

detaillierte Darstellung des Auskunftsanspruchs aus § 84a Abs. 2 AMG integriert werden, da diese Norm bei Detailbetrachtung zahlreiche Fragen aufwirft, wie z. B. die Abwägung mit Geheimhaltungsinteressen (dazu Wudy, Auskunftsansprüche des durch Humanarzneimittel Geschädigten gegen Behörden, Kovac 2009, S. 168 ff.). In einer aktualisierten Ergänzungslieferung wäre außerdem eine Stellungnahme zur diskutierten und in den Schlussanträgen der Rechtssache C-310/13 (Novo Nordisk Pharma GmbH, PharmR 2014, 351 ff. m. Anm. Moelle) bejahten Unionsrechtskonformität von § 84a AMG bezogen auf die Produkthaftungsrichtlinie 85/374/EWG sinnvoll.

Trotzdem ändert dies nichts am Fazit: Zum Thema Produzentenhaftung mit dessen Bezügen zu §§ 84 ff. AMG führt an diesem Werk kein Weg vorbei. Im Vergleich zu einschlägigen Standardkommentaren zum AMG, wie z. B. Kügel/Müller/Hofmann oder Kloesel/Cyran, enthält dieses Werk nämlich eine Darstellung der gesamten Produzentenhaftung, was dem Leser den Blick auf das „Große Ganze“ nochmals erleichtert. Daher: Uneingeschränkte Kaufempfehlung!

Anschrift des Verfassers:
Dr. Florian Schmidt-Wudy
Am Längenmoosgraben 6
85221 Dachau

Rechtsprechung

1 Risiko-Nutzenbewertung von Kava-Kava im Vergleich zu Benzodiazepinen jedenfalls nicht negativ

AMG § 5 II

Nach § 30 Abs. 1 Satz 1, 2. Punkt HS i. V. m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG ist eine Zulassung für Arzneimittel zu widerrufen, wenn sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Präparates als ungünstig erweist. Dieser seit der 14. AMG-Novelle geltende Versagungsgrund entspricht inhaltlich dem in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG a. F., nach dem eine Zulassung zu versagen oder zu widerrufen ist, wenn „bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, dass es bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen“. Diese Begrifflichkeit lebt in der Definition bedenklicher Arzneimittel in § 5 Abs. 2 AMG bis heute fort und ist daher die maßgebliche Grundlage für Pharmakovigilanz-Entscheidungen.

Danach ergibt sich eine Bewertung in vier Schritten:

1. Nur die Wirksamkeit rechtfertigt es, Risiken gegebenenfalls in Kauf zu nehmen. Zweifel an der Wirksamkeit aufgrund des aktuellen Maßstabs von neuen Richtlinien allein kann jedoch eine Versagung nicht rechtfertigen. Ein absoluter Aufhebungsgrund mit Blick auf den Nutzen ist nur dann möglich, wenn nachweislich keine Wirksamkeit besteht.
2. In einem zweiten Schritt ist das Ausmaß des Risikos zu bewerten. Nach der Bewertung der maßgeblichen Normen in § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG a. F. und § 5 Abs. 2 AMG g. F. ist ein relevantes Risiko gegeben, wenn der begründete Verdacht von Risiken besteht. Das menschliche Leben und die menschliche Gesundheit als potentiell betroffene Rechtsgüter gebieten es, einen niedrigeren Maßstab an die Eintrittswahrscheinlichkeit des Schadens anzulegen als dies bei anderen Rechtsgütern der Fall wäre. Andererseits sind Hypothesen oder nicht verifizierbare Vermutungen, insbesondere zur Kausalität einer Arzneimittelgabe für eine Nebenwirkung nicht geeignet ein relevantes Risiko zu begründen.
3. In einem dritten Schritt ist der festgestellte Nutzen gegen die festgestellten Risiken abzuwägen. Nicht ak-

zeptiert werden können „unvertretbare Nebenwirkungen“. Die Risiko-Nutzenabwägung ist also eine Vertretbarkeitsentscheidung.

4. Eingebettet in diese Abwägung sind Behandlungsalternativen ebenso wie die Ersetzbarkeit durch risikoärmere Alternativen. Zu Gunsten des Arzneimittels ist zu berücksichtigen, dass andere zugelassene Präparate innerhalb des gleichen Anwendungsgebietes mit vergleichbaren oder höheren Risiken verbunden sind. Gefordert ist also eine relative Unbedenklichkeitsprüfung.

In Anwendung dieser Maßstäbe erweist sich das Risiko-Nutzenverhältnis Kava-Kava haltiger Arzneimittel der hier streitgegenständlichen Art nicht als ungünstig. Die Voraussetzung für einen Widerruf der hierauf bezogenen Zulassung liegen nicht vor.

Benzodiazepine wirken angstlösend und schlaffördernd. Jedoch besteht schon bei therapeutischen Dosierungen ein sehr hohes Abhängigkeitspotenzial. Benzodiazepine gelten weltweit als die Medikamente mit der höchsten Missbrauchsrate. Sie wirken atemdepressiv und verstärken bei Daueranwendung eine depressive Grunderkrankung. Alle Wirkungen werden durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder anderen Betäubungsmitteln oder Suchtstoffen erheblich verstärkt. In diesem Fall besteht auch die Gefahr einer tödlichen Vergiftung. Schon nach einer kurzen Einnahmedauer (8 Wochen) können bei Absetzen schwere Entzugserscheinungen entstehen (Wahrnehmungsstörungen, Psychosen, Krampfanfälle).

Der Vortrag des BfArM, Benzodiazepine besäßen ein „gewisses Abhängigkeitspotenzial“ verharmlost diese Risiken unangemessen.

Ein überragender Nutzen ist für Benzodiazepine im Vergleich zu Kava-Kava nicht nachgewiesen. Die klinischen Studien zur Wirksamkeit datieren überwiegend aus den frühen 60er Jahren des vorigen Jahrhunderts!

(Leitsätze von Prof. Burkhard Sträter)

VG Köln, Urt. v. 20. 05. 2014 – VG 7 K 6969/11

Zum Sachverhalt: Im Mai 2014 hat das Verwaltungsgericht Köln in der ersten Instanz ein im BfArM 10 Jahre dauerndes Verfahren zur Arzneimittelsicherheit beendet. Gegenstand des

Verfahrens ist der Widerruf der Zulassungen für Kava-Kava-haltige Arzneimittel. Der Wirkstoff Kava-Kava-Wurzelstock Trockenextrakt, auch „Rauschpfeffer“ genannt, wurde im Jahre 1990 von der Kommission E für Phytopharmaka positiv monographiert für die Indikation: „Nervöse Angst-, Spannungs-, und Unruhezustände“. Nach mehreren Zulassungen auf der Grundlage dieser Monographie hat das BfArM im Jahre 2001 ein Stufenplanverfahren eingeleitet, gestützt auf Nebenwirkungsmeldungen aus der Schweiz, die aufgetreten sind insbesondere unter der Anwendung von Arzneimitteln, bei denen Aceton als Extraktionsmittel benutzt wurde. Das BfArM hat schließlich gestützt auf diese Nebenwirkungsmeldungen wegen Lebertoxizität die Zulassungen aller Kava-Kava-haltigen Arzneimittel widerrufen. Die Entscheidung war kraft Gesetzes sofort vollziehbar. Die Präparate wurden daher mit sofortiger Wirkung vom Markt zurückgerufen. Das sich anschließende Stufenplanverfahren hat immerhin 10 Jahre gedauert. Die Hersteller und Vertreiber von Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln mit ethanolischem Extrakt haben die Entscheidung nicht akzeptiert, Widerspruch eingelegt und keine, jedenfalls keine abschließende Entscheidung des BfArM erhalten. Sie haben daraufhin im Dezember 2011 vor dem Verwaltungsgericht Köln eine Untätigkeitsklage erhoben, über die nunmehr im Jahre 2014 in erster Instanz entschieden wurde. Die Entscheidung hat besondere Bedeutung. Der Widerruf aller betroffenen Zulassungen für Kava-Kava-Ethanol-Extrakte wurde aufgehoben, weil die Entscheidungen des BfArM als rechtswidrig eingestuft wurden. Die Entscheidung ist noch nicht rechtskräftig. Es bleibt abzuwarten, ob das Gesundheitsministerium das Berufungsverfahren weiter betreiben wird. Nachfolgend die lesenswerten und für die Risiko-Nutzenbewertung sehr grundlegenden und orientierenden

Aus den Gründen: Die Klage ist begründet.

Der Widerrufsbescheid des BfArM vom 21. 12. 2007 in Gestalt des Widerspruchsbescheides vom 15. 02. 2012 ist rechtswidrig und verletzt die Klägerin in ihren Rechten, § 113 Abs. 1 Satz 1 VwGO.

Gemäß § 30 Abs. 1 Satz 1, 2. Halbsatz i. V. m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG ist eine arzneimittelrechtliche Zulassung zu widerrufen, wenn sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Präparats nachträglich als ungünstig erweist. Mit dieser, seit dem 14. AMG-Änderungsgesetz vom 29. 08. 2005 (BGBl. I, S. 2570) bestehenden Formulierung ist inhaltlich derselbe Versagungsgrund wie in § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG a. F. angesprochen. Hiernach war die Zulassung zu versagen, resp. zu widerrufen, wenn „bei dem Arzneimittel der begründete Verdacht besteht, dass es bei bestimmungsgemäßem Gebrauch schädliche Wirkungen hat, die über ein nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft vertretbares Maß hinausgehen“. Diese Begrifflichkeit lebt in der Definition bedenklicher Arzneimittel in § 5 Abs. 2 AMG bis heute fort. Eine Veränderung des materiellen Prüfungsmaßstabes hat sich durch die gesetzliche Änderung nicht ergeben. Sie diene lediglich der Anpassung an die Vorgaben des Art. 26 Abs. 1 lit. a der RL 2001/83/EG. Erforderlich war und ist somit eine Abwägung des – belegten – therapeutischen Nutzens eines Produkts mit seinen – ebenfalls belegten – Risiken.

Vgl. amtl. Begründung zum 14. AMG-Änderungsgesetz („Keine inhaltliche Abweichung“); Fuhrmann, in: Fuhrmann u. a. (Hrsg.) in: Handbuch des Arzneimittelrechts, 2. Auflage 2014, § 10, Rn. 181; Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Losebl. Stand: April 2013, § 25 Erl. 71.

Gemäß § 4 Abs. 28 AMG umfasst diese Abwägung eine Bewertung der positiven therapeutischen Wirkungen ei-

nes Arzneimittels im Verhältnis zu seinen Risiken in Zusammenhang mit Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit für die Gesundheit der Patienten oder die öffentliche Gesundheit (§ 4 Abs. 27 lit. a AMG).

Mit dem Begriff der positiven therapeutischen Wirkungen eines Arzneimittels ist zuvörderst auf seine Wirksamkeit in einem bestimmten Anwendungsgebiet verwiesen. Nur diese Wirksamkeit rechtfertigt es, ggf. Risiken bei seiner Anwendung in Kauf zu nehmen. Ist das Arzneimittel – wie vorliegend – zugelassen und geht es um den Widerruf dieser Zulassung, ist jedoch zu beachten, dass § 30 Abs. 1 Satz 1 AMG den Versagungsgrund fehlender oder unzureichend begründeter therapeutischer Wirksamkeit (§ 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 4 AMG) – ebenso wie im Fall der Entscheidung über die Verlängerung einer Zulassung § 31 Abs. 3 Satz 1 AMG – hierzu: Urteil der Kammer vom 23. 10. 2012 – 7 K 211/11 –; OVG NRW, Urteil vom 29. 01. 2014 – 13 A 2730/12 – (Berufungsentscheidung zum Urteil der Kammer), nicht in Bezug nimmt. Dieser gesetzgeberischen Beschränkung der absoluten Aufhebungsgründe widerspräche es, in jedem Fall einer aktuell nicht zureichend belegten Wirksamkeit auch das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig mit der Folge anzusehen, dass die Zulassung stets dann zu widerrufen wäre, wenn sich nachträglich abweichende Erkenntnisse in dieser Hinsicht ergäben oder auch nur vorliegende Erkenntnisse abweichend gewertet würden. Dem entspricht es, dass nach § 30 Abs. 1 Satz 2 AMG im Fall unzureichender Wirksamkeit die Zulassung (nur) zurückzunehmen oder zu widerrufen ist, wenn sich herausstellt, dass dem Arzneimittel die therapeutische Wirksamkeit fehlt. Dies wiederum ist gemäß Satz 3 der Norm nur dann der Fall, wenn *feststeht*, dass sich mit dem Arzneimittel keine therapeutischen Ergebnisse erzielen lassen. Bloße Zweifel an der Wirksamkeit oder eine unzureichende Wirksamkeitsbegründung reichen damit regelmäßig für sich genommen nicht aus, die Aufhebung der Zulassung zu rechtfertigen. Dies erschließt sich auch aus der Ausnahmebestimmung des § 30 Abs. 1 Satz 2 Nr. 2 AMG, die im Fall des § 28 Abs. 3 AMG – also der Zulassung ohne vollständige analytische, pharmakologisch-toxikologische oder klinische Prüfung wegen des großen therapeutischen Werts eines Produkts – die nachträgliche Aufhebung der Zulassung ermöglicht, wenn in der Folgezeit dessen therapeutische Wirksamkeit nicht zureichend begründet wurde. Hiermit ist zugleich ausgesagt, dass in allen übrigen Fällen neben einer unzureichenden Wirksamkeitsbegründung weitere Tatsachen hinzutreten müssen, um eine Aufhebung als schärfsten Eingriff in die Rechtsposition des Zulassungsinhabers zu rechtfertigen. Denn dieser ist grundsätzlich nicht gehalten, während der Geltungsdauer einer Zulassung die Wirksamkeit seines Arzneimittels fortlaufend neu zu belegen, vgl. zum Ganzen; Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht-Kommentar, Losebl., Stand: April 2013, § 30 AMG Erl. 11, Krüger, in: Kügel/Müller/Hofmann, AMG-Kommentar, 2012, § 30 Rn. 12–15; Lietz, in Fuhrmann u. a., Hdb. Arzneimittelrecht, 2. Auflage 2014, § 9 Rn. 17–26.

Allerdings bleibt die aktuelle Bewertung der Wirksamkeit eines Arzneimittels ein maßgeblicher Abwägungsbelang bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses. Dessen Prüfung ist mit Blick auf die Arzneimittelsicherheit nur dahingehend zu modifizieren, dass eine

zweifelhafte Wirksamkeit nicht automatisch zu einem Überwiegen der Risiken führt. Erst wenn nach einem weiteren Prüfungsschritt der Verdacht schädlicher Wirkungen (Risiko) besteht, ist festzustellen, ob die Risiken gegenüber dem – mit konkreten Anhaltspunkten angezweifelte – therapeutischen Nutzen überwiegen, OVG NRW, Urteil vom 29. 01. 2014 – 13 A 2730/12 –; Beschluss vom 23. 07. 2013 13 A 3021/11 –; BVerwG, Urteil vom 26. 04. 2007 – 3 C 36.06 –, NVwZ-RR 2007, 774; vgl. auch EuGH, Urteil vom 19. 04. 2012 – C-221/10 – „Artegoda“, EuZW 2012, 545–548.

Demgegenüber ist mit dem Begriff des Risikos die Abschätzung jener Nebenwirkungen eines Arzneimittels angesprochen, die bei seinem bestimmungsgemäßen Gebrauch im Sinne einer schädlichen und unbeabsichtigten Reaktion auftreten können. Aus § 5 Abs. 2 AMG ergibt sich, dass nur solche Risikogesichtspunkte berücksichtigungsfähig sind, die sich im Rahmen des bestimmungsgemäßen Gebrauchs des Arzneimittels ergeben haben. Fälle der Überdosierung und des Missbrauchs bleiben folglich außer Betracht.

Das Risiko umfasst damit in erster Linie – aber nicht ausschließlich – pharmakologisch-toxikologische Wirkungen. Schwerwiegend und damit bei der erforderlichen Abwägung von besonderer Bedeutung sind Nebenwirkungen, die tödlich oder lebensbedrohend sind, eine stationäre Behandlung oder Verlängerung einer stationären Behandlung erforderlich machen, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung, Invalidität, kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern führen. Unerwartet sind solche Nebenwirkungen, deren Art, Ausmaß oder Ergebnis von der Fachinformation des Arzneimittels abweichen (§ 4 Abs. 13 AMG). Ein Risiko im Sinne des Arzneimittelgesetzes erfordert ebenso wie der Begriff des bedenkliehen Arzneimittels nicht die sichere Erwartung schädlicher Nebenwirkungen, sondern nur den *begründeten Verdacht*, es könne vermehrt zu solchen Nebenwirkungen kommen. Ein solcher Verdacht besteht schon dann, wenn ernstzunehmende Erkenntnisse einen solchen Schluss nahelegen, vgl. BVerwG, Urteil vom 19. 11. 2009 – 3 C 10.09 –, PharmR 2010, 192 unter Hinweis auf Urteil vom 26. 04. 2007 – 3 C 36.06 –, Buchholz 418.32 AMG Nr. 46 Rn 27; Kügel, in Kügel/Müller/Hofmann, AMG-Kommentar, 2012, § 25 Rn. 82.

Im Interesse der Arzneimittelsicherheit dürfen die Anforderungen an den Grad des Verdachts einer Nebenwirkung nicht überspannt werden. Das menschliche Leben und die menschliche Gesundheit als potentiell betroffene Rechtsgüter gebieten einen niedrigeren Maßstab an die Eintrittswahrscheinlichkeit eines Schadens als dies bei anderen Rechtsgütern der Fall wäre. Deshalb ist es nicht stets erforderlich, dass es zu dem fraglichen Präparat verlässliche Daten zur Schädlichkeit gibt. Auch bedarf es keines positiven Nachweises einer Kausalbeziehung zwischen der Einnahme des Arzneimittels und aufgetretenen Nebenwirkungen; dies gilt namentlich bei schweren Gesundheitsgefahren.

Vgl. OVG NRW, Beschluss vom 17. 09. 2009 – 13 A 1428/08 –, PharmR 2010, 8486; Beschluss vom 10. 09. 2009 – 13 A 803/07 –, BVerwG, Urteil vom 26. 04. 2007 3 C 36.06 –, PharmR 2007, 423; OVG Berlin, Urteil vom 16. 09. 1999 – 5 B 34.97 –, Rehmann, AMG-Kommentar, 4. Auflage 2014, § 5 Rn. 2.

Das arzneimittelrechtliche Risiko fordert allerdings den *begründeten* Verdacht. Hypothesen oder nicht verifizierbare Vermutungen, insbesondere zur Kausalität einer Arzneimittelgabe für eine Nebenwirkung, sind folglich nicht geeignet, ein Risiko zu belegen.

Erst in einem dritten Schritt sind festgestellter Nutzen und festgestellte Risiken des Arzneimittels abzuwägen. Da eine Arzneimitteltherapie in aller Regel mit arzneimitteltypischen Risiken verbunden ist, Nebenwirkungen also arzneimitteltypisch sind, handelt es sich dabei um eine Vertretbarkeitsentscheidung, die zu bewerten versucht, ob das Präparat mehr nutzt als schadet und ein möglicher Schaden angesichts des therapeutischen Nutzens hinzunehmen ist. Nutzen und Risiko eines Arzneimittels stehen dabei nicht isoliert für sich, sondern sind eingebettet in den Kontext etwaiger Behandlungsalternativen. Ebenso wie die Ersetzbarkeit durch risikoärmere Alternativen zulasten des Arzneimittels zu berücksichtigen ist, vgl. OVG NRW, Beschluss vom 17. 09. 2009 – 13 A 1428/08 –, PharmR 2010, 84–86, muss der Umstand, dass andere zugelassene Präparate innerhalb des gleichen Anwendungsgebiets mit vergleichbaren oder höheren Risiken verbunden sind, im Rahmen einer relativen Unbedenklichkeitsprüfung, vgl. OVG NRW, Beschluss vom 10. 09. 2009 – 13 A 803/07 A&R 1009, 237–239 und VG Köln Urteil vom 26. 01. 2007 – 18 K 9981/03 –, Fuhrmann u. a. (Hrsg.), Hdb. Arzneimittelrecht, 2. Auflage 2014, § 10 Rn. 227; Rehmann, AMG-Kommentar, 4. Auflage 2014, § 5 Rn. 2 jeweils m. w. N., zu dessen Gunsten gewertet werden.

Maßgeblich für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses im Fall der Anfechtung eines Widerrufsbescheides im Arzneimittelrecht ist die Sach- und Rechtslage im Zeitpunkt der gerichtlichen Entscheidung; dies, obwohl es sich prozessual um eine Anfechtungsklage handelt. Denn die Frage nach dem für die Rechtmäßigkeitsbeurteilung entscheidenden Zeitpunkt bestimmt sich nicht prozessual, sondern nach dem streitentscheidenden materiellen Recht.

Vgl. BVerwG, Urteil vom 13. 12. 2007 – 4 C 9.07 –, BVerwGE 130, 113–122; Wolff, in: Sodan/Ziekow, VwGO-Großkommentar, 3. Auflage 2010, § 113, Rn. 91 ff. m. w. N.

Dieses gebietet die Berücksichtigung auch solcher Umstände, die erst nach Erlass des Bescheides eingetreten oder bekannt geworden sind. Es wäre mit dem übergeordneten Ziel des Gesundheitsschutzes unvereinbar, den Bescheid nur deshalb gerichtlich aufzuheben, weil die ihn rechtfertigenden Gründe sich erst nach seinem Erlass herausgestellt haben.

Die Bewertung der Frage, ob das Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist, unterliegt der vollständigen gerichtlichen Überprüfung. Der Behörde steht insoweit kein eigener Beurteilungsspielraum zu. Es handelt sich vielmehr um die Auslegung eines unbestimmten Rechtsbegriffs mit wertenden Elementen. Allgemein gültige Bewertungsmaßstäbe dafür, wann ein Nutzen-Risiko-Verhältnis ungünstig ist, existieren nicht. Dies kann nur anhand der Umstände des Einzelfalls im Wege einer Gefahrprognose entschieden werden, Kügel, in: Kügel/Müller/Hofmann, AMG-Kommentar, 2012, § 25 Rn. 56.

Kloesel/Cyran, Arzneimittelrecht, Loseblatt, Stand: April 2013, § 25 Erl. 71, wobei sich die Auslegung der Tatbestandsmerkmale der Eingriffsnorm am öffentlichen Interesse der Arzneimittelsicherheit einerseits und dem Verhältnismäßigkeitsgrundsatz sowie dem Übermaßverbot andererseits zu orientieren hat, vgl. Lietz, in: Fuhrmann u. a. (Hrsg.), Hdb. Arzneimittelrecht, 2. Auflage 2014, § 9 Rn. 17a m. w. N.

Im Verwaltungsprozess ist für die Voraussetzungen des Versagungsgrundes nach § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG die Behörde darlegungs- und materiell beweispflichtig.

OVG NRW, Urteil vom 29. 01. 2014 – 13 A 2730/12 –; vgl. auch Lietz, in: Fuhrmann u. a. (Hrsg.) Hdb. Arzneimittelrecht, 2. Auflage 2014, § 9 Rn. 17ff.

Sie muss nachvollziehbar festgestellte Risiken des Arzneimittels darlegen. Dies schließt auch Angaben zur Kausalität der Arzneimittelgabe für eingetretene Nebenwirkungen ein. Obgleich ein Kausalitätsnachweis im Einzelfall nicht gefordert werden kann, ermöglichen erst solche Angaben eine zuverlässige Gewichtung der Risikoannahme. Gelingt dies nicht, ist ein Widerruf der Zulassung als rechtswidrig aufzuheben.

Nach alldem erweist sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis Kava-Kava-haltiger Arzneimittel der hier Streitgegenständlichen Art nicht als ungünstig. Die Voraussetzungen für einen Widerruf der hierauf bezogenen Zulassungen liegen nicht vor:

Den Wirksamkeitsbeleg der Produkte leitet die Klägerin im Wesentlichen aus den Aussagen der Monographie „Piperis methystici rhizoma“ („Kava-Kava-Wurzelstock“) der Kommission E vom 01. 06. 1990 her, die der Droge die Anwendungsgebiete „Nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände“ zuschreibt und von der Monographiaussage der „European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)“ gestützt wird. Dem entsprechen auch verschiedene klinische Studien, wengleich diese hinsichtlich der Aussagekraft von den Beteiligten unterschiedlich bewertet werden. Obgleich die Angabe der Monographie nicht auf einer aktuellen Erfordernissen genügenden klinischen Erprobung des Wirkstoffs beruhte, sondern im Rahmen der Aufbereitungstätigkeit der Fachkommissionen im Nachzulassungsverfahren nach § 105 Abs. 3 Satz 1 i. V. m. § 25 Abs. 7 AMG erfolgte, war sie in der Folgezeit Grundlage für eine Vielzahl von Zulassungen und Nachzulassungen von Kava-Kava-haltigen Präparaten, wobei eine sachliche Unterscheidung zwischen ethanologischen und anderen Auszügen nicht erfolgte. Diese Wirksamkeitsaussage ist seitens des BfArM im gerichtlichen Verfahren nicht substantiiert angegriffen worden. Vielmehr konstatiert die Behörde eine „gewisse“ Wirksamkeit in höherer Dosierung, die aber wiederum mit einem höheren Risiko verbunden sei. Die nach 2001 erhobene Forderung nach einer klinischen Wirksamkeitsstudie und vorbereitender toxikologischer präklinischer Untersuchungen ist demgegenüber als das Bemühen zu werten, Daten für die weitere Nutzen-Risiko-Abwägung zu generieren. Ob eine solche Untersuchung im Rahmen des § 30 AMG gefordert werden kann, mag dahinstehen. Jedenfalls ist dem Vorbringen des BfArM nicht die generelle Aussage zu entnehmen, Kava-Kava sei unwirksam. Auch hat sich die Kommission E noch 2002 in Kenntnis der bekannten Risikoaspekte für die weitere Verkehrsfähigkeit der Produkte unter dem Vorbehalt bestimmter

Sicherheitsmaßnahmen ausgesprochen. Vor diesem Hintergrund kann den vom Widerruf betroffenen Arzneimitteln nicht jede Wirksamkeit von vornherein abgesprochen werden. Dies gilt auch ungeachtet der Dosierung. Denn eine Dosierung oberhalb von 120 mg Kavalactonen/Tag ist von der Kommission E nicht vorgegeben. Die Frage, ob erst mit den 2011 initiierten Änderungsanzeigen eine wirksame Dosierung (formal) erreicht wurde, kann folglich ebenso auf sich beruhen wie die Frage nach der rechtlichen Wirksamkeit dieser Änderungsanzeigen, die sich auf gemäß § 30 Abs. 3 Satz 4 AMG vollziehbar widerrufenen Zulassungen bezogen. Ob die Wirksamkeit Kava-Kava-haltiger Arzneimittel damit in einer den Anforderungen des § 22 Abs. 2 Satz 1 Nr. 3, Abs. 3 AMG genügenden Weise begründbar ist, ist durchaus zweifelhaft. Aufgrund des abweichenden Prüfungsmaßstabes des § 30 Abs. 1 AMG kommt es auf diese Frage jedoch nicht maßgeblich an.

Dem durch die Zulassungsbescheide belegten Nutzen der Präparate in den Anwendungsgebieten „Nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände“, den die Beklagte nicht substantiiert in Frage gestellt hat, stehen Anwendungsrisiken in Gestalt hepatotoxischer Ereignisse gegenüber.

Das BfArM verweist hier in erster Linie auf die Bericht der Welt-Gesundheits-Organisation – WHO – (Coulter et al., „Assessment of the risk of hepatotoxicity with kava products“, 2007) und einen Bericht der britischen Gesundheitsbehörde MHRA, der 2006 überprüft und bestätigt worden sei. Die WHO weise 93 Fallberichte über Leberschädigungen aus, von denen 7 tödlich geendet seien; in 14 Fällen sei eine Lebertransplantation erforderlich gewesen. Die WHO-Expertengruppe habe die Kausalität von Kava-Kava in diesen Fällen in 8 Fällen als wahrscheinlich, in 53 als möglich und in 28 als nicht bewertbar erachtet. Die MHRA überblicke insgesamt 110 Nebenwirkungsverdachtsfälle weltweit, wobei bis zum Verkehrsverbot die überwiegende Anzahl von Meldungen aus Deutschland gekommen sei. Für Deutschland verweist das BfArM auf 48 Fälle lebertoxischer Reaktionen.

Für eine quantitative Gewichtung der Meldungen ist zunächst in den Blick zu nehmen, dass angesichts der weiten Verbreitung Kava-Kava-haltiger Arzneimittel – die Klägerin verweist in der Stellungnahme M. Schmidt vom 06. 02. 2012 allein für Deutschland unwidersprochen in den zehn Jahren vor dem Verbot auf 250 Mio, Tagesdosen – eine Anzahl von weltweit 110 Meldungen oder 48 Meldungen in Deutschland, zudem meist in zeitlichem Zusammenhang mit der im Stufenplanverfahren erfolgten Sensibilisierung der Anwenderkreise – nicht ungewöhnlich hoch erscheint. Sie halten sich damit im Bereich von als „selten“ oder „sehr selten“ auszuweisenden Nebenwirkungen. Es tritt der Umstand hinzu, dass die Klägerin nachvollziehbar dargelegt hat, dass in die Berichte der WHO wie der MHRA auch Meldungen aus Deutschland eingeflossen sind, eine doppelte Berücksichtigung ein und desselben gemeldeten Ereignisses also nicht nur denkbar ist, sondern nahe liegt. Die bloße Quantität der Meldungen hat demnach nur geringe Aussagekraft.

Inhaltlich ist das zu den hepatotoxischen Nebenwirkungen vorliegende Fallmaterial ebensowenig konsistent. Soweit es das aus Großbritannien ausgewertete Fallma-

terial betrifft, bezieht sich dieses auf die Anwendung von Kava-Kava in einem anderen Anwendungsgebiet, nämlich Blasenerkrankungen. Zwar trifft es zu, dass es für die Bewertung der Toxizität eines Stoffes regelmäßig nicht auf das Anwendungsgebiet, sondern nur auf die Tatsache seiner Anwendung ankommen kann. Mit dem Anwendungsgebiet verknüpft sind aber Fragen der Dosierung und der Anwendungsdauer. Nähere Angaben hierzu fehlen. Es spricht einiges für die Annahme der Klägerin, dass die Produkte bei der Behandlung von Blasenerkrankungen über einen signifikant längeren Zeitraum angewendet werden, als dies im Anwendungsgebiet „Nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände“, das auf eine kurzzeitige Anwendung („Zustände“) zielt, der Fall ist. Eine potentiell längere Exposition mit dem Wirkstoff kann deshalb ebensowenig bei einer wertenden Betrachtung außer Betracht bleiben, wie der Umstand, dass die Bewertung der Kausalität der Kava-Kava-Gabe für lebertoxische Ereignisse von den hiermit befassten Instanzen (BfArM/MHRA/EMA) durchaus unterschiedlich eingestuft wurden. Auf die Übersicht von M. Schmidt (S. 9/10 der Stellungnahme vom 06. 02. 2012) kann insoweit Bezug genommen werden.

Es wurde bereits angesprochen, dass in Zusammenhang mit der Risikobewertung kein gesicherter Kausalitätsbeweis gefordert werden kann. Erforderlich sind allerdings ernsthafte Erkenntnisse, die den Schluss nahelegen, dass das Präparat unvertretbare Nebenwirkungen hat, OVG NRW, Beschluss vom 10. 09. 2009 – 13 A 803/07 –.

Die WHO-Studie weist ausdrücklich auf den bekannten Umstand hin, dass Leberschäden auf zahlreichen Ursachen beruhen können. Hierbei kommt neben der allgemeinen Lebensführung insbesondere auch die Komedikation in Betracht:

„It should be noted that individual cases as those available do not prove cause and effect. Even where other known causes of liver damage (such as alcohol abuse and viral infections) were ruled out, it is possible that the use of kava by these individuals was a coincidence, rather than the cause of the problem. In addition, in several cases, drugs with potential hepatotoxicity such as: fluoxetine, paroxetine, acetylsalicylic acid, oral contraceptives, celecoxib, omeprazole and others may have been potential confounders.“

Diese Multikausalität von Leberschädigungen erschwert die Zuordnung zu einer bestimmten Medikamentengabe erheblich. M. Schmidt hat sich in seiner Stellungnahme vom 06. 02. 2012 (dort Seiten 11–13) detailliert mit den einzelnen Fallberichten auseinandergesetzt. Auf die geäußerten Zweifel am Kausalzusammenhang ist die Beklagte nicht im Einzelnen eingegangen, sondern hat unter Wiederholung des Vorbringens im Verwaltungsverfahren Kava-Kava weiterhin ein erhebliches hepatotoxisches Potential zugeschrieben und auf einen Fall (oder zwei Fälle) verwiesen, bei dem die Nebenwirkung bei Absetzen von Kava abgeklungen, bei Reexposition jedoch erneut aufgetreten sei („Rechallenge“). Unwidersprochen und durchaus nachvollziehbar weist die Klägerseite darauf hin, dass es auch in solchen Fällen einer Dokumentation der Komedikation bedarf, um eine tragfähige Wahrscheinlichkeitsaussage zu treffen. In der vorliegenden Gestalt lässt das Material

nur die Aussage einer möglichen Verknüpfung von Nebenwirkung und Kava-Gabe zu.

Zudem hebt das BfArM selbst hervor, dass diese Verknüpfung nicht nur dosisabhängig sei, sondern insbesondere ein charakteristisches Muster mit einem zeitlichen Gipfel bei 3–4 Monaten nach Medikationsbeginn aufweise. Hiermit stellt sich die Frage der Verwertbarkeit der vorliegenden Erkenntnisse zu Lasten der streitbefangenen Arzneimittel, die niedrigdosiert und auf eine Kurzzeitbehandlung angelegt sind und für die eine Begrenzung der Anwendungsdauer von den Zulassungsinhabern zumindest angeboten wurde.

Von den 48 Fallmeldungen aus Deutschland bewertet die Behörde selbst lediglich 26 als ausreichend gut dokumentiert, wobei 2 hiervon nicht Spontanmeldungen seien, sondern aus der Literatur stammten. Auch mit diesen Fällen hat sich die Klägerseite in der erwähnten Stellungnahme detailliert auseinandergesetzt. Dass sich aus diesem Fallmaterial mit einer sehr begrenzten Kausalitätsaussage das charakteristische Muster eines Potentials zu schwerer Lebertoxizität ergibt, wie die Beklagte meint, ist aus der Sicht der Kammer zumindest fraglich. Dies gilt umso mehr, als bisher weder die potentiell toxischen Einzelstoffe noch der Mechanismus einer lebertoxischen Wirkung bekannt sind.

Angesichts dessen bedarf es keiner abschließenden Beurteilung der Frage, ob mit der Auffassung der Klägerin und den Darlegungen des Hepatologen Prof. Teschke der Auswertung der Fallberichte die CIOMS-Bewertungskriterien zugrunde zu legen sind, die zu einer kritischeren Einschätzung der Kausalitätsfrage führen.

Allerdings können mit diesen Feststellungen weder der Stoff als solcher noch die streitbefangenen Arzneimittel allgemein entlastet werden. Das Risiko, also die Möglichkeit einer Schadensverursachung durch Kava-Kava, nicht aber eine sichere Kausalität, ist mit den angesprochenen Quellen nachvollziehbar dargelegt. Dieses Risiko ist auch nicht für ethanolische Extrakte ausgeschlossen. Wengleich die Einleitung des Stufenplanverfahrens auf Schweizer Meldungen zu acetonischen Extrakten beruhte, umfassen sie ethanolische wie acetonische Extrakte gleichermaßen. Eine Aussage dahingehend, dass ethanolische Extrakte generell risikofrei oder zumindest risikoarm seien, ist daher nicht mit hinreichender Sicherheit möglich. In diesem Zusammenhang bleibt zwar die auch vom BfArM anerkannte Tatsache zu berücksichtigen, dass im Fall pflanzlicher Arzneimittel die Wahl des Auszugsmittels den Wirkstoff bestimmt, zuletzt: OVG NRW, Beschluss vom 26. 11. 2010 – 13 A 2807/09 –.

Risikoaussagen zu einem Extrakt können damit nicht ohne nähere Begründung auf einen anderen Extrakt übertragen werden. Dies gilt namentlich dann, wenn – wie regelmäßig – die genaue Zusammensetzung des Extrakts und – wie hier – die potentiell toxischen Stoffe unbekannt sind. Dies schwächt auch die Aussagekraft der in den USA durchgeführten sog. NTP-Studie an Ratten und Mäusen mit einem Kava-Extrakt mit überkritischem CO₂ als Auszugsmittel. Solange aber auch für ethanolische Extrakte Nebenwirkungsmeldungen vorliegen, kann die Klägerseite daraus allein für sich nichts herleiten. Vergleichbares gilt für den Hinweis auf die Verwendung unterschiedlicher Kava-Kultivare bzw. verschiedener Bestandteile der Pflanze.

In einem dritten Schritt der Prüfung der Widerrufsvoraussetzungen stehen sich damit ein nicht nach aktuellen Anforderungen belegter Nutzen Kava-Kava-haltiger Arzneimittel auf der einen Seite und mögliche Risiken ihrer Anwendung gegenüber. § 30 Abs. 1 Satz 1, 2. Halbsatz i. V. m. § 25 Abs. 2 Satz 1 Nr. 5 AMG gebietet eine einzelfallbezogene Abwägung, die dem therapeutischen Nutzen eines Produkts seine nachvollziehbar belegten Risiken gegenüberstellt. Was überwiegt, kann nur anhand der Schwere der Indikation, belegter Heilerfolge, der Schwere etwaiger Nebenwirkungen etc. bewertet werden. Insgesamt müssen die Nachteile der Nichtanwendung diejenigen der Anwendung überwiegen, wobei – hier von besonderer Bedeutung – nicht nur der Wirksamkeitsgrad, sondern auch etwaige Behandlungsalternativen in den Blick zu nehmen sind, vgl. OVG NRW, Urteil vom 29. 01. 2014 – 13 A 2730/12 –, Beschluss vom 23. 07. 2013 – 13 A 3021/11 –, Beschluss vom 10. 09. 2009 – 13 A 803/07 –, BVerwG, Urteil vom 26. 04. 2007 – 3 C 36.06 –, NVwZ-RR 2007, 774.

Das monographierte Anwendungsgebiet „Nervöse Angst-, Spannungs- und Unruhezustände“ verweist nicht ausdrücklich auf die Behandlung von Angststörungen, bei denen Symptome der Angst in Gestalt einer anhaltenden Angstreaktion, mangelnder Kontrolle der Angst, evtl. körperlichen Reaktionen einschließlich katastrophisierender Fehlinterpretationen und Beeinträchtigung in wichtigen Funktionen des Berufs-, Alltags- und Familienlebens im Vordergrund stehen, Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 263. Auflage 2012 „Angststörung“, soll aber gleichwohl auch diesen Patienten zugutekommen, obwohl die Klägerin die Anwendung von Kava-Kava in diesem Bereich auf die Kurzzeitbehandlung fokussiert sehen will. Damit zielt die Indikation jedenfalls zum Teil auf das auch für Benzodiazepine zugelassene Anwendungsgebiet. Hieran ändert auch der Umstand nichts, dass Benzodiazepine nach den Empfehlungen des Sachverständigenausschusses der Bundesregierung für den Arzt zur sachgerechten Anwendung von benzodiazepinhaltigen Arzneimitteln „zur vorübergehenden Behandlung schwerer Angstzustände, Schlafstörungen sowie zur Behandlung von Muskelverspannungen und Epilepsien eingesetzt werden“ und neben einer sorgfältigen Indikationsstellung regelmäßig auf eine zeitlich begrenzte (< 2 Monate) andauernde Therapie ausgerichtet sind. Ungeachtet des Umstandes, dass hierdurch ein zugelassenes Anwendungsgebiet nicht eingeschränkt werden kann (z. B.: „Symptomatische Behandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingter Schlafstörungen“), ergibt sich auch hieraus eine Überschneidung mit dem Anwendungsgebiet Kava-Kava-haltiger Arzneimittel. Obwohl es sich bei Benzodiazepinen um zugelassene und verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt, gehen von diesen Wirkstoffen erhebliche Gefahren aus. Benzodiazepine wirken angstlösend und schlaffördernd. Jedoch besteht schon bei therapeutischen Dosierungen ein sehr hohes Abhängigkeitspotential. Benzodiazepine gelten weltweit als die Medikamente mit der höchsten Missbrauchsrate. Sie wirken atemdepressiv und verstärken bei Daueranwendung eine depressive Grunderkrankung. Alle Wirkungen werden durch die gleichzeitige Einnahme von Alkohol oder anderen Betäubungsmitteln oder Suchtstoffen erheblich verstärkt. In diesem

Fall besteht auch die Gefahr einer tödlichen Vergiftung. Schon nach einer kurzen Einnahmedauer (8 Wochen) können bei einem Absetzen schwere Entzugserscheinungen entstehen (Wahrnehmungsstörungen, Psychosen, Krampfanfälle).

Vgl. zu den Wirkungen von Benzodiazepinen: BGH, Urteil vom 02. 11. 2010 – 1 StR 581/09 – Rn. 32; Wikipedia „Benzodiazepine“, Abruf vom 05. 05. 2014; Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen e. V. „Medikamente, Beruhigungs- und Schlafmittel: Benzodiazepine, www.dhs.de, Stockinger, in: „Der Spiegel“ 17/2009, „Das ist Beihilfe zur Sucht“, www.spiegel.de.

Die verbreitete missbräuchliche Verwendung dieser Arzneimittel kann offensichtlich auch durch die Verschreibungspflicht nicht ausgeräumt werden. Hierbei könnte auch eine Rolle spielen, dass die Überwachung dieser Betäubungsmittel in Form der ärztlichen Verschreibung abgeschwächt ist, da die strengen Vorschriften des § 13 BtMG und der Betäubungsmittelverschreibungs-VO für die Ausstellung von Betäubungsmittelrezepten auf die vom BtMG ausgenommenen Zubereitungen nicht anwendbar sind.

Vgl. Urteil der Kammer vom 13.05.2014 – 7 K 3454/12 –.

Die Angabe, Benzodiazepine besäßen ein „gewisses Abhängigkeitspotential“ verharmlost dieses Risiko unangemessen.

Ausweislich des vom BfArM aufgrund des Auflagenbeschlusses der Kammer vorgelegten Nebenwirkungsprofils seit 2002 ergeben sich für Benzodiazepine insgesamt 4.478 UAW-Meldungen, die sich über eine Vielzahl von unerwünschten Wirkungen erstrecken und – soweit schwer – bei Suizidversuchen und Suchtmisbrauch deutliche Spitzen aufweisen, vereinzelt aber auch Leberschädigungen zeigen. Das BfArM räumt ein, dass diesen dokumentierten Arzneimittelrisiken keine nach neuesten Erfordernissen gestaltete klinische Erprobung der Präparate gegenübersteht, da sie sich zumeist bereits seit Jahrzehnten auf dem Markt befinden. Die klinischen Studien zur Wirksamkeit datieren hiernach überwiegend aus den frühen 60er-Jahren des vorigen Jahrhunderts.

Vor diesem Hintergrund kann nicht von einer risikoärmeren Alternative zu Kava-Kava-haltigen Arzneimitteln ausgegangen werden. In abgeschwächter Form gilt dies auch für das vom BfArM angeführte „Buspiron“, das einen langsameren Wirkungseintritt als Benzodiazepine aufweist und die im Schriftsatz vom 23. 02. 2013 angesprochenen Antidepressive. So werden beispielsweise für den Serotoninwiederaufnahmehemmer „Paroxetin“ als Nebenwirkungen Appetitstörungen, Störungen des Magen-Darm-Traktes, Schlafstörungen, Verwirrtheit, Halluzinationen, sexuelle Dysfunktion, Schwitzen, Parästhesie, Restless-Legs-Syndrom, eine signifikante Erhöhung suizidalen Verhaltens bei Patienten mit Depressionen angegeben. Nach dem Absetzen können erhebliche Absetzerscheinungen auftreten (u. a. Schwindel, Sehstörungen, Angst), vgl. „Paroxetin“ in Wikipedia (Stand: 03. 06. 2014); Packungsbeilage „Paroxetin 1A Pharma, 10 mg Filmtabletten“.

Medikamentöse Behandlungsalternativen aus dem Bereich der Phytopharmazie sind nur in allgemeiner Form vorgetragen, resp. selbst Gegenstand von Stufenplanverfahren, wie z. B. Johanniskraut.

Auch sind im Rahmen einer am Verhältnismäßigkeitsgrundsatz und dem Übermaßverbot orientierten Nutzen-Risiko-Abwägung andere regulatorische Maßnahmen zur Risikominimierung zu berücksichtigen, die eine weitere Verkehrsfähigkeit der Produkte ohne unvertretbare Gefahren für die öffentliche Gesundheit gewährleisten. Zutreffend hat die Klägerseite auf die bestehende Verschreibungspflicht, Gegenanzeigen und Anwendungsbeschränkungen, eine ausdrückliche Beschränkung der Anwendungsdauer sowie eine begleitende regelmäßige Erhebung der Leberwerte hingewiesen. Neben diesen, bis zum Verkehrsverbot größtenteils bereits umgesetzte Maßnahmen, tritt nunmehr die gemäß § 28 Abs. 3b Satz 1 Nr. 2 AMG auch nach Erteilung der Zulassung bestehende Möglichkeit der Bundesoberbehörde hinzu, im Wege der Auflage anzuordnen, Unbedenklichkeitsprüfungen durchzuführen, wenn dies im Interesse der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist. Unter den Voraussetzungen des § 28 Abs. 3b Satz 2 AMG ist hierbei auch die Empfehlung einer gemeinsamen Unbedenklichkeitsprüfung an die Zulassungsinhaber auszusprechen. Die Auflagenbefugnis zielt damit auf eine nichtinterventionelle Prüfung der Arzneimittel (§ 4 Abs. 23 Satz 3 AMG) während ihrer praktischen Anwendung unter den Voraussetzungen der §§ 63f Abs. 2–4, 63g AMG. Dem steht nicht entgegen, dass diese Befugnis erst durch das Zweite AMG-Änderungsgesetz vom 19. 10. 2012 (BGBl. I, S. 2192) im Zuge der Umsetzung europarechtlicher Vorgaben zum Pharmakovigilanzsystem in das Arzneimittelgesetz eingefügt wurde, sie im Zeitpunkt der letzten behördlichen Entscheidung noch nicht bestand. Denn auch diesbezüglich ist auf die Rechtslage im Zeitpunkt der gerichtlichen Entscheidung abzustellen. Angesichts des Umstandes, dass bislang die Anhaltspunkte für ein hepatotoxisches Risiko der streitbefangenen Produkte nicht mit der genügenden Sicherheit verifiziert werden konnten, wäre eine solche nachgelagerte Erprobung bei fortbestehender Marktfähigkeit unter Verhältnismäßigkeitsgesichtspunkten naheliegend und das gegenüber dem Widerruf mildere Mittel. Hierüber zu entscheiden, liegt im pflichtgemäßen Ermessen der Beklagten. Mit einem solchen Vorgehen könnte auch dem Bedenken der Klägerin mit Blick auf Pelargonium-haltige Arzneimittel Rechnung getragen werden, bei denen dieser Weg beschritten wurde, obgleich auch dort Meldungen zu teils schweren Leberschädigungen (medikamentös bedingte Hepatitis, Hepatitis mit schwerer entzündlicher Aktivität) vorlagen und die Kausalität der Medikamentengabe als möglich erachtet wurde.

Demgegenüber ist im Gegensatz zu dem hilfsweisen Antrag der Beklagten in der mündlichen Verhandlung der Frage des Nutzen-Risiko-Verhältnisses nicht im Wege der gerichtlichen Beweisaufnahme nachzugehen, da es nicht um die Ermittlung von Tatsachen, sondern um deren Wertung geht, die nach den dargelegten Grundsätzen dem Gericht obliegt. Die Ermittlung des Tatsachenstoffs im Verfahren auf Widerruf der arzneimittelrechtlichen Zulassung obliegt hingegen der hierzu fachlich

qualifizierten Bundesoberbehörde (§ 24 VwVfG). Ihr diene das Stufenplanverfahren.

Anmerkung von Burkhard Sträter

Die Entscheidung des VG Köln kann in ihrer Bedeutung kaum unterschätzt werden. Sie kann insbesondere nützliche Orientierung bieten für die Mitglieder des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee – PRAC – der europäischen Zulassungsbehörde. Das Gericht stellt sehr plausibel die Stufen einer rechtsfehlerfreien Risiko-Nutzen-Abwägung dar. Das Gericht stellt klar, dass eine isolierte Risikobewertung, die sich an aktuellen Guidelines und Anforderungen orientiert, den Widerruf einer Zulassung nicht rechtfertigen kann. Dies hat die Europäische Kommission schon in dem Anorektika-Verfahren durch die Entscheidung des Europäischen Gerichtshofs lernen müssen (verbundene Rechtssachen T-74/00, T-76/00, T-83/00, T-84/00, T-85/00, T-132/00, T-137/00 und T-141/00). Orientiert an dem gemessenen Nutzen ist vielmehr eine Abwägung gegen die festgestellten Risiken gefordert. Hier ist die Klarstellung des Gerichts bedeutsam, dass sich insoweit bei dem Versagungsgrund in § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG n.F. keine inhaltliche Änderung gegenüber § 25 Abs. 1 Nr. 5 AMG a.F. ergibt, der die geforderten Schritte wesentlich anschaulicher darstellt als die neue Version, die in Anlehnung an EG-Recht übernommen wurde.

In Abwägung von Risiko und Nutzen ist dann die Vertretbarkeit des Risikos aus medizinisch-wissenschaftlicher Sicht zu beurteilen. Bei dieser Entscheidung können jedoch alternative Behandlungen nicht außer Betracht bleiben. Dies ist eine ganz wesentliche Klarstellung, die auch für das PRAC Geltung beanspruchen kann. Gerade in aktuellen Pharmakovigilanz-Verfahren hat sich dieses Komitee geweigert, die Risiken alternativer Behandlungsmethoden auch nur in die Bewertung einzubeziehen, mit der Begründung, sie seien nicht Gegenstand des Verfahrens und nicht auf der Agenda. Dieses ist aber sowohl aus rechtlicher, vor allem aber auch aus ärztlicher Sicht gefordert. Wenn ein Arzt eine Medikation absetzt und durch eine neue ersetzt, so tut er dies in der Regel in der Erwartung, dass das neue Arzneimittel in der Risiko-Nutzen-Abwägung günstiger ist als das zuvor angewandte. Dies erwartet zu Recht auch der Patient.

Aus rechtlicher Sicht ist diese Abwägung mit Blick auf den pharmazeutischen Unternehmer gefordert (vgl. Prof. Dr. Udo Di Fabio, Institut für öffentliches Recht – Abteilung Staatsrecht – Universität Bonn, Richter am Bundesverfassungsgericht a.D., Zweiter Senat, Risikoentscheidungen im Rechtsstaat“ J.C.B. Mohr Paul Siebert Tübingen, 5. Teil, § 16 B 2 Buchst. f Seite 453 f.). Soweit eine Maßnahme die Arzneimittelsicherheit erhöht – oder jedenfalls nach sorgfältiger Abwägung die begründete Hoffnung besteht, dass dies der Fall ist –, muss der Unternehmer schmerzliche finanzielle und wirtschaftliche Einbußen hinnehmen, weil dies der vorrangig zu berücksichtigen Sicherheit der Patienten dient. Wenn jedoch die Behörde „auf Verdacht“ ein Arzneimittel vom Markt nimmt, ohne sich um die Alternativen zu kümmern und damit möglicherweise das Risiko sogar erhöht, so ist dies mit dem rechtsstaatlichen

Verhältnismäßigkeitsprinzip nicht zu vereinbaren. Gerade die Patientensicherheit und die bessere Therapie durch Alternativen rechtfertigen den massiven Eingriff in die Eigentumsrechte des Unternehmers. Wenn diese Rechtfertigung fehlt, erweist sich die Maßnahme als rechtswidrig, weil sie auch aus ärztlicher Sicht nicht zu vertreten ist.

Diese Botschaft des Gerichts sollte nicht nur bei den nationalen Bundesoberbehörden, sondern auch bei der EMA ankommen. Das sog. „Precautionary Principle“, das in der Europäischen Union als Maßstab für Gefahrenabwehr diskutiert wird, widerspricht dem Ergebnis nicht. Das Landgericht Aachen hat dieses Prinzip bereits im Rahmen des Contergan-Verfahrens angemessen beschrieben und berücksichtigt. Zu prüfen war, ob die Mitarbeiter des pharmazeutischen Unternehmens fahrlässig gehandelt haben, indem sie Thalidomid-haltige Arzneimittel nicht rechtzeitig vom Markt genommen haben. Im Rahmen der Fahrlässigkeitsprüfung hat das Landgericht Aachen bereits den Begriff des begründeten Verdachts bei der Kausalitätsbewertung entwickelt und festgehalten, dass Mitarbeiter von Unternehmen, die bei begründetem Verdacht unvertretbarer Risiken nicht handeln, sich dem Vorwurf fahrlässigen Verhaltens aussetzen (vgl. Landgericht Aachen, Beschluss vom 18. 12. 1970 – 4 KMs 1/68 – Contergan; Kloesel/Cyran, Kommentar zum Arzneimittelgesetz E. 1, Auszug). Dies hat der deutsche Gesetzgeber in das Arzneimittelgesetz gleich an mehreren Stellen aufgenommen. Zum einen bei der Definition der Bedenklichkeit des Arzneimittels in § 5 Abs. 2 AMG, der nahezu identisch ist mit dem Versagungsgrund in § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG a.F. Diese für die Zulassung geltende Regelung ist ebenfalls der Maßstab für den Widerruf von Zulassungen nach § 30 und für die straf- und zivilrechtliche Verantwortung von pharmazeutischen Unternehmen nach § 5 AMG i. v. m. § 95 Abs. 1 Nr. 1 und Abs. 3 AMG. Die vorliegende Entscheidung konkretisiert diese Maßstäbe in besonders anschaulicher und umfassender Weise. Sie kann daher für alle Pharmakovigilanz-Verfahren Geltung beanspruchen.

Man kann die sehr überzeugende Entscheidung auch wie folgt zusammenfassen:

Bevor der Einsatz von Benzodiazepinen unvermeidlich wird, ist es ein ärztliches Gebot, jedenfalls zu versuchen, Angststörungen mit einem milder wirksamen Phytopharmakon zu behandeln. Selbst wenn die Hälfte der Wirksamkeit ein Placebo-Effekt sein sollte, so wird dadurch verhindert, die betroffenen Patienten dem Abhängigkeitsrisiko auszusetzen.

Das BMG sollte sich diese nahezu zwingende Logik der Risiko-Nutzen-Abwägung zu Eigen machen und im Interesse der betroffenen Patienten auf die Fortführung des Rechtsbehelfsverfahrens verzichten!

Anschrift des Verfassers:

Prof. Burkhard Sträter
Sträter Rechtsanwälte
Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn
Tel.: 02 28/9 34 54-0
Fax: 02 28/9 34 54-54
E-Mail: tierling@straeterlawyers.de
www.StraeterLawyers.de

2 Keine Zugaben und Rabatte für verschreibungspflichtige Medikamente aus der Apotheke

HeilBerG § 6 I Nr. 6; BO § 19 Nr. 3; AMG § 78

Apotheken dürfen bei verschreibungspflichtigen Medikamenten keine Rabatte oder Zugaben, wie zum Beispiel „Kuschelsocken“, gewähren. Solche Zugaben verstoßen gegen die Preisbindung des Arzneimittelgesetzes und das im August 2013 geänderte Heilmittelwerbe-gesetz.

VG Gelsenkirchen, Beschl. v. 17. 06. 2014 – 7 L 683/14

Aus den Gründen: Der gemäß § 80 Abs. 5 der Verwaltungsgerichtsordnung – VwGO – gestellte Antrag, die aufschiebende Wirkung der Klage 7 K 2056/14 des Antragstellers gegen die Ordnungsverfügung der Antragsgegnerin vom 1. April 2014 wiederherzustellen bzw. anzuordnen, ist zulässig, aber unbegründet. Die im Rahmen des vorläufigen Rechtsschutzverfahrens vorzunehmende Interessenabwägung fällt zu Lasten des Antragstellers aus. Die Ordnungsverfügung erweist sich bei summarischer Prüfung als mit großer Wahrscheinlichkeit rechtmäßig.

Rechtsgrundlage für den Erlass der Untersagungsverfügung (Ziffer 1. des Bescheides) ist § 6 Abs. 1 Nr. 6 des Heilberufsgesetzes für das Land Nordrhein-Westfalen – HeilBerG –, wonach die Apothekerkammern die Erfüllung der Berufspflichten ihrer Kammerangehörigen überwachen und die notwendigen Maßnahmen zur Beseitigung berufsrechtswidriger Zustände treffen können.

Die des Antragsteller, gekoppelt an den Erwerb von verschreibungspflichtigen bzw. sonstigen preisgebundenen Arzneimitteln Vorteile wie zum Beispiel ein Paar „Kuschelsocken“, eine Rolle Geschenkpapier oder Gutscheine hierfür zu gewähren, verstößt aller Voraussicht nach gegen die in § 19 Nr. 3 und Nr. 7 der Berufsordnung für Apothekerinnen und Apotheker der Apothekerkammer Westfalen-Lippe vom 30. Mai 2007 – BO – normierten Verbote, von dem sich aus der Arzneimittelpreisverordnung ergebenden einheitlichen Apothekenpreis, insbesondere durch Gewähren von Rabatten oder sonstigen Preisnachlässen abzugehen sowie hierfür zu werben (Nr. 3) sowie die sich aus dem allgemeinen Wettbewerbsrecht sowie Heilmittelwerbe-gesetz ergebenden Grenzen beim Gewähren von Zugaben, Warenproben, Zuwendungen und sonstigen Werbegaben zu überschreiten (Nr. 7).

§ 19 Nr. 3 BO sichert die arzneimittelrechtliche Preisbindung, die in § 78 des Arzneimittelgesetzes – AMG – i. V. m. der Arzneimittelpreisverordnung geregelt ist. Der nach diesen Vorschriften ermittelte Apothekenabgabepreis ist eine allein nach öffentlichem Recht vom Apotheker zu beachtende Größe, die nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften dessen wirtschaftlicher Disposition entzogen ist. Dies entspricht dem Zweck der Preisbindung, zur Sicherstellung einer flächendeckenden und gleichmäßigen Versorgung der Bevölkerung mit Arzneimitteln einen Wettbewerb zwischen den Apotheken weitgehend auszuschließen.