

Radiopharmaka – Zulassung und Verbraucherschutz

Janna K. Schweim und Professor Dr. Harald G. Schweim, Bonn

Radiopharmazeutika sind Arzneimittel, die Radionuklide enthalten, deren Strahlung diagnostisch oder therapeutisch ausgenutzt wird. Sie werden entsprechend ihrer Struktur in den Stoffwechsel eingeschleust. Aufgrund ihrer radioaktiven Markierung sind sie mit geeigneten Messgeräten extern nachweisbar (Diagnostik) oder führen in bestimmten Organen zu einer therapeutisch gewünschten Strahlenwirkung (Therapie). Welche Zulassungsvoraussetzungen bestehen für radioaktive Arzneimittel und welche Haftungsregelungen sind zu beachten?

Radiopharmaka sind – entgegen der negativen Besetzung des Begriffes „radioaktiv“ – recht nebenwirkungsarme Produkte (Adverse Drug Events, ADE), auch bezüglich der Radioaktivität. Es sind nur sehr wenige Unverträglichkeitsreaktionen nach Verabreichung von Radiopharmaka bekannt (etwa 1 : 100.000). In einer Studie¹ aus den USA ergab sich eine Prävalenz für Radiopharmaka bedingte Nebenwirkungen von 0,0023 %. Diese Studie umfasste 783 525 Untersuchungen, die in 18 Institutionen in einem Zeitraum von fünf Jahren (1989–1994) durchgeführt wurden. Insgesamt wurden hier nur 18 Nebenwirkungen gemeldet, wobei keine dieser Nebenwirkungen mit dauerhaften Schäden oder nachteiligen Folgen für den Betroffenen einherging.²

Die rechtlichen Rahmenbedingungen

§ 7 AMG enthält für radioaktive Arzneimittel ein Verbot mit Genehmigungsvorbehalt. Darin heißt es:

Es ist verboten, radioaktive Arzneimittel ... in den Verkehr zu bringen, es sei denn, dass dies durch Rechtsverordnung nach Absatz 2 zugelassen ist. Das Verkehrsverbot ... gilt nicht für radioaktive Arzneimittel, die durch die zuständige Bundesoberbehörde ... zugelassen sind.

Die Herstellung radioaktiver Arzneimittel unterliegt den Regeln der „Good Manufacturing Practice“ (GMP), welche durch Gesetze und Verordnungen, insbesondere das Arzneimittelgesetz (AMG), die Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AmRadV) und die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV), gefordert werden und auf den folgenden Richtlinien der EU basierenden aktu-

ellen Leitlinien zur Qualität des CPMP, ggf. einschließlich ICH³, formuliert wurden:

- The Rules governing Medicinal Products in the European Union, Volume 2 B: The Notice to Applicants, Presentation and Content of the Application Dossier, Version January 1997
- Part IC 1: Expert Report on Chemical, Pharmaceutical and Biological Documentation – A – D, F. Tabular Formats – Radiopharmaceutical Products
Part II: Concerning Chemical, Pharmaceutical and Biological Documentation for Radio-pharmaceutical Products
- The Rules governing Medicinal Products in the European Union, Volume 3 A: Guidelines, Medicinal products for human use, Quality and Biotechnology, 1998 Edition, mit besonderer Berücksichtigung der Note for Guidance „Radiopharmaceuticals“ (3AQ20a).

Es ist eine Herstellerlaubnis für radioaktive Arzneimittel nach § 13 AMG und (mindestens) eine „Sachkundige Person“ (§ 15 AMG) erforderlich. Zusätzlich sind die Bestimmungen des Strahlen- und Arbeitsschutzes einzuhalten.⁴ Verpflichtend ist eine Qualitätssicherung (QM) zur Überwachung der Einhaltung aller Vorschriften und Gesetze.

Zusätzlich regeln untergesetzliche Normen im Detail die Herstellung, Prüfung und Anwendung von Radiopharmazeutika wie z. B. die Richtlinie „Strahlenschutz in der Medizin“⁵ oder die Monographien des Europäischen Arzneibuchs für radioaktive Zubereitungen.⁶ Dort festgelegte Grenzwerte (z.B. radionukleare Reinheit) gelten als Mindestforderungen. Zusätzliche Prüfungen oder andere Grenzwerte können erforderlich sein. Nicht zuletzt sind die Herstellerangaben der pharmazeutischen Unternehmer zu beachten, sowie die Literatur in nationalen und internationalen Veröffentlichungen.⁷

Gefährdungspotenzial

Radiopharmazeutika sind in mehrerer Hinsicht „Exoten“ im „regulatorischen Weltbild“. So sind sie einerseits Produkte mit Gefährdungspotenzial für Dritte aufgrund des

¹ Edward B. Silberstein and Pharmacopeia Committee of the Society of Nuclear Medicine, Prevalence of Adverse Reactions to Positron Emitting Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine, The Journal of Nuclear Medicine 1998, Vol. 39 No. 12 2190-2192, <http://jnm.snmjournals.org/cgi/content/abstract/39/12/2190>.

² www.meduniwien.ac.at/nuklear/information/medizinischespersonal/unvertraeglichkeitsreaktionen.html.

³ Doc. Ref. EMEA/CHMP/QWP/306970/2007, London, 26 November 2008 This guideline replaces the Guideline on Radiopharmaceuticals/ eudralex 3AQ20a.

⁴ Z. B. Richtlinie zur Strahlenschutzverordnung (StrlSchV) und Röntgenverordnung (RöV) „Ärztliche und zahnärztliche Stellen“ vom 18.12.2003 (GMBI. 2004, Nr. 14, S. 258) – RdSchr. d. BMU v. 18.12.2003 – RS II 4 – 11432/6 –.

⁵ <http://www.bmu.de/files/pdfs/allgemein/application/pdf/revision02.pdf>.
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=25280>.

⁷ The Radiopharmacy Committee of the EANM, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2010) 37:1049–1062 DOI 10.1007/s00259-010-1407-3 vom 20.03.2010.

Strahlenrisikos, das der Regulator normalerweise eher von Medizinprodukten (z.B. in puncto elektrische Sicherheit) kennt. Andererseits sind es häufig auch Produkte ohne (für „ideale“ Radiopharmazeutika wird das sogar gefordert) rezeptorvermittelte pharmakologische Aktivität im klassischen Sinne. „Wirken“ sollen sie üblicherweise nur über die Radioaktivität. Rechtlich sind daher – zusätzlich zu üblichen Regularien der Zulassung – auch noch Spezifika aus der Radioaktivität, teilweise als „zulassungserleichternd“, teilweise als „zulassungser schwerend“, zu beachten. Hinzu kommt, dass die handelnden Berufsgruppen wie Ärzte, Radiochemiker und Pharmazeuten oft nicht mit dem allgemeinen Zulassungsrecht bezüglich der pharmazeutischen Anforderungen an die Produkte vertraut sind.⁸ „Bezüglich des Patientenschutzes im haftungsrechtlichen Sinne sind Radiopharmaka „Zwitterwesen“. Einige erfüllen partiell die Anforderungen, wie sie an Fertigarzneimittel gestellt werden, überwiegend scheinen sie aber eher wie Rezepturarzneimittel hergestellt⁹ zu werden und für andere gilt offensichtlich ein „Sowohl als auch“: Für die klinische Routinediagnostik werden täglich 50 bis 70 Zubereitungen, teils als Fertigarzneimittel, teils mittels Markierungskits, hergestellt. Die Produktpalette umfasst dabei das gesamte Spektrum klinisch verwendeter Radiopharmaka, von etablierten Substanzen, wie Technetium-markierten Phosphonaten zur Skelettszintigraphie, bis hin zu Iod-markierten selektiven Rezeptorliganden oder markierten monoklonalen Antikörpern für Diagnostik und Therapie.¹⁰

Zu den weiteren Besonderheiten gehört, dass – obwohl der Anwender z.B. mit Hilfe der Kits Radiopharmaka an Ort und Stelle „herstellt“ – diese teilweise als Fertigarzneimittel gelten. Dies hat den großen Vorteil, dass der Anwender nicht über eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG verfügen muss.¹¹ Die Schaffung einer Ausnahme vom Erfordernis einer Herstellungserlaubnis findet sich in § 13 Abs. 2b AMG. Darin heißt es: „Einer Erlaubnis [...] bedarf ferner nicht eine Person, die Arzt ist [...], soweit die Arzneimittel unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden. Satz 1 findet keine Anwendung auf [...] 2. Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt“.¹² Die „Rekonstitution“ eines Fertigarzneimittels zur Anwendung beim Menschen gemäß § 4 AMG ist die Überführung in seine anwendungsfähige Form. Sie gilt *nicht* als Herstellung.

Die Beschränkung in vorstehender Bestimmung auf den *Arzt* ist umstritten. Dabei lautet die Kritik der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPhG), dass der Arzt – ausbildungsentsprechend – keine Kenntnisse über die sachgerechte, radiochemische und pharmazeutische Qualität hat. Die DPhG hält diese gesetzlichen Vorgaben für nicht ausreichend. Sie fordert, dass zum Erlangen einer eingeschränkten Herstell- und Prüferlaubnis auf den genannten Gebieten zusätzlich ein angemessenes theoretisch/praktisches Weiterbildungsprogramm bzw. postgraduales Training in Pharmazie – je nach angestrebter Tätigkeit – in Molekularbiologie und Radiopharmazeutischer Chemie zu absolvieren ist, das von entsprechend ausgewiesenen Hochschulinstituten erarbeitet und angeboten wird.¹³

Wir wollen versuchen, die Gemengelage etwas näher zu beleuchten: Obwohl aufgrund der nachfolgend angeführten Charakteristika der kurzlebigen Radiopharmaka gerade hier die Anwendung der Ausnahmeregelung nach § 21 AMG Abs. 2 Nr. 1 AMG – die Zulassungsbefreiung für Defekturarzneimittel – gerechtfertigt und sinnvoll erscheint, wird diese Ausnahmeregelung in der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) nach § 2 Abs. 2 Satz 2 rückgängig gemacht. Der Gesetzgeber hatte hier wohl das, im Vergleich zu konventionellen Arzneimitteln, bei radioaktiven Arzneimitteln vorhandene Risiko ionisierender Strahlen im Auge. Unter dem Gesichtspunkt, dass bei Verwendung von langlebigen und ggf. auch Betastrahlung emittierenden Radionukliden in der Therapie und auch in der Diagnostik ein nennenswertes zusätzliches Risiko gegeben ist, erscheint diese Regelung in diesem Falle auch gerechtfertigt. Für kurzlebige Radiopharmaka ist diese Bestimmung dagegen widersinnig. Diese weisen folgende Charakteristika auf:

Wir wollen versuchen, die Gemengelage etwas näher zu beleuchten: Obwohl aufgrund der nachfolgend angeführten Charakteristika der kurzlebigen Radiopharmaka gerade hier die Anwendung der Ausnahmeregelung nach § 21 AMG Abs. 2 Nr. 1 AMG – die Zulassungsbefreiung für Defekturarzneimittel – gerechtfertigt und sinnvoll erscheint, wird diese Ausnahmeregelung in der Verordnung über radioaktive oder mit ionisierenden Strahlen behandelte Arzneimittel (AMRadV) nach § 2 Abs. 2 Satz 2 rückgängig gemacht. Der Gesetzgeber hatte hier wohl das, im Vergleich zu konventionellen Arzneimitteln, bei radioaktiven Arzneimitteln vorhandene Risiko ionisierender Strahlen im Auge. Unter dem Gesichtspunkt, dass bei Verwendung von langlebigen und ggf. auch Betastrahlung emittierenden Radionukliden in der Therapie und auch in der Diagnostik ein nennenswertes zusätzliches Risiko gegeben ist, erscheint diese Regelung in diesem Falle auch gerechtfertigt. Für kurzlebige Radiopharmaka ist diese Bestimmung dagegen widersinnig. Diese weisen folgende Charakteristika auf:

- Niedrige Massendosis (trägerfrei meist weniger als 10 µg/GBq, damit vollständig fehlende Toxizität auch bei nichtphysiologischen Pharmaka)
- Niedrige Applikationsfrequenz im Vergleich zu gängigen Radiopharmaka, die mit Tc-99m markiert sind (unter 30 bis 40 Anwendungen pro Woche),
- Kleine Chargengrößen (meist weniger als 5 bis 6),
- Unmittelbare Verwendung vor Ort, d.h. keine Fertigarzneimittel, die weiter vertrieben werden,
- Herstellung und Anwendung in kontrollierter Zuordnung zum Patienten und ordnungsgemäß von Radiopharmazeuten bzw. Radiochemikern hergestellt, die über eine Herstellungserlaubnis verfügen,
- Verbleib im Kontrollbereich und in den Händen von Fachärzten, d.h. keine Selbstmedikation oder Verordnung durch Nichtfachärzte.

Der jetzige Zustand führt dazu, dass insbesondere in der Tumordiagnostik, jedoch auch in der Herz- und Hirndiagnostik (Herzinfarkt, Hirninfarkt usw.), die paradoxe Situation eintritt, dass zugelassene Radiopharmaka mit relativ hoher Strahlenexposition für den Patienten ohne Beschränkung angewandt werden können, jedoch nicht die neuen kurzlebigen Radiopharmaka, die vor Ort hergestellt werden, die über keine arzneimittelrechtliche Zulassung verfügen und zu einer deutlich geringeren Strahlenexposition führen. Dies bedeutet z.B., dass im Bereich der nuklearmedizinischen Tumordiagnostik zur Beurteilung der Vitalität von Tumoren anstelle der hocheffizienten (ca. 90 % Treffsicherheit) F-18-Fluorodeoxyglukose mit niedriger Strahlenexposition (effektive Dosis 14 mSv) auf ein weniger effizientes (ca. 60 bis 70 % Treffsicherheit) zugelassenes Radiopharmakon wie Ga-67-Zitrat (effektive Dosis 48 mSv) oder Tl-201-Chlorid (effektive Dosis 44 mSv)

⁸ Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) Nr. 42 vom 14.10.1998: DPhG hält Änderung bei Herstellung von Radiopharmaka nicht für ausreichend.

⁹ http://www.lexsoft.de/cgi-bin/lexsoft/tk_sec.cgi?chosenIndex=69312nv&templateID=vollbild&xid=2614464.

¹⁰ <http://nuk.klinikum.uni-muenchen.de/chemieroutine.php>.

¹¹ <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=555>.

¹² http://www.fzd.de/FWB/dgn/download/AGRR2009_Praesentation_R_Schulze.pdf.

¹³ Siehe Fn. 8.

mit höheren Strahlenexpositionen zurückgegriffen werden muss.¹⁴

Fertigarzneimittel oder Rezepturarzneimittel?

Grundsätzlich unterscheiden wir Fertigarzneimittel, die ein pharmazeutischer Unternehmer unter seinem Namen in Verkehr bringt, und Rezepturarzneimittel. Fertigarzneimittel sind zur Abgabe an einen zum Zeitpunkt der Herstellung „unbekannten Patienten“. Sie bedürfen einer arzneimittelrechtlichen Zulassung, die auch die Vorgaben der Kennzeichnung umfasst. Auf der anderen Seite stehen Rezepturarzneimittel, die zur Abgabe an einen zum Zeitpunkt der Herstellung „bekannten Patienten“, meist aufgrund einer ärztlichen Verschreibung, ohne arzneimittelrechtliche Zulassung in einer Apotheke oder in einem Herstellungsbetrieb mit Erlaubnis nach § 13 AMG nach einer individuellen Rezeptur hergestellt werden. Die Rezeptur ist von der Apotheke nach § 14 Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO), vom Herstellungsbetrieb mit Erlaubnis nach § 13 AMG so zu kennzeichnen, wie es § 15 Arzneimittelwirkstoff-Herstellungs-Verordnung (AMWHV) vorgibt.

Mit der Eigenschaft „Fertigarzneimittel“ ist die Pflicht zu einer Haftpflichtversicherung zur Abdeckung der Gefährdungshaftung nach § 84 AMG verbunden. Die Herstellung „im Voraus“ im Sinne von § 4 Abs. 1 AMG bedeutet, dass das Arzneimittel für eine Vielzahl von zum Herstellungszeitpunkt unbekanntem Verbrauchern hergestellt wird. Im Gegensatz zu den sog. Rezepturarzneimitteln beruht ein Fertigarzneimittel nicht auf einer individuellen Rezeptur. Es wird also nicht speziell für einen Einzelfall, sondern serienmäßig hergestellt. Ein Fertigarzneimittel liegt auch dann vor, wenn das Arzneimittel zwar in der Herstellungsapotheke eigens zubereitet wird, aber nicht als individuelle Rezeptur für einen konkreten Patienten, sondern in Serie.¹⁵ In § 4 Nr. 14 AMG heißt es: „Herstellen ist das Gewinnen, das Anfertigen, das Zubereiten, das Be- oder Verarbeiten, das Umfüllen einschließlich Abfüllen, das Abpacken und das Kennzeichnen“. § 4a Abs. 1 Nr. 3 AMG in seiner alten Fassung regelte: „Dieses Gesetz findet keine Anwendung auf ... Arzneimittel, die ein Arzt, Tierarzt oder eine andere Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, bei Mensch oder Tier anwendet, soweit die Arzneimittel ausschließlich zu diesem Zweck unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung des anwendenden Arztes, Tierarztes oder der anwendenden Person, die zur Ausübung der Heilkunde befugt ist, hergestellt worden sind.“

Durch das Inkrafttreten der 15. AMG-Novelle am 23. Juli 2009 hat sich die Rechtslage für bestimmte Arzneimittel im Arzneimittelgesetz maßgeblich geändert. Bisher konnten Ärztinnen und Ärzte sowie andere zur Ausübung der Heilkunde befugte Personen Arzneimittel herstellen und persönlich anwenden, soweit dies unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung erfolgte, ohne dass diese Arzneimittelherstellung von den Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes erfasst wurden.

Aufgrund der neuen Rechtslage ist diese Art der Herstellung jetzt nach § 67 AMG anzeigepflichtig. Für alle Personen, die bereits am 23. Juli 2009 auf der Grundlage des ehemaligen § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG Arzneimittel hergestellt hatten, bestand eine Übergangsfrist zur Anzeige der Herstellung dieser Arzneimittel bis zum 1. Februar 2010. Das Arzneimittelgesetz unterscheidet nun – je nach Vorliegen folgender Voraussetzungen – in:

Erlaubnisfreie Herstellung gemäß § 13 Abs. 2 b AMG

Ein Arzt bedarf grundsätzlich keiner Herstellungserlaubnis, soweit die Arzneimittel unter seiner unmittelbaren fachlichen Verantwortung zum Zweck der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten hergestellt werden. Bei der Herstellung sind die anerkannten pharmazeutischen Regeln zu beachten (vgl. § 55 Abs. 8 AMG). Einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG bedarf es hingegen für die Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien nach § 4b Abs. 1 AMG. Betroffen davon sind Genterapeutika, somatische Zelltherapeutika bzw. biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte und xenogene Arzneimittel, soweit diese genetisch modifizierte oder durch andere Verfahren in ihren biologischen Eigenschaften veränderte lebende Körperzellen sind oder enthalten.

Erlaubnisfreie Herstellung gemäß § 20 d AMG

Keiner Erlaubnis bedarf ein Arzt, der ein Gewebe oder eine Gewebesubereitung persönlich bei seinem Patienten anwendet. Darin liegt noch kein erlaubnispflichtiges Inverkehrbringen. Abweichendes gilt für Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht um eine Rekonstitution handelt.

Eine weitere Gegen Ausnahme gilt für folgende Tätigkeiten:

- die Gewinnung von Gewebe oder die für die Gewinnung erforderlichen Laboruntersuchungen (vgl. § 20 b AMG) und
- die Be- und Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung oder das Inverkehrbringen von Geweben oder Gewebesubereitungen (vgl. § 20 c AMG).

In diesen Fällen ist – ergänzend zur Anzeige nach § 67 AMG – ein Antrag auf Herstellungserlaubnis zu stellen. Für Personen, die bereits am 23. Juli 2009 eine dieser Tätigkeiten nach dem früheren § 4a Satz 1 Nr. 3 AMG ausgeübt haben, besteht eine Übergangsfrist zur Beantragung einer Erlaubnis bis zum 1. August 2011. Diese Tätigkeiten dürfen bei fristgemäßer Antragsstellung bis zur Entscheidung über den Antrag fortgeführt werden.¹⁶

Fertigarzneimittel haben Zulassungspflicht

Der Einsatz nicht zugelassener Fertigarzneimittel ist grundsätzlich verboten (gegebenenfalls ist eine Rechtfertigung, z.B. „rechtfertigender Notstand“, möglich). Soweit das Arzneimittelrecht eine Zulassung vorschreibt, ist der Nachweis der Unbedenklichkeit und der Wirksamkeit des

¹⁴ <http://www.ssk.de/de/werke/1997/volltext/ssk9708.pdf>.

¹⁵ LSG Niedersachsen-Bremen, Urteil vom 15.02.2005, Az. L 4 KR 44/01.

¹⁶ <http://www.aerztekammer-bw.de/20/arztrecht/ressourcen/anzeigepflicht.html>.

Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet nach der Gesetzessystematik in dem Zulassungsverfahren und nicht im Wege der Zertifizierung durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen zu führen.

Rezeptur Arzneimittel haben keine Zulassungspflicht

Innerhalb dieser Gruppe der Rezeptur Arzneimittel unterscheiden wir mehrere Untergruppen. Eine Einzelrezeptur ist nur dann gegeben, wenn ein Arzneimittel in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für einen bestimmten Patienten zubereitet wird, nicht aber, wenn mit der Bewerbung der Verordnung und Herstellung in Apotheken eine systematische und über den Einzelfall hinausgehende Verschreibung und Herstellung beworben wird.¹⁷

Sonderfall: „Verlängerte Rezeptur“

Einer Zulassung bedarf es nicht für Arzneimittel, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind und aufgrund 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 („Verlängerte Rezeptur“, § 21 Abs. 2 Nr. 1 AMG). Die Voraussetzungen für die Ausnahmevorschrift müssen kumulativ erfüllt sein. Die Ausnahmevorschrift ist restriktiv auszulegen, um eine Umgehung der generellen Zulassungspflicht für die serienmäßige Herstellung zu verhindern.¹⁸

Unbefriedigend gestaltet sich das Sicherheitsniveau für Rezeptur Arzneimittel (und somit auch für viele Radiopharmaka), weil diese nur der Produkthaftung nach dem Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG)¹⁹ und nicht der umfangreicheren Haftung nach dem Arzneimittelrecht unterliegen. Einerseits werden immer mehr Arzneimittel als Rezeptur Arzneimittel in den Verkehr gebracht, für die die Korrektheit dieses Weges zumindest angezweifelt wird²⁰, andererseits ist die arzneimittelrechtliche Einordnung von Zukunftsprodukten („individualisierte Medizin“) noch nicht vorgenommen. Nach heutigem Wissen wären diese Produkte nach vorstehender Definition vermutlich Rezeptur Arzneimittel, was ihrem Gefährdungspotenzial, durch z.B. Verwechslung oder Anwendung am falschen Patienten, nicht gerecht wird. Auch für diese Arzneimittel muss erst noch ein haftungsrechtlicher Schutz für Patienten oder Verbraucher geschaffen werden.

Haftung für Schäden

Immer wieder problematisch ist die Frage der Haftung bei Schäden im Zusammenhang mit ärztlichem Handeln, Arz-

neimittelanwendung und Therapien. Wir versuchen dies im Folgenden – allgemein, aber zugleich mit Blick auf die Radiopharmaka – einmal zu erläutern:

Haftungsgrundlagen für Instruktions- bzw. Produktionsfehler

Die Grundlage für zivilrechtliche Haftungsfragen ist das Bürgerliche Gesetzbuch (BGB). Die grundlegenden Regeln finden sich in der deliktsrechtlichen Vorschrift des § 823 BGB. Gemäß § 823 Abs. 1 BGB muss derjenige Schadensersatz leisten, der das Leben, den Körper, die Gesundheit oder ein anderes hochrangiges Rechtsgut eines Menschen verletzt. Für eine Haftung gemäß § 823 Abs. 1 BGB muss dem Produzenten, also auch dem Hersteller eines Arzneimittels, eine schuldhaft Pflichtenverletzung im Bereich seines Geschäftsbetriebs oder nach Inverkehrbringen des Produkts nachgewiesen werden. § 823 Abs. 2 regelt die Haftung wegen schuldhafter Verletzung eines Schutzgesetzes. Diese Regelung erhält zunehmende Bedeutung, weil für immer mehr Bereiche Spezialschutzgesetze geschaffen werden. Die Rechtsprechung zur Produzentenhaftung gemäß § 823 Abs. 1 BGB hat die Produktion bzw. das Inverkehrbringen eines Produkts in verschiedene Phasen eingeteilt und für jede dieser Phasen jeweils gesonderte Pflichten aufgestellt, durch deren Verletzung der Produzent den Haftungstatbestand erfüllt.

Die allgemeine Produkthaftung wird durch das Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG) geregelt. Sie ist eine reine Gefährdungshaftung, aufgrund derer der Hersteller eines Produktes für Folgeschäden geradestehen muss, die aus der Benutzung seiner Produkte entstehen. Ein Verschulden des Herstellers ist nicht erforderlich, sodass – auch bei unvermeidbaren Fehlern an einem Einzelstück – keine Exkulpationsmöglichkeit besteht.

Voraussetzung für die Haftung ist gemäß § 1 Abs. 1 Satz 1 ProdHaftG, dass an der schadensursächlichen Sache ein Fehler besteht. Ein Fehler liegt gemäß § 3 Abs. 1 ProdHaftG dann vor, wenn ein Produkt nicht die erforderliche Sicherheit bietet. Bei der Bewertung des erforderlichen Maßes an Sicherheit müssen besonders die Darbietung des Produkts, der zu erwartende Gebrauch und der Zeitpunkt des Inverkehrbringens beachtet werden. Der Fehler muss zum Zeitpunkt des Inverkehrbringens schon vorgelegen haben und darf nicht später durch üblichen Gebrauch entstanden sein. Zu den Fehlerkategorien zählen:

- Konstruktionsfehler (infolge fehlerhafter technischer Konzeption oder Planung)
- Fabrikationsfehler (durch Abweichung einzelner Stücke vom Standard einer Produktserie) und
- Instruktionsfehler

Ein Instruktionsfehler kann in einer mangelhaften Gebrauchsanweisung und damit auch in der nicht ausreichenden Warnung vor gefahrbringenden Eigenschaften, die in der Wesensart der ansonsten fehlerfreien Sache begründet sind, bestehen. Unter diesen Tatbestand lassen sich auch die Nebenwirkungen beim bestimmungsgemäßen und nahe liegenden Gebrauch, d.h. versehentlichen Fehlgebrauch, von Arzneimitteln subsumieren. So trifft den

¹⁷ OLG Köln, Urt. v. 21.03.2003, Az.: 6 U 160/02

¹⁸ VGH Baden-Württemberg; Urteil vom 7. 8. 1997, Az. 10S 16/96, Apotheke und Recht 1999, 16.

¹⁹ Gesetz über die Haftung für fehlerhafte Produkte (ProdHaftG) vom 15. Dezember 1989 (BGBl. I S. 2198).

²⁰ Schweim, Viele hatten ja gewarnt ..., Gesellschaftspolitische Kommentare (gpk), 2 10 – 13 (2009).

Arzneimittelhersteller die Pflicht, schon dann zu warnen, wenn aufgrund eines zwar nicht dringenden, aber ernst zu nehmenden Verdachts das Entstehen einer Gesundheitsschädigung zu befürchten ist.²¹ Da aber gemäß § 15 Abs. 2 ProdHaftG die Haftung aufgrund anderer Vorschriften unberührt bleibt, findet die von der Rechtsprechung auf der Grundlage der „Deliktshaftung“^{22,23} entwickelte Produzentenhaftung weiterhin Anwendung.

Insbesondere für den Anspruch auf Zahlung eines Schmerzensgeldes muss auf das BGB zurückgegriffen werden: Nach §§ 823, 253 Abs. 2, 847 BGB besteht der Schmerzensgeldanspruch z.B. im Falle der schuldhaften Verletzung des Körpers oder der Gesundheit.

Für die Möglichkeit eines Rückgriffs auf die Produzentenhaftung nach § 823 BGB muss schuldhaftes Verhalten hinzutreten, d. h. Fahrlässigkeit oder Vorsatz seitens des pharmazeutischen Unternehmers. Auf diese verschuldensabhängige Haftung wird zumeist erst dann zurückgegriffen, wenn Arzneimittelschäden vorliegen, die nicht oder nicht ausreichend von den Haftungsregelungen des § 84 AMG erfasst oder durch diese kompensiert werden. Aus diesem Grund sind vor allem die aus den spezialrechtlichen Regelungen des § 84 AMG resultierenden Anforderungen zu beachten.

Fertigarzneimittel in der Haftung

Nach § 84 Abs. 1 Satz 1 AMG ist ausschließlich der pharmazeutische Unternehmer haftbar, der zugleich Zulassungsinhaber ist und/oder das Arzneimittel im Geltungsbereich des Arzneimittelgesetzes unter seinem Namen in den Verkehr gebracht hat. Die Haftung greift bei fehlerhaft beschaffenen Fertigarzneimitteln zur Anwendung beim Menschen, die zulassungspflichtig oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung freigestellt sind. Außerdem muss infolge der Anwendung des Arzneimittels ein Mensch getötet worden oder eine nicht unerhebliche Verletzung des Körpers oder der Gesundheit, als Schutzgüter des § 84 AMG, nachweisbar sein.

Ein Arzneimittel ist gemäß § 84 Abs. 1 Satz 2 AMG fehlerhaft beschaffen, wenn es:

- bei bestimmungsgemäßem Gebrauch unvermeidbare schädliche Wirkungen hat (§ 84 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1) oder
- eine nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechende Packungsbeilage enthält (§ 84 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2),

wodurch sich der pharmazeutische Unternehmer ohnehin sorgfaltswidrig verhalten hätte.

Der pharmazeutische Unternehmer haftet nach § 84 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 AMG auch ohne Verschulden, wenn ein

Mensch infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung oder Gebrauchsinformation getötet oder verletzt worden ist. Er ist zu Folgenwarnungen auch ohne Anordnung oder Vorschrift verpflichtet, wenn er aufgrund der Prüfungsunterlagen oder ihm sonst bekannt gewordener Tatsachen oder Erfahrungen annehmen kann, dass ohne die Hinweise ein Gesundheitsschaden für den Verbraucher entstehen könnte und haftet dann nach § 823 BGB (d.h. *mit* Verschulden) für einen durch eine Verletzung dieser Rechtspflicht entstandenen Schaden.

Das Risikopotenzial für den Patienten/Verbraucher ist im Arzneimittelgesetz für Fertigarzneimittel gut erfasst, soweit diese bestimmungsgemäß eingesetzt werden. Dennoch kommt eine Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmers unabhängig vom Verschulden in Betracht. Im eigenen Interesse sollte er eine Haftpflichtversicherung abschließen, damit mögliche Schadensersatzforderungen, die aus Schädigungen durch Arzneimittel entstehen können, abgedeckt sind. Apotheker und Arzt sind – immer den bestimmungsgemäßen Gebrauch vorausgesetzt – hier von der Haftung ausgenommen. Das gilt natürlich nicht für Fehlverschreibungen oder andere Fehler (z.B. Verstoß gegen anerkanntes Wissen der Profession), hier gilt „normales“ Haftungsrecht nach dem § 823 BGB.

Rezepturarzneimittel in der Haftung

Für Rezepturarzneimittel und Arzneimittel aus Eigenherstellung sieht es anders aus; sie unterliegen keiner Gefährdungshaftung nach § 84 AMG, sondern hier wird nach dem Produkthaftungsgesetz (ProdHaftG) bzw. nach der Produzentenhaftung gehaftet. Bei Letzterer muss ein Fehler und ein Schaden bzw. Verschulden des Herstellenden (Apothekers) gemäß § 823 Abs. 1 BGB festgestellt werden.

Organisationsverschulden

Das Organisationsverschulden bildet eine zentrale Kategorie des modernen Zurechnungs- und Haftungsrechts. Gerade im beruflichen Alltag gewinnen Organisationspflichten immer mehr an Gewicht. Der Begriff wird im Deliktsrecht verwendet, um Handlungen einer Hilfskraft einer übergeordneten Stelle zuzurechnen. In den typischen Anwendungsfällen wird damit ein Fehler eines Angestellten dem Arbeitgeber angelastet. Je größer die Zahl der an Diagnose und Therapie beteiligten Ärzte, Techniker und Hilfskräfte, je komplizierter und gefährlicher die apparativen und medikamentösen Mittel, je komplexer das arbeitsteilige medizinische Geschehen, desto mehr Umsicht und Einsatz erfordern die Planung, die Koordination und die Kontrolle der klinischen Abläufe. Primär verantwortlich ist der Träger der jeweiligen medizinischen Einrichtung. Auswahl-, Überwachungs- und Anleitungspflichten bilden zusammen mit der Pflicht zur Ausstattung des ärztlichen und pflegerischen Personals mit adäquaten technischen Hilfsmitteln einen umfangreichen Pflichtenkatalog. Dieser umfasst auch ausreichende personelle und infrastrukturelle Ressourcen (z.B. Festlegung von Handlungsanleitungen (sog. Standard Operating Procedure, SOP)). Krankenhäuser oder in der Form der juristischen Person

²¹ Vgl. BGH 106, 273.

²² Hintergrund der deliktischen Produzentenhaftung ist die Verpflichtung des Herstellers, dafür zu sorgen, dass sein Produkt keine dritte Person oder Sache schädigt.

²³ Eine Besonderheit der deliktischen Produkthaftung ist u.a. eine erleichterte Beweislastregelung für Verbraucher.

betriebene Arztpraxen sind für den Schaden verantwortlich, den ein leitender Mitarbeiter (Chefarzt, Oberarzt) einem Patienten zufügt. Eine Verantwortung der leitenden Mitarbeiter kommt in Betracht, wenn der Träger nachweisen kann, dass er die ihm obliegenden Organisationspflichten wahrgenommen hat und sich durch den sog. Entlastungsbeweis i. S. v. § 831 Abs. 1 Satz 2 BGB exkulpiert. Es genügt für eine solche Haftungsfreistellung allerdings nicht, dass der Träger den Nachweis sorgfältiger Auswahl und Überwachung des von ihm eingesetzten, für den fraglichen Bereich verantwortlichen höheren Angestellten führt. Vielmehr trifft ihn darüber hinaus die Pflicht, den gesamten Ablauf der Betriebsvorgänge und die Tätigkeit des Personals durch geeignete organisatorische Vorkehrungen so einzurichten und zu überwachen, dass Dritte nicht geschädigt werden. Die Rechtsprechung geht bereits dann von einem pflichtwidrigen Verhalten des Krankenhauspersonals aus, wenn feststeht, dass der Patient „im Organisationsbereich des Krankenhauses“ zu Schaden gekommen ist (z.B. durch Transport, unsterile Infusionsflüssigkeit oder defekte medizinische Apparaturen).²⁴ Wie im Produkthaftungsrecht wird von einem objektiven Mangel oder verkehrswidrigen Zustand auf ein pflichtwidriges Verhalten geschlossen.

Fazit

Radiopharmaka sind unverzichtbare Produkte für Diagnose und Therapie. Da sie nicht „lückenlos“ in das übliche Schema der Arzneimittel „passen“, bedarf es vertiefter Beschäftigung mit der „regulatorischen Materie“ bei allen Personen oder Institutionen, die Umgang mit diesen Produkten haben. Hält man sich an die gefundenen Regulierungen, ist ein sicherer Umgang mit ihnen möglich. Als Schwachstellen verbleiben die Sicherstellung der pharmazeutischen Qualität bei der Herstellung durch Ärzte und der unzureichende Verbraucherschutz für die Produkte, die als Rezeptur Arzneimittel im Verkehr sind. Der Gesetzgeber ist aufgefordert, hier nachzubessern.

Anschrift der Verfasser:

Dipl. jur. Janna K. Schweim, M. Sc.
Professor Dr. Harald G. Schweim
Universität Bonn
Drug Regulatory Affairs
Gerhard-Domagk-Straße 3
53121 Bonn

²⁴ Katzenmaier, Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen – German Journal for Quality in Health Care Volume 101, Issue 8, 14.11.2007, Pages 531–535.