten, dass eine Versicherungspflicht nicht bestehe. Daher werden diese Studien dann ohne eine Patientenversicherung durchgeführt, was zur Folge hat, dass zum Teil gerade bei Hochrisikopatienten (z.B. Tumorpatienten) ein Versicherungsschutz fehlt (vgl. 159, S.505).

Ein solches Fehlen der Probandenversicherung, aber auch eine Zahlungsunfähigkeit der zuständigen Versicherungen, sowie ein Überschreiten der Haftungshöchstgrenzen lässt dem Geschädigten dann nur noch die Möglichkeit eines Schadens-Ersatzes über den Gerichtsweg (s. u.).

Bei Auftreten eines prüfungsbedingten Gesundheitsschadens soll der Patient bzw. Proband zunächst von der Versicherung entschädigt werden. Insbesondere muss der Proband somit nicht den Unternehmer durch drei Instanzen hindurch verklagen, um dann zu erfahren, dass ein Verschulden nicht nachgewiesen werden kann und somit das Unternehmen nicht nach allgemeinen gesetzlichen Regeln haftet. Die Probandenversicherung dient gerade dem Zweck, den Geschädigten einen Verschuldensnachweis, der oft nicht oder äußerst schwer zu führen ist, zu ersparen und ihnen schnell und unbürokratisch Hilfe angedeihen zu lassen. Dies trägt auch dem Umstand Rechnung, dass der Proband sich bei der Teilnahme an klinischen Studien einem gewissen Risiko aussetzt, letztlich also mit seiner Teilnahme der Allgemeinheit einen Dienst erweist.

In der Praxis kommt die Probandenversicherung daher nicht subsidiär, also nachrangig gegenüber den gesetzlichen Regelungen, sondern vielmehr als eine erste erfolversprechende Möglichkeit der Schadensregulierung zum Tragen.

Allerdings obliegt es dabei bisher immer noch dem Probanden als Geschädigtem nachzuweisen, dass sein Vermögensschaden, den er durch die Gesundheitsschädigung infolge der klinischen Prüfung erlitten hat, auch tatsächlich als unmittelbare Folge der klinischen Prüfung entstanden ist. Trotz Versuchen, dies zu ändern, muss der Versicherte also noch immer den vollen Beweis der Kausalität erbringen.

Dies steht ebenso im Widerspruch zur eigentlichen Absicht der Versicherung, den Probanden für seine Bereitschaft abzusichern, wie die Tatsache, dass augenblicklich weder genetische Schädigungen noch Langzeitschädigungen über eine Entdeckungs- und Anzeigefrist von drei Jahren hinaus in den Deckungsbereich der Versicherung fallen (vgl. 60, S. 541).

Auch sei in diesem Kontext auf mögliche negative Auswirkungen einer Versicherungspflicht an sich, hinsichtlich des allgemeinen Forschungsbedarfs und der Forschungsmöglichkeiten

hingewiesen: Beispielsweise fehlen in einzelnen Bereichen schlicht und einfach die Mittel, eine entsprechende Versicherung abzuschließen, so dass Forschung hier unterbleiben muss. Außerdem finden sich aufgrund eines hohen Kostenrisikos im Schadensfall auch nicht immer Versicherer, die bereit sind, einen entsprechenden Vertrag anzubieten. Zudem kann im Einzelfall durchaus die Relation zwischen dem erforderlichen Verwaltungsaufwand einerseits und dem Ertrag aus einer solchen Versicherung andererseits wirtschaftlich nicht als akzeptabel erscheinen (vgl. 159, S. 505).

5.3 Haftung nach dem Produkthaftungsgesetz

„Am 1. Januar 1990 ist das ProdHG in Kraft getreten. Mit dem Erlass des ProdHG kam die Bundesrepublik Deutschland der Pflicht zur Umsetzung der Richtlinie des Rates der Europäischen Gemeinschaften zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Haftung für fehlerhafte Produkte nach (vgl. 68). Erklärtes Ziel dieser Richtlinie war die Harmonisierung des Produkthaftungsrechtes in Europa. Dabei ließ der zunehmend integrierte gemeinsame Markt, auf dem Waren und Produkte mittels langer Verteilerketten in anonymisierter Weise an den Verbraucher abgegeben werden, einen umfassenderen Verbraucherschutz und eine Stärkung der Rechtsposition des Konsumenten notwendig erscheinen“ (162, S. 47). Somit sind die auf nationaler Grundlage erlassenen Regeln des ProdHG als Baustein eines harmonisierten europäischen Produkthaftungsrechtes zu verstehen, als ein Bestreben nach dem Schaffen einheitlicher Anspruchsgrundlagen für den Verbraucher, so wie dies auch in anderen Bereichen der Haftung postuliert wird.

Eine mögliche Haftung für Arzneimittelschäden nach dem Produkthaftungsgesetz vom 15.12.1989 (vgl. 14) ist allerdings de facto auf wenige Ausnahmen begrenzt. Die Anwendbarkeit des ProdHG im Rahmen der Arzneimittelhaftung findet sich in § 15 I des ProdHG beschrieben:

„Wird infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes an den Verbraucher abgegeben wurde und der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit worden ist, jemand getötet, sein Körper oder seine Gesundheit verletzt, so sind die Vorschriften des Produkthaftungsgesetzes nicht anzuwenden“ (vgl. 14).

Die Anwendbarkeit des ProdHG ist somit stark eingeschränkt und kann nur bei solchen Arzneimitteln eingreifen, die gemäß § 21 II AMG explizit von der Zulassungspflicht befreit sind: Neben den sog. Hausspezialitäten fallen auch die Arzneimittel, die zur klinischen

Prüfung bei Menschen bestimmt sind nicht, unter die Zulassungspflicht und könnten so im Schadensfalle eine Regulierung nach dem ProdHG nach sich ziehen.

Eine Anwendung des ProdHG schließt eine weitere Haftung, wie etwa nach der allgemeinen Produzentenhaftung gemäß § 823 BGB oder aus einer Vertragsverletzung durch den betreuenden Prüfarzt keineswegs aus, denn gemäß § 15 II ProdHG „bleibt eine Haftung aufgrund anderer Vorschriften unberührt“.

Die Voraussetzungen für eine Haftung nach dem ProdHG finden sich in § 1 I ProdHG: „Wird durch den Fehler eines Produkts jemand getötet, sein Körper oder seine Gesundheit verletzt oder eine Sache beschädigt, so ist der Hersteller des Produktes verpflichtet, dem Geschädigten den daraus entstehenden Schaden zu ersetzen.“ Während die Eigenschaft „Hersteller“ – siehe § 4 ProdHG - im Kontext der klinischen Erprobung von Arzneimitteln leicht zuweisbar ist (pharmazeutische Unternehmen, aber auch Ärzte und Kliniken erfüllen regelmäßig diese Funktion - vgl. 92, S. 56), gestaltet sich eine exakte Definition des Begriffs „Fehler“ hier als deutlich schwieriger. Wie ist nun im Zusammenhang mit einem zur klinischen Prüfung bestimmten Medikament der Fehler zu definieren? Gemäß § 3 I ProdHG ist ein Produkt, hier ein Prüfarzneimittel, als fehlerhaft anzusehen, wenn es nicht die Sicherheit bietet, die unter Berücksichtigung aller Umstände, insbesondere seiner Darbietung, des Gebrauchs, mit dem billigerweise gerechnet werden kann, und des Zeitpunkts, in dem es in den Verkehr gebracht wurde berechtigterweise erwartet werden kann. Die Schwierigkeiten, wenn es darum geht, Sicherheit für eine bisher weitestgehend un- bzw. kaum erprobte Substanz zu schaffen liegen auf der Hand und sind selbst für Experten oftmals nur schwer kalkulierbar, geschweige denn vorhersehbar. Grundlegende Gesichtspunkte in Bezug auf mögliche Fehler und deren Quellen müssen jedoch gerade im hochsensiblen und bisweilen stark risikobehafteten Prozess der Herstellung und Erprobung neuer Arzneimittel Berücksichtigung finden:

Von einem sog. Entwicklungsfehler, in der Literatur auch als Konstruktionsfehler bezeichnet, spricht man dann, wenn bei der Entwicklung des Arzneimittels nicht mit der erforderlichen Sorgfalt bezüglich Wirksamkeit, Neben- und Wechselwirkungen vorgegangen worden ist. So ist beispielsweise bereits während der Entwicklung ein ständiges Verfolgen und gegebenenfalls Miteinbeziehen der jeweils aktuellen pharmazeutisch-medizinischen Forschung verpflichtend. Die Nichtberücksichtigung entsprechender internationaler Veröffentlichungen der jeweiligen Fachpresse kann so bereits als Entwicklungsfehler aufgefasst werden (vgl. 60, S. 621). Folglich können Fehler, die der Hersteller nach dem Stand der Wissenschaft und Technik zu dem Zeitpunkt, als er das Produkt in Verkehr

gebracht hat objektiv nicht erkennen konnte, diesem im Sinne des Haftungsausschlusses gemäß § 1 II Nr. 5 ProdHG auch nicht zur Last gelegt werden. Dieser Enthafungsgrund stellt in der Praxis vermutlich die größte Hürde dar, wenn versucht werden sollte, einen durch ein Prüfartzneimittel verursachten Schaden mittels Anwendung des ProdHG zu regulieren.

Als Herstellungsfehler, auch Fabrikationsfehler genannt, bezeichnet man einen Mangel an Sorgfalt bei der Fabrikation eines Arzneimittels. Die nicht ordnungsgemäße Berücksichtigung der hier einschlägigen Vorschriften, beispielsweise der GLP (=Gute Labor Praxis, ein Richtlinienkatalog) und der allgemeinen Sorgfaltspflicht - vor allem im Bezug auf Reinheit, korrekte Zusammensetzung oder auch die Sicherheit vor einer möglichen Kontamination - fallen unter diesen Fehlerbegriff (vgl. 60, S. 621). Als „klassisches“, wenn auch nicht unmittelbar aus dem Arzneimittelsektor stammendes Beispiel sei hier auf die sog. „Hühnerpest“-Entscheidung des BGH vom 26.11.1968 (vgl. 27) verwiesen.

Die dritte Variante, einen Fehler im Rahmen der Produkthaftung zu klassifizieren, nennt man Instruktionsfehler bzw. wird der Begriff des Informationsfehlers hier synonym gebraucht (vgl. 60, S.621-622). Hierbei gibt der Hersteller dem Benutzer - das kann der Arzt als Ausführender oder Betreuer der jeweiligen Studie, aber auch der Proband / Patient direkt sein - falsche, fehlerhafte oder ungenügende Anweisungen, welche die Anwendung seines Arzneimittels betreffen. Gerade im empfindlichen Bereich der Erprobung und Anwendung neuer Wirkstoffe gilt es hier eine besondere und weitreichende Sorgfalt an den Tag zu legen, um so gegen alle Eventualitäten gewappnet zu sein und Komplikationen früh erkennen zu können. Beispielsweise fallen hierunter Anweisungen, bestimmte Injektionstechniken oder Applikationsorte, etwa unmittelbare Nachbarschaft und somit Verwechslungsrisiko von Arterie und Vene, unbedingt zu meiden (vgl. 28). Aber auch generelle Prophylaxe- (beispielsweise Kontrazeption bei weiblichen Probanden/Patienten) und andere Vorsichtsmaßnahmen (wie das Einhalten einer bestimmten Diät während der Studienteilnahme), sowie die Forderung nach regelmäßigen Kontrollen bestimmter Labor-/Vitalparameter können im Zusammenhang „Schutz der Teilnehmer von klinischen Studien“ unter Instruktion zusammengefasst werden. Das Wahren der den jeweiligen Umständen entsprechenden Sorgfalt wird stets als oberstes Gebot für den Hersteller postuliert (vgl. 107, Rn. 461).

Eine eingehendere Betrachtung im Zusammenhang mit den Haftungsausschlusskriterien des Herstellers gemäß § 1 II ProdHG verdient auch Nr. 5 des entsprechenden Absatzes, die einen Haftungsausschluss vorsieht für den Fall, dass der Hersteller das Produkt weder für den Verkauf noch für eine andere Form des Vertriebs mit wirtschaftlicher Nutzung hergestellt

bzw. vertrieben hat. Zwar sieht die Literatur die klinische Prüfung von Arzneimitteln als eine reine Herstellung zu Erprobungs-, nicht aber Vertriebszwecken an; diese Position kann jedoch so nicht konsequent vertreten werden, da zumindest potentiell einer jeden erfolgreichen klinischen Prüfung eine wirtschaftliche Verwertung im Sinne eines zukünftigen gewinnorientierten Absatzes nachgeschaltet sein wird. Die Abgabe des Produktes „Prüfarzneimittel“ im Rahmen klinischer Studien an Dritte, hier Prüfinstitutionen, Krankenhäuser oder auch niedergelassene Ärzte zur geplanten Erprobung, ist bereits als ein Inverkehrbringen im Sinne des ProdHG zu werten, und dies, obgleich ein Vertriebssystem klassischen Zuschnitts meist nicht beteiligt sein wird. Bereits zu diesem Zeitpunkt können sich die Gefährdungslagen industrieller Produktion realisieren und ein verschuldensunabhängiger haftungsrechtlicher Schutz muss folglich gewährleistet werden können (vgl. 92, S. 56).

Gemäß § 1 IV Nr. 1 ProdHG trägt der Geschädigte, hier also der Proband / Patient, die Beweislast für den Fehler, den Schaden und den ursächlichen Zusammenhang zwischen Fehler und Schaden. Jedoch muss er keinen Vollbeweis erbringen, sondern es kommt ihm oftmals der Beweis des ersten Anscheins bei der Ursächlichkeit zugute (vgl. 27). Am Hersteller dagegen liegt es, ein Vorliegen seiner Haftungsausschlusstatbestände nach § 1 II und III ProdHG, wie etwa „er habe das Produkt nicht in Verkehr gebracht“ oder „das Produkt sei zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens noch nicht fehlerhaft gewesen“ zu beweisen. Ebenso obliegt dem Hersteller die Beweislast bezüglich der Verjährung der Ansprüche des Geschädigten nach § 12 ProdHG. Ansprüche verjähren hier in der Regel nach drei Jahren, sowie im Falle eines Erlöschen des Anspruchs nach § 13 ProdHG.

Für den Fall einer nachgewiesenen Schädigung durch sein Arzneimittel ist der Hersteller dem Geschädigten gegenüber gemäß den §§ 7-9 ProdHG verpflichtet, Schadensersatz zu leisten: Bei einer Tötung sind gemäß § 7 ProdHG die Kosten einer versuchten Heilung, die erlittenen Vermögensnachteile, sowie die Beerdigungskosten zu ersetzen. Daneben müssen Kosten, die aus einer Unterhaltssituation heraus entstehen im entsprechenden Umfang erstattet werden. § 8 ProdHG regelt die Ersatzpflicht im Rahmen einer Körperverletzung; der Schadensersatz durch Geldrente wird in § 9 ProdHG geregelt.

Im ProdHG selbst finden sich nur gesetzliche Regelungen über Voraussetzungen und Höhe des Schadensersatzes, nicht jedoch über Schmerzensgeldzahlungen. Bis Mitte 2002 gab es bei verschuldensunabhängigen Gefährdungshaftungstatbeständen – wie sie sich im ProdHG und im AMG finden – auch keinerlei Schmerzensgeld. Der Geschädigte konnte nur Schmerzensgeld nach § 847 BGB a.F. verlangen, wenn er eine deliktische Haftung des

Unternehmers nach den §§ 823 ff BGB nachweisen konnte, was aufgrund des erforderlichen Verschuldensnachweises nur sehr schwer gelang. Dies hat sich durch die Neufassung schadensrechtlicher Vorschriften durch das Zweite Schadensrechtsänderungsgesetz (s.o.) grundlegend geändert. Schmerzensgeld (als eine vom Grundsatz der Naturalrestitution ausnahmsweise abweichende Geldzahlung als Kompensation für erlittene Schmerzen) ist seitdem nicht mehr im Deliktsrecht geregelt, sondern im Allgemeinen Teil des BGB, vgl. § 253 BGB, so dass diese Regelung nun auf sämtliche relevanten Haftungstatbestände anwendbar ist. Dies bedeutet, dass Geldersatz für immaterielle Schäden gemäß § 253 II BGB, zu denen das Schmerzensgeld gehört, nun auch bei Gefährdungshaftungstatbeständen und bei der Vertragshaftung in Betracht kommen. Für den Geschädigten ist es nunmehr einfacher, Schmerzensgeldansprüche durchzusetzen, weil er keinen Verschuldensnachweis mehr führen muss. Auch im Rahmen des ProdHG können daher nun Schmerzensgeldzahlungen verlangt werden.

Interessant ist in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass bei Anwendung des ProdHG im direkten Vergleich mit der Gefährdungshaftung nach § 84 ff AMG unterschiedliche Haftungshöchstbeträge für die Schadensersatzzahlungen angeführt werden: Während für eine Ersatzpflicht nach dem AMG im Falle der Tötung bzw. Verletzung einer Einzelperson der Kapitalbetrag von 511.000 € bei Berentung maximal 30.677 € jährlich und für einen sog. Serien- /Großschaden (= Schädigung mehrerer Menschen) maximal 102 Millionen € veranschlagt werden, findet sich in § 10 ProdHG ein alleiniger Haftungshöchstbetrag von 81,8 Millionen € unabhängig von der Anzahl der Opfer. Theoretisch wäre somit eine Konstellation denkbar, welche den Schaden, der einer Einzelperson durch ein Prüfearzneimittel entsteht wesentlich großzügiger kompensiert, als einen vergleichbaren Schaden, verursacht durch ein bereits zugelassenes Vergleichpräparat, welches innerhalb der selben Studienpopulation in der entsprechenden Kontrollgruppe verabreicht werden würde (vgl. 164, S. 197).

Obleich das ProdHG die Fehlerhaftigkeit des Produktes in den Mittelpunkt der Begutachtung zu stellen scheint, ist der Unterschied zur allgemeinen Verschuldenshaftung nach § 823 BGB (s.u.) von der Sache her schlussendlich doch weniger ausgeprägt als zu erwarten wäre: Denn auch hier ist es der Mangel an Sorgfalts- / Aufsichtspflicht des Herstellers, welcher zur Fehlerhaftigkeit seines Produktes geführt hat, was in der Praxis ja einem Verschulden des Herstellers durch sein eigenes Fehlverhalten wie in § 823 BGB gleichkommen würde. Der

Unterschied zur allgemeinen Deliktshaftung scheint somit eher von dogmatischer denn praktischer Natur zu sein (vgl. 107, Rn. 461).

5.4 Haftung nach dem AMG

Anstelle der soeben beschriebenen Gefährdungshaftung nach dem ProdHG existiert speziell für die Ware Arzneimittel eine eigene Form der Gefährdungshaftung, welche in den §§ 84 AMG ff ausgeführt wird. Abgesehen von den in § 21 II AMG angesprochenen Ausnahmen unterliegen alle zugelassenen und zulassungspflichtigen Arzneimittel, auch die nach § 35 I Nr. 2 AMG von der Zulassung befreiten, prinzipiell der Gefährdungshaftung des AMG. Auch während prospektiver Studiensituationen (gemeint sind hier in erster Linie die Prüfphasen II und III), in denen einem Teil der Probanden im Rahmen ihrer Zugehörigkeit zur Kontrollgruppe ein bereits zugelassenes Therapieverfahren - man spricht auch vom sog. „Goldstandard“ - verabreicht wird, ist folgerichtig (neben der Vertrags- und Produzentenhaftung) § 84 AMG anwendbar.

Flatten bezeichnet die Einführung der Gefährdungshaftung nach § 84 AMG als eine typische Antwort des Gesetzgebers auf ein schwer kontrollierbares Risiko der modernen Industriegesellschaft (vgl. 82, S. 463; vgl. 60, S.604).

Ein Blick in die amtliche Begründung des AMG von 1976 verdeutlicht diese Intention einmal mehr:

„Die Erfahrungen aus dem Contergan-Geschehen haben gezeigt, dass es nicht nur damit getan ist, die Arzneimittelsicherheit auf einen optimalen Stand zu bringen, sondern dass es auch unerlässlich ist, den Menschen, die trotz aller Vorkehrungen einen Arzneimittelschaden erleiden, einen ausreichenden wirtschaftlichen Schutz angedeihen zu lassen. Auch bei einem Höchstmass an Arzneimittelsicherheit lassen sich Risiken, die mit Arzneimitteln verbunden sind, nicht absolut ausschließen. Darunter sind Schäden zu verstehen, die auf eine fehlerhafte Entwicklung eines Arzneimittels zurückzuführen sind“ (104, Bd. 2, §84, S. 103).

Durch Arzneimittelanwendung Geschädigte sollen also zukünftig wenigstens finanziell besser als bisher entschädigt werden können, damit eine Wiederholung der unsäglich langwierigen und schlussendlich auch ungenügenden Entschädigung im Nachspiel des Thalidomid-Skandals vermieden werden kann.

So geht es, wie bei jeder Gefährdungshaftung, auch hier nicht um ein Entstehen für Schuld, sondern vielmehr um den Ausgleich von Unfallschäden aus einer legalisierten Fremdgefährdung. Das AMG verbietet nicht die Produktion oder das Inverkehrbringen

unvermeidbar unsicherer Arzneimittel, eine abstrakte Gefährdung wird somit ausdrücklich gestattet; dies geschieht jedoch nur um den Preis der Schadensabnahme. Die Gefährdungshaftung nach § 84 AMG ist somit an erster Stelle um Ausgleich bemüht, an zweiter Stelle übt sie jedoch auch einen ökonomischen Druck auf den Hersteller aus und wirkt so zugleich präventiv: Aus Gründen des Wettbewerbs wird der pharmazeutische Unternehmer nämlich bemüht sein, die in diesem Zusammenhang von ihm zur Deckungsvorsorge nach § 94 AMG zu entrichtende Versicherungsprämie möglichst gering zu halten (s.u.) und wird so alles ihm wirtschaftlich mögliche tun, um die von seinen Arzneimitteln ausgehende Gefahr so gering wie möglich zu halten (vgl. 153, S. 104-106).

Seine erste größere Bewährungsprobe hatte die Gefährdungshaftung des AMG von 1976 (vgl. 12) in den Fällen der HIV-Infektion bei Hämophilen infolge von Bluttransfusionen zu bestehen. Bis in die Mitte der 80er Jahre hinein kam es weltweit zu zahlreichen HIV-Infektionen und Erkrankungen, v.a. bei sog. „Blutern“. Bluter sind Menschen, bei denen ein Teil ihres Blutgerinnungssystems unzureichend ausgebildet ist und die folglich regelmäßig besagte Blutbestandteile, welche aus Spenderplasma hergestellt werden, transfundiert bekommen. In diesem Zusammenhang wurde den Blutern neben den erwünschten Gerinnungsfaktoren auch das HI-Virus übertragen. Dabei traten die Schwierigkeiten der Geschädigten, die Voraussetzungen für einen Schadensersatzanspruch nach § 84 AMG zu beweisen, besonders deutlich hervor. Insbesondere war es schwierig, den im § 84 AMG situierten Kausalitätsnachweis, der zu diesem Zeitpunkt nahezu vollständig auf Seiten des Geschädigten lag, zu erbringen und der komplizierten Beweislastverteilung zu genügen.

So erwies es sich damals als nahezu unmöglich, den teilweise sehr engen Tatbestandsvoraussetzungen des § 84 AMG, in denen ein direkter Kausalzusammenhang zwischen der erfolgten Infektion mit der Verabreichung einer bestimmten Medikamentencharge eines bestimmten Herstellers gefordert wurde, zu entsprechen. Besonders die überaus lange Latenzzeit vom Zeitpunkt der Infektion zur eigentlichen Erkrankung und die Tatsache, dass die meisten Patienten über Jahre hinweg eine große Anzahl Gerinnungsfaktorenpräparate unterschiedlicher Hersteller erhielten, führten dazu, dass ein Geltendmachen von Ansprüchen nach der Gefährdungshaftung des AMG nicht hinreichend zustande kommen konnte (vgl. 82, S. 467).

Gleichwohl wurde die Entschädigung der Betroffenen letztlich gewährleistet, und zwar auf folgenden Weg:

Anfang 1987 kam es zu Verhandlungen der Hämophilieverbände mit den Plasmaproteinherstellern und ihren Haftpflichtversicherern, in deren Folge auf der Grundlage

und in den Grenzen der §§ 84 ff AMG – also lediglich zum Ersatz materieller Schäden – Abfindungsverträge geschlossen wurden, an denen die Erstversicherer der Gerinnungspräparatehersteller unter Einschluss des Pharmapools § 94 AMG beteiligt waren und durch die sich die Geschädigten auch gegenüber möglicherweise verantwortlichen Dritten als vollständig und endgültig abgefunden erklärten. Als weitergehende Reaktion und auf Empfehlung des in diesem Zusammenhang eingesetzten Untersuchungsausschusses des Deutschen Bundestages kam es am 24.7.1995 zur Verabschiedung des HIV-Hilfe-Gesetzes (vgl. 6), in welchem ähnlich wie mit der Schaffung des „Hilfswerks für behinderte Kinder“ vom 4.11.1971 als Antwort auf die Contergankatastrophe den Opfern und ihren Angehörigen durch Schaffen eines eigenen Hilfsfonds weitreichendere finanzielle Hilfe ermöglicht worden ist. Das Gesetz stellte den Schlussstein einer langen rechtlichen Entwicklung dar, die über im Vergleichswege erbrachte Versicherungsleistungen, einzelne Prozesse, welche meistens in der unteren Instanz blieben, Diskussionen im Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages und einen Untersuchungsausschuss dieses Parlaments gegangen ist.

Die Mängel des § 84 AMG, insbesondere die schwierige Position eines potentiellen Anspruchstellers in den Punkten Auskunftsanspruch des Geschädigten gegen den pharmazeutischen Unternehmer, Beweislastverteilung und Kausalitätszuordnung lagen auf der Hand, der Gesetzgeber hat als Konsequenz hieraus mit dem Schadensrecht-Änderungsgesetz vom 19.7.2002 (vgl. 23) patientenfreundlichere Regelungen erlassen. Auf die wesentlichen Neuerungen sei unter den folgenden Ausführungen zur Gefährdungshaftung nach § 84 AMG näher eingegangen:

„Wird infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das im Geltungsbereich dieses Gesetzes an den Verbraucher abgegeben wurde und der Pflicht zur Zulassung unterliegt, ein Mensch getötet oder verletzt, so ist der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet, dem Verletzten den daraus entstandenen Schaden zu ersetzen. Ersatzpflicht besteht nur, wenn das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein vertretbares Maß hinausgehen, oder der Schaden infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entstandenen Information eingetreten ist...“ (vgl. § 84 AMG).

Die Voraussetzungen einer Haftung nach dem AMG stellen sich im einzelnen wie folgt dar (vgl. 82, S. 463-466):

1. Der Schaden muss unmittelbar durch ein Arzneimittel, welches gemäß § 2 AMG der Zulassungspflicht unterliegt oder durch Rechtsverordnung § 35 I AMG von der Zulassungspflicht befreit ist, verursacht werden.
2. Das Medikament muss zum Gebrauch beim Menschen bestimmt sein. Die Einnahme von Pharmaka aus der Veterinärmedizin durch Personen erfüllt somit keinen Haftungstatbestand nach § 84 AMG, ebenso unterliegt eine Schädigung, die durch den Verzehr eines tierischen Produktes, welches wegen der fehlerhaften Anwendung eines Arzneimittels eine schädliche Wirkung auf den Endverbraucher / Menschen bewirkt, nicht der Haftung des § 84 AMG.
3. Unter dem bestimmungsgemäßen Verbrauch versteht man jede Verwendung am Menschen im Rahmen der besonderen Zweckbestimmung des jeweiligen Präparates. Diese bestimmt der pharmazeutische Unternehmer durch Arzneimittelinformation, Packungsbeilage und Werbung. Aber auch der durch den Unternehmer offensichtlich geduldete (weil oftmals außerordentlich profitable) nicht-bestimmungsgemäße Gebrauch, wie er am Beispiel der Substitutionsbehandlung Heroinabhängiger durch Levomethadon deutlich wird, ist gemäß § 84 AMG zumindest theoretisch gedeckt. Eben durch die Duldung von Seiten des Unternehmers wäre es unzulässige Rechtsausübung, sich hier auf anderslautende Gebrauchs- und Fachinformationen zu berufen. Praktisch haftet in diesem Beispiel anstelle des pharmazeutischen Unternehmers jedoch der Arzt oder der sonst für den nicht bestimmungsgemäßen Gebrauch Verantwortliche für mögliche Verletzungen, allerdings nur sofern ihm ein Verschulden zur Last gelegt werden kann (vgl. 60, S. 628).
4. Gemäß § 84 I Nr. 1 besteht eine Ersatzpflicht nur, wenn die Schwere der unerwünschten und schädlichen Wirkungen in unverhältnismäßiger Weise über dem eigentlichen Nutzen der Substanz steht. Schwere Nebenwirkungen wie Haarausfall im Rahmen einer Chemotherapie erscheinen vertretbar, Sehstörungen infolge der Einnahme einer gewöhnlichen Kopfschmerztablette dagegen kaum.
5. § 84 I Nr. 2 beschreibt die Informationspflicht des Herstellers und geht in diesem Zusammenhang auch auf den sog. Informationsfehler ein. Hier seien insbesondere die hohen Ansprüche an Aktualität und Inhalt der Packungsbeilage sowie spezieller Warnhinweise auf der Verpackung (vgl. 38) betont.
6. Schadensersatz wird gemäß § 84 III – entsprechend den Regelungen des ProdHG – gewährt, wenn die Ursachen der Fehlerhaftigkeit entweder im Bereich der Entwicklung oder der Herstellung zu finden sind.

Die Neuregelungen des Gesetzgebers bzgl. der Kausalitätszuweisung und Beweislastverteilung in § 84 II (in der neuen Fassung vom 19.7.2002) verdienen aufgrund ihrer grundlegenden Änderung der Beweislastverteilung einer besonderen Ausführung: Infolge der – wie soeben beschriebenen - für den Geschädigten oft unbefriedigenden Ausgangsposition, wenn es galt, einen pharmazeutischen Unternehmer im Zuge der Gefährdungshaftung des AMG in Regress zu nehmen, kommt das Gesetz in seiner Neufassung dem Verbraucher nun großzügig entgegen: „Ist das angewandte Arzneimittel nach den Gegebenheiten des Einzelfalls geeignet, den Schaden zu verursachen, so wird vermutet, dass der Schaden durch das Arzneimittel verursacht ist... Die Vermutung gilt nicht, wenn ein anderer Umstand nach den Gegebenheiten des Einzelfalls geeignet ist, den Schaden zu verursachen. Ein anderer Umstand liegt nicht in der Anwendung weiterer Arzneimittel, die nach den Gegebenheiten des Einzelfalls geeignet sind, den Schaden zu verursachen...“ Was bedeutet diese Neuverteilung von Kausalität und Beweislast in der Praxis?

Nach zunächst voller Schuldigkeit auf Seiten des Anwenders, eine Kausalität zwischen Anwendung des Arzneimittels und erlittenem Schaden zu beweisen (vgl. 12), über die erleichternden Regelungen des Anscheinsbeweises findet sich jetzt eine Konstellation, die in erster Linie den pharmazeutischen Unternehmer in die Pflicht nimmt, im Streitfall ein Nicht-Verursachen des Schadens durch eben sein Präparat zu beweisen (sog. Beweislastumkehr).

Mit der zusätzlichen Schaffung des § 84 a AMG (in seiner Neufassung vom 19.7.2002) reagierte der Gesetzgeber ferner auch auf langjährige Forderungen unterschiedlichster Interessensvertretungen, die allesamt die Einführung eines Auskunftsanspruches gegen den pharmazeutischen Unternehmer im Rahmen der Gefährdungshaftung des AMG gefordert hatten (vgl. 155, S. 1342). „Liegen Tatsachen vor, welche die Annahme begründen, dass ein Arzneimittel den Schaden verursacht hat, so kann der Geschädigte von dem pharmazeutischen Unternehmer Auskunft verlangen, ob ein Anspruch auf Schadensersatz nach § 84 AMG besteht...“ (vgl. 142, Bd. 1, § 84 a AMG). Auch diese Neuregelung ist als Schritt in die Richtung zu sehen, die Position des Geschädigten gegenüber dem pharmazeutischen Unternehmer zu stärken und klare Verhältnisse in Sachen Auskunft, Information und Anspruch darauf zu garantieren. Bemängelt werden kann in diesem Zusammenhang allerdings der Umstand, dass dieses einseitige Ins-Leben-Rufen des Auskunftsanspruches gegen das elementare Prinzip der prozessualen Waffengleichheit verstößt, ist doch an dieser Stelle keinerlei Möglichkeit für den pharmazeutischen Unternehmer vorgesehen, sich ein Bild über den Gesundheitszustand des Geschädigten vor der vermuteten Schädigung durch sein

Arzneimittel zu erstellen. Weitere Entwicklungen und Entscheidungen sind hier mit Spannung zu erwarten (vgl. 155, S. 1344).

Für den Fall einer Tötung bzw. Körperverletzung des Patienten bestimmen die §§ 86 ff AMG die Ersatzpflichten des pharmazeutischen Unternehmers: § 86 AMG sieht bei Tötung analog zu den Regularien des ProdHG die Zahlung von Schadensersatz durch den Ersatz der Kosten einer versuchten Heilung sowie den Ausgleich erlittener Vermögensnachteile vor. Die anfallenden Beerdigungskosten sind durch den Ersatzpflichtigen ebenso zu übernehmen wie auch hier im Falle unterhaltspflichtiger Dritter, für deren Auskommen Sorge zu tragen ist.

§ 87 AMG bestimmt die Ersatzpflicht bei Körperverletzung. Nach § 88 AMG haftet der Ersatzpflichtige im Falle der Tötung oder Verletzung eines Menschen bis zu einem Kapitalbetrag von 600.000 € bei Rentenzahlung liegt der Höchstbetrag bei 36.000 € jährlich. Für einen Arzneimittelgroßschaden, einen sog. Serienschaden, sind insgesamt Zahlungen bis 120 Millionen € bzw. Rentenzahlungen von jährlich 7,2 Millionen € vorgesehen.

Neu ist in diesem Zusammenhang, dass neben der bisherigen Verpflichtung zur Kostenübernahme für Heilung und Vermögensnachteile seit dem 19.7.2002 auch eine Entschädigung in Form von Schmerzensgeld möglich geworden ist: „In diesem Fall kann auch wegen des Schadens, der nicht Vermögensschaden ist, eine billige Entschädigung in Geld verlangt werden“ (vgl. 142, Bd. 1, § 87). Diese Neuerung, nämlich der Erhalt eines Schmerzensgeldes für Opfer von Arzneimittelschäden, stand bereits lange in den Forderungskatalogen der Fachpresse und war bereits im Gesetzesentwurf der damaligen Opposition enthalten (vgl. 60, S. 616-619). Auch im europäischen Ausland war der Ersatz von immateriellen Schäden in Form von Schmerzensgeld bei Gefährdungshaftungstatbeständen schon lange die Praxis (vgl. 156, S. 2053). Allerdings setzt der Ersatz eines immateriellen Schadens immer eine Verletzung eines ausdrücklich benannten Rechtsgutes voraus (z.B. Körper- oder Gesundheitsverletzung, vgl. § 87 Nr. 2 AMG) – nicht ersetzt werden dagegen reine Vermögensinteressen oder Eingriffe in das Allgemeine Persönlichkeitsrecht.

Dadurch, dass nunmehr kein Verschulden mehr nachgewiesen werden muss, um Schmerzensgeld zu erhalten, rückt die Ausgleichsfunktion (Ausgleich der entstandenen und Prävention potentieller zukünftiger Schäden) des Schmerzensgeldes mehr in den Vordergrund. Bisher war für die Höhe des zu zahlenden Schmerzensgeldes maßgeblich, ob der Täter vorsätzlich, grob fahrlässig oder nur leicht fahrlässig gehandelt hat. Dies kann nun, da Schmerzensgeld auch bei reiner Gefährdungshaftung gezahlt wird, nicht mehr gelten. Inwieweit dennoch schuldhaftes Verhalten des Arzneimittelherstellers sanktioniert werden soll (Genugtuungsfunktion des Schmerzensgeldes), bleibt der zukünftigen Rechtsprechung

vorbehalten. Nach der Literatur ist dabei – welche rechtliche Lösung auch immer gewählt wird – von dem Grundsatz auszugehen, dass sich ein Delikt für den Schädiger nicht lohnen darf (vgl. 156, S. 2055).

Die jeweiligen Verjährungszeiträume, in denen der Geschädigte gegen den Verursacher vorgehen kann sind im § 90 AMG festgelegt. Die in § 84 bestimmten Ansprüche verjähren in drei Jahren vom Zeitpunkt der Anspruchsberechtigung und der Kenntnis des Anspruchs, ohne Rücksicht auf eine solche Kenntnis in dreißig Jahren von dem schädigenden Ereignis an (vgl. 102; vgl. 60, S. 616).

Mehrere pharmazeutischen Unternehmer haften gemäß § 93 AMG für den Schaden als Gesamtschuldner entsprechend den oben dargelegten Grundsätzen.

Leistungen, die der pharmazeutische Unternehmer im Zusammenhang mit seinen gesetzlichen Verpflichtungen zum Ersatz von Arzneimittelschäden zu erbringen hat, sind im Rahmen der sog. Deckungsvorsorge des § 94 AMG abgesichert. Entsprechend den oben aufgeführten und in § 88 AMG statuierten Haftungshöchstbeträgen ist die Deckungsvorsorge im Rahmen einer Haftpflichtversicherung oder durch eine Freistellungs-, Gewährleistungsverpflichtung eines inländischen Kreditinstitutes zu erbringen.

In dem sog. Pharmapool, einer am 8. Oktober 1976 gegründete Pharma-Rückversicherungs-Gemeinschaft, versammeln sich pharmazeutische Unternehmen und deren Versicherer, um hier mittels eines geteilten und in seinen Beiträgen gestaffelten Systems das Risiko und die entstehenden Kosten eines Arzneimittelgroßschadens zu minimieren. Vereinfacht lässt sich der Pharmapool wie folgt beschreiben: Schäden bis zu einer Höhe von 5,11 Millionen € trägt der Erstversicherer, Beträge, die darüber hinaus bis zur Höchstgrenze von 120 Millionen € gehen, werden über die Rückversicherung, die von allen beteiligten Unternehmen finanziert wird, gedeckt (vgl. 142, Bd. 1, § 94, S. 10ff; vgl. 60, S. 624). Der immer wieder diskutierte Vorschlag, das augenblickliche Modell, eine Kombination aus Individualhaftung und Pflichtversicherung, durch eine privat- oder öffentlich-rechtlich ausgestaltete Fondslösung zu ersetzen, hat Tradition und stand bereits mit der Einführung des AMG im Jahre 1976 zur Debatte. Im Hinblick auf Wirtschaftlichkeit und insbesondere unter dem Gesichtspunkt einer effektiven Schadensprävention durch den Hersteller ist allerdings bisher von einer allgemeinen Fondslösung Abstand genommen worden (vgl. 155, S. 1347).

Trotz der zu dem jeweiligen Zeitpunkt bereits bestehenden gesetzlichen Regelungen mussten beide großen Arzneimittelkatastrophen, der Thalidomid-, wie auch der Fall der HIV-verseuchten Blutkonserven, jeweils mit eigens ins Leben gerufenen Fonds-Lösungen zu Gunsten der Betroffenen „gelöst“ werden (vgl. 155, S. 1345). Bleibt nur zu hoffen, dass

mögliche zukünftige Großschäden nun mit der Neufassung der §§ 84 und 84 a AMG für alle beteiligten Parteien besser, fairer und vor allem schneller zu regulieren sein werden.

5.5 Deliktische Haftung

Allgemeines zur Verschuldenshaftung

Die allgemeine Schadensersatzpflicht wird im § 823 des BGB definiert: „Wer vorsätzlich oder fahrlässig das Leben, den Körper oder die Gesundheit eines anderen widerrechtlich verletzt, ist dem anderen zum Ersatze des daraus entstehenden Schadens verpflichtet.“ Diese grundlegende und umfassende Jedermannspflicht begründet die Haftung für vorhersehbare und vermeidbare Schädigungen mit dem Ziel einer allgemeinen Gefahrenvermeidung.

Gemäß § 91 AMG bleibt neben den bisher besprochenen Anspruchs- und Haftungsgrundlagen die herkömmliche Verschuldenshaftung des § 823 BGB unberührt bestehen und kann somit ebenfalls zur Schadensregulierung herangezogen werden. Auch ein gleichzeitiges Inanspruchnehmen der verschiedenen Haftungsarten ist für den Geschädigten möglich und je nach Schwere und Art der Schädigung auch nötig und sinnvoll. Für den Verbraucher ist dieser Umstand regelmäßig dann relevant, wenn der Schaden sich in Bereiche erstreckt, die nicht unter die Gefährdungshaftung fallen. Zu nennen sind in diesem Zusammenhang insbesondere die Haftung für Naturheilmittel, die Haftung gegenüber Dritten (beispielsweise Unterhaltszahlungen), die Haftung für Nichtwirkung und die Haftung bei nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch (vgl. 60, S. 619).

Die bisher vielbemängelte Tatsache, dass die Auszahlung eines Schmerzensgeldes nur über die Verschuldenshaftung und nicht über die Gefährdungshaftung des AMG möglich war (vgl. 165, S. 2005) hat wie oben aufgeführt nicht länger Gültigkeit, da seit dem Zweiten Schadensrechtsänderungsgesetz vom 19.07.2002 (vgl. 23) die Zahlung von Schmerzensgeld auch über die Anwendung der Gefährdungs-, bzw. Produkthaftung möglich geworden ist (siehe Gliederungspunkte 5.3 und 5.4).

Verletzung des geschützten Rechtsgutes

Eine Haftung nach den Regeln der Verschuldenshaftung gemäß § 823 I BGB ist dann gegeben, wenn es durch die Anwendung eines Arzneimittels zu einer Verletzung des Probanden oder Patienten kommt, sofern der Hersteller oder Anbieter sich diesbezüglich schuldhaftes Verhalten vorwerfen lassen muss und ein Kausalzusammenhang zwischen der

Verletzungshandlung, d.h. hier der Verabreichung des Medikaments, der Rechtsgutsverletzung sowie dem Schaden besteht. Dabei ist es unerheblich, ob sich das Medikament bereits auf dem Markt oder noch in einer der vier Prüfphasen befindet.

Als geschützte Rechtsgüter im Sinne des Gesetzgebers sind hier insbesondere Leben, Körper und Gesundheit aufzuführen:

Das Leben ist verletzt bei der Tötung eines Menschen, die Ersatzansprüche etwa in Form von Unterhaltszahlungen stehen hierbei nach den §§ 844 und 845 BGB Dritten, wie beispielsweise dem Lebenspartner oder Kindern zu. Nach herrschender Meinung ist die Körperverletzung rein äußerlich zu definieren (Eingriff in die körperliche Integrität), wohingegen die Gesundheit bei der Störung innerer Funktionen verletzt ist. So gilt eine Infektion durch einen Krankheitserreger wie dem HI-Virus als Verletzung der Gesundheit. Dabei kann eine Verletzung sowohl rein physisch, wie etwa bei einer Infektion / Intoxikation, aber auch psychisch durch ein Schockgeschehen oder eine traumatische Krisenreaktion erfolgen. Eine klare und einheitliche Beurteilung / Einteilung hinsichtlich Schwere der Verletzung, etwa in Abhängigkeit davon, ob und welche ärztliche Hilfe diese nach sich zieht, existiert jedoch nicht (vgl. 109, S. 559).

Verletzungshandlung

Auch die eigentliche Verletzungshandlung kann auf ganz unterschiedliche Arten vonstatten gehen: Grundsätzlich erfolgt die Verletzung der genannten Rechtsgüter durch positives Tun (beispielsweise die Applikation einer infizierten Charge) oder auch durch Unterlassen bei gleichzeitiger Rechtspflicht zum Handeln (beispielsweise unterlassene oder unvollständige Probandenaufklärung oder auch bei Unterlassung der medizinischen Behandlung trotz Behandlungsbedürftigkeit). Beim Unterlassen der Verletzungshandlung spricht man im Fall einer ausbleibenden Arzneimittelwirkung auch vom sog. Nulleffekt eines Medikaments. Die Wirkungslosigkeit eines Arzneimittels ist dann eine Verletzungshandlung, wenn eine Wirkung zu erwarten gewesen wäre, diese aber nicht oder unzureichend eingetreten ist, so etwa der Fall bei Diagnosetests, bei Sera und Impfstoffen (vgl. 60, S. 621).

Es sind neben dem positiven Tun oder dem Unterlassen jedoch auch andere Formen der Verletzungshandlung möglich:

In erster Linie wird man es im Arzneimittelschadensfall mit einer Verletzung der Verkehrssicherungspflicht durch den Hersteller zu tun haben. Der Hersteller eines Produktes ist dazu verpflichtet, bei der Produktion die im Verkehr erforderliche Sorgfalt anzuwenden.

Damit steht die Verletzung dieser Verkehrssicherungspflicht im Vordergrund der Produzentenhaftung. Maßstab ist auch hier der jeweilige Stand von Wissenschaft und Technik, der zum Zeitpunkt der Inverkehrgabe vorherrscht (s.o.). Im Rahmen der verschuldensabhängigen Produzentenhaftung nach § 823 I BGB hat die Konkretisierung der allgemeinen Verkehrssicherungspflicht zu einer Herausbildung herstellereinspezifischer Pflichten geführt, die eine Typisierung einzelner Fehlerquellen entsprechend dem Herstellungsprozess zulassen. Man unterscheidet hier grundsätzlich zwischen Konstruktions-, Fabrikations-, Instruktions- und Produktbeobachtungsfehlern. Im wesentlichen kann hier auf die obigen Ausführungen zum ProdHG verwiesen werden (vgl. 162., S. 41 ff).

Haftungsbegründende Kausalität

Die Verletzung des Patienten / Probanden an Körper, Gesundheit oder Leben durch die Applikation des Medikaments alleine reicht noch nicht für die Begründung eines Haftungsanspruchs aus § 823 I BGB bzw. einen deliktischen Anspruch der Unterhaltsberechtigten oder Verwandten des Verstorbenen aus. Vielmehr muss der Geschädigte, hier der Patient / Proband, grundsätzlich nachweisen, dass ein Ursachenzusammenhang zwischen der schädigenden Handlung und der Rechtsgutsverletzung (= haftungsbegründende Kausalität) sowie zwischen der Rechtsgutsverletzung und dem daraus resultierenden Schaden (= haftungsausfüllende Kausalität) besteht.

Grundsätzlich hat der Antragsteller sämtliche Voraussetzungen des anspruchsbegründenden Tatbestands durch eine entsprechende Sachverhaltsschilderung darzulegen und zu beweisen. Da dies jedoch im Fall von Arzneimittelschäden praktisch kaum möglich ist, sind in den letzten Jahrzehnten durch eine zunehmende Beweislastermittlung bis hin zur Beweislastumkehr die Möglichkeiten zur Durchsetzung der Schadensersatzansprüche zugunsten der Geschädigten erheblich verbessert worden (vgl. 36):

Während die gerichtliche Aufarbeitung und die Entschädigung der Opfer der Thalidomidkatastrophe der 60er Jahre zum einen an den Unzulänglichkeiten des damaligen AMG von 1961 (vgl. 10), aber auch und vor allem an einem unzureichenden Nachweis der Kausalität scheiterten, war die Position der Geschädigten im Falle der HIV-infizierten Bluter in den 80er Jahren durch die Änderung des AMG bereits eine bessere. Dennoch geriet die Schadensregulierung, nicht zuletzt wegen des nur schwer zu führenden Kausalitätsnachweises, auch in diesem zweiten großen Arzneimittelschadensfall in der BRD erneut an ihre Grenzen:

Im Zuge der Behandlung Hämophiliekranker mit aus sog. „Large-Pools“ gewonnenen Blutplasmaderivaten wurde den Empfängern auch das HI-Virus übertragen. Zwar standen bis zur eigentlichen Entdeckung des HI-Virus im Mai 1984 diesbezüglich keine Testmöglichkeiten zur Verfügung, jedoch gab es bereits 1981 ein Hitzeinaktivierungsverfahren für besagte Plasmapräparate, welches neben der damals beabsichtigten Eliminierung der Hepatitisviren, rückwirkend betrachtet, auch die HI-Viren unschädlich gemacht hätte. In den nachfolgenden Prozessen stellte sich nun die Frage, ob und inwieweit die Hersteller für die Folgen einer solchen Infektion haften (vgl. 118). Dabei standen die Geschädigten zumeist zusätzlich vor dem Problem, dass Präparate mehrerer Hersteller verabreicht worden waren und damals wie heute in der Regel nicht mehr geklärt werden kann, ob und welche dieser Produkte kontaminiert waren (vgl. 136, S. 565-566). Der Nachweis der haftungsbegründenden Kausalität war damit für die Geschädigten fast unmöglich, da praktisch nicht mehr geklärt werden konnte, welche konkrete Handlung (hier Applikation eines bestimmten Präparats) zu der Rechtsgutsverletzung geführt hat (vgl. 123; vgl. 124).

Die Haftung der Arzneimittelhersteller und die Schwierigkeiten bezüglich des Kausalitätsnachweises verliefen dabei wie folgt:

Eine für die Geschädigten befriedigende Anwendung der Gefährdungshaftung nach § 84 AMG war hier - wie bereits aufgeführt - in erster Linie wegen der komplizierten Beweisführung nicht möglich (vgl. 82, S.467). Nicht zuletzt aus diesem Fall heraus resultierte dann auch die, aus der Perspektive der Verbraucher längst überfällige Novellierung der Gefährdungshaftung des § 84 AMG durch das Schadensrechtänderungsgesetz vom 19.7.2002 (vgl. 23). Doch wie verhielt es sich hier mit der Geltendmachung von Ansprüchen nach der Verschuldenshaftung des § 823 BGB?

Unzweifelhaft lag eine Rechtsgutsverletzung durch die Übertragung des HI-Virus auf die Empfänger der jeweiligen Präparate vor. Bezüglich der Frage nach dem haftungsbegründenden Kausalzusammenhang und der Verteilung der Beweislast gab es ein großes Entgegenkommen von Seiten der Gerichte für die Position der Infizierten / Geschädigten: Bereits das Fehlen von konkreten Anhaltspunkten für eine andere mögliche und typische Ursache der Erkrankung an AIDS, insbesondere die Zugehörigkeit zu einer der Risikogruppen sowie die Art der „Lebensführung“ wurden hier zu Gunsten der Opfer ausgelegt. Dieser Umstand entspricht dem eines Anscheinsbeweises, ja er tendiert kritischen Stimmen zufolge fast schon in Richtung Beweislastumkehr zu Lasten des eigentlich beschuldigten Unternehmers (vgl. 146, S. 758). Obgleich eine klare Verletzung eines

geschützten Rechtsgutes vorlag und auch der haftungsbegründende Kausalzusammenhang in den meisten Fällen als gegeben verstanden wurde, scheiterten die Bemühungen der Infizierten bzw. ihrer Vertreter daran, dass ein eigentliches Verschulden, also ein Akt vorhersehbarer und vermeidbarer Schädigung seitens der Hersteller bzw. ihrer Vertreiber nicht zu beweisen war.

Rechtswidrigkeit

In der Regel ist jede Verletzung eines absolut geschützten, d.h. in § 823 I BGB aufgeführten Rechtsgutes rechtswidrig.

Eine Rechtfertigung der Verletzung kommt nur in Ausnahmefällen zum Tragen. Rechtfertigungsgrund wäre z.B. die Einwilligung des Probanden in die Körper- oder Gesundheitsverletzung (eine lebensgefährliche Behandlung kann aber nie gerechtfertigt sein, denn eine Einwilligung ist nur bei disponiblen Rechtsgütern möglich. Ein solches ist das Leben nicht). Eine Einwilligung des Probanden in eine Körper- oder Gesundheitsverletzung liegt beim ärztlichen Heileingriff, in der Regel durch die Aufklärungspflicht des Arztes in Form des Aufklärungsgespräches ergänzt, durch den Aufklärungsbogen vor. Für kontrollierte klinische Studien erfolgt die Einwilligung durch Unterzeichnung des Probandenvertrages durch den Probanden. Der Proband willigt jedoch nur in die dort genannten Verletzungen ein. Voraussetzung hierzu ist allerdings, dass der Proband die Tragweite seiner Entscheidung erkennen kann.

Liegt eine wirksame Einwilligung in die Verletzung vor, kommt ein Anspruch aus § 823 I BGB für den Probanden in der Regel nicht mehr in Betracht.

Verschulden

Grundsätzlich bedeutet „Verschulden“ i.S.d. § 823 I BGB, dass der Schädiger vorsätzlich oder fahrlässig ein absolut geschütztes Rechtsgut verletzt haben muss. Fahrlässig handelt, wer die im Verkehr erforderliche Sorgfalt außer Acht lässt, § 276 II BGB. Die im Verkehr erforderliche Sorgfalt bestimmt sich dabei nach objektiven Kriterien, d.h. es ist vom Schädiger diejenige Sorgfalt einzuhalten, die von einem durchschnittlichen Mitglied einer vergleichbaren (Berufs-)Gruppe erwartet werden kann.

Im Fall von Arzneimittelherstellern werden die Sorgfaltsmaßstäbe u.a. durch internationale Standards wie die GLP und die GCP konkretisiert.

Bezüglich der HIV-infizierten Hämophiliekranken entschieden die zuständigen OLGs (vgl. 123; vgl. 124), dass eine nicht bekannte Entwicklungsgefahr (so wurde die HIV-Kontamination der Blutprodukte bis zur Identifikation des AIDS-Virus im Mai 1984 eingestuft) im Rahmen des § 823 I BGB nicht zu Lasten des Herstellers oder Vertreibers geht. Das OLG Düsseldorf und das OLG Hamm (vgl. 123; vgl. 124) waren der Meinung, dass den Hersteller bis zur Erkennbarkeit und Vermeidbarkeit der fehlerhaften Entwicklung kein Verschulden an der Verabreichung der infizierten Präparate und somit an der Körperverletzung der Patienten trifft. Folglich kann der Haftungstatbestand des § 823 I BGB auch nicht eingreifen, für sogenannte Entwicklungsfehler bestehe zu diesem Zeitpunkt somit keine Haftung. Erst nach Entdeckung und Isolierung des HI-Virus, nach flächenhafter Verfügbarkeit des Antikörpersuchtestes ELIZA (vgl. 53, S. 463; vgl. 130, S. 434) und nach Vorhandensein und auch der entsprechenden Verfügbarkeit eines Alternativpräparats kommt eine Haftung des Herstellers in Betracht. Dann hat der Hersteller allerdings darzulegen, dass er alles unternommen hat, was in diesem Zusammenhang zur Erhöhung der Sicherheit von den aus Spenderplasma hergestellten Produkten überhaupt getan werden konnte (vgl. 136, S. 571).

In Anbetracht der Größe und Tragik des Falles entschloss sich die Bundesregierung, tätig zu werden, die Verabschiedung des HIV-Hilfsgesetzes vom 24.7.1995 (vgl. 6), aber auch die jüngste Änderung der Haftung nach dem AMG können somit auch als Konsequenzen diesbezüglich verstanden werden.

Schaden

Der Schaden, den der Proband durch die Körper- oder Gesundheitsverletzung erlitten hat, wird mit der sog. Differenzmethode bestimmt. Danach ist die hypothetische Lage ohne das schädigende Ereignis (z.B. gesunder Proband und folglich keine Heilbehandlungskosten) mit der nun tatsächlich vorliegenden, realen Lage (verletzter Proband, der eine Heilbehandlung vornehmen lassen muss) zu vergleichen. Die Differenz bestimmt dann den Schaden.

In diesem Zusammenhang sei auch die Entscheidung des BGH zum „Kind als Schaden“ bzw. „wrongful life“ aus dem Jahre 1983 angeführt: Danach wurde bei einem misslungenen (wegen späterer Behinderung des Kindes indizierten) Schwangerschaftsabbruch die Unterhaltsverbindlichkeit, die später, da das Kind doch geboren wurde, entstanden ist, als Schaden angesehen. Ohne den misslungenen Schwangerschaftsabbruch des Arztes (die

schädigende Handlung) wäre die Unterhaltsverpflichtung nicht entstanden. Anzumerken ist dabei, dass der BGH selbstverständlich nicht annimmt, dass das nun geborene Kind den Schaden darstellt (denn sonst müsste man zur Schadensbeseitigung das Kind töten), sondern der Schaden in der Unterhaltspflicht der Eltern diesem Kind gegenüber liegt.

Solange die Eltern ihrem Kind gegenüber unterhaltspflichtig sind, muss der Schädiger den Eltern nach der Rechtsprechung daher den darin liegenden Schaden ersetzen. Grundsätzlich kann die Unterhaltspflicht der Eltern ihrem Kind gegenüber solange bestehen, wie das Kind lebt. Nach der Rechtsprechung wird aber aus Billigkeitsgründen zwischen gesunden und schwer kranken ungewollten Kindern unterschieden: Da die Unterhaltsverpflichtung auf besonderen familienrechtlichen Verhältnissen beruht, auf die der Schädiger keinen Einfluss hat, wird dessen Schadensersatzverpflichtung begrenzt auf den Unterhalt des Kindes bis zum 18. Lebensjahr zuzüglich eines angemessenen Betrages für die Betreuungsleistungen der Mutter. Beim schwer geschädigten Kind muss der Schädiger dagegen grundsätzlich den Unterhalt bis ans Lebensende des Kindes ersetzen; problematisch ist es jedoch, wenn die Eltern selbst versterben sollten und nicht mehr für das Kind sorgen können, denn einen eigenen Unterhaltsanspruch gegen den Arzt hat das behinderte Kind nicht (vgl. 33).

Entsprechend wäre der Fall zu behandeln, wenn infolge der Teilnahme an einer Medikamentenstudie eine schwangere Teilnehmerin durch das zu testende Medikament derart geschädigt würde, dass ihr Kind behindert zur Welt kommen würde. Der Schaden würde dann in der erhöhten Unterhaltspflicht gegenüber dem Kind (Mehrbedarf infolge der Behinderung) bestehen.

Grundsätzlich ist gemäß § 249 Nr. 1 BGB der Zustand herzustellen, der bestehen würde, wenn der zum Ersatz verpflichtende Umstand (hier die Verletzung des Probanden durch die Applikation des Medikaments) nicht eingetreten wäre. Dies nennt man den Grundsatz der Naturalrestitution. Da aber dem Probanden nicht zugemutet werden kann, dass er vom Hersteller bzw. Anbieter des Medikaments gesundheitlich behandelt wird, kann ein Verletzter grundsätzlich statt der Herstellung des ursprünglichen Zustandes durch den Schädiger (Heilungsversuche durch den Hersteller / Anbieter) den dazu erforderlichen Geldbetrag (Kosten für die Heilbehandlung durch einen Arzt) verlangen (vgl. § 249 Nr. 2 BGB).

Grundsätzlich wird im Deliktsrecht nur der infolge der Rechtsgutsverletzung entstandene (Vermögens-) Schaden ersetzt. Dazu gehört neben den Heilbehandlungskosten auch der entgangene Gewinn, § 252 BGB, den der Verletzte z.B. dadurch erleidet, dass er eine gewisse Zeit seiner Arbeit infolge der Verletzung nicht mehr nachgehen kann. Die Höhe des Schadens muss der Geschädigte glaubhaft machen. Der Schaden wird im Deliktsrecht in unbegrenzter

Höhe gewährt, soweit er tatsächlich entstanden ist (Grundsatz der Totalreparation) – Schadensobergrenzen wie im Produkthaftungsgesetz oder im AMG gibt es hier nicht.

Ausnahmsweise wird auch der Nichtvermögensschaden ersetzt, d.h. v.a. das sog. Schmerzensgeld, vgl. § 253 BGB. Dessen Höhe wird vom Richter bestimmt (freies Ermessen des Richters nach 287 ZPO).

Haftungsausfüllende Kausalität

Letztlich muss auch zwischen der Rechtsgutsverletzung und dem eingetretenen Schaden ein Ursachenzusammenhang bestehen (sog. haftungsausfüllende Kausalität). Dies ist regelmäßig der Fall. Beruft sich der Hersteller / Anbieter allerdings darauf, dass der Schaden auch eingetreten wäre, wenn er sich rechtmäßig verhalten hätte (z.B. die richtige Dosis des Medikaments gegeben; den Probanden ordnungsgemäß aufgeklärt etc.), fehlt die haftungsausfüllende Kausalität. Der Schaden beruht dann nicht auf der Rechtsgutsverletzung und ist daher nicht ersatzfähig.

Mitverschulden, § 254 BGB

Hat der Proband an der Schädigung eine Mitschuld, z.B. infolge der falschen Einnahme des Präparates oder ein klarer Verstoß gegen seinen Probandenvertrag, wird sein Schadensersatzanspruch aus § 823 I BGB entsprechend dem Grad seines Mitverschuldens gekürzt.

Der Proband hat darüber hinaus eine Schadensminderungspflicht. D.h. ihn trifft nicht nur ein mögliches Mitverschulden bei der Schadensentstehung (s.o.), sondern auch die Obliegenheit, den Schaden, wenn er denn schon eingetreten ist, durch entsprechendes vernünftiges Verhalten möglichst gering zu halten. Denkbar wäre hier die Obliegenheit des Probanden, sofort den die Prüfung überwachenden Arzt auf die Schädigung hinzuweisen bzw. zum Arzt zu gehen, wenn er merkt, dass er das zu testende Medikament nicht verträgt. Ebenso sollte der Proband dann den Leiter der Studie bzw. die verantwortliche Person für deren Durchführung über eine Schädigung informieren. Der Proband ist auch gehalten, sich bezüglich der auftretenden Körper- oder Gesundheitsverletzung möglichst umfassend und schnell behandeln zu lassen. Tut er dies nicht, kann sein Schadensersatzanspruch entsprechend gekürzt werden.

Verjährung

Der Anspruch auf Schadensersatz unterliegt, wie jeder Ersatzanspruch, der Verjährung. Dies bedeutet, dass nach dem Ablauf einer gewissen Zeit Ansprüche nicht mehr erfolgreich vor Gericht geltend gemacht werden können, vgl. § 194 ff BGB. Zwar erfuhre das Verjährungsrecht (§§ 194-218 BGB) im Zuge des am 1.1.2002 in Kraft getretenen Gesetzes zur Modernisierung des Schuldrechts vom 26.11.2001 (SchRG) (vgl. 22) eine umfassende Neuregelung (vgl. 109, S. 95), die für die Arzneimittelhaftung relevanten Bedingungen und Fristen blieben jedoch im wesentlichen unverändert. Anstelle der ehemaligen Regelung des § 852 BGB finden nun ausschließlich die §§ 194 ff BGB Anwendung, der Inhalt präsentiert sich unverändert:

Hat der Geschädigte Kenntnis von seinem Anspruch, so beginnt die regelmäßige Verjährungsfrist von drei Jahren mit dem Schluss des Jahres in dem der Anspruch entstanden ist, vgl. § 199 I BGB. Für den Fall, dass keine Kenntnis oder grob fahrlässige Unkenntnis vorliegt, ist gem. § 199 II BGB eine Verjährungsfrist von 30 Jahren gegeben. Zwei Beispiele seien in diesem Zusammenhang genannt: Zum einen die Entscheidung des BGH bezüglich des Präparats Allival von 1983 (vgl. 39; vgl. 60, S. 616), in der bezüglich der Verjährungsfrist von drei Jahren (bei Kenntnis des Verletzten von den den Anspruch begründenden Umständen) eben der Beginn dieser Frist nach Art und Umfang der Kenntnis des Anspruchs näher eingegrenzt wird. Die Verjährung beginne eben nicht automatisch von dem Zeitpunkt an zu laufen, an dem der Patient die Medikamentenanwendung mit einer konkreten Schädigung in Verbindung bringe, sondern erst dann, wenn ihm darüber hinaus auch Umstände bekannt sind, die den Schluss zulassen, dass die schädlichen Wirkungen im Verhältnis zum Nutzen einer bestimmten Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft unvertretbar sind. Zum anderen sei nochmals auf die Entscheidung, das Kontrastmittel Thorotrast betreffend, verwiesen, in welcher an sich (zumindest teilweise) berechnigte Ansprüche mit Verweis auf das Überschreiten der dreißigjährigen Verjährungsfrist abgewiesen wurden (vgl. 102).

Ausblick und Diskussion

Ogleich auf dem Arzneimittelsektor überwiegend die Gefährdungshaftung (nämlich die Haftung für ein erlaubtes Schaffen einer Gefahr) Anwendung finden sollte, war dies bisher

vor allem bei Arzneimittelgroßschäden eher von nachgeordneter Bedeutung. Zu gering waren die Haftungshöchstsummen, zu kompliziert der Nachweis für die Betroffenen. Angesichts dieser doch gravierenden Verengungen der Haftung nach dem AMG war es nur verständlich, dass fast immer versucht wurde, über die allgemeine deliktsrechtliche Haftung einen umfassenderen Ersatz zu bekommen. Erst wenn dieser Nachweis eines Verschuldens scheiterte, griff man auf die Haftung nach dem AMG zurück (vgl. 119, S. 40). Inwieweit die Neufassung der §§ 84 ff AMG diesen Umstand ändern wird, bleibt abzuwarten, für den Konsumenten stellt diese Neuregelung in jedem Falle eine positive Veränderung dar. Die allgemeinen und speziellen Haftungsvoraussetzungen sind in den §§ 84 ff AMG und für Arzneimittel im Zulassungsprozess im ProdHG festgelegt und beschrieben. Die Verschuldenshaftung des BGB hingegen setzt eine Widerrechtlichkeit, Vorsatz oder Fahrlässigkeit voraus und kann wie bisher entweder als Ergänzung zur Gefährdungshaftung oder aber auch unabhängig von dieser angewandt werden (vgl. 112, S. 137).

6 Zusammenfassung

Nach einer historischen Einführung über die Entwicklung der Arzneimittelsicherheit in der Bundesrepublik Deutschland folgt eine Übersicht über das eigentliche Zulassungsverfahren. Hierbei werden die einzelnen Schritte und Prozesse, die im Rahmen der Arzneimittelzulassung aus medizinisch - pharmakologischer Sicht zu befolgen sind, besprochen. Ebenso werden die damit einhergehenden juristischen Abläufe erklärt.

Zunächst wird das standardisierte Zulassungsverfahren besprochen. Danach erfolgt eine Darstellung der diesbezüglichen Randgebiete. Insbesondere die speziellen Zulassungsverfahren wie die Schnellzulassung von Medikamenten sowie die Zulassung von Arzneimitteln von seltenen Leiden (sog. „Orphan Drugs“) gehören dazu.

Da zunehmend auch homöopathische und andere alternative Arzneimittel in der medizinischen Praxis eingesetzt werden, wird auch auf die hierfür geltenden speziellen Zulassungsprocedere eingegangen.

Der zweite Teil der Arbeit behandelt die rechtliche Stellung der Teilnehmer an Arzneimittelstudien sowie die Rolle und Aufgabe des Arztes im Zusammenhang mit der Arzneimittelzulassung. Nach einer Darstellung der Haftung des Prüfarztes wird anschließend ausführlich auf die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers unter Berücksichtigung der jüngsten Gesetzesänderungen eingegangen. Die unterschiedlichen Haftungstypen, die sich z.B. aus dem Produkthaftungsgesetz, dem Arzneimittelgesetz und dem Bürgerlichen Gesetzbuch (v.a. deliktische Haftung) ergeben, werden jeweils entsprechend ihrer Anwendbarkeit herangezogen und erläutert. Die Möglichkeiten einer Risikominimierung durch eine verpflichtende Probandenversicherung sowie die Problematik einer ausreichenden Absicherung der Probanden für Arzneimittelgroßschäden (z.B. HIV- verseuchte Blutkonserven) durch die Bildung von Entschädigungsfonds werden ebenfalls erläutert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Abshagen, U.
Ethische Erwägungen, Praktische Probleme bei der Arzneimittelprüfung am Menschen
aus der Sicht der Pharmazeutischen Industrie
In: „Recht und Ethik in der Medizin“,
Doerr, W., Jacob, W., Laufs, A.(Hrsg.), Springer Verlag, 1982, 1. Auflage, S. 157-161
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Bekanntgabe der Bundesärztekammer)
Einschränkung der Anwendungsgebiete L-Tryptophanhaltiger Arzneimittel
In: Deutsches Ärzteblatt 86, 1989, S. B-2692
3. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (Bekanntgabe der Bundesärztekammer)
Ruhe der Zulassung der Tryptophan-haltigen Arzneimittel
In: Deutsches Ärzteblatt 87, 1990, S. B-2
4. Aschenbrenner, R., Lewandowski, G.
Arzneimittelprüfung: Fortschritte und Erwartungen
In: Internist 14, 1973, S. 1-5
5. BAnz. Nr. 113, vom 25.06.1971, S. 1-3
6. BAnz. Nr. 157, vom 22.8.1995, S. 9281-9282
7. BAnz. Nr. 33, vom 16.02.1996, S. 1546
8. BAnz. Nr. 44a, vom 5.3.1997, S. 1-56
9. Batz, K.
Die Zulassungsvoraussetzungen für Arzneimittel
Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Rechte durch den
Fachbereich Rechtswissenschaft der Justus-Liebig-Universität Gießen,
Gießen 1987

10. BGBl. Teil I, Jhrg. 1961, Bd. 1, S. 533-546
11. BGBl. Teil I, Jhrg. 1972, Bd. 2, S. 2088-2093
12. BGBl. Teil I, Jhrg. 1976, Bd. 2, S. 2445-2483
13. BGBl. Teil I, Jhrg. 1986, Bd. 1, S. 1296-1304
14. BGBl. Teil I, Jhrg. 1989, Bd. 2, S. 2198-2200
15. BGBl. Teil I, Jhrg. 1990, Bd. 1, S. 717-727
16. BGBl. Teil I, Jhrg. 1994, Bd. 2, S. 1416-1424
17. BGBl. Teil I, Jhrg. 1994, Bd. 2, S. 2071-2087
18. BGBl. Teil I, Jhrg. 1998, Bd. 1, S. 374-379
19. BGBl. Teil I, Jhrg. 1998, Bd. 2, S. 2649-2657
20. BGBl. Teil I, Jhrg. 2000, Bd. 2, S. 1002-1005
21. BGBl. Teil I, Jhrg. 2000, Bd. 2, S. 1010
22. BGBl. Teil I, Jhrg. 2001, Bd. 3, S. 3138-3218
23. BGBl. Teil I, Jhrg. 2002, Bd. 2, S. 2674-2680
24. BGH, Urteil vom 27.11.1952 – VI ZR 25/52,
in: BGHZ Bd. 8, 1953, S. 138-142
25. BGH, Urteil vom 9.12.1958 – VI ZR 203/51,
in: BGHZ Bd. 29, 1959, S. 46-62

26. BGH, Urteil vom 11.04.1967 – VI ZR 61/66,
in: VersR, 18. Jhrg., 1967, S. 713-714
27. BGH, Urteil vom 26.11.1968 – VI ZR 212/66,
in: BGHZ Bd. 51, 1969, S. 91-108
28. BGH, Urteil vom 11.07.1972 – VI ZR 194/70,
in: NJW, 25. Jhrg., 1972, S. 2217-2222
29. BGH, Urteil vom 27.6.1978 – VI ZR 183/76,
in: NJW, 31. Jhrg., 1978, S. 2337-2339
30. BGH, Urteil vom 14.7.1981 – VI ZR 35/79, KG,
in: VersR, 32. Jhrg., 1981, S. 1033-1035
31. BGH, Urteil vom 21.9.1982 – VI ZR 302/80,
in: BGHZ Bd. 85, 1983, S. 212-221
32. BGH, Urteil vom 23.11.1982 – VI ZR 222/79,
in: NJW, 36. Jhrg., 1983, S. 328-330
33. BGH, Urteil vom 18.1.1983 – VI ZR 114/81,
in: NJW, 36. Jhrg., 1983, S. 1371-1374
34. BGH, Urteil vom 10.5.1983 – VI ZR 270/81,
in: NJW, 36. Jhrg., 1983, S. 2080-2082
35. BGH, Urteil vom 3.2.1987 – VI ZR 56/86,
in: NJW, 40. Jhrg., 1987, S. 1482-1484
36. BGH, Urteil vom 7.6.1988 – VI ZR 91/87,
in: NJW, 41. Jhrg., 1988, S. 2611-2615

37. BGH, Urteil vom 28.6.1988 – VI ZR 288/87,
in: MedR, 7. Jhrg., 1989, S. 81- 84
38. BGH, Urteil vom 24.1.1989 – VI ZR 112/88,
in: JZ, 44. Jhrg., 1989, S. 853-856
39. BGH, Urteil vom 19.3.1991, VI ZR 248/90,
in: VersR, 42. Jhrg., 1991, S. 780-781
40. BGH, Urteil vom 30.4.1991 – V ZR 178/90,
in: NJW, 44. Jhrg., 1991, S. 1948-1951
41. BGH, Urteil vom 10.7.1991, VIII ZR 296/90,
in: NJW, 44. Jhrg., 1991, S. 2955-2958
42. BGH, Urteil vom 11.12.1991 – VIII ZR 4/91,
in: NJW, 45. Jhrg., 1992, S. 737-741
43. BGH, Urteil vom 17.12.1991 – VI ZR 40/91,
in: JZ, 47. Jhrg., 1992, S. 421-423
44. BGH, Urteil vom 14.11.1995 – VI ZR 359/ 94,
in: MedR, 14. Jhrg., 1996, S. 213-215
45. BGH, Urteil vom 4.10.1999 – 5 StR 712/98,
in: NJW, 53. Jhrg., 2000, S. 885
46. BGH, Urteil vom 15.2.2000 – VI ZR 48/49,
in: NJW, 53. Jhrg., 2000, S. 1784
47. Bopp, T., Berg, W.
Der neue Vorschlag für eine Verordnung über Arzneimittel für seltene Krankheiten
(Orphan Drugs)
in: PharmaR, 21. Jhrg.(1999), S. 38-42

48. Bolsinger, M.
Dogmatik der Arzthaftung
Nomos Recht, Baden-Baden, 1999, 1. Auflage
49. Brüggermeier, G.
Deliktsrecht
Nomos-Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 1986, 1. Auflage
50. BTDrucks 7/5091
51. Bundesärztekammer (Bekanntmachung)
Empfehlungen zur Patientenaufklärung, Empfehlungen zu § 1a der Berufsordnung für die deutschen Ärzte
in: Deutsches Ärzteblatt 87, 1990, S. B-940 – B-942
52. Bundesärztekammer (Bekanntmachung)
(Muster-) Berufsordnung für die deutschen Ärztinnen und Ärzte – MBO-Ä 1997 - in der Fassung der Beschlüsse des 100. Deutschen Ärztetages in Eisenach
in: Deutsches Ärzteblatt 94, 1997, S. B-1920 – B-1928
53. Burger, A., Wachter, H.
Hunnius pharmazeutisches Wörterbuch
Walter de Gruyter Verlag, Berlin, 1998, 8. Auflage
54. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial Investigators (CAST)
SPECIAL REPORT PRELIMINARY REPORT: EFFECT OF ENCAINIDE AND FLECAINIDE ON MORTALITY IN A RANDOMIZED TRIAL OF ARRHYTHMIA SUPPRESSION AFTER MYOCARDIAL INFARCTION
in: New Engl. J. Med. 321, 1989, S. 406-412
55. DAZ, Deutsche Apotheker Zeitung (Redaktion)
Metamizol – Karriere eines Schmerzmittels
in: DAZ, 126. Jhrg., 1986, S. 2087-2088

56. Deutsch, E.
Persönlichkeitsrecht des Patienten
in: AcP 192, 1992, S. 161 – 180
57. Deutsch, E.
Die neue Entscheidung des BGH zur Aids- Haftung
in: NJW, 44. Jhrg., 1991, S. 1937-1938
58. Deutsch, E.
Klinische Forschung International: Die Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes
in neuem Gewand
in: NJW, 54. Jhrg., 2001, S. 857-860
59. Deutsch, E.
Klinische Prüfung von Arzneimitteln: Eine Europäische Richtlinie setzt Standards und
vereinheitlicht Verfahren
in: NJW, 54. Jhrg., 2001, S. 3361-3366
60. Deutsch, E.
Medizinrecht. Arztrecht, Arzneimittelrecht und Medizinprodukterecht
Springer Verlag, Berlin, 1999, 4. Auflage
61. Deutsche Gesellschaft für Medizinrecht (DGMR e.V.)
Die Entwicklung der Arzthaftung
in: MedR, 14. Jhrg., 1996, S. 349-350
62. dpa
Rätselhafte Epidemie in den USA – Immer mehr Menschen erkranken nach der
Einnahme von L-Tryptophan
in: SZ vom 4.12.1989: Süddeutsche Zeitung Nr. 278, vom 4.12.1989, Seite 11

63. Dunz, W.

Zur Praxis der zivilrechtlichen Arzthaftung

Juristische Studiengesellschaft Karlsruhe, Schriftenreihe Bd. 116, Karlsruhe, 1974

64. EG-Kommission

Vorschlag für eine Richtlinie des Rates über die Haftung bei Dienstleistungen.

KOM(90) 482 endg. – SYN 308

65. EWG-Richtlinie 65/65/EWG

Richtlinie des Rates vom 26.01.1965 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneyspezialitäten

66. EWG-Richtlinie 75/318/EWG

Richtlinie des Rates vom 20.5.1975 zur Angleichung des Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die analytischen, toxikologisch-pharmakologischen und ärztlichen oder klinischen Vorschriften und Nachweise über die Versuche mit Arzneyspezialitäten

67. EWG-Richtlinie 75/319/EWG

Zweite Richtlinie des Rates vom 20.5.1975 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneyspezialitäten

68. EG-Richtlinie 85/374/EWG

Richtlinie des Rates vom 25.7.1985 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften des Mitgliedstaaten über die Haftung für fehlerhafte Produkte

69. EG-Richtlinie 87/18/EWG

Richtlinie des Rates vom 18.12.1986 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Anwendung der Grundsätze der Guten Laborpraxis und zur Kontrolle ihrer Anwendung bei Versuchen mit chemischen Stoffen

70. EG-Richtlinie 87/22/EWG

Richtlinie des Rates vom 22.12.1986 zur Angleichung der einzelstaatlichen

Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie

71. EG-Richtlinie 88/320/EWG

Richtlinie des Rates vom 9.6.1988 über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP)

72. EG-Richtlinie 90/18/EWG

Richtlinie der Kommission vom 18.12.1989 zur Anpassung der Richtlinie 88/320/EWG des Rates über die Inspektion und Überprüfung der Guten Laborpraxis (GLP) an den technischen Fortschritt

73. EG-Richtlinie 92/73/EWG

Richtlinie des Rates vom 22.9.1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinien 65/65/EWG und 75/319/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Arzneimittel und Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathischer Arzneimittel

74. EG-Richtlinie 92/74/EWG

Richtlinie 92/74/EWG des Rates vom 22.9.1992 zur Erweiterung des Anwendungsbereichs der Richtlinie 81/851/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften über Tierarzneimittel und zur Festlegung zusätzlicher Vorschriften für homöopathische Tierarzneimittel

75. EG-Richtlinie 93/41 EWG

Richtlinie 93/41/EWG des Rates vom 14.6.1993 zur Aufhebung der Richtlinie 87/22/EWG zur Angleichung der einzelstaatlichen Maßnahmen betreffend das Inverkehrbringen technologisch hochwertiger Arzneimittel, insbesondere aus der Biotechnologie

76. EG-Richtlinie 95/46/EG

Richtlinie 95/46/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 24.10.1995 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr

77. EG-Richtlinie 2001/20/EG
Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 4.4.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln
78. EG-Verordnung 2309/93/EWG
Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates vom 22.7.1993 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln
79. EG-Verordnung 141/2000
Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden
80. EG-Verordnung 847/2000
Verordnung (EG) Nr. 847/2000 der Kommission vom 27.4.2000 zur Festlegung von Bestimmungen für die Anwendung der Kriterien für die Ausweisung eines Arzneimittels als Arzneimittel für seltene Leiden und von der Definition für die Begriffe „ähnliches Arzneimittel“ und „klinische Überlegenheit“
81. Fischer, J., Kohm, B., Hügel, H.
Pharmazeutische Gesetzeskunde – Textsammlung für Studium und Praxis
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 1998, 31. Auflage
82. Flatten, J.
Die Haftung nach dem Arzneimittelgesetz
In: MedR, 11. Jhrg., 1993, S. 463-468
83. Forth, W., Henschler, D., Rummel, W., Starke, K.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, 1996, 7. Auflage

84. Francke, R., Hart, D.
Ärztliche Verantwortung und Patienteninformation
Medizin in Recht und Ethik, Bd. 16
Enke-Verlag Stuttgart, 1987, 1. Auflage
85. Fritz, C.
Die Therapie mit einem innovativen Medikament vor seiner Zulassung
Arzneimittel- und arztrechtliche Beurteilung von individuellen Arzneimittelversuchen
In: PharmaR, 21. Jhrg., 1999, S. 129-133
86. Fülgraff, G., Palm, D.
Pharmakotherapie Klinische Pharmakologie
Eine Lehrbuch für Studierende Ein Ratgeber für Ärztinnen und Ärzte
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1995, 9. Auflage
87. Geilen, G.
Einwilligung und ärztliche Aufklärungspflicht
Schriften zum deutschen und europäischen Zivil-, Handels – und Prozessrecht
Giesecking Verlag, Bielefeld, 1963
88. Giebel, G., Wienke, A., Sauerborn, J., Edelmann, M., Menningen, R., Dievenich, A.
Das Aufklärungsgespräch zwischen Wollen, Können und Müssen
Wege vom richterlichen Aufklärungspflichtverschulden zum ärztlichen
Aufklärungsstandard
In: NJW, 54. Jhrg., 2001, S. 863-868
89. Gründel, M.
Individueller Heilversuch und Gefährdungshaftung des Pharmaherstellers
In: PharmR, 23. Jhrg., 2001, S. 106-111

90. Gugler, R.
Leiter der klinischen Prüfung – eine überflüssige Einrichtung?
In: Deutsches Ärzteblatt 94, 1997, S. B-2140 - B-2141
91. Hackenbroch, V.
Waisen der Heilkunst
In: Der Spiegel, 54. Jhrg., Heft Nr. 25/2001, S. 180-184
92. Hart, D.
Arzneimittel- und haftungsrechtliche Aspekte neuer Krebstherapien
In: MedR, 15. Jhrg., 1997, S. 51-58
93. Hart, D., Hilken, A., Merkel, H., Woggan, O.
Das Recht des Arzneimittelmarktes
Nomos Verlagsgesellschaft, Baden-Baden, 1988
94. Hasskarl, H., Kleinsorge, H.
Arzneimittelprüfung / Arzneimittelrecht
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, 1974
95. Hennerici, M.
Therapiestudien beim Schlaganfall
Zur Problematik der Therapieforschung beim nichteinwilligungsfähigen Patienten
In: „Medizinische Ethik am Beginn des 21. Jahrhunderts Theoretische Konzepte –
Klinische Probleme – Ärztliches Handeln“
Bauer, A., Baitsch, H., Johann Ambrosius Barth Verlag, Heidelberg, 1998, 1.
Auflage, S. 52-60
96. Heilmann, K.
Das Arzneimittel als Risiko
In: Pharma Dialog, 14. Jhrg., 1984, S. 1-27
97. Hildebrand, M.
Klinische Prüfung von Arzneimitteln

- In: „Lehrbuch der klinischen Pharmazie“
Jaehde, U., Radziwill, R., Mühlebach, S., Schunack, W., Wissenschaftliche
Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2003, 2. Auflage, S. 129-139
98. Höfling, W., Demel, M.
Zur Forschung an Nichteinwilligungsfähigen
In: MedR, 17. Jhrg., 1999, S. 540-546
99. Hollmann, A.
Patientengeheimnis und medizinische Forschung
In: MedR, 10. Jhrg., 1992, S. 177-182
100. Jung, E.
Das Recht auf Gesundheit
Versuch einer Grundlegung des Gesundheitsrechts der Bundesrepublik Deutschland
Beck Verlag, München, 1982
101. Kamann, H-G.
Die neuen EG-Regeln über Arzneimittel für seltene Leiden – Ein Förderungssystem
für die sog. Orphan-Präparate aus Solidarität mit den Patienten
In: PharmaR, 22. Jhrg., 2000, S. 170-174
102. KG, Urteil vom 29.10.1974 – 9W 1270/74,
in: VersR, 26. Jhrg., 1975, S. 427-429
103. Kilian, W.
Rechtsgrundlagen der medizinischen Forschung mit Patientendaten in den USA
In: NJW, 37. Jhrg., 1984, S. 1792-1798
104. Kloesel, A., Cyran, W.
Arzneimittelrecht Kommentar
Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, 3. Auflage, Loseblattausgabe Stand Juni 2002
(mit 82. Ergänzungslieferung) Stuttgart

105. Koch, H.
Arzneimittelrecht und klinische Prüfung
In: „Arzneimittel und Verantwortung. Grundlagen und Methoden der Pharmaethik“
Wagner, W. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1993, 1. Auflage, S. 187-211
106. Köppelle, W.
Klagen nach afrikanischer Studie
In: Laborjournal, Service-Magazin für Biowissenschaften, 8. Jhrg., 2001, Heft
10/2001, S. 46
107. Kötz, H., Wagner, G.
Deliktsrecht
Luchterhand Verlag, Neuwied, 2001, 9. Auflage
108. Kreutz, G.
Phase-IV-Prüfungen
In: „Grundlagen und Methoden von Arzneimittelprüfungen“
Ferber, H., Henschler (Hrsg.), D., Hildebrand (Hrsg.), A., Kraupp (Hrsg.), O., Lehnert
T. (Hrsg.), Schütz, W. (Hrsg.), Schulte-Hermann, R. (Hrsg.), Walter de Gruyter,
Berlin, 1990, 1. Auflage, S. 205-209
109. Kropholler, J.
Studienkommentar BGB
Beck Verlag, München, 2002, 5. Auflage
110. Kühl, K.
Strafrecht, allgemeiner Teil
Vahlen (Vahlen-Studienreihe Jura, ad Verlag), München, 1997. 2. Auflage
111. Kuntz, K. (Hrsg.)
Arzthaftungsrecht. Haftung in Klinik und Praxis. Sammlung von Entscheidungen
Luchterhand Verlag, Neuwied, 2001, Loseblatt-Ausgabe mit 26.
Aktualisierungslieferung

112. Lang, N.
Die Packungsbeilage als Haftungstatbestand für pharmazeutische Industrie, Ärzte und Apotheker
TUM Nr. 1996/128, München, Dissertation an der TU München, 1996
113. Laufs, A. (Hrsg.), Uhlenbruck, W.
Bearbeitet von: Genzel, H., Kern, B.-R., Krauskopf, D., Laufs, A., Schlund, G., Ulsenheimer, K.
Handbuch des Arztrechts
Verlag C.H. Beck, München, 2002, 3. Auflage
114. Lewandowski, G., Schnieders, B.
Grundzüge der Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln
Aesopus Verlag, München, 1977
115. Lilie, H.
Ärztliche Dokumentationspflicht und Informationsrechte des Patienten
In: Chirurg 51, 1980, S. 55-61
116. Lübbe, H.
Mannheimer Gespräche
Serie Piper, München, 1991
117. LG Aachen, Urteil vom 18.12.1970 – 4 KMs 1/68, 15 –115/67,
in: JZ, 26. Jhrg., 1971, S. 507-522
118. LG Kleve, Urteil vom 25.10. 1990 – 4 O 211/89,
in: NJW, 44. Jhrg., 1991, S. 761-762
119. Meurer, D.
Marburger Gespräche zum Pharmarecht – Die Haftung der Unternehmensleitung – Risiken und ihre Vermeidung – 1. Symposium von Wissenschaft und Praxis
pmi Verlag AG, Frankfurt am Main, 1999

120. OLG Düsseldorf, Urteil vom 14.6.1984 – 8 U 166/83,
in: VersR, 36. Jhrg., 1985, S. 457-458
121. OLG Köln, Urteil vom 17.12.1984 – 7 U 27/84,
in: MedR, 4. Jhrg., 1986, S. 200-201
122. OLG Düsseldorf, Urteil vom 3.6.1985 – 8 U 137/84,
in: VersR, 38. Jhrg., 1987, S. 412-414
123. OLG Düsseldorf, Urteil vom 22.6.1995 – 8 U 137/94 (nicht rechtskräftig),
in: NJW, 48. Jhrg., 1995, S. 3060-3061
124. OLG Hamm, Urteil vom 23.10.1996 – 3 U 200/95 (nicht rechtskräftig),
in: NJW-RR, 12. Jhrg., 1997, S. 217-219
125. OLG München, Urteil vom 18.11.1999 – 29 U 3486/99,
in: PharmaR, 23. Jhrg., 2001, S. 23-26
126. OLG Köln, Urteil vom 9.12.1998 – 5 U 147/97,
in: VersR, 51. Jhrg., 2000, S. 361-362
127. OLG Köln, Urteil vom 4.8.1999 – 5 U 9/98,
in: VersR, 52. Jhrg., 2001, S. 66-67
128. OLG Hamm, Urteil vom 14.3.2001 – 3 U 197/00,
in: NJW, 55. Jhrg., 2002, S. 307-308
129. Paul-Martini-Stiftung der Medizinisch-Pharmazeutischen Studiengesellschaft e. V.
(Redaktion: Thiel, M.)
Aspekte zum Berufsbild des klinischen Pharmakologen
Medizinisch-Pharmazeutische Studiengesellschaft (Verlag), Bonn, 1992

130. Pschyrembel Klinisches Wörterbuch
Bearbeitet von der Wörterbuchredaktion des Verlags
Verlag Walter de Gruyter, Berlin, 2002, 259. Auflage

131. Rehmann, W.
Arzneimittelgesetz (AMG)
mit Erläuterungen
Verlag C.H. Beck, München, 1999

132. RGBl., Jhrg. 1901, Nr. 43, 1.11.1901, S. 380-381

133. RGBl. I, Jhrg. 1929, Nr. 43, 14.12.1929, S. 215-217

134. RGBl. I, Jhrg. 1943, Nr. 16, 18.2.1943, S. 99-100

135. RGSt Band 25 (1894), Urteil vom 31.5.1894 – Rep. 1406/94,
in: Literarischer Anzeiger zu den Entscheidungen des Reichsgerichts, Verlag Veit und
Comp. Leipzig, S. 375-389

136. Reinelt, E.
Zur Haftung des Arzneimittelherstellers für die Übertragung von Viren durch
Blutprodukte
In: VersR, 41. Jhrg., 1990, S. 565-572

137. Sander, A.
Arzneimittelrecht
Kommentar für die juristische und pharmazeutische Praxis zum Arzneimittelgesetz
mit Hinweisen zum Medizinprodukte- und Betäubungsmittelgesetz
Verlag W. Kohlhammer, Stuttgart, 2003, Loseblattsammlung, Stand Juni 2002 (mit
40. Ergänzungslieferung)

138. Schaefer, H.
Präklinische Arzneimittelforschung und Tierschutz

In: „Arzneimittel und Verantwortung. Grundlagen und Methoden der Pharmaethik“
Wagner, W. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1993, 1. Auflage, S. 103-109

139. Scheler, F.

Spontanerfassung unerwünschter Arzneimittelwirkungen

In: „Arzneimittel und Verantwortung. Grundlagen und Methoden der Pharmaethik“
Wagner, W. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1993, 1. Auflage, S. 281-294

140. Schimikowski, P., Eser, A.

Experiment am Menschen

Zur strafrechtlichen Problematik des Humanexperiments

III. Kapitel: „Informed consent“- oder: Die allgemeinen Voraussetzungen wirksamer
Einwilligung

Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart, 1980, 1. Auflage

141. Schiwy, P.

Deutsches Arzneimittelrecht

Kommentar zum Arzneimittelgesetz und Rechtssammlung

Verlag R. S. Schulz GmbH, Starnberg, 2003, Loseblattsammlung mit 69.
Ergänzungslieferung (Stand 1.4.2003)

142. Schiwy, P.

Arzneimittelgesetz

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln sowie Sammlung des gesamten
Arzneimittel- und Apothekenrechts des Bundes und der Länder

Kommentar

Verlag R.S. Schulz GmbH, Starnberg, 2003, Loseblattsammlung mit 193.
Ergänzungslieferung (Stand 1.4.2003)

143. Schlund, G.

Juristische Überlegungen bei der Verwendung von zugelassenen Arzneimitteln in
einem (noch) nicht genehmigten Bereich

In: PharmaR, 22. Jhrg., 2000, S. 371-373

144. Schlund, G.
Zur Haftung des Anästhesisten aus juristischer Sicht
In: MedR, 11. Jhrg., 1993, S. 185-187
145. Schwendler-Haffke, E., Reinken, U., Hüttmann, H., Schick, K.
Ethikkommissionen in Deutschland aus der Sicht der forschenden pharmazeutischen
Industrie
In: Pharmind, Bd. 61, 1999, S. 11-18
146. Spickhoff, A.
Zur Haftung für HIV-kontaminierte Blutkonserven
In: JZ, 46. Jhrg., 1991, S. 756-760
147. Stark, M., Weiser, A.
Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen
Enke Verlag, Stuttgart, 1978
148. Statistisches Bundesamt
Datenreport 2002 - Zahlen und Fakten über die Bundesrepublik Deutschland
Bundeszentrale für politische Bildung, Bonn, 2002
149. Sudhoff, K.
Paracelsus, ein deutsches Lebensbild aus den Tagen der Renaissance
Meyers kleine Handbücher
Bibliogr. Inst., Leipzig, 1936
150. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Klinische Forschung in Deutschland – Eine Standortbestimmung
Zur Sache 2
VFA, Bonn, 1997
151. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Arzt in der pharmazeutischen Industrie
VFA, Bonn, 1999

152. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA)
Orphan Drug Status – Anreiz Für Fortschritt Bei Seltene Krankheiten
Zur Sache 4
VFA, Bonn, 1998
153. Vogeler, M.
Das Verhältnis von Arzthaftung und Arzneimittelhaftung
Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Juristischen Fakultät der Georg-August-Universität zu Göttingen, 1983
154. Wachenhausen, H.
Medizinische Versuche und klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen
Reihe Recht und Medizin, Bd. 49
Deutsch, E. (Hrsg.), Laufs, A. (Hrsg.), Schreiber, H.-W. (Hrsg.)
Peter Lang Verlag, Frankfurt am Main, 2001, 1. Auflage
155. Wagner, G.
Die Reform der Arzneimittelhaftung im Entwurf eines Zweiten
Schadensrechtsänderungsgesetzes
In: VersR, 52. Jhrg., 2001, S. 1334-1348
156. Wagner, G.
Das Zweite Schadensersatzrechtsänderungsgesetz
In: NJW, 55. Jhrg., 2002, S. 2049 – 2057
157. Wagner, T.
Arzneimittelsicherheit als Risikomanagement
In: „Arzneimittel und Verantwortung. Grundlagen und Methoden der Pharmaethik“
Wagner, W. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1993, 1. Auflage, S. 295-308

158. Wagner, W.
Ethik der Arzneimittelprüfung am Menschen
In: „Arzneimittel und Verantwortung. Grundlagen und Methoden der Pharmaethik“
Wagner, W.(Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1993, 1. Auflage, S. 151-186
159. Walter-Sack, I.
Regularien der klinischen Prüfung – Innovationshemmer oder ethische
Notwendigkeit?
Die Problematik aus Sicht der Klinischen Pharmakologie
In: MedR, 15. Jhrg., 1997, S. 504-507
160. Weichert, T.
Datenschutz und medizinische Forschung
Was nützt ein medizinisches Forschungsgeheimnis
In: MedR, 14. Jhrg., 1996, S. 258-261
161. Weltärztebund
Empfehlungen für Ärzte, die in der biomedizinischen Forschung am Menschen tätig
sind
Revidierte Deklaration von Helsinki (in der Fassung 10/2000 in Edinburgh)
In: „Ethik in der Medizin Ein Reader“, Urban Wiesing (Hrsg.), Philipp Reclam jun.,
Stuttgart, 2000, S. 117-122
162. Wiedemann, I.
Das internationale Privatrecht der Arzneimittelhaftung
Aus: Schriften zum Internationalen Privatrecht, Bd. 96, Duncker & Humblot Verlag,
Berlin, 1998, 1. Auflage
163. Wiedeck, K.
Ordnungsgemäße klinische Prüfung (GCP)
In: „Arzneimittel und Verantwortung. Grundlagen und Methoden der Pharmaethik“
Wagner, W. (Hrsg.), Springer Verlag, Berlin, 1993, 1. Auflage, S. 212-264

164. Wildhaber, I.

Produkthaftung im Gentechnikrecht

Eine rechtsvergleichende Studie

Veröffentlichungen des Schweizerischen Instituts für Rechtsvergleichung, Bd. 40,
Schulthess Verlag, Zürich 2000

165. Wolter, U.

Die Haftungsregelung des neuen Arzneimittelgesetzes

In: DB, 29. Jhrg., 1976, S. 2001-2006

DANKVERMERK

Mein aufrichtiger Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. G. H. Schlund.

Seine vorzügliche Betreuung, wohlwollende Unterstützung und Hilfsbereitschaft haben ganz wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.