

oder der Anschnall- und Helmpflicht wesentlich durch die rechtsmedizinische Forschung, die gerade in Zeitschriften wie „Blutalkohol“ publiziert wurde, beeinflusst. Die biomechanischen Erkenntnisse werden in „Proceedings der Stapp Car Crash Conference“ oder ähnlichen Sitzungsbänden von Kongressen veröffentlicht, die ebenfalls keine Impact Faktoren erhalten, obwohl die Begutachtung und Auswahl der Beiträge sicher genauso streng ist wie bei den gerankten medizinischen Zeitschriften mit Impact Faktor.

Die Bedenken gegen die im medizinisch-wissenschaftlichen Bereich verbreitete Usance einer Orientierung an den Impact Faktoren sind zu Recht innerhalb der medizinischen Wissenschaft deutlich artikuliert worden (s. oben, sub I. 2. d)). Auch die AWMF als Spitzenverband der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften teilt diese Bedenken. Die eine Ablehnung beinhaltenden resignierten Ausführungen, dass sich die Anwendung der Impact Faktoren bereits soweit eingebürgert habe, dass sie nicht mehr rückgängig gemacht werden könnte, und dass man sich deswegen um „einen Versuch der Schadensbegrenzung“ bemühe, bedeutet eindeutig, dass die AWMF die Anwendung der Impact Faktoren als Schaden ansieht und somit als angemessenes Kriterium für die Beurteilung wissenschaftlicher Publikationen grundsätzlich ablehnt.

Die grundsätzlichen Bedenken gegen die Art der Anwendung des Impact Faktors zur Beurteilung wissenschaftlicher Leistungen, wie sie in Europa vielfach erfolgt, werden selbst von dem Gründer des ISI, wie ausgeführt, geteilt.

c) Ferner stellt es eine Besonderheit der Bildung der Impact Faktoren dar, dass zwangsläufig englischsprachige Journale im Hinblick auf die größere weltweite Verbreitung bevorzugt werden, obwohl die Verwendung der englischen Sprache kein Kriterium für die wissenschaftliche Qualität einer Publikation ist.

d) Schließlich scheidet die Verwendung der Impact Faktoren als Kriterium für die Bewertung wissenschaftlicher Publikationen deswegen aus, weil die Impact Faktoren ohne eine rechtlich relevante Kontrolle von dem ISI als

privatem Institut in den USA gebildet werden. Sowohl die Auswahl der zu berücksichtigenden Zeitschriften als auch deren Bewertung liegt ausschließlich in der Hand eines privaten Institutes, ohne dass dieses einer rechtsstaatlich relevanten Kontrolle und Transparenz unterliegt. Eine derartige unkontrollierte Festlegung durch ein privates Institut ist nicht geeignet als Kriterium für die Bemessung staatlicher Zuwendungen, hinsichtlich derer Hochschullehrer und/oder Institute/Kliniken einen Anspruch auf eine ermessensfehlerfreie Zuteilungsentscheidung haben.

IV. Zusammenfassung

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der einzelne Hochschullehrer und/oder ein Wissenschaftsinstitut/Klinik einen grundrechtlichen Teilhabeanspruch aus Art. 5 Abs. 3 S. 1 GG auf eine ermessensfehlerfreie Entscheidung über die LOM hat. Die Empfehlungen der DFG aus dem Jahr 2004 werden diesen Anforderungen nur teilweise gerecht. Unter der Maßgabe einer angemessenen Berücksichtigung der fachspezifischen Besonderheiten erfüllt eine LOM nach den beiden Kriterien der Drittmittelinwerbung und der Publikationsleistungen eines Instituts/einer Klinik grundsätzlich die rechtlichen Anforderungen. Die Differenzierung innerhalb der Bewertung der unterschiedlichen Formen der Drittmittel durch die DFG entspricht den verfassungsrechtlichen Vorgaben. Hinsichtlich der Bewertung der Publikationsleistungen verstößt die ausschließliche Bewertung nach den Impact Faktoren gegen das Willkürverbot und den Anspruch der Grundrechtsträger der Wissenschaftsfreiheit auf eine ermessensfehlerfreie Entscheidung hinsichtlich der leistungsorientierten Mittelvergabe. Der von der AWMF durch das „AWMF-Modell zur Evaluierung publizierter Forschungsbeiträge in der Medizin“ unternommene Versuch einer „Schadensbegrenzung“ ist nicht geeignet, die grundsätzliche rechtliche Problematik der Methode einer Berechnung nach Impact Faktoren zu beseitigen.

DOI: 10.1007/s00350-008-2139-2

Haftungsrechtliche Maßstäbe beim „Off-off“-label-Use trotz Verfügbarkeit eines indikationsspezifisch zugelassenen Arzneimittels*

Christian Koenig und Eva Maria Müller

Die folgende Abhandlung geht der Frage nach, inwieweit sich medizinisch-pharmazeutische Unsicherheiten bei der Anwendung von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung (sog. Off-label-Use) auf die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers bzw. des behandelnden Arztes auswirken, wenn indikationsspezifisch zugelassene Medikamente zur

Verfügung stehen. Im Rahmen der haftungsrechtlichen Beurteilung wird auf verschiedene Kategorien der zulassungsüberschreitenden Anwendung, insbesondere auf den sog. „Off-off“-label-Use, eingegangen. Beim „Off-off“-label-Use weicht der Einsatz eines Arzneimittels nicht nur von den im Zulassungsbescheid benannten Indikationen ab, sondern darüber hinaus auch vom übergeordneten Therapiegebiet. Die Untersuchung erfolgt am Beispiel des zulassungsüberschreitenden Einsatzes des bei Darmkrebs indizierten Wirkstoffes Bevacizumab gegen die Netzhauterkrankung „feuchte“ altersabhängige Makuladegeneration (AMD).

Univ.-Prof. Dr. iur. Christian Koenig LL.M.,
Direktor am Zentrum für Europäische Integrationsforschung (ZEI)
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn,
Walter-Flex-Straße 3, 53113 Bonn, Deutschland und
Dr. iur. Eva Maria Müller, wissenschaftliche Referentin und
Habilitation an der Juristischen Fakultät der Humboldt-Universität
zu Berlin. Unter den Linden 11, 10099 Berlin, Deutschland

* Der Abhandlung liegt ein Rechtsgutachten zugrunde, das die Verfasser im Auftrag eines Arzneimittelherstellers erstellt haben.

I. Die medizinisch-pharmazeutische Ausgangsproblematik

Die altersabhängige Makuladegeneration (im folgenden: AMD) ist eine Netzhauterkrankung, die überwiegend ab dem fünfzigsten Lebensjahr auftritt. Sie führt zu einem Verlust der zentralen Sehkraft, weil Sinneszellen an der Stelle des schärfsten Sehens (sog. Makula) im Zentrum der Netzhaut zerstört werden¹. Diese „Degeneration der Makula“ erfolgt bei der feuchten Form aufgrund krankhafter Veränderungen unterhalb der Netzhautmitte. Dort bilden sich wuchernde Blutgefäße, welche Flüssigkeit absondern und zu Ödemen führen. Im Verlauf der Krankheit kann sich die Netzhaut von der Gefäßhaut lösen, und es kommt zu ausgedehnten Narbenbildungen². Betroffene nehmen nur noch verzerrte Bilder wahr, leiden unter einem zentralen Gesichtsfeldausfall sowie unter starker Abnahme der Sehschärfe.

Als Therapieoptionen standen bislang die thermische Laserkoagulation und die Photodynamische Therapie (im folgenden: PDT) mit dem Wirkstoff Verteporfin zur Verfügung. Während die thermische Laserkoagulation auch gesunde Netzhautstrukturen in der Nähe der krankhaften Gefäße schädigt, was für den Patienten einen weiteren Sehverlust bedeutet, werden die Gefäßwucherungen im Rahmen der PDT durch gezielte Aktivierung des Verteporfins mittels Licht verschlossen. Dabei werden umliegende Sinneszellen geschont, und es kommt zu einer Stabilisierung des Sehvermögens³. Inzwischen ist das Behandlungsspektrum um eine medikamentöse Therapie mit gefäßwachstumshemmenden Substanzen erweitert worden⁴: Die Wirkstoffe Pegaptanib und Ranibizumab blockieren ein Protein, das als Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) die Bildung von Blutgefäßen stimuliert. Durch diese Blockade wird die Versorgung der wuchernden Gefäße mit Sauerstoff und Nährstoffen unterbunden, das Wachstum gehemmt und der Flüssigkeitsaustritt eingedämmt. Pegaptanib verzögert den Sehverlust der Betroffenen⁵, wohingegen Ranibizumab zu einer Sehverbesserung führt⁶. Beide Wirkstoffe sind als Arzneimittel gegen AMD zugelassen und in den USA sowie in Europa verfügbar⁷.

Im Jahr 2005 berichtete eine universitäre Arbeitsgruppe von der Austrocknung der feuchten Makuladegeneration mit dem Wirkstoff Bevacizumab⁸. Dieser ist mit Ranibizumab chemisch verwandt⁹ und bewirkt ebenfalls eine Sehverbesserung¹⁰. Bevacizumab wurde ursprünglich zur Tumorbehandlung entwickelt und ist in den USA sowie in der Europäischen Gemeinschaft gegen metastasiertes Kolon- oder Rektumkarzinom (Darmkrebs) zugelassen. Seine Zulassung erstreckt sich nicht auf „feuchte“ AMD¹¹. Aufgrund des vergleichbaren Wirkungsansatzes – sowohl Karzinome als auch AMD gehen mit einem krankhaften Gefäßwachstum einher – wird Bevacizumab in den Fachkreisen als alternative Behandlungsmethode bei AMD im sog. Off-label-Use erörtert¹². Off-label-Use ist der Einsatz eines Arzneimittels außerhalb seiner behördlichen Zulassung, d. h. außerhalb des im Zulassungsbescheid benannten Therapiegebiets, der Anwendungsgebiete (Indikationen), der Darreichungsform oder der Dosierung. Der Einsatz von Bevacizumab bei AMD weicht in doppelter Hinsicht von dessen behördlicher Zulassung ab: verlassen wird nicht nur der spezielle, durch die Indikation Kolon-/Rektumkarzinom konstitutiv bestimmte Anwendungsbereich (statt dessen: AMD), verlassen wird auch das übergeordnete Therapiegebiet der Onkologie (statt dessen: Ophthalmologie). Diese doppelte Abweichung von den krankheitsbezogenen Zulassungsbestandteilen charakterisiert eine spezielle Form des zulassungsüberschreitenden Einsatzes, den „Off-off“-label-Use. Beim „Off-off“-label-Use wird ein Arzneimittel gegen eine gesundheitliche

Störung eingesetzt, die weder dem im Zulassungsbescheid benannten Therapiegebiet noch den benannten Indikationen zuzuordnen ist. Die „Off-off“-label-Anwendung ist von der (lediglich) „indikationsfremden“ Anwendung zu unterscheiden, welche zwar in den Indikationen von der Zulassung abweicht (z. B. Einsatz eines gegen Darmkrebs zugelassenen Medikamentes bei Lungenkarzinom oder Nierenzellkarzinom¹³), im übergeordneten Therapiegebiet (im Beispiel: Onkologie) aber verbleibt.

- 1) *Pschyrembel*, Klinisches Wörterbuch, 259. Aufl. 2001, Stw. „Makuladegeneration“; *Ziemssen/Grisanti/Bartz=Schmidt/Schulz*, AMD: Innovative Therapien für eine häufige Erblindungsursache, in: Pharmazeutische Zeitung online, S. 2, im Internet: <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1395&type=0> (Internetfundstellen ohne weitere Bezeichnung sind auf dem Stand v. Juli 2007).
- 2) Universität Jena, Altersabhängige Maculadegeneration (AMD), im Internet: <http://www.med.uni-jena.de/augenkl/amd.html>.
- 3) Vgl. *Wachtlin*, Untersuchungen zur Behandlung Choroidaler Neovaskularisationen (CNV) am Augenhintergrund mittels Photodynamischer Therapie (PDT), S. 27f. 30, im Internet: <http://www.diss.fu-berlin.de/2005/297/Einleitung.pdf>.
- 4) Feuchte Makuladegeneration: Neues Medikament könnte Sehkraft verbessern, im Internet: [http://www.aerzteblatt-studieren.de/doc.asp?docId=103419%20; Holz, DÄBl. 2006; 103 \(8\): S. A 482–487, im Internet: http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=50362](http://www.aerzteblatt-studieren.de/doc.asp?docId=103419%20; Holz, DÄBl. 2006; 103 (8): S. A 482–487, im Internet: http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=suche&id=50362).
- 5) EMEA, Europäischer öffentlicher Beurteilungsbericht (EPAR) Macugen®, EMEA/H/C/620, 2006, S. 2, im Internet: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/macugen/H-620-de1.pdf>; *Retinologische Gesellschaft, Dt. Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte*, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, in: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271 (273); so auch *dies.*, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, Juni 2007, S. 3: <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>.
- 6) *Retinologische Gesellschaft, Dt. Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte*, in: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271, 274; *Ziemssen/Grisanti/Bartz=Schmidt/Schulz*, Pharmazeutische Zeitung online, S. 7, im Internet unter <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1395&type=0>.
- 7) Pegaptanib ist zugelassen in der Europäischen Gemeinschaft und den USA, Ranibizumab ist in den USA, der Europäischen Gemeinschaft sowie in der Schweiz, Norwegen und Island zugelassen.
- 8) *Rosenfeld et al.*, *Ophthalmic Surg Lasers & Imaging*, 2005 Jul-Aug; 36 (4): 331–335; 336–339.
- 9) *Chen/Wiesmann/Fuh et al.*; *J Mol Biol* 1999; 293: 865–881; *Retinologische Gesellschaft, Dt. Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte*, in: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271, 274.
- 10) *Retinologische Gesellschaft, Dt. Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte*, in: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271, 274.
- 11) *Roche Pharma AG*, Angiogenese-Hemmer AVASTIN(R) erhält EU-Zulassung – Neues Wirkprinzip gegen Darmkrebs v. 14. 1. 2005: http://www.presseportal.de/pm/7431/637275/roche_pharma_ag?search=avastin.
- 12) Z. B. *Retinologische Gesellschaft, Dt. Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte*, *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271, 273; *dies.*, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, Juni 2007, S. 3, 6 und 7: <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>; *Berufsverband der Augenärzte und Dt. Ophthalmologische Gesellschaft*, Augenärzte informieren: Die altersabhängige Makuladegeneration (AMD), 2007, S. 10: www.augeninfo.de/patinfo/amd.pdf; *Universitätsklinikum Heidelberg*, AMD: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Netzhaut.347.0.html>.
- 13) Vgl etwa *Blue Cross and Blue Shield Association*, Off-label Uses of Bevacizumab: Breast and Lung Cancer Indications, im Internet: www.bcbs.com/betterknowledge/tec/vols/21/21_08.pdf.

Gegen die „Off-off“-label-Anwendung von Bevacizumab bei AMD werden folgende medizinisch-pharmazeutische Unsicherheiten vorgebracht¹⁴:

- Der Wirkstoff Bevacizumab habe durch sein höheres Molekulargewicht eine längere intravitreale Halbwertszeit als das indikationsspezifisch zugelassene Ranibizumab. Dies verspreche theoretisch eine geringere Anzahl von Wiederbehandlungen. Doch könne eine Schädigung der Retina durch den verlangsamten Abbau des Bevacizumabs nicht ausgeschlossen werden¹⁵.
- Bevacizumab habe im Vergleich zum Antikörperfragment Ranibizumab zwei Bindungsstellen. Aufgrund größerer Molekülstabilität könne bei der Bevacizumab-Gabe zwar mit einer längeren Wirkungsdauer und größeren Intervallen zwischen den indizierten Wiederbehandlungen gerechnet werden¹⁶. Doch sei für Bevacizumab beim Menschen nur eine unvollständige Penetration der inneren Netzhautschichten beobachtet worden¹⁷, während Ranibizumab leicht zu den Gefäßen vordringen könne.
- Bevacizumab enthalte keine Konservierungsmittel. Bei der Zubereitung geeigneter Dosen des intravitreal zu applizierenden Wirkstoffes könne die Sterilität gefährdet und die eingriffsbedingte Infektionsrate durch eventuelle Kontaminationen erhöht werden¹⁸.
- Bevacizumab sei mit Blick auf die Krebstherapie entwickelt worden. Die Herstellungsstandards für in der Onkologie eingesetzte Präparate und solche für das Gebiet der Augenkrankheiten (Ophthalmologie) unterscheiden sich erheblich.
- Für die Anwendung des Bevacizumab in der Netzhauttherapie seien nicht die präklinischen Sicherheitsstudien und kontrollierten randomisierten Untersuchungen durchgeführt worden, wie sie die indikationsspezifisch zugelassenen AMD-Medikamente (Ranibizumab, Pegaptanib) durchlaufen mußten. Daher fehlten Langzeitdaten über Wirksamkeit und Toxizität von Bevacizumab in der Netzhauttherapie¹⁹.
- Bei der hochdosierten intravenösen Applikation des Bevacizumab in der Onkologie zeigten sich medikamentös beherrschbare Erhöhungen des Blutdruckes sowie ein mit zunehmendem Alter der Patienten erhöhtes Risiko für thromboembolische Vorfälle (bis 4,4%). Da eine standardisierte, kontrollierte Erfassung systemischer Nebenwirkungen fehle, sei es unklar, ob ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Vorfälle bei wiederholter Anwendung bestehe. Auch seien relevante Veränderungen in den Geweben außerhalb des ursprünglichen Applikationsortes nicht auszuschließen²⁰.

Insgesamt ergibt sich ein nicht unerhebliches Maß an medizinisch-pharmazeutischen Unsicherheiten für einen „Off-off“-label-Use von Bevacizumab bei AMD. Inwieweit sich derartige Unsicherheiten bei gleichzeitiger Verfügbarkeit indikationsspezifisch zugelassener Wirkstoffe auf die haftungsrechtliche Beurteilung des zulassungsüberschreitenden Arzneimittelensatzes, insbesondere in der Form des „Off-off“-label-Use, auswirken, ist nachfolgend zu untersuchen.

II. Haftungsrechtliche Maßstäbe des zulassungsüberschreitenden Arzneimittelensatzes unter besonderer Berücksichtigung des „Off-off“-label-Use

Die rechtliche Zulässigkeit des zulassungsüberschreitenden Arzneimittelensatzes (Off-label-Use) ist gesetzlich nicht ausdrücklich geregelt. Treten Schäden im Rahmen einer Therapie mit zulassungspflichtigen, aber außerhalb ihrer Zulassung eingesetzten Arzneimitteln auf, so richtet sich die Haftung des Verantwortlichen nach den allgemeinen Regeln²¹. Dies gilt auch für den Fall, daß Schäden im Rah-

men einer Off-off-label-Behandlung, wie z. B. der feuchten AMD mit Bevacizumab, auftreten. Welches Haftungsregime im konkreten Fall eröffnet ist, richtet sich danach, ob das beim (Off-)Off-label-Use jeweils verwirklichte Risiko der Haftungssphäre des pharmazeutischen Unternehmers (1.) oder des Arztes (2.) entstammt.

1. Die Haftung des pharmazeutischen Unternehmers

Der pharmazeutische Unternehmer ist das erste Glied in der Absatzkette eines (off-)off label verordneten Arzneimittels. Zu prüfen ist, ob er im Fall des Einsatzes seines Arzneimittels über die zugelassenen Indikationen, Applikationsformen oder gar über das Therapiegebiet hinaus ebenso zur Verantwortung gezogen werden kann wie ein Pharmaunternehmer, der ein nicht zugelassenes, nicht vorschriftsmäßig gekennzeichnetes oder bedenkliches Arzneimittel in Verkehr bringt (vgl. § 5 AMG), oder ob er sich – mit weitreichenden Konsequenzen für die Haftung des behandelnden Arztes – entlasten kann.

Grundsätzlich kommt gegenüber einer durch ein Arzneimittel geschädigten Person eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmers nach arzneimittelrechtlicher Gefährdungshaftung gemäß § 84 AMG und verschuldensabhängiger Produzentenhaftung gemäß §§ 823 ff. BGB in Betracht. Zwischen beiden Haftungstatbeständen besteht gemäß § 91 AMG echte Anspruchskonkurrenz. Auch eine Haftung aus § 280 Abs. 1 BGB ist denkbar, jedoch kaum praxisrelevant, da ein Vertrag zwischen dem Geschädigten und dem Arzneimittelhersteller regelmäßig nicht besteht bzw. auf Ausnahmen beschränkt ist²². Soweit ein Fall bereits von § 84 AMG erfaßt ist, verdrängt § 84 AMG eine verschuldensunabhängige Produkthaftung nach dem ProdHG (§ 15 Abs. 1 ProdHG). Im folgenden konzentriert sich die Abhandlung auf eine Prüfung des § 84 AMG.

-
- 14) Dazu z. B. Roberts, Avastin® for wet AMD? (Febr. 2007), im Internet: <http://www.mdsupport.org/library/avastin.html>; Bartz=Schmidt/Holz, Der Ophthalmologe, 10. 5. 2006: <http://www.springerlink.com/content/87p7677010288423/fulltext.pdf>; Little, Physicians Debate Off-Label Drug Use for AMD, im Internet unter <http://www.medscape.com/viewarticle/514645>; Ladewig/Ziemssen/Jaissle//Helb/Scholl/Eter/Bartz=Schmidt/Holz, Der Ophthalmologe 2006, 463 ff.
- 15) Roberts, Avastin® for wet AMD? (Febr. 2007), im Internet: <http://www.mdsupport.org/library/avastin.html>.
- 16) Ziemssen/Grisanti/Bartz=Schmidt/Schulz, in: Pharmazeutische Zeitung online, S. 7, im Internet unter <http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1395&type=0>.
- 17) Mordenti et al., Toxicol Sci 1999; 52: 101–106. Bei Primaten ist eine vollständige Durchdringung der Netz- und Aderhaut inzwischen nachgewiesen worden, vgl. Dt. Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Retinologische Gesellschaft, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, Juni 2007, S. 3 m. w. N.: <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>.
- 18) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Retinologische Gesellschaft, in: Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223: 271, 274.
- 19) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Retinologische Gesellschaft, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei AMD, 2007, S. 3: <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>.
- 20) Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Berufsverband der Augenärzte Deutschlands, Retinologische Gesellschaft, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei AMD, 2007, S. 4 m. w. N.: <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>.
- 21) Es kann nicht ausschließlich auf den Erlaubnisvorbehalt des § 135 Abs. 1 SGB V abgestellt werden; dieser bezieht sich auf die Anerkennung neuer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden in der vertragsärztlichen Versorgung.
- 22) Evtl. Einbeziehung des Patienten in den Schutzbereich des Vertrages zwischen Unternehmer und Abnehmer.

a) Die verschuldensunabhängige Gefährdungshaftung gemäß § 84 Abs. 1 AMG

Nach § 84 Abs. 1 AMG ist ein pharmazeutischer Unternehmer zum Schadensersatz gegenüber dem Geschädigten verpflichtet, wenn infolge der Anwendung eines zum Gebrauch bei Menschen bestimmten Arzneimittels, das durch den Unternehmer im Geltungsbereich dieses Gesetzes in Verkehr gebracht sowie an den Verbraucher abgegeben wurde und das der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit wurde, ein Mensch getötet oder der Körper oder die Gesundheit eines Menschen nicht unerheblich verletzt worden ist. Der Haftungstatbestand des § 84 AMG knüpft an die Gefahrenquelle „Inverkehrbringen eines Arzneimittels“ an und weist die dadurch entstehenden Haftungsrisiken dem Träger der Gefahrenquelle, dem „pharmazeutischen Unternehmer“, zu. Zu prüfen ist, wer im Fall des zulassungsüberschreitenden Einsatzes von Arzneimitteln „pharmazeutischer Unternehmer“ i.S. des § 84 AMG und damit Schuldner im Rahmen der Gefährdungshaftung ist.

aa) Der pharmazeutische Unternehmer als Anspruchsgegner „Pharmazeutischer Unternehmer“ ist gem. § 4 Abs. 18 AMG der Inhaber der Zulassung bzw. Registrierung und auch derjenige, der Arzneimittel unter seinem Namen in Verkehr bringt. Das Merkmal „Inverkehrbringen“ ist in § 4 Abs. 17 AMG legaldefiniert als das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere. Als pharmazeutischer Unternehmer und damit Anspruchsgegner kommt daher je nach Einzelfall der Zulassungsinhaber, der Parallelimporteure oder ein Mitvertreibender neben dem Zulassungsinhaber in Betracht. Hat ein anderer das Arzneimittel entwickelt oder hergestellt, so kann auch dieser neben dem pharmazeutischen Unternehmer nach den allgemeinen Bestimmungen der §§ 823 ff. BGB haften²³. Da die EG-Verordnung 726/2004/EG²⁴ den Begriff des pharmazeutischen Unternehmers nicht kennt, unterfällt bei zentral zugelassenen Arzneimitteln der Zulassungsinhaber der Haftungsregelung des § 84 AMG, wenn er das Arzneimittel mit einer Kennzeichnung und Aufmachung in Verkehr gebracht hat, die es in Deutschland verkehrsfähig machen, insbesondere mit Beschriftung in deutscher Sprache.

Fraglich ist, ob auch ein Arzt, der mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung eines Arzneimittels eine weitere Gefahrenquelle unmittelbar eröffnet, „pharmazeutischer Unternehmer“ und damit Schuldner der Gefährdungshaftung gemäß § 84 AMG sein kann. Nach einer früher vertretenen Ansicht²⁵ sollte das Merkmal „Inverkehrbringen“ auch dann erfüllt sein, wenn der Arzt ein Arzneimittel unmittelbar am Patienten anwendet, da er damit eine „Abgabe an andere“ i.S. des § 4 Abs. 17 AMG vornehme. Zur Begründung wurde zum einen der Gesetzeswortlaut angeführt, da sich „die Injizierung (...) in den Körper des Patienten als die intensivste Form der Abgabe an diesen im Sinne eines Sich-Entäußerns“ darstelle²⁶. Zum anderen finde diese Ansicht eine Stütze in der Entstehungsgeschichte des § 4 Abs. 17 AMG, da der Begriff des Inverkehrbringens in Anlehnung an das Lebensmittelrecht definiert worden sei, welches gem. § 7 LMBG a.F. „jedes Abgeben an andere“, bei Kosmetika insbesondere auch deren unmittelbare Anwendung, umfasse²⁷. Der mit dem Arzneimittelgesetz bezweckte umfassende Schutz der Patienten verlange außerdem eine weite Interpretation des Merkmals „Inverkehrbringen“²⁸. Werde z.B. die Anwendung eines als bedenklich erkannten Arzneimittels nicht mehr als Inverkehrbringen in Form der Abgabe angesehen, so entstehe im Hinblick auf § 5 Abs. 1 AMG eine Regelungslücke²⁹. Mit diesen Überlegungen kann man zu dem Ergebnis gelangen, daß der behandelnde Arzt ein von ihm unmittelbar am

Patienten angewandtes Arzneimittel unter seinem Namen „in Verkehr bringt“ und als pharmazeutischer Unternehmer i.S. des Tatbestandes der Gefährdungshaftung gemäß § 84 AMG in Betracht kommt.

Demgegenüber rückt eine andere Auffassung³⁰ den Begriff der Abgabe in den Mittelpunkt. Eine „Abgabe an andere“ (i.S. des § 4 Abs. 17 AMG) sei jeder Vorgang, bei dem die tatsächliche Verfügungsgewalt über einen Gegenstand von dem bisherigen Verfügungsberechtigten auf einen neuen Verfügungsberechtigten übergehe. Sie setze definitionsgemäß Stoffe voraus, die auch nach der Anwendung am Patienten ihre sachliche Selbständigkeit behielten und der Verfügung des Kranken unterlägen³¹. Dies sei bei Arzneimitteln regelmäßig nicht der Fall. Zudem sei die Auslegung der Wendung „Abgabe an andere“ i.S. des Lebensmittelrechts wegen unterschiedlicher Zielsetzungen der Rechtsgebiete nicht auf das Arzneimittelrecht übertragbar. Die erstgenannte Ansicht lege den Arzt außerdem auf die von der Zulassungsbehörde genehmigten Anwendungsgebiete und Dosierungsvorgaben fest³², was nach Sinn und Zweck des Arzneimittelgesetzes nicht vorgesehen sei³³.

Für die erstgenannte Ansicht spricht, daß sie auch Fälle erfaßt, in denen bedenkliche Arzneimittel trotz ruhender, zurückgenommener oder widerrufenen Zulassung (vgl. § 30 AMG) am Patienten angewendet werden. Denn das Verbot, bedenkliche Arzneimittel in den Verkehr zu bringen, gilt unabhängig davon, ob ein Präparat zugelassen ist oder nicht³⁴. Für die letztgenannte Ansicht spricht, daß sie die ärztliche Therapiefreiheit wahrt. Um dieses hochrangige Recht des Arztes nicht zu beschneiden, wird letztgenannter Ansicht gefolgt und zugrundegelegt, daß – auch beim (Off-)Off-label-Use von Arzneimitteln – der Inhaber der Arzneimittelzulassung und nicht der Arzt pharmazeutischer Unternehmer und damit Anspruchsgegner i.S. des § 84 AMG ist.

bb) Arzneimittelspezifische Voraussetzungen einer Haftung nach § 84 Abs. 1 AMG

Der haftungsbegründende Tatbestand des § 84 Abs. 1 AMG setzt voraus, daß es sich bei dem verordneten Arzneimittel um ein zum Gebrauch beim Menschen bestimmtes Arzneimittel handelt, das im Geltungsbereich des AMG an den Verbraucher abgegeben wurde und das der Pflicht zur Zulassung unterliegt oder durch Rechtsverordnung von der Zulassung befreit worden ist. Nach § 21 Abs. 1 S. 1 AMG bedürfen grundsätzlich alle Fertigarzneimittel, die zur Anwendung am oder im menschlichen Körper bestimmt sind

23) *Rehmann*, AMG-Kommentar, 2. Aufl. 2003, § 84, Rdnr. 2.

24) Die Verordnung 2309/93/EWG ist durch Art. 88 der Verordnung 726/2004/EG aufgehoben worden. Bezugnahmen auf die aufgehobene Verordnung gelten gem. Art. 88 als Bezugnahmen auf die Verordnung 726/2004/EG.

25) OVG Nordrh.-Westf., NJW 1989, 792 ff.

26) OVG Nordrh.-Westf., NJW 1989, 792, 792.

27) Vgl. BT-Dr. 7/3060, S. 45. Nach geltendem Recht § 3 Nr. 1 LFGB i. V. mit § 3 Nr. 8 VO 178/2002: „Weitergabe“.

28) OVG Nordrh.-Westf., NJW 1989, 792, 792.

29) OVG Nordrh.-Westf., NJW 1998, 847, 847.

30) BVerwGE 94, 341 ff. (für Tierarzneimittel); *Pabel*, NJW 1989, 759 ff., unter Verweis auf RGSt 14, 35 und RGSt 62, 369. Mit Entscheidung v. 20. 2. 1997, NJW 1998, 847 ff. so dann auch OVG Nordrh.-Westf.

31) *Rehmann* (Fn. 23), § 4, Rdnr. 19. *Pabel*, NJW 1989, 759, 759 f., unter Bezugnahme auf RGSt 62, 369, 389. Mit Entscheidung v. 20. 2. 1997, NJW 1998, 847 ff., so dann auch OVG Nordrh.-Westf.

32) *Pabel*, NJW 1989, 759, 760.

33) BVerfG, NJW 2000, 857, 858, allerdings in bezug auf vom Arzt selbst hergestellte und später ausschließlich im Kreis seiner Patienten angewandte Arzneimittel. BT-Dr. 3/654, S. 16, re. Sp.; S. 18 und 20, li. Sp.

34) BGH, MedR 1999, 270, 272.

(vgl. § 2 Abs. 1 AMG), einer Genehmigung zum Inverkehrbringen. Fertigarzneimittel sind alle Arzneimittel, die im voraus hergestellt und in einer zur Abgabe an den Verbraucher bestimmten Packung in Verkehr gebracht werden (vgl. § 4 Abs. 1 AMG). Nicht zulassungspflichtig sind solche, die aus den Gründen des § 21 Abs. 2 AMG von der Zulassungspflicht ausgenommen oder von der Zulassung befreit (§ 36 AMG) sind. Bevacizumab ist der arzneilich wirksame Bestandteil eines Fertigarzneimittels, das im Geltungsbereich des AMG an Verbraucher abgegeben wird, der Genehmigungspflicht i. S. des § 21 Abs. 1 AMG unterliegt und zentral gem. EG-Verordnung 726/2004/EG für die Indikation Kolon-/Rektumkarzinom zugelassen ist, nicht dagegen für feuchte AMD.

Hinsichtlich der Indikation „feuchte AMD“ kommt für Bevacizumab auch keine Ausnahme von der Zulassungspflicht gem. § 21 Abs. 2 AMG in Betracht. Zwar bedürfen gem. § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG diejenigen Arzneimittel keiner Zulassung, die unter den in Art. 83 der Verordnung 726/2004/EG statuierten Voraussetzungen für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden, welche an einer zu einer schweren Behinderung führenden Erkrankung leiden oder deren Krankheit lebensbedrohend ist und die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können (sog. „compassionate use“). Doch greifen die Voraussetzungen des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG, welcher auf Art. 83 Verordnung 726/2004/EG Bezug nimmt, beim (Off-)Off-label-Use nicht: § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG setzt nach seinem Wortlaut voraus, daß Patienten mit (irgend-)einem „zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können“. § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG betrifft ausdrücklich nicht den Fall, daß Patienten mit einem für die jeweilige Indikation zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Daher kommt für einen „compassionate use“ nur ein Arzneimittel in Betracht, das zwar der Zulassungspflicht unterliegt (vgl. Art. 3 Abs. 1 und 2 Verordnung 726/2004), das aber (noch) gar nicht, d. h. für keine Indikation, zugelassen ist³⁵. Nach Art. 83 Abs. 2 S. 2 der Verordnung 726/2004/EG muß es vielmehr „Gegenstand eines Antrags auf Erteilung einer Genehmigung für das Inverkehrbringen nach Art. 6 dieser Verordnung oder Gegenstand einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein“. Bevacizumab erfüllt im Hinblick auf AMD nicht die Voraussetzungen des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG für einen Compassionate-Use, denn Bevacizumab ist bereits für die Indikation Darmkrebs zugelassen. Darüber hinaus steht mit Ranibizumab ein Wirkstoff zur Verfügung, der speziell für die Behandlung von Patienten mit feuchter AMD entwickelt und zugelassen worden ist und der zu einer Sehverbesserung führt, so daß AMD-Patienten „zufriedenstellend“ i. S. des § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG behandelt werden können. Schließlich liegt mit der intravitrealen Injektion von Bevacizumab in das Auge der AMD-Patienten auch eine tatsächliche Anwendung des Arzneimittels am oder im menschlichen Körper vor, so daß die arzneimittelbezogenen Voraussetzungen des § 84 Abs. 1 AMG erfüllt sind.

cc) Rechtsgutverletzung i. S. des § 84 AMG

Der Haftungstatbestand des § 84 Abs. 1 AMG setzt weiterhin voraus, daß durch die Anwendung des verordneten Medikamentes – auch die Off-label-Verabreichung durch den Arzt genügt – eine Rechtsgutverletzung in Form der Tötung eines Menschen oder einer nicht unerheblichen Verletzung des Körpers oder der Gesundheit eines Menschen eingetreten ist. Als Körperverletzung in diesem Sinne kommt jeder Eingriff in die äußere Unversehrtheit des menschlichen Körpers, als Gesundheitsverletzung hingegen jede Störung der inneren Funktionsvorgänge in Betracht, sofern sie nach Art und Dauer nicht nur geringfügig sind. Im Zusammenhang mit der „Off-Off“-label-Anwendung

von Bevacizumab bei AMD ist wegen fehlender Konservierungsmittel ein erhöhtes Risiko für Sterilitätsprobleme und damit für Infektionen am Auge vorgetragen worden. Zudem sei eine Schädigung der Retina infolge verlangsamen Abbaus von Bevacizumab nicht auszuschließen. Eine Schädigung der Retina bzw. eine Augeninfektion erfüllt bereits das Tatbestandsmerkmal der nicht unerheblichen Störung der inneren Funktionsvorgänge des menschlichen Körpers und damit der Gesundheitsbeschädigung i. S. des § 84 AMG. Diese Gesundheitsbeschädigung muß infolge der Arzneimittelanwendung eingetreten sein, d. h. es muß die Möglichkeit bestehen, daß eine Schädigung der Retina bzw. die Infektion des Auges auf den „Off-Off“-label-Einsatz des Wirkstoffes Bevacizumab zurückzuführen ist. Eine allgemeine Vorhersehbarkeit des Verletzungserfolges ist nicht erforderlich. Sollte der behandelte Patient eine Gesundheitsbeschädigung, die „Off-off“-label-Anwendung des Wirkstoffes durch den Arzt sowie die Eignung dieses Wirkstoffes zur konkreten Schädigung nachweisen können, so wird gem. § 84 Abs. 2 S. 1 AMG zu Lasten des pharmazeutischen Unternehmers vermutet, daß der Schaden durch die Eigenschaften des off-off-label eingesetzten Arzneimittels verursacht worden ist.

dd) Verwirklichung einer typischen Arzneimittelgefahr i. S. des § 84 Abs. 1 S. 2 AMG

In der Verletzung der Gesundheit muß sich zudem eine typische Arzneimittelgefahr i. S. des § 84 Abs. 1 S. 2 AMG verwirklicht haben. Gemäß § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG ist dies der Fall, wenn das Arzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen und die ihre Ursache im Bereich der Entwicklung oder Herstellung haben. Nach § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG liegt eine Gefahrverwirklichung auch dann vor, wenn die Körper- oder Gesundheitsverletzung infolge einer nicht den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft entsprechenden Kennzeichnung³⁶, Fachinformation oder Gebrauchsinformation³⁷ eingetreten ist.

(1) Fehlerhafte Arzneimittelherstellung oder -entwicklung gem. § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG i. V. mit § 84 Abs. 3 AMG § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG knüpft die Verwirklichung des Arzneimittelrisikos an schädliche Wirkungen des angewandten Arzneimittels, die durch Unvertretbarkeit bei bestimmungsgemäßem Gebrauch gekennzeichnet sind und die ihre Ursache im Bereich der Entwicklung und Herstellung haben.

(a) *Schädliche Wirkungen*

Als schädliche Wirkung kommt jede nachteilige Beeinflussung der Patientengesundheit in Betracht, die dem Arzneimittel anhaftet und die nicht unerheblich ist. Als Maßstab sind die Dauer des Leidens, das Maß der Behinderung und die Intensität der Schmerzen anzulegen. Leichtes Unwohlsein oder vorübergehende Allergien sind unbeachtlich³⁸. Eine Schädigung der Retina infolge verlangsamen Wirkstoffabbaus bzw. eine Infektion des Auges infolge mangelnder Arzneimittelsterilität sind nicht unerheblich und daher schädliche Wirkungen i. S. des § 84 AMG.

35) So in der Definition auch *Schworer*, Die Rolle des MDK und der GKV bei (noch) nicht zugelassenen Indikationen, in: *Wille/Albring* (Hrsg.), *Konfliktfeld Arzneimittelversorgung*, 2002, S. 191.

36) Angaben zu Darreichungsform, Art der Anwendung, wirksamen Bestandteilen nach Art und Menge etc.

37) Informationen über Anwendungsgebiete, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Dosierungsanleitung, pharmakologisch-toxikologische Eigenschaften etc. (vgl. §§ 10 ff. AMG).

38) *Deutsch*, *Medizinrecht*, 4. Aufl. 1999, Rdnr. 881.

(b) Bestimmungsgemäßer Gebrauch

Diese schädlichen Wirkungen müssen bei bestimmungsgemäßem Gebrauch des Arzneimittels unvertretbar sein. Fraglich ist, ob die zulassungsüberschreitende Anwendung eines Arzneimittels – und damit erst recht der Off-off-label-Einsatz des bei Darmkrebs indizierten Wirkstoffes Bevacizumab gegen AMD – als bestimmungsgemäßer Gebrauch i. S. des § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG einzuordnen ist. Das Merkmal „bestimmungsgemäßer Gebrauch“ dient der Abgrenzung der Risiko- und Verantwortungssphäre zwischen Hersteller, Arzt und Patient³⁹. Es ist im Arzneimittelgesetz an verschiedenen Stellen erwähnt (z. B. § 5 AMG), jedoch nicht legaldefiniert. Hinsichtlich der konkreten Merkmalsausgestaltung werden unterschiedliche Auffassungen vertreten: Einigkeit besteht darin, daß der bestimmungsgemäße Gebrauch im Grundsatz – nach einer restriktiven Ansicht sogar ausschließlich⁴⁰ – vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegt wird⁴¹. Diese Festlegung erfolgt regelmäßig über die Angaben in der Packungsbeilage, in der Fachinformation an den Arzt sowie durch Einbeziehung in das unternehmerische Marketing⁴². Den Rahmen für die Bestimmung bilden einerseits die in der Zulassung enthaltenen allgemeinen Merkmale des Arzneimittels (= Summary of Product Characteristics, SPC), insbesondere Therapiegebiet, Indikationen, Dosierungsvorgaben, Art und Dauer der Anwendung, Gegenanzeigen, Nebenwirkungen und Warnhinweise (vgl. § 11 Abs. 1 AMG). Andererseits kann der pharmazeutische Unternehmer durch ausdrückliche und eindeutige Nennung von Kontraindikationen den bestimmungsgemäßen Gebrauch und damit auch sein Haftungsrisiko beschränken⁴³.

Eine Anwendung entgegen den Angaben der Fach- und Gebrauchsinformation ist grundsätzlich als Fehlgebrauch einzustufen. Bewußt bestimmungswidriger Fehlgebrauch (z. B. suchtbedingte Überdosierung, Einsatz entgegen den benannten Kontraindikationen oder in oraler statt äußerlicher Anwendung) schließt eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmers gem. § 84 AMG aus⁴⁴. Da (Off-)Off-label-Indikationen eines Arzneimittels gerade durch Nichtaufführung in der Fach- und Produktinformation charakterisiert sind, fallen nach dieser restriktiven Ansicht weder der indikationsfremde Einsatz noch die Off-off-label-Anwendung unter bestimmungsgemäßen Gebrauch.

Nach mittlerweile vorherrschender Auffassung ergibt sich der bestimmungsgemäße Gebrauch aber nicht nur aus den Angaben des Unternehmers, sondern auch aus den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft⁴⁵. Findet ein in der Praxis üblicher Arzneimittelgebrauch wissenschaftliche Anerkennung und schließt ein Unternehmer diesen Gebrauch nicht aus, obwohl er ihn kennt bzw. kennen mußte, so ist auch dieser als bestimmungsgemäß anzusehen⁴⁶. Dies gilt auch für (Off-)Off-label-Indikationen, sofern sie in der Praxis üblich sind und nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis die begründete Aussicht besteht, daß ein Behandlungserfolg erzielt werden kann.

Abzugrenzen sind die Fälle des sog. naheliegenden Fehlgebrauchs. Unter naheliegender Fehlgebrauch sind Anwendungen zu verstehen, die abweichend von den (evtl. unklaren oder lückenhaften) Vorgaben der Packungsbeilage erfolgen, die bei objektiver Betrachtung voraussehbar sind (z. B. bei Injektion eines zur intravenösen Anwendung vorgesehenen Arzneimittels in eine Arterie) und die keine bewußte, sondern eine versehentliche Fehlanwendung (ein „Danebengehen“) darstellen⁴⁷. Teilweise wird auch dieser naheliegende Fehlgebrauch als mitbestimmend für den Umfang des bestimmungsgemäßen Gebrauchs angesehen⁴⁸, da ihm u. a. eine Ergänzungsfunktion für fehlende, lückenhafte oder unklare Gebrauchsbestimmungen des Herstellers zukomme⁴⁹. Naheliegender Fehlgebrauch könne auch vorliegen, wenn Ärzte trotz nachträglich vom Unternehmer in die Produktinformation aufgenommener

Kontraindikationen in großer Anzahl ihren Verordnungsgewohnheiten verhaftet bleiben⁵⁰. Da ein (Off-)Off-label-Anwender jedoch regelmäßig bewußt von der Zulassung abweicht, um sich überhaupt eine Behandlungsmöglichkeit zu erschließen, und nicht versehentlich, kommt eine Einbeziehung des (Off-)Off-label-Use als „bestimmungsgemäß“ nach dieser Auffassung schon nicht in Betracht. Zudem spricht gegen diese dritte Auffassung, daß naheliegender Fehlgebrauch infolge unklarer, lückenhafter oder mehrdeutiger Angaben in der Produktinformation eine Schadensersatzpflicht nur unter den spezielleren Voraussetzungen des § 80 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG begründen kann.

Hingegen ist der erstgenannten Ansicht – gegen eine Einbeziehung des Off-label-Use in den bestimmungsgemäßen Gebrauch – zuzugeben, daß der pharmazeutische Unternehmer bei Gefährdungshaftung stets verschuldens-unabhängig, d. h. unabhängig von seinem Kenntnisstand, für sein in Verkehr gebrachtes Arzneimittel einzustehen hat. Könnte er einem (Off-)Off-label-Use nicht entgegenwirken und durch Benennung bestimmter (Kontra-)Indikationen (mittelbar) seine Haftung begrenzen, so bliebe ihm nur, sein Arzneimittel zu Lasten aller Patienten vom Markt zu nehmen. – Für eine Einbeziehung eines wissenschaftlich anerkannten (Off-)Off-label-Use in den „bestimmungsgemäßen Gebrauch“ nach der zweiten Auffassung spricht wiederum, daß der pharmazeutische Unternehmer auch nach seiner Zulassung für die Verkehrsfähigkeit sei-

39) BGH, MedR 1999, 270, 272; *Räpple*, Das Verbot bedenklicher Arzneimittel, 1991, S. 58 ff.

40) *Sander*, AMG-Kommentar, § 5, Blatt 5, 39. Erg.-Lfg. 2002; *Sanson/Wolz*, MedR 1988, 71, 72; *Papier*, Der bestimmungsgemäße Gebrauch der Arzneimittel, 1980, S. 11 ff. u. 53; BGH, Urt. v. 10. 6. 1998 – 5 StR 72/98 – Anaboltableten.

41) *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, 5. Aufl. 2003, Rdnrn. 1099 und 1135; *Papier* (Fn. 40), S. 12 ff., vertritt die Ansicht, daß neben den Angaben des Unternehmers auch die allgemeine Verkehrsauffassung maßgeblich sei.

42) *Besch*, Produkthaftung für fehlerhafte Arzneimittel, 2000, S. 52; *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1099; *Kullmann/Pfister*, Produzentenhaftung 3800, 53. Erg.-Lfg. IV/03, S. 24 f.

43) *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1099; *Kullmann*, Pharma Recht 1981, 113 f.; OVG Berlin, Beschl. v. 16. 5. 1990 – OVG 5 S 124.89 – Arteparon; *Wolz*, Bedenkliche Arzneimittel als Rechtsbegriff, 1988, S. 68, stellt zudem darauf ab, ob die Angaben für den Verbraucher als medizinischen Laien verständlich sind.

44) *Vogeler*, MedR 1984, 18, 20; BGH, NJW 1972, 2217, 2221; a. A. *Wolter*, ZRP 1974, 260, 262, der die Haftung nach dem AMG nicht auf eine Haftung bei bestimmungsgemäßem Gebrauch beschränkt sieht.

45) *Kloesel/Cyran*, AMG-Kommentar, § 5, Blatt 24 g, 92. Erg.-Lfg. 2004.

46) *Besch* (Fn. 42), S. 52; *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1099; *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 24. Vgl. auch OVG Berlin, Beschl. v. 16. 5. 1990 – 5 S 124/89 – Arteparon; OLG Köln, VersR 1991, 186 ff. – Aciclovir.

47) BGH, NJW 1972, 2217, 2221 – Estil. Nach einer Ansicht kann die Bestimmung auch in solchen Fällen nur durch denjenigen vorgenommen werden, der das Arzneimittel in Verkehr bringt. Nach anderer Ansicht wird beim naheliegenden Fehlgebrauch auch die allgemeine Verkehrsauffassung als maßgeblich angesehen (*Räpple* [Fn. 39], S. 60 f., 60, 65).

48) *Kloesel/Cyran* (Fn. 45); *Räpple* (Fn. 39), S. 62 f.; *Wolter*, ZRP 1974, 260, 262; a. A. *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 27; *Vogeler*, MedR 1984, 18, 20, der aus dem Nebeneinander von bestimmungsgemäßem Gebrauch einerseits und gewohnheitsmäßigem sowie längerem Gebrauch andererseits (vgl. § 8 Abs. 1 Nr. 2 b sowie § 46 Abs. 1 AMG) schließt, daß der vorhersehbare naheliegende Fehlgebrauch nicht unter § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG gefaßt werden könne. Es komme nur § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG oder Verschuldenshaftung in Betracht.

49) *Sander* (Fn. 40).

50) *Schweim*, Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 6/2003, 499, 500. *Kloesel/Cyran*, AMG-Kommentar, § 5, Blatt 24 h, 92. Erg.-Lfg. 2004.

nes Arzneimittels verantwortlich bleibt (vgl. § 25 Abs. 10 AMG). Ihn trifft eine Nachmarktbeobachtungspflicht, d. h. er hat fortwährend zu eruieren, ob nach den jeweils bestehenden Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft ein Inverkehrbringen seines Arzneimittels mit der vorliegenden Produktinformation (einschließlich Warnhinweisen) noch vertretbar erscheint und ob sein Arzneimittel der Gebrauchs- und Fachinformation entsprechend angewendet wird. Diese Nachmarktbeobachtungspflicht bezieht sich grundsätzlich auch auf den zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln, und zwar sowohl auf die indikationsfremde Anwendung als auch auf den „Off-off“-label-Gebrauch. Der zweiten Ansicht ist zu folgen, denn sie berücksichtigt die Dynamik der medizinischen Wissenschaft, welche über den Stand der jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformation hinauswachsen kann und die auch der behandelnde Arzt zu berücksichtigen hat. Schließlich bleibt es dem Unternehmer unbenommen, bei Anhaltspunkten seine Haftung mittelbar durch Warnhinweise, „Rote-Hand-Briefe“ und/oder Aufnahme der (Off-)Off-label-Anwendung als Kontraindikation zu begrenzen. Stellt man daher mit der zweiten Auffassung für eine Einbeziehung in den bestimmungsgemäßen Gebrauch auf die medizinisch-wissenschaftliche Anerkennung des (Off-)Off-label-Use ab und sollte es sich erweisen, daß Bevacizumab in der Off-off-label-Indikation „AMD“ in der Praxis offensichtlich üblich und mit den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft im Einklang ist, so liegt – sofern der Unternehmer sich nicht aktiv wehrt – bestimmungsgemäßer Gebrauch i. S. des § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG vor. Beriefe sich der Unternehmer daher nach offensichtlicher Duldung lediglich auf die Bestimmungen in seiner Produktinformation und zöge sich darauf zurück, so wäre dies eine unzulässige Rechtsausübung („venire contra factum proprium“)⁵¹.

(c) Unvertretbarkeit

Wann schädliche Wirkungen eines Arzneimittels über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen, bestimmt sich nach einer Risiko/Nutzen-Abwägung im konkreten Fall. Zu prüfen ist, ob die schädlichen Wirkungen eines Arzneimittels – wenn sie bei seinem Inverkehrbringen bereits bekannt gewesen wären – im Lichte des damaligen Arzneimittelangebots hätten in Kauf genommen werden dürfen. Entscheidend sind die im Zeitpunkt der letzten mündlichen Verhandlung⁵² vorhandenen Erkenntnisse über die Wirksamkeit des Präparates auf der einen Seite sowie Dauer, Schwere, Häufigkeit der schädlichen Nebenwirkungen auf der anderen Seite. Mit der Unvertretbarkeitprüfung wird der Tatsache Rechnung getragen, daß Arzneimittel grundsätzlich hinnehmbare Nebenwirkungen haben können. Der Haftungsgrund des § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG entspricht damit dem Zulassungsversagungsgrund des § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG bzw. dem Rücknahmegrund des § 30 Abs. 1 AMG. Sofern ein Arzneimittel für verschiedene Indikationen bestimmt ist, muß für jede Indikation eine gesonderte Abwägung vorgenommen werden⁵³.

Medizinisch unvertretbar sind die schädlichen Wirkungen eines Arzneimittels, wenn die Abwägung ergibt, daß der therapeutische Wert des eingesetzten Medikamentes dessen schädliche (Neben-)Wirkungen nicht überwiegt. Dieser Maßstab gilt auch für zulassungsüberschreitend angewandte Medikamente wie Bevacizumab bei AMD. Der therapeutische Wert des Bevacizumab liegt in der Sehverbesserung bei AMD-Patienten. Sollte es sich erweisen, daß die vorgetragenen medizinisch-pharmazeutischen Unsicherheiten, insbesondere in bezug auf das Infektionsrisiko und die Schädigung der Retina, bei der Off-off-label-Anwendung von Bevacizumab gegen feuchte AMD nicht auszuschließen sind, so sind diese als „schädliche Wirkungen“ im Rahmen der Risiko/Nutzen-Abwägung anzusetzen. Ergänzend sind verfügbare Behandlungsalternativen in die

Abwägung mit einzubeziehen. Als weitere Therapieoptionen kommen bei der AMD-Behandlung die thermische Laserkoagulation, die PDT sowie die medikamentöse Verabreichung von Pegaptanib und Ranibizumab in Betracht. Die thermische Laserkoagulation zeitigt eine Schädigung von gesunden Netzhautstrukturen in der Nähe der krankhaften Gefäße und führt zu einem weiteren Sehverlust. Die PDT stabilisiert das Sehvermögen der Patienten zwar anhaltend, verbessert es jedoch nicht. Letzteres gilt auch für die medikamentöse Therapie mit Pegaptanib. Bezieht man schließlich das indikationspezifisch zugelassene und verfügbare Ranibizumab mit in die Abwägung ein, so ist bei geringen Nebenwirkungen (z. B. vorübergehender Glaskörpertrübung und Reizungszuständen) auch hier eine Sehverbesserung anzusetzen. Zu berücksichtigen ist insbesondere, daß Ranibizumab als Ophthalmicum präklinische Sicherheitsstudien und kontrollierte randomisierte Untersuchungen in bezug auf AMD durchlaufen hat, während beim off-off-label eingesetzten Bevacizumab gerade entsprechende Langzeitdaten über Wirksamkeit bzw. Toxizität aus kontrollierten Studien fehlen. Ökonomische Aspekte (Preis der Arzneimittel, Erstattungsfähigkeit etc.) sind bei der Risiko/Nutzen-Abwägung hingegen nicht einzubeziehen, da die Abwägung im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit erfolgt und nach medizinischen Erkenntnissen vorzunehmen ist. Zwar werden auch ärztlich verordnete Leistungen auf ihre Wirtschaftlichkeit hin geprüft (§ 106 SGB V). Ärzte sind jedoch nicht verpflichtet, auf die Anwendung eines teureren Arzneimittels mit geringerem Nebenwirkungsrisiko zu verzichten, wenn für dasselbe Krankheitsbild ein kostengünstigeres Arzneimittel mit höherem Unsicherheitsfaktor für Nebenwirkungen erhältlich ist⁵⁴. Dies gilt auch für den Vergleich zwischen indikationspezifisch zugelassenen und off label eingesetzten Präparaten sowie im besonderen für die Abwägung mit off-off-label verabreichten Arzneimitteln, wenn letztere durch medizinisch-pharmazeutische Unsicherheiten gekennzeichnet sind. Ergibt das Ergebnis der Abwägung, daß der Nutzen der Off-label-Behandlung bei Verfügbarkeit eines indikationspezifisch zugelassenen Arzneimittels niedriger anzusetzen ist als das mit der Off-label-Behandlung einhergehende Risiko, so sind die schädlichen Wirkungen des zulassungsüberschreitend angewandten Arzneimittels nicht mehr vertretbar. Dies gilt vor allem für die Variante des Off-off-label-Use. Sollte es sich erweisen, daß die Therapie von AMD-Patienten mit Bevacizumab zwar zu einer Sehverbesserung führt, daß aber – anders als beim indikationspezifisch zugelassenen Wirkstoff Ranibizumab – zugleich ein erhöhtes Risiko für eine Retinaschädigung oder eine Augeninfektion besteht, so ergibt die Nutzen/Risiko-Abwägung, daß der „therapeutische Wert“ des Bevacizumab

51) *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1135.

52) Str., *Deutsch*, VersR 1979, 687; *Medicus*, Gedanken zum „Wissenschaftsrisiko“, in: FS f. Zeuner, 1994, S. 250; zum Meinungsstand s. *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1102; *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 32; vgl. allgemein *Hart*, BundesgesundheitsBl-GesForsch-GesSchutz 2005, 48:204–214.

53) Zum ganzen *Rehmann* (Fn. 23), § 84, Rdnr. 5.

54) So *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 32; *Besch* (Fn. 42), S. 58; *Flatten*, MedR 1993, 463, 465; differenzierend *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1100; ablehnend *Weitmaier*, PharmInd 1979, 427. – Auch aus den Arzneimittelrichtlinien folgt: „Für die Wirtschaftlichkeit einer Arzneimittelverordnung ist vor dem Preis der therapeutische Nutzen entscheidend. (...) Die Berücksichtigung der Wirtschaftlichkeit bei der Verordnung von Arzneimitteln besagt nicht, daß nur einfache und billige Arzneimittel verordnet werden dürfen; (...)“, vgl. Nr. 10 der Arzneimittelrichtlinien, erlassen zu § 368p Abs. 1 S. 2 RVO i. d. F. v. 19.6.1978 (Beilage zum BAnz Nr. 235 v. 15.12.1978=BABl. 1979, S. 66), zuletzt geändert am 28.2.1982 (Beilage zum BAnz Nr. 185 v. 5.10.1982 = BABl. 1983 Nr. 1 S. 82).

dessen „schädliche Wirkungen“ bei der Off-off-label-Indikation AMD nicht überwiegt. Die schädlichen Wirkungen würden über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen.

(d) Ursache in der Entwicklung oder Herstellung

Die als unvertretbar eingestuft schädlichen Wirkungen müssen ihre Ursache im Bereich der Entwicklung (Konstruktionsfehler) oder der Herstellung (Fabrikationsfehler) des Arzneimittels haben (vgl. § 84 Abs. 3 i. V. mit § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG). Ein Fehler bei der „Entwicklung“ eines Arzneimittels haftet dem Produkt per se an. Er ist etwa dann anzunehmen, wenn die schädlichen Wirkungen auf unzureichenden pharmakologisch-toxikologischen Prüfungen, nicht erkannten Kontraindikationen oder Wechselwirkungen beruhen⁵⁵. In der „Herstellung“ liegt ein arzneimitteltypisches Risiko begründet, wenn anzunehmen ist, daß z. B. Menge, Umhüllung oder Immunisierung zu einer schädlichen Wirkung geführt haben. Ein Herstellungsfehler haftet daher nur einer konkreten Charge an⁵⁶. Ist aber nach der jeweiligen Situation davon auszugehen, daß die schädlichen Wirkungen auf Umständen beruhen, die erst nach dem Inverkehrbringen eingetreten sind (z. B. beim Transport, bei unsachgemäßer Lagerung in der Apotheke oder Fehlgebrauch des Arztes), so ist eine Ersatzpflicht des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 84 Abs. 3 AMG ausgeschlossen⁵⁷. Wendet der Arzt ein Arzneimittel außerhalb der Zulassung an und entspricht diese (Off-)Off-label-Anwendung schon nicht dem Stand der medizinischen Wissenschaft bzw. duldet der Unternehmer sie nicht, so beruhen auftretende schädliche Wirkungen allein auf ärztlichem Fehlgebrauch und damit auf Umständen, die erst nach dem Inverkehrbringen eingetreten sind⁵⁸. Ein Dulden des pharmazeutischen Unternehmers ist hingegen (noch) anzunehmen, wenn er von einer (Off-)Off-label-Anwendung seines (z. B. gegen Krebs zugelassenen) Medikaments Kenntnis erlangt, aber lediglich erklärt, er werde die Zulassung nicht im Hinblick auf die (Off-)Off-label-Indikation (z. B. AMD) erweitern. Um dem Duldungseinwand zu entgehen, ist er vielmehr gehalten, Warnhinweise zu schalten bzw. bei fortwährendem (Off-)Off-label-Use Kontraindikationen anzugeben. Spricht hingegen wegen ärztlichen Fehlgebrauchs die überwiegende Wahrscheinlichkeit gegen einen Entwicklungs-/Herstellungsfehler des (off-)off label angewandten Arzneimittels, so kann der Unternehmer hinsichtlich einer Gefährdungshaftung i. S. des § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 i. V. mit § 84 Abs. 3 AMG einen Entlastungsbeweis – mit entsprechender Verschiebung des Haftungsrisikos in Richtung des behandelnden Arztes – führen⁵⁹.

(2) Gefährdungshaftung wegen Instruktionsfehlern gem. § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG

Der pharmazeutische Unternehmer haftet gem. § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG auch für Schäden infolge der Anwendung eines unbedenklichen Arzneimittels, wenn dessen Produktinformation (Kennzeichnung, Fachinformation oder Gebrauchsinformation) im Zeitpunkt des Inverkehrbringens⁶⁰ nicht dem geltenden medizinischen Erkenntnisstand entsprach und wenn darauf der Schaden des Patienten beruht. Produktinformationen, insbesondere Warnhinweise, sollen den Anwender (Arzt/Patient) vor Gefahren schützen, die bei der Produktentwicklung nicht zu vermeiden waren. Haftungsbegründend können nur falsche oder unzureichende Angaben sein, z. B. unerwähnte Risiken, ohne deren Kenntnis beim Verbraucher ein Gesundheitsschaden entstehen kann. Die fehlerhafte Angabe ist aber nur dann haftungsbegründend, wenn die Risiken/Unsicherheiten aufgrund der Prüfungsunterlagen bekannt sind oder weil sich herausgestellt hat, daß bei der Anwendung des Arzneimittels Nebenwirkungen auftreten, die nach einer Nutzen/Risiko-Abwägung als nicht hinnehmbar eingestuft werden⁶¹. Maßgeblicher Beurteilungszeitpunkt für

den letzten medizinischen Stand ist nicht der Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens, sondern der Zeitpunkt des Inverkehrbringens der jeweils relevanten Charge bzw. des konkret angewandten Arzneimittels selbst⁶². Dies gilt auch für Risiken im Zusammenhang mit einer zulassungsüberschreitenden Anwendung, wenn im Zeitpunkt des Inverkehrbringens nach neuesten medizinischen Erkenntnissen Anlaß zu einem Hinweis bestand. Wird z. B. in den Fachkreisen wiederholt für die (Off-)Off-label-Anwendung eines Arzneimittels (z. B. von Bevacizumab in der Off-off-label-Indikation AMD) eingetreten und besteht nach den neuesten medizinischen Erkenntnissen konkreter Anlaß zu einem nicht unerheblichen Risiko für schädliche Nebenwirkungen (z. B. Infektion des Auges oder Retinaschädigung), so ist der pharmazeutische Unternehmer gehalten, in seiner Produktinformation auf diese Risiken – auch in Verbindung mit der zulassungsüberschreitenden Anwendung – hinzuweisen. Eine öffentliche Mitteilung, die Zulassung werde nicht erweitert, genügt nicht. Kommt der Unternehmer bei Anlaß seinen Pflichten nach und warnt vor den entsprechenden (Off-)Off-label-Anwendungen bzw. gibt sie als Kontraindikation an, so liegen die auf der Gesundheitsverletzung beruhenden Schäden nicht in einer Produktinformation begründet, die den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft widerspricht. Eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG scheidet dann aus.

b) Zwischenergebnis

Beim ärztlich verordneten (Off-)Off-label-Use von Medikamenten trotz Verfügbarkeit indikationsspezifisch zugelassener Arzneimittel ist eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 und 2 AMG nicht von vornherein ausgeschlossen. Hinsichtlich einer Ersatzpflicht nach § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 1 AMG kann der pharmazeutische Unternehmer jedoch einen Entlastungsbeweis führen (§ 84 Abs. 3 AMG), wenn es überwiegend wahrscheinlich ist, daß schädliche Arzneimittelwirkungen auf Umständen beruhen, die nach Inverkehrgabe, z. B. infolge Fehlgebrauchs des Arztes, eingetreten sind. Als Fehlgebrauch in diesem Sinne kommt jedenfalls der Off-off-label-Einsatz eines Arzneimittels in Betracht. Für eine Haftung wegen Instruktionsfehlers nach § 84 Abs. 1 S. 2 Nr. 2 AMG muß der Patient beweisen, daß der Schaden nicht eingetreten wäre, wenn die Gebrauchsinformation bzw. Kennzeichnung zutreffend gewesen wäre⁶³ – auch bzgl. der Risiken beim bekannten (Off-)Off-label-Use.

2. Arzthaftungsrechtliche Maßstäbe beim „Off-off“-label-Use trotz Verfügbarkeit eines indikationsspezifisch zugelassenen Arzneimittels

Neben den Pflichten des pharmazeutischen Unternehmers bleibt die zivilrechtliche Verantwortlichkeit des Arztes für einen zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln unberührt. Das Haftungsrisiko bei schädigender (Off-)Off-label-Medikation liegt sogar ausschließlich beim Arzt, falls eine Haftung des pharmazeutischen Unterneh-

55) *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1123.

56) *Rehmann* (Fn. 23), § 84, Rdnr. 5.

57) *Rehmann* (Fn. 23), § 84, Rdnr. 5; *Besch* (Fn. 42), S. 68.

58) *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1135.

59) *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 53.

60) *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 40.

61) *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 42), Rdnr. 1114; OLG Köln, VersR 1994, 177; OLG Frankfurt a. M., VersR 1995, 660.

62) OLG Stuttgart, VersR 1990, 631; *Deutsch/Spickhoff* (Fn. 41), Rdnr. 1114; BGH, NJW 1989, 1542; *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 34.

63) *Kullmann/Pfister* (Fn. 42), S. 41 f. und 55.

mers ausscheidet⁶⁴. Die Berufshaftung des Arztes gründet sich auf die Außerachtlassung des medizinischen Standards. Sie kann sich sowohl aus Vertrag gem. § 280 Abs. 1 BGB als auch aus unerlaubter Handlung (§§ 823 ff. BGB) ergeben⁶⁵, denn neben der besonderen Verpflichtung des Arztes aus dem Behandlungsvertrag trifft ihn die allgemeine Rechtspflicht, den zu ihm in einem Vertrauensverhältnis stehenden Patienten nicht in der körperlichen Unversehrtheit oder der Gesundheit zu beschädigen. Die Rechtsprechung hat die Vertrags- und Deliktshaftung aneinandergerückt⁶⁶, so daß überwiegend Gleichlauf in den Beurteilungsmaßstäben besteht: die vertraglichen und deliktischen Sorgfaltspflichten des Arztes sind im Grundsatz identisch⁶⁷, Behandlungsfehler sowie die Kausalität sind entsprechend zu beurteilen⁶⁸. Unterschiede bestehen in der Verteilung der Beweislast. Im folgenden liegt der Schwerpunkt der Abhandlung auf den ärztlichen Sorgfaldmaßstäben.

a) Die vertragliche Arzthaftung gem. § 280 Abs. 1 BGB

Gemäß § 280 Abs. 1 BGB haftet der Arzt für Schäden im Zusammenhang mit dem Einsatz von Arzneimitteln außerhalb ihrer Zulassung, wenn er seine Sorgfaltspflichten aus dem Behandlungsvertrag schuldhaft verletzt, so daß dies beim Patienten zu einem kausalen Schaden führt.

aa) Verletzung einer Pflicht des Arztes aus dem Behandlungsvertrag

Die Sorgfaltspflichten des Arztes aus dem Behandlungsvertrag (in der Regel ein Dienstvertrag gem. §§ 611 ff. BGB) sind auf die Behandlung und Versorgung des Patienten mit dem Ziel der Wiederherstellung seiner körperlichen und gesundheitlichen Integrität nach den Regeln der ärztlichen Kunst gerichtet⁶⁹. Der Arzt hat die Pflicht zur Diagnose und Behandlung des Patienten lege artis einschließlich sorgfältiger Methodenwahl, Beratung und Aufklärung. Auch die Begründung, Dokumentation und Fortbildung zählen zum ärztlichen Pflichtenprogramm⁷⁰. Da der Arzt keinen Erfolg schuldet, kann allein in einem ausgebliebenen Heilerfolg (z.B. bei späterer Erblindung) noch keine Pflichtwidrigkeit gesehen werden. Für eine Haftungsbegründung bedarf es vielmehr der positiven Feststellung eines Behandlungsfehlers.

(1) Diagnose

Zur Erfüllung seiner Diagnosepflicht muß der Arzt unter Berücksichtigung der konkreten Situation die jeweils gegebene Erkrankung (z.B. feuchte oder trockene Form der AMD) mit den für sie kennzeichnenden Symptomen erkennen. Ergebnisse, welche durch diagnostische Hilfsmittel gewonnen wurden, sind einzelfallbezogen zu bewerten und ggf. zu überprüfen.

(2) Behandlung lege artis

(a) Methodenwahl

Hat der Arzt den medizinisch gebotenen Befund erhoben und die Indikation „feuchte AMD“ gestellt, so ist er verpflichtet, unter verschiedenen geeigneten Therapieformen (z.B. Laserbehandlung der Netzhaut, PDT oder Medikamentenverabreichung) eine der Risiko/Nutzen-Abwägung genügende Behandlungsmethode auszuwählen und diese lege artis anzuwenden⁷¹. Aufgrund seiner Therapiefreiheit hat der Arzt regelmäßig die freie Wahl hinsichtlich der konkret anzuwendenden Methode. Wählt er die Medikamentenverabreichung, so ist er auch frei in der Entscheidung, welches Arzneimittel er für welche Indikation einsetzt. Da die fehlende Verkehrsfähigkeit eines Arzneimittels nicht zugleich ein Anwendungsverbot für den Arzt beinhaltet⁷², kann er ein Arzneimittel grundsätzlich auch hinsichtlich einer Indikation auswählen, für die es nicht zugelassen ist (indikationsfremde Anwendung). Er kann sogar kumulativ vom Therapiegebiet und den Indikationen abweichen

(„Off-Off“-label-Use). Diese (Off-)Off-label-Behandlung ist jedoch nicht vorbehaltlos möglich. Denn die ärztliche Therapiefreiheit wird ihrerseits eingeschränkt durch den im Zeitpunkt der ärztlichen Behandlung geltenden Standard des jeweiligen Fachgebietes (bei Augenkrankheiten: der medizinische Standard der Ophthalmologie und Retinologie)⁷³. An diesem Standard muß der Arzt seine Arzneimittelauswahl ausrichten. Standard ist, was auf dem betreffenden Fachgebiet „belegbar“ dem gesicherten Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht, z.B. basierend auf Erkenntnissen aus kontrollierten Studien, langjähriger Praxiserfahrung im Ausland, qualitätssichernden Leitlinien oder Therapieempfehlungen⁷⁴, und was zugleich in der medizinischen Praxis zur Behandlung der jeweiligen gesundheitlichen Störung anerkannt ist⁷⁵. Unterschreitet er den medizinischen Standard, so liegt ein Behandlungsfehler mit schwerwiegenden Konsequenzen für seine Haftungssituation vor. Der Off-label-Use entspricht nur in Ausnahmefällen dem gesicherten medizinischen Standard⁷⁶. Dies gilt erst recht für den Off-off-label-Use, da therapiegebietsübergreifende Analogieschlüsse, z.B. hinsichtlich der Verträglichkeit oder Unbedenklichkeit eines off-off-label angewandten Arzneimittels, bei doppelter Zulassungsabweichung nur sehr begrenzt möglich sind. Wenngleich die arzneimittelrechtliche Zulassung nicht notwendig den geltenden medizinischen Standard als auszuschöpfenden Behandlungsrahmen widerspiegelt, so ist die vorbehaltlose Anwendung eines Arzneimittels außerhalb seiner Zulassung, insbesondere beim Off-off-label-Use, angesichts der strengen Vorgaben für die Arzneimittelsicherheit mit einem Systembruch verbunden⁷⁷.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung läßt nur Rückschlüsse auf die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit eines Arzneimittels im Hinblick auf die vom Hersteller im Zulassungsantrag benannten Anwendungsgebiete zu (vgl. im nationalen Zulassungsrecht § 22 Abs. 1 Nr. 6 AMG). Bei nachgewiesener Qualität und therapeutischer Wirksamkeit wird die Zulassung für diejenigen benannten Indikationen erteilt, gegen die das Arzneimittel sich in der klinischen Prüfung wirksam gezeigt hat. Kann die Zulassung nach aktuellem medizinwissenschaftlichem Stand auch auf ein anderes Therapiegebiet ausgedehnt werden, so ist ein Antrag des pharmazeutischen Unternehmers auf Neuzulassung verbunden mit einer umfassenden Neubewertung des

64) Sander (Fn. 40).

65) Für beamtete Ärzte: Haftung aus § 839 Abs. 1 S. 1 BGB. Der Krankenträger haftet unmittelbar ohne Entlastungsmöglichkeit gem. §§ 823, 839, 31, 89 BGB, was auch für leitende Krankenhausärzte mit Verwaltungsaufgaben gilt. BGH, NJW 1980, 1901; von Hirschfeld/Stampehl, in: Ehlers/Brogli (Hrsg.), Arzthaftungsrecht, 3. Aufl. 2005, Rdnrn. 69f.

66) Deutsch (Fn. 38), Rdnr. 174.

67) Sprau, in: Palandt, BGB-Kommentar, 65. Aufl. 2006, § 823, Rdnr. 135, bzw. § 280, Rdnr. 80. Laufs, in: Laufs/Uhlenbruck, Handbuch des Arztrechts, 2. Aufl. 1999, § 103, Rdnr. 8; BGH, NJW 1995, 776.

68) Broglie/Ehlers, in: Ehlers/Brogli (Hrsg.) (Fn. 65), Rdnr. 814, mit Verweis auf BGH, NJW 1991, 2960; OLG Düsseldorf, VersR 1996, 755; BGH, NJW 1998, 814.

69) BGH, NJW 1989, 767.

70) Von Hirschfeld/Stampehl (Fn. 65), Rdnr. 61; BGH, NJW 1999, 1777.

71) Laufs (Fn. 67), § 50, Rdnr. 1; § 52, Rdnr. 4.

72) BSG, NJW 2003, 460, 461; OLG Köln, VersR 1991, 186; BGH, NJW 1996, 1593.

73) Laufs (Fn. 67), § 39, Rdnr. 9.

74) Von Hirschfeld/Stampehl (Fn. 65), Rdnrn. 60f.

75) Sprau (Fn. 67), § 823, Rdnr. 135.

76) Vgl. etwa den Fall Aciclovir, OLG Köln, VersR 1991, 186.

77) Quas/Zuck, Medizinrecht, 2005, § 60, Rdnr. 19; Francke/Hart, SGB 2003, 653, 654; Schweim, BundesgesundheitsBl – GesForsch-GesSchutz 6/2003, 499, 501f.

Arzneimittelrisikos erforderlich (vgl. §29 Abs. 3 AMG). Eine Anzeigepflicht mit Zustimmungserfordernis als einfacherer Weg, wie z. B. bei der Änderung der Indikationen (vg. §29 Abs. 2a Nr. 1 AMG), ist seitens des Gesetzgebers gerade nicht vorgesehen⁷⁸. Das Arzneimittel(sicherheits)-recht regelt somit, nach welchen Maßstäben ein Arzneimittel für eine bestimmte Indikation bzw. ein Therapiegebiet zugelassen und eingesetzt werden kann⁷⁹, so daß gerade der Off-Off-label-Use nach dem deutschen Rechtssystem als eine Verwendung ungesicherter Präparate einzustufen ist.

Eine zulassungsüberschreitende Anwendung entspricht nur dann dem medizinischen Standard, wenn Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, daß das (off-)off label eingesetzte Arzneimittel sowohl für das jeweilige Therapiegebiet als auch für die betreffenden Indikationen zugelassen werden kann, und wenn es in der medizinischen Praxis zur Behandlung der jeweiligen gesundheitlichen Störung anerkannt ist. Davon kann nur dann ausgegangen werden, wenn

„entweder eine Erweiterung der Zulassung des jeweiligen Arzneimittels bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (...) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit bzw. klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Ergebnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbar Aussagen zulassen und aufgrund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht“⁸⁰.

Ist dies nicht der Fall, so können einer (Off-)Off-label-Behandlung keine belegbaren Erkenntnisse i. S. des gesicherten medizinischen Standards zugrundegelegt werden. Vor einem zulassungsüberschreitenden Einsatz hat der Arzt alle Informationsquellen sorgfältig auszuschöpfen, um eine umfassende Nutzen/Risiko-Abwägung vorzunehmen. Diese Pflicht wird bei angestrebter „Off-off“-label-Behandlung noch einmal verschärft. Denn beim Off-off-label-Use vermag der behandelnde Arzt regelmäßig nicht auf seine fachgebietsbezogenen Erfahrungen hinsichtlich Nebenwirkungen, Gegenanzeigen und Wechselwirkungen von Arzneimitteln bzw. auf Erfahrungswerte hinsichtlich altersgebundener Spezifika der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einschließlich damit zusammenhängender Dosierungsvarianten zurückzugreifen. Therapiegebietsbezogene Analogiemöglichkeiten können sich bei der lediglich indikationsfremden Behandlung zwar noch ergeben (z. B. vergleichbare Regeln der Dosierung bei der Bekämpfung von Leberkarzinom und Nierenzellkarzinom oder ein ähnlich hohes Risiko für psychisches Abhängigkeitspotential bei indikationsfremdem Einsatz eines Neuropsychopharmakons in anderen neurologischen Indikationen). Beim Off-off-label-Use sind diese Analogiemöglichkeiten jedoch nicht gegeben bzw. sehr begrenzt. Denn sobald für eine Off-off-label-Anwendung (z. B. Einsatz eines Darmkrebsmedikamentes bei AMD) eine andere Dosierung und Applikationsform angezeigt ist, können diese Veränderungen im Nebenwirkungsspektrum nach sich ziehen. Trifft der Arzt gleichwohl eine Entscheidung zugunsten des (Off-)Off-label-Use (nur) auf der Basis von Einzelfallbeobachtungen und Einzelfallerfahrungen – wie sie häufig bei erstmaligem zulassungsüberschreitendem Einsatz eines Medikaments vorkommen – oder auf der Basis von Veröffentlichungen mit unzureichenden Aussagen über den wissenschaftlichen Stand⁸¹, so genügt dies nicht den Anforderungen an einen gesicherten medizinischen Standard. In begründeten Einzelfällen, z. B. zur Behand-

lung ernsthafter lebensbedrohender Erkrankungen, steht es dem Arzt zwar frei, in eigener Therapieentscheidung einen sog. Heilversuch durchzuführen, der jenseits des Standards stattfindet⁸². Dabei trägt der Arzt aber allein die zivil-, straf- und standesrechtliche Verantwortung für Rechtsgutverletzungen und ihre Folgen⁸³. Zudem hat er den Patienten über alle Risiken einschließlich der konkreten Haftungssituation aufzuklären⁸⁴. Liegen die Heilversuchsvoraussetzungen hingegen nicht vor und verzichtet der Arzt unter Nichtbeachtung des medizinischen Standards nicht auf eine zulassungsüberschreitende Anwendung, so verletzt er wegen Unterschreitens des Standards seine Pflichten aus dem Behandlungsvertrag. Auch der Einsatz von Bevacizumab in der Off-off-label-Indikation „feuchte AMD“ steht unter dem Vorbehalt, daß die Behandlung von AMD-Patienten mit Bevacizumab dem gesicherten Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und daß kein für die Indikation „feuchte AMD“ zugelassenes, ebenso wirksames Arzneimittel als Behandlungsalternative zur Verfügung steht. Im jüngeren medizinischen Schrifttum (Zeitraum 2006/2007) aus dem Bereich der Augenheilkunde wird der zulassungsüberschreitende Einsatz von Bevacizumab gegen AMD thematisiert. Teilweise wird Bevacizumab aufgrund seiner biochemischen Ähnlichkeit mit Ranibizumab als verfügbare Alternative genannt⁸⁵, gleichermaßen finden sich kritische Stimmen bzw. Vorbehalte⁸⁶.

Zugunsten einer (Off-)off-label-Anwendung wird angeführt, die Wirksamkeit von Bevacizumab bei AMD habe in ersten Fallserien für 79 Patienten gezeigt werden können⁸⁷. An anderen Stellen werden die bereits genannten Unsicherheiten (Infektionsrisiko, Schädigung der Retina, thromboembolisches Risiko, unvollständige Penetration der Retina) hinsichtlich einer intravitrealen Applikation von Bevacizumab bei AMD-Patienten vorgetragen⁸⁸. Auch

78) Schweim, BundesgesundheitsBl – GesForsch-GesSchutz 6/2003, 499 ff.

79) Ehlers, Mögliche Regreßforderungen, in: Wille/Albring (Hrsg.) (Fn. 35), S. 197, 204.

80) BSG, NJW 2003, 460, 463. Nach der Rechtsprechung des BSG ist die Verordnung eines Arzneimittels außerhalb der zugelassenen Indikationen zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen nur unter der Voraussetzung zulässig, daß es sich um eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung handelt, keine andere Therapie verfügbar ist und aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht auf Behandlungserfolg besteht. Diese Frage ist nicht Gegenstand der vorliegenden Abhandlung. Dazu etwa Bruns/Herz, BundesgesundheitsBl – GesForsch-GesSchutz 2003, 46: 47–482; Dierks, BundesgesundheitsBl – GesForsch-GesSchutz 2003, 46: 458–461.

81) Schweim, BundesgesundheitsBl – GesForsch-GesSchutz 6/2003, 499 (500).

82) Laufs (Fn. 67), §65, Rdnr. 8.

83) Niemann, NJW 2002, 361, 361.

84) Beim Heilversuch bedarf der Arzt zur Legitimation in stärkerem Maß als beim schulmedizinischen Standardeingriff des Einverständnisses des Patienten: Laufs (Fn. 71), §68, Rdnr. 14.

85) Vgl. u. a. Retinologische Gesellschaft, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte, Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223: 271, 271, 275; Universitätsklinikum Heidelberg, im Internet unter <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de/Netzhaute.347.0.html> (Schwerpunkt Retinologie); Universitätsklinikum Köln, im Internet: http://www.medizin.uni-koeln.de/kliniken/augenambulanz/patienteninfo/pdf/avastin_2007.pdf.

86) Vgl. Fn. 13; z. B. Roberts, Avastin® for wet AMD, im Internet: <http://www.mdsupport.org/library/avastin.html>.

87) Retinologische Gesellschaft, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte, Klin Monatsbl Augenheilkd 2006; 223: 271, 274, unter Verweis auf Avery/Pieramici/Rabena et al., Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2006; 113: 363–372 e5.

88) Roberts, Avastin® for wet AMD (Febr. 2007), im Internet unter <http://www.mdsupport.org/library/avastin.html>.

wird berichtet, daß Daten aus kontrollierten Untersuchungen, insbesondere „Phase III-Studienergebnisse zur Sicherheit und Wirksamkeit“, fehlten⁸⁹.

Ob die bislang veröffentlichten Ergebnisse über Qualität und Wirksamkeit von Bevacizumab im Anwendungsgebiet AMD zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen, aufgrund derer sich in den Fachkreisen ein Konsens über den voraussichtlichen Nutzen ausbilden kann, kann vorliegend dahinstehen. Denn eine vom Arzt gewählte Methode bzw. das konkret gewählte Arzneimittel entspricht dann nicht mehr dem geschuldeten Standard, wenn Alternativen zur Auswahl stehen, die in der Wissenschaft unumstritten und nach erfolgreich durchlaufenen klinischen Prüfungen hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit mit einem geringeren Risiko behaftet sind⁹⁰. Bei der Methoden- bzw. Medikamentenwahl ist grundsätzlich der sicherste Weg geboten⁹¹. Daher hat der Arzt bei seiner Nutzen/Risiko-Abwägung von Bevacizumab zu berücksichtigen, daß ein indikationspezifisch zugelassenes Arzneimittel (z. B. der Wirkstoff Ranibizumab) verfügbar ist, welches einschlägige klinische Prüfungen durchlaufen hat und welches nachweislich zu einer Sehverbesserung bei den Patienten führt, mithin zum gesicherten medizinischen Standard gehört. Entscheidet sich der Arzt dennoch für die Off-label-Anwendung und setzt seine Patienten wegen fehlender indikationsbezogener klinischer Prüfungen des gewählten Arzneimittels kaum abschätzbaren Risiken aus, was in gesteigertem Maße für die therapiegebietsfremde Off-off-label-Anwendung gilt, so unterschreitet er den medizinischen Standard und begeht eine Pflichtverletzung i. S. des § 280 Abs. 1 BGB.

(b) Beratung und Aufklärung

Der Arzt verletzt auch dann seine Pflichten aus dem Vertrag, wenn er den Patienten behandelt, ohne ihn zureichend beraten und (therapeutisch) aufgeklärt zu haben⁹². Die therapeutische Aufklärung oder Sicherungsaufklärung dient als vertragliche Nebenpflicht aus dem Arztvertrag der Sicherung der Behandlung. Versäumnisse bei der therapeutischen Information, Beratung und Aufklärung des Patienten sind beweisrechtlich wie ärztliche Behandlungsfehler zu bewerten⁹³.

Die Sicherungsaufklärung ist von der rechtfertigenden Selbstbestimmungsaufklärung im Recht der unerlaubten Handlungen zu unterscheiden, aufgrund deren der Patient in die Lage versetzt werden soll, sein Selbstbestimmungsrecht wirksam auszuüben und in den Eingriff einzuwilligen. Im Deliktsrecht kann der Arzt – auch bei ansonsten ordnungsgemäßer Behandlung – schon wegen Aufklärungsfehlers zum Schadensersatz aus § 823 Abs. 1 BGB verpflichtet sein, wenn der mit der Behandlung verbundene Eingriff in die Gesundheit des Patienten mangels hinreichender Aufklärung nicht gerechtfertigt ist. Es läßt sich aber auch bei einer vertraglichen Betrachtung vertreten, den Arzt treffe die Vertragspflicht, den Patienten „nicht ohne Einwilligung nach umfassender Aufklärung zu behandeln“⁹⁴. In jedem Fall soll der Patient eine zutreffende Vorstellung von der Behandlung erlangen. Vor der Anwendung therapeutischer Maßnahmen muß ihn der Arzt über die Diagnose, seinen genauen Krankheitszustand und die sich daraus ergebenden Folgen aufklären. Die sog. Verlaufsaufklärung bezieht sich auf Art, Umfang und Durchführung der beabsichtigten Methode, Erfolgsaussichten sowie die mit der Therapie verbundenen Unverträglichkeiten, Risiken und ggf. Nebenfolgen⁹⁵. Im Zusammenhang mit der Arzneimittelverordnung ist der Patient über Dosis, Nebenwirkungen und Wechselwirkungen gemäß dem Inhalt des Beipackzettels zu instruieren. Je risikoreicher die Behandlung mit einem bestimmten Präparat sein kann, desto weiter reicht die Aufklärungspflicht. Dies gilt erst recht für den Off-label-Use, bei dem bewußt von den Herstellerangaben abgewichen wird: bei zulassungs-

überschreitenden Anwendungen treffen den Arzt gegenüber dem Patienten erhöhte Informations-, Aufklärungs-, und Begründungspflichten. Dies gilt angesichts der sehr begrenzten therapiegebietsbezogenen Analogiemöglichkeiten in gesteigerter Form für den „Off-off“-label-Use. Während bei lediglich indikationsfremder Anwendung noch Rückschlüsse auf das Nebenwirkungs- und Wechselwirkungsspektrum eines Arzneimittels innerhalb des Therapiegebietes gezogen werden können, so ist dies angesichts der unterschiedlichen Struktur und Sensibilität der zu behandelnden Organe therapiegebietsüberschreitend nur begrenzt möglich. Pharmakodynamische und pharmakokinetische Erfahrungswerte (bzgl. Resorption, Verteilung und Elimination eines Arzneistoffes bzw. Einfluß des Arzneimittels auf den Organismus) sind nicht ohne weiteres auf andere Therapiegebiete übertragbar. Im Off-label-Use muß ein Arzt umfassend wissenschaftlich nachprüfbare Erkenntnisse über die Wirksamkeit des Arzneimittels eruieren und seinen Patienten über den zulassungsüberschreitenden Einsatz einschließlich damit verbundener, auch entfernter Risiken und Nebenwirkungen – beim „Off-off“-label-Use darüber hinaus auch über die Möglichkeit bislang unbekannter Nebenfolgen – mit Hinweis auf die fehlenden bzw. lückenhaften klinischen Studien aufklären⁹⁶. Bevacizumab ist zugelassen für die hochdosierte intravenöse Applikation beim Tumorleiden. Bei AMD-Patienten ist hingegen eine intravitreale Wirkstoffapplikation in geänderter Dosierung erforderlich. Hinsichtlich des Off-off-label-Use von Bevacizumab hat der Arzt somit die beschriebenen Unsicherheiten betreffend das Infektionsrisiko, die mögliche Schädigung der Retina und das Risiko sonstiger unbekannter Nebenfolgen zu benennen sowie umfassend zu erläutern. Über alternative (medikamentöse) Therapien, erst recht über die Möglichkeit der Behandlung mit indikationspezifisch zugelassenen, weniger Unsicherheiten bergenden Arzneimitteln, ist ebenfalls aufzuklären. Denn der Patient hat eine echte Wahlmöglichkeit, weil sich die zur Verfügung stehenden Methoden (z. B. thermische Laserkoagulation, PDT oder medikamentöse Therapie) in Belastung, Chancen und Risiken (z. B. weitere Sehschäden) wesentlich unterscheiden. Auch die konkrete Haftungssituation (z. B. die alleinige Verantwortlichkeit des Arztes) muß Gegenstand umfassender Aufklärung sein. Insbesondere wenn eine Gefährdungshaftung des Arzneimittelherstellers gem. § 84 AMG ausscheidet (z. B. wegen unvertretbaren „Off-off“-label-Einsatzes seitens des Arztes trotz Verfügbarkeit indikationspezifisch zugelassener Arzneimittel), ist der Patient auch hierüber zu informieren, weil der Arzt nicht auf der

89) Zum ganzen *Retinologische Gesellschaft, Dt. Ophthalmologische Gesellschaft und Berufsverband der Augenärzte*, in: *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2006; 223: 271, 271, 274, 275, 276; *dies.*, Stellungnahme zu aktuellen therapeutischen Möglichkeiten bei der neovaskulären altersabhängigen Makuladegeneration, Juni 2007, S. 3: <http://www.augeninfo.de/patinfo/0706amd.pdf>; *Reichel, Ophthalmic Surg Lasers & Imaging* 2005; 36: 270–271; sowie *Fung/Rosenfeld/Reichel, Intravitreal Avastin safety survey: results from the World Wide Web. ARVO Annual Meeting. Ft Lauderdale* 2006. Vgl. auch *Bartz=Schmidt/Holz, Der Ophthalmologe*, Online-Publikation v. 10. 5. 2006, unter: <http://www.springerlink.com/content/87p7677010288423/fulltext.pdf>.

90) BGH, NJW 1992, 754.

91) *Brogli*, in: *Ehlers/Brogli* (Hrsg.) (Fn. 65), Rdnr. 734.

92) Vgl. *Deutsch* (Fn. 38), Rdnr. 103, unter Verweis auf *Schweiz. BG*, BGE 116 II, 519: „Aufklärung des Patienten als Vertragspflicht“, und Rdnr. 157.

93) *Laufs* (Fn. 67), § 67, Rdnr. 1.

94) *Deutsch* (Fn. 38), Rdnr. 157.

95) *Wemhöner/Frehse*, *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 327, 328. *Brogli* (Fn. 91), Rdnrn. 780, 784.

96) *Wemhöner/Frehse*, *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 327, 328.

komplexen Informationsstruktur des pharmazeutischen Unternehmers, etwa in Bezug auf die Pharmakovigilanz, aufbaut⁹⁷. Bei Verletzung der vertraglichen Aufklärungspflicht begeht der Arzt eine Pflichtverletzung i. S. des § 280 Abs. 1 BGB⁹⁸.

(3) Pflicht zur Dokumentation

Der Arzt schuldet dem Patienten als vertragliche Nebenpflicht die ausführliche, sorgfältige und vollständige Dokumentation der ärztlichen Behandlung in einer für den Fachmann verständlichen Form. Sie ist unverzichtbare Grundlage für die Sicherheit des Patienten und bezieht sich auf Anamnese, Diagnose und Therapie. Funktionsbefunde, Verlaufsdaten (ärztliche Aufklärung, Behandlungsverlauf etc.), Art und Dosierung einer Medikation sowie auch eine Abweichung vom medizinischen Standard sind zum Zweck der Therapie- und Beweissicherung genau festzuhalten⁹⁹. Auch der therapeutische Verlauf einer Off-label-Behandlung ist unter Einschluß sämtlicher auftretenden Nebenwirkungen genau und lückenlos zu dokumentieren. Die bei der indikationsfremden Anwendung im Vergleich zur Behandlung mit zugelassenen Arzneimitteln ohnehin erhöhte Dokumentationspflicht ist beim Off-off-label-Use noch einmal gesteigert. So hat der Arzt während der Off-off-label-Behandlung Nebenwirkungen, Wechselwirkungen, Gegenanzeigen etc. nicht nur besonders engmaschig zu beobachten, sondern sämtliche Normabweichungen zu registrieren. Da der pharmazeutische Unternehmer im Zweifel nur die im Rahmen der klinischen Prüfungen aufgetretenen oder bei Nachmarktbeobachtungen ermittelten Risiken kennt, der Arzt jedoch seltene Risiken, die bei doppelter Abkehr von der Zulassung noch wahrscheinlicher sind, besser beobachten kann, hat er im (Off-)Off-label-Use jedwede Auffälligkeit festzuhalten und auch sehr seltene bzw. bislang unbekannt Nebenwirkungen umgehend anzuzeigen¹⁰⁰. Dies gilt auch für Medikamenten-induzierte Nebenwirkungen nach intravitrealer Injektion des Bevacizumab bei AMD. Verletzt der Arzt seine gesteigerte Dokumentationspflicht, kommen dem Patienten Beweiserleichterungen zum Vorliegen eines Behandlungsfehlers zu. So indiziert das Fehlen einer üblichen Aufzeichnung ein Unterbleiben der ärztlichen Maßnahme¹⁰¹, z. B. ein sorgfältig über (Off-)Off-label-Use geführtes Aufklärungsgespräch.

(4) Pflicht zur Fortbildung als allgemeine Pflicht

Eng im Zusammenhang mit der Aufklärungspflicht des Arztes steht seine Pflicht, sich in dem Umfang fortzubilden, wie es zur Erhaltung und Entwicklung der zu seiner Berufsausübung erforderlichen Fachkenntnisse notwendig ist (§ 4 Abs. 1 MBO). Dies gilt insbesondere für den Vertragsarzt¹⁰². Er soll absichern, daß er sein Fachwissen fortwährend, z. B. durch Studium von Fachliteratur, Kongreßberichten, Produktinformationen von (neuen) Arzneimitteln, Mitteilungen des pharmazeutischen Unternehmers oder sog. „Rote-Hand-Briefen“, aktualisiert, um die Patienten entsprechend dem Stand der medizinischen Wissenschaft behandeln zu können. Im Zusammenhang mit dem Off-label-Use trifft den Arzt die Pflicht zur regelmäßigen Information über indikationsspezifische Arzneimittelzulassungen in seinem Fachgebiet, im Zusammenhang mit dem „Off-off“-label-Use gilt dies auch hinsichtlich Zulassungen sowie Risiken und Nebenwirkungen von Arzneimitteln anderer Therapiegebiete, die als Behandlungsalternativen erwogen werden.

bb) Verschulden

Hat der Arzt im Zusammenhang mit einer (Off-)Off-label-Behandlung einen Behandlungsfehler und damit eine Pflichtverletzung i. S. des § 280 Abs. 1 BGB begangen, so wird sein Verschulden im Rahmen der vertraglichen Haf-

tung gemäß § 280 Abs. 1 S. 2 BGB widerlegbar vermutet. Daher ist der Arzt mit dem Beweis belastet, vertragsgemäß gehandelt zu haben. Setzt er ein Arzneimittel ohne medizinische Notwendigkeit, z. B. weil indikationsspezifisch zugelassene Behandlungsalternativen verfügbar sind, indikationsfremd oder sogar off-off-label ein, so läßt er die im Verkehr erforderliche Sorgfalt – beim Off-off-label-Use sogar grob – außer Acht und handelt fahrlässig i. S. des § 276 BGB. Der Fahrlässigkeitsvorwurf liegt dabei insbesondere im Verzicht auf ein in klinischen Studien ausreichend auf indikations- und therapiegebietsbezogene Risiken getestetes Arzneimittel, obwohl ein solches gerade vorhanden und in der konkreten Behandlungssituation für den Arzt bzw. Patienten erreichbar ist.

cc) Kausaler Schaden

Der Nachweis des Kausalzusammenhangs zwischen Pflichtverletzung und Schaden obliegt dem geschädigten Patienten. Dieser muß sowohl den objektiven Behandlungsfehler als auch dessen (Mit-)Ursächlichkeit für den Schaden darlegen und beweisen. Steht gar ein grober Behandlungsfehler fest, so trifft den Arzt die Beweislast auch für die fehlende Ursächlichkeit seiner Pflichtverletzung¹⁰³. Kann sich der Arzt, z. B. nach einer doppelt zulassungsüberschreitenden Behandlung trotz verfügbarer indikations- und therapiegebietsbezogener Behandlungsalternative, nicht entlasten, so hat der Patient, bei dem das Arzneimittel off-off-label angewandt worden ist, einen Anspruch gegen den behandelnden Arzt aus § 280 Abs. 1 BGB auf Ersatz des durch die schuldhafte Pflichtverletzung entstandenen Vermögensschadens (zusätzliche Behandlungskosten etc.). Da sich die Haftung für das verwirklichte Risiko beim zulassungsüberschreitenden Einsatz nicht auf einschätzbare Fälle beschränkt, haftet der Arzt auch für unerwünschte Nebenwirkungen¹⁰⁴ und – insbesondere beim Off-off-label-Use – auch für bislang unerkannte Nebenfolgen. Denn das geringere Maß der Einschätzbarkeit wird gerade durch die bei der zulassungsüberschreitenden Anwendung fehlenden indikations- und therapiegebietsbezogenen klinischen Studien geprägt.

b) Deliktische Arzthaftung gem. §§ 823 ff. BGB

Im Hinblick auf eine Haftung aus §§ 823 ff. BGB erfüllt der ärztliche Eingriff stets den Tatbestand der Körperverletzung¹⁰⁵, gleichgültig, ob pflichtwidrig vorgenommen oder nicht. Dies gilt sowohl für die indikationsfremde Anwendung eines Arzneimittels als auch für den Off-off-label-Use, wie er bei der intravitrealen Injektion von Bevacizumab ins Auge eines AMD-Patienten vorliegt.

97) Schweim, BundesgesundheitsBl–GesForsch–GesSchutz 6/2003, 499, 501.

98) Deutsch (Fn. 38), Rdnr. 103; Broglie (Fn. 91), Rdnr. 779.

99) BGH, NJW 1978, 2337; Laufs (Fn. 67), § 59, Rdnrn. 1, 9.

100) Zur allgemeinen Anzeigepflicht vgl. etwa Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte und Paul-Ehrlich-Institut, 4. Bekanntmachung zur Anzeige von Nebenwirkungen und Arzneimittelmißbrauch nach § 63b Abs. 1 bis 8 des AMG v. 29. 4. 2005, S. 6 ff.; Kori=Lindner, DÄBl. 1997; 94: A 1044–1048.

101) Broglie (Fn. 91), Rdnrn. 809 f.

102) Quaas/Zuck (Fn. 77), § 12, Rdnrn. 59 ff.

103) Spindler/Rieckers, JuS 2004, 272, 275.

104) Wemhöner/Frehse, Dtsch Med Wochenschr 2004; 129: 327, 328.

105) Arg.: Weder Krankheit noch ärztlicher Heilauftrag begründen ein eigenständiges Behandlungsrecht des Arztes, vgl. Sprau (Fn. 67), § 823, Rdnr. 134. Nach a. A. stellt die nach den Regeln der ärztlichen Kunst durchgeführte Heilbehandlung keine Körperverletzung dar, vielmehr ergebe sich die Haftung aus der Verletzung z. B. der Aufklärungspflicht als ärztlicher Berufspflicht, Schiemann, in: Erman, BGB-Kommentar, 11. Aufl. 2004, § 823, Rdnrn. 126, 135 ff.

Denn nur wenn der Patient in die jeweilige (Off-)Off-label-Behandlung einwilligt, entfällt die mit der Tatbestandserfüllung grundsätzlich indizierte Rechtswidrigkeit der Verletzungshandlung. Von einer wirksamen Einwilligung des Patienten kann der Arzt aber nur dann ausgehen, wenn er seine Behandlung entsprechend den ärztlichen Berufspflichten ausgeführt und den Patient zuvor gemäß den im Off-label-Use erhöhten – und beim Off-off-label-Use nochmals gesteigerten – Pflichten sachgerecht und vollständig, insbesondere im Hinblick auf die verschärften Risiken, unvorhergesehenen Nebenwirkungen sowie die konkrete Haftungssituation des Arztes, aufgeklärt hat (sog. Selbstbestimmungsaufklärung)¹⁰⁶. Andernfalls – auch bei sonst ordnungsgemäßer Behandlung – kommt eine Haftung des Arztes wegen unterlassener oder unzureichender Aufklärung in Betracht. Durch die Selbstbestimmungsaufklärung soll der Patient in die Lage versetzt werden, sein Recht zur Einwilligung (Art. 2 Abs. 1 GG) sinnvoll wahrzunehmen und über die Risiken der Behandlung frei zu entscheiden. Die Aufklärung soll dem Einzelfall genügen und muß daher auch dessen Umstände berücksichtigen¹⁰⁷. Je fragwürdiger also eine Off-label-Anwendung erscheint, weil eine sinnvolle indikationspezifisch zugelassene Alternative in Betracht kommt bzw. weil darüber hinaus sogar eine mehrfache Abweichung von der Zulassung in Form des Off-off-label-Use erfolgen müßte, desto strenger sind die anzulegenden Maßstäbe für die Instruktion des Patienten. Eine wirksame Einwilligung setzt daher im Off-label-Fall voraus, daß der Arzt den Patienten sowohl über die fehlenden indikationsbezogenen klinischen Studien des Medikamentes als auch über die damit einhergehenden besonderen Risiken aufklärt, wobei die Aufklärungspflicht bei der Variante des Off-off-label-Use noch umfassender ist und sich auch auf die Möglichkeit unerkannter Nebenfolgen erstreckt. Die Beweislast für Aufklärung und Einwilligung als Rechtfertigungsgrund trägt der Arzt¹⁰⁸.

Der Arzt handelt schuldhaft i. S. des § 276 BGB, wenn er die im Verkehr erforderliche Sorgfalt bei der Erfüllung seiner Pflichten außer Acht läßt. Führt z. B. ein grob fahrlässig begangener Behandlungs- bzw. Aufklärungsfehler bei der Off-off-label-Anwendung von Bevacizumab gegen AMD zu einer Rechtsgutverletzung (Verletzung der körperlichen Unversehrtheit infolge Injektion des Wirkstoffes; Gesundheitsbeschädigung durch Infektion des Auges oder Schädigung der Netzhaut), ohne daß die ärztliche Handlung gerechtfertigt ist, so haftet er aus §§ 823 ff. BGB für den daraus entstandenen Schaden. Dieser unterliegt bei Körperverletzung (und Tod) keinem Haftungshöchstbetrag. Zur Einschränkung eines unüberschaubaren Haftungsrisikos des Arztes bedarf es zwar eines Schutzzweckzusammenhangs zwischen dem Behandlungs- bzw. Aufklärungsfehler und dem Schaden. Dieser besteht jedoch, sobald sich gerade das spezifische Risiko verwirklicht hat, vor dem die ärztliche Aufklärung im Vorfeld der (Off-off-label-)Behandlung schützen sollte. Zwischen dem Schadensersatzanspruch gem. § 280 Abs. 1 BGB und dem deliktischen Anspruch aus §§ 823 ff. BGB besteht echte Anspruchskonkurrenz, so daß der Patient vertragliche und deliktische Ansprüche nebeneinander geltend machen kann¹⁰⁹.

III. Ergebnis

1. Off-label-Use ist der Einsatz eines Arzneimittels außerhalb seiner behördlichen Zulassung. Während die sog. indi-

kationsfremde Anwendung nur in den Indikationen, nicht aber im Therapiegebiet von der Zulassung abweicht, wird ein Arzneimittel bei der Variante des „Off-off“-label-Use gegen eine gesundheitliche Störung eingesetzt, die weder den im Zulassungsbescheid benannten Indikationen noch dem benannten Therapiegebiet zuzuordnen ist.

2. Eine Haftung des pharmazeutischen Unternehmers gemäß § 84 AMG kommt nur für Schäden bei „bestimmungsgemäßem Gebrauch“ in Betracht. Bezieht der Unternehmer wissenschaftlich anerkannte und in der Praxis übliche zulassungsfremde Indikationen, ggf. unter zusätzlicher Abweichung vom Therapiegebiet (Off-off-label-Indikationen), in seine Produktinformation bzw. Werbung ein oder duldet sie offensichtlich, so sind diese (Off-)Off-label-Indikationen mitbestimmend für den „bestimmungsgemäßen Gebrauch“. Wehrt sich der Unternehmer aktiv, so haftet er nicht gemäß § 84 AMG. Das Haftungsrisiko für Schäden, die infolge dieser (Off-)Off-label-Anwendung eintreten, liegt dann allein beim behandelnden Arzt.

3. Bei der indikationsfremden Anwendung trägt der Arzt nicht nur das allgemeine Haftungsrisiko, sondern auch das Haftungsrisiko für unerwünschte Nebenwirkungen, beim „Off-off“-label-Einsatz darüber hinaus auch das Risiko für bislang unerkannte Nebenfolgen.

4. Entscheidet sich der Arzt für einen Off-label-Use, so treffen ihn erhöhte Informations-, Aufklärungs-, Begründungs- und Dokumentationspflichten. Diese erfahren bei der „Off-off“-label-Variante noch einmal eine Steigerung, da therapiegebietsübergreifende Analogieschlüsse bei doppelter Zulassungsabweichung nur sehr begrenzt möglich sind. Der Patient ist über fehlende indikations- und therapiegebietsbezogene klinische Studien sowie über die verschärfte Haftungssituation beim (Off-)Off-label-Use aufzuklären.

5. Im Rahmen seiner Therapiefreiheit steht es dem Arzt zwar grundsätzlich frei, welches Arzneimittel er für welche Indikation einsetzt. Seine Therapiefreiheit wird jedoch eingeschränkt durch den im Zeitpunkt der Behandlung geltenden medizinischen Standard seines Fachgebietes. Unterschreitet er diesen, z. B. indem er ein Arzneimittel außerhalb der zugelassenen Indikationen und außerhalb seines Therapiegebietes einsetzt, obwohl ein ebenso wirksames, speziell für diese Indikation zugelassenes Alternativpräparat verfügbar ist, so begeht er einen Behandlungsfehler und damit eine Pflichtverletzung i. S. des § 280 Abs. 1 BGB.

6. Führt diese Pflichtverletzung zu einem Schaden beim Patienten, ohne daß sich der behandelnde Arzt entlasten kann (vgl. § 280 Abs. 1 S. 2 BGB), so haftet der Arzt gem. § 280 Abs. 1 BGB auf Schadensersatz. Der Fahrlässigkeitsvorwurf liegt insbesondere im Verzicht auf ein in klinischen Studien ausreichend auf indikationsbezogene Risiken getestetes Arzneimittel, obwohl ein solches gerade vorhanden und in der konkreten Behandlungssituation für den Arzt bzw. Patienten erreichbar ist. Bei fehlender rechtfertigender Einwilligung greift daneben auch eine Haftung aus §§ 823 ff. BGB.

106) Zum Ganzen ausführlich *Sprau* (Fn. 67), § 823, Rdnr. 134.

107) *Laufs* (Fn. 67), § 68, Rdnrn. 13 und 17.

108) *Ehlers*, in: *Ehlers/Brogli* (Hrsg.) (Fn. 65), Rdnrn. 843 und 906.

109) *Laufs*, in: *Laufs/Uhlenbruck*, Handbuch des Arztrechts, 3. Aufl. 2002, § 97, Rdnr. 10.

