Die Anwendbarkeit von chirurgischen Behandlungsmethoden und innovativen Arzneimitteln

Innovative Arzneimittel als humanere Behandlungsmethode

Dr. Xenia Boergen[1], Prof. Dr. Günter Lauer[2], Prof. Dr. Barbara Sickmüller[3]

[1]Boergen Rechtsanwaltskanzlei, Berlin, [2]Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Dresden, [3]Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI) e.V., Berlin

Innovative Arzneimittel im Bereich der regenerativen Medizin können chirurgische Behandlungsmethoden ersetzen und das Leid der Patienten erheblich mindern. Während die chirurgischen Behandlungsmethoden ohne klinische Prüfungen Anwendung finden und quasi „aus der Not heraus" geboren werden, können innovative Arzneimittel erst nach erfolgter behördlicher Genehmigung am Patienten angewendet werden. Im folgenden Beitrag wird anhand eines Beispiels dargestellt, ob die chirurgische Behandlungsmethode bei gleichzeitiger Verfügbarkeit des innovativen Arzneimittels noch angewendet werden darf und welche Gründe – rechtliche wie humane – die Anwendung der chirurgischen Methode infrage stellen.

1. Einleitung

Innovative Arzneimittel durchlaufen ein aufwendiges Entwicklungsprogramm: Von der Forschung über die klinischen Prüfungen der Phasen I–III und bis zur Zulassung können 10 und mehr Jahre vergehen, bevor ein Arzneimittel den Patienten zur Verfügung steht. Für Gewebe, die in chirurgischen Verfahren innerhalb eines Behandlungsvorgangs entnommen und demselben Patienten eingesetzt werden, sind hingegen keine aufwendigen und teuren Zulassungsverfahren notwendig. Demzufolge haben die chirurgischen Verfahren, gegen die zellbasierten Produkte getestet wurden, i.d.R. auch keine klinischen Prüfungen durchlaufen, bevor sie am Menschen angewendet wurden. Die Evidenzlevel solcher chirurgischen Methoden für Harnröhrenstrikturen sind deshalb gering.[1)]

Die rechtlichen Voraussetzungen für die möglichen Behandlungsmethoden sind demnach sehr unterschiedlich. Einerseits erfordert es die Patientensicherheit, dass Arzneimittel, die z.B. die Vermehrung der Zellen eines Patienten zur Regeneration eigenen Gewebes umfassen, nach den arzneimittelrechtlichen Vorschriften zu prüfen sind, andererseits können aber Gewebe eines Patienten entnommen und an anderen Stellen des Körpers eingesetzt werden, ohne dass Wirksamkeit und Sicherheit dieses Verfahrens zuvor in klinischen Studien geprüft wurde. Innovative zellbasierte Therapien können einen erheblichen Beitrag dazu leisten, die Ressourcen des Patienten zu schonen und eine humane Behandlung bereitzustellen, auf die die Krankenkassen nach §70 Abs. 2 SGB V hinwirken müssen. Im Folgenden wird anhand eines Beispiels erörtert, unter welchen Voraussetzungen bekannte chirurgische Methoden, die eine Entnahme von Gewebe des Patienten erfordern, weiterhin verwendet werden dürfen, wenn genehmigte oder zugelassene Arzneimittel verfügbar sind, die für den Patienten einen weniger gravierenden Eingriff und somit die humanere Behandlung darstellen.

2. Rechtliche Grundlagen für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs) und Gewebe

Für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMPs), biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte, somatische Zelltherapeutika sowie Gentherapeutika und Kombinationsprodukte wurde im Jahr 2007 durch die sog. „ATMP-Verordnung"[2)] ein neuer gesetzlicher Rahmen geschaffen.

[1)] Male Urethral Stricture, American Urological Association. *http://www.auanet.org/guidelines/male-urethral-stricture-(2016)*

[2)] Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Pharm. Ind. 80, Nr. 1, 72–80 (2018)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Während es vor Inkrafttreten der ATMP-Verordnung in vielen Ländern der EU möglich war, zellbasierte Produkte mit einer nationalen Herstellungserlaubnis in den Verkehr zu bringen, änderte sich die Sachlage mit Gültigkeit der ATMP-Verordnung ab dem 30. Dez. 2008 maßgeblich.

Um eine Herstellungserlaubnis für ein Arzneimittel zu erlangen, bedarf es grundsätzlich einer behördlich genehmigten Produktionsstätte und standardisierter kontrollierter Herstellungsbedingungen. Im Rahmen der Vorschriften nach Art. 29 der ATMP-Verordnung konnten ATMPs (somatische Zelltherapeutika und Gentherapeutika), die bis dahin rechtmäßig in Verkehr waren, bis 30. Dez. 2011 und biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte bis 30. Dez. 2012 noch übergangsweise in Verkehr gebracht werden. Seit diesen Zeitpunkten können ATMPs nur mit gültiger zentraler EU-Zulassung bzw. auf nationaler Ebene unter der sog. „Krankenhaus-Ausnahme" nach Art. 28 Nr. 2 der ATMP-Verordnung im jeweiligen EU-Mitgliedstaat in Verkehr gebracht werden.

Für Gewebe wurde im Jahr 2004 die europäische Geweberichtlinie erlassen, die die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen regelt.[3] Gewebe sind nach § 1a Nr. 4 Transplantationsgesetz (TPG) alle aus Zellen bestehenden Bestandteile des menschlichen Körpers, die keine Organe sind, einschließlich einzelner menschlicher Zellen. Gewebe sind z.B. Haut, Schleimhaut, Augenhornhaut, Venen und Knochenmark.

Gewebe sind als Arzneimittel einzustufen: Sie sind ein Stoff i.S.d. § 3 Nr. 3 Arzneimittelgesetz – AMG (Körperbestandteil des Menschen) – und, sofern sie als Mittel zur Heilung von Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind, nach § 2 Abs. 1 Nr. 1 AMG ein Arzneimittel.

Da Gewebe überwiegend zur Heilung von Krankheiten am Patienten eingesetzt werden, sind diese Gewebe Arzneimittel, inklusive der Beinvene, die in der Bypass-Operation am Herzen wieder eingesetzt wird und auch die Mundschleimhaut, die in demselben Patienten als Harnröhre verwendet wird.

Gewebezubereitungen können mit einer Genehmigung nach § 21a AMG oder einer nationalen Zulassung nach § 21 AMG in Deutschland in Verkehr gebracht werden. Die Entnahme und Verarbeitung, Konservierung, Prüfung, Lagerung und das Inverkehrbringen von Gewebe ist in den §§ 20a, b, c AMG geregelt. Wendet der Arzt das Gewebe oder die Gewebezubereitung aber persönlich bei seinem Patienten an, ist hierfür keine Genehmigung nach § 20b Abs. 1 oder § 20c Abs. 1 AMG erforderlich.[4]

3. Anwendbarkeit des AMG oder TPG bei chirurgischen Methoden

Für chirurgische Verfahren, in denen patienteneigenes Gewebe verwendet wird, findet das AMG unter den folgenden Voraussetzungen keine Anwendung:

- Nach § 4a Nr. 3 AMG ist das AMG nicht auf Gewebe anwendbar, die innerhalb eines Behandlungsvorgangs einer Person entnommen werden, um auf diese ohne Änderung ihrer stofflichen Beschaffenheit rückübertragen zu werden.
- Werden Gefäße aus dem Bein entnommen, um sie demselben Patienten in einer Bypass-Operation wieder einzusetzen[5], sind diese vom Anwendungsbereich des AMG ausgenommen, sofern keine stoffliche Veränderung stattfindet.
- Unbedeutende Arbeitsschritte wie Säubern, Glätten, Spülen oder Dehnen des Gewebes sollen ausgenommen sein, auch eine fachgerechte Aufbewahrung würde die stoffliche Beschaffenheit nicht verändern.[6] Ähnliche Schritte werden nach Anhang I der europäischen ATMP-Verordnung nicht als substantielle Bearbeitung angesehen.[7]

Die Entnahme und die Anwendung von Gewebe am Patienten ist i.d.R. mit einem chirurgischen Eingriff verbunden und sofern keine Änderung der stofflichen Beschaffenheit – z.B. der entnommenen Mundschleimhaut, die in demselben Behandlungsvorgang als „Harnröhre" auf denselben Patienten zurückübertragen wird – vorliegt, ist das Verfahren vom Anwendungsbereich des AMG ausgenommen.

Eine ähnliche Vorschrift ist im TPG enthalten: Nach § 1 Abs. 3 Nr. 1 TPG gilt das TPG nicht für Gewebe,

- die innerhalb ein und desselben chirurgischen Eingriffs einer Person entnommen werden, um auf diese rückübertragen zu werden.[8]

Werden mehrere chirurgische Eingriffe notwendig, ist das TPG anwendbar, insbesondere § 8c TPG.[9] Die Entnahme der Mundschleimhaut (= chirurgischer Eingriff) muss von Kieferchirurgen durchgeführt werden. Die Mundschleimhaut wird nach ihrer Präparation von einem

[3] RICHTLINIE 2004/23/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen, ABl. L 102/48 vom 7.4.2004.

[4] Es sei denn, es handelt sich um Arzneimittel, die für eine klinische Prüfung bestimmt sind.

[5] BT-Drucksache 16/3146, S. 24.

[6] Kloesel/Cyran, AMG-Kommentar § 4a AMG.

[7] Anhang I der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vom 13. November 2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien, ABl. L 324 v. 10.12.2007: Schneiden, Zerreiben, Formen, Zentrifugieren, Einlegen in antibiotische oder antimikrobielle Lösungen, Sterilisieren, Bestrahlen, Separieren, Konzentrieren oder Reinigen von Zellen, Filtern, Lyophilisieren, Einfrieren, Kryopräservieren, Verglasen.

[8] Der Wortlaut der zugrundeliegenden EU-Richtlinie 2004/23/EG ist ähnlich: nach dieser sind Gewebe und Zellen, die innerhalb ein und desselben chirurgischen Eingriffs als autologes Transplantat verwendet werden, vom Anwendungsbereich der Richtlinie ausgenommen (Art. 2 Abs. 2a Richtlinie 2004/23/EG).

[9] Höfling, TPG-Kommentar, § 1a, Rn. 74, 2. Auflage, 2013.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Urologen als Harnröhre eingesetzt. Es sind 2 chirurgische Handlungen während einer Operation von unterschiedlichen Fachärzten notwendig, um eine Rekonstruktion der Harnröhre mittels nativer Mundschleimhaut durchzuführen.

- Ob es sich bei der Beteiligung mit Ärzten unterschiedlicher Fachrichtungen noch um „ein und denselben" chirurgischen Eingriff handelt, dürfte zu verneinen sein: Weder wird die Mundschleimhaut wieder an ihren ursprünglichen Ort zurücktransplantiert, noch behält sie – als Harnröhre transplantiert – ihre ursprüngliche Funktion.

Somit ist die Anwendbarkeit des TPG nicht durch §1 Abs. 3 Nr. 1 ausgeschlossen, da es sich nicht um ein und denselben chirurgischen Eingriff handelt.

Die Änderung der Funktion der Zellen (Harnröhre statt Mundschleimhaut) stellt eine „biotechnologische Bearbeitung" gemäß Art. 2 Abs. 1c ATMP-Verordnung dar, sodass eine zentrale Zulassung für ein derartiges Arzneimittel notwendig wäre, auch wenn die Bearbeitung der Zellen „nicht substantiell" ist.[10]

4. Evidenzlevel für chirurgische Methoden und Arzneimittel

Die Evidenzlevel für chirurgische Verfahren sind aufgrund der Ausnahme aus dem Anwendungsbereich von AMG und TPG nicht immer mit denen von Arzneimitteln vergleichbar[11], die in den gesetzlich vorgeschriebenen klinischen Prüfungen für Arzneimittel nach §§ 40 ff. AMG an einer Vielzahl von Patienten geprüft wurden.

Folglich sind die Wirkungen und Schäden von chirurgischen Verfahren häufig weniger gut dokumentiert als bei genehmigten oder zugelassenen Arzneimitteln. Dennoch werden viele chirurgische Verfahren erfolgreich an Patienten angewendet.

5. Behandlung der Patienten nach den *„allgemein anerkannten fachlichen/medizinischen Standards bzw. Erkenntnissen"*

Nach §630a Abs. 2 BGB hat die Behandlung eines Patienten nach dem zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden *„allgemein anerkannten fachlichen Standard"* zu erfolgen, soweit nicht etwas anderes vereinbart ist.

Nach §8c Abs. 1 Nr. 2 TPG ist die Entnahme von Gewebe zum Zweck der Rückübertragung bei einer lebenden Person nur zulässig, wenn die Entnahme und die Rückübertragung des Gewebes im Rahmen einer medizinischen Behandlung erfolgen und nach dem *„allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft"* für diese Behandlung erforderlich sind.

Nach §70 SGB V haben die Krankenkassen eine bedarfsgerechte und gleichmäßige, dem *„allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse"* entsprechende Versorgung der Versicherten zu gewährleisten. Die Versorgung der Versicherten muss ausreichend und zweckmäßig sein, darf das Maß des Notwendigen nicht überschreiten und muss in der fachlich gebotenen Qualität sowie wirtschaftlich erbracht werden. Zudem haben die Krankenkassen durch geeignete Maßnahmen auf eine humane Krankenbehandlung ihrer Versicherten hinzuwirken (§70 Abs. 2 SGB V).

Fraglich ist, inwiefern es sich bei chirurgischen Verfahren mit einem niedrigen Evidenzlevel um einen *„allgemein anerkannten fachlichen Standard"/„Stand der medizinischen Erkenntnisse"* bzw. einen *„allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft"* handelt, insbesondere wenn zugelassene oder nach §4b AMG genehmigte Arzneimittel auf dem Markt verfügbar sind. Dies wird am Beispiel eines innovativen Mundschleimhauttransplantats für die Rekonstruktion der Harnröhre[12] im Vergleich zur chirurgischen Methode dargestellt:

- Das innovative Mundschleimhauttransplantat ist ein Produkt zur Behandlung von Harnröhrenstrikturen, das aus autologen (patienteneigenen) Mundschleimhautzellen gezüchtet wird. Eine Biopsie aus der Mundschleimhaut (ca. 0,5 cm^2) des Patienten wird entnommen, an das herstellende Unternehmen gesendet, welches aus der Biopsie das innovative Mundschleimhauttransplantat herstellt. Dieses wird an das Krankenhaus geliefert und in einer Operation demselben Patienten transplantiert, von dem die Biopsie stammt. Die Therapie hat eine Erfolgsrate von bis zu 85 %.[13]
- Das innovative Mundschleimhauttransplantat ist nach §4b AMG unter der sog. Hospitalausnahme genehmigt.

Eine Möglichkeit der Behandlung von Harnröhrenstrikturen mittels chirurgischer Methoden ist die sog. Urethrotomie (Schlitzung der Harnröhre), eine weitere die Verwendung nativer Mundschleimhaut (MSH) des Patienten:

- Bei dieser Methode wird ein großflächiges Stück Mundschleimhaut entnommen (bis zu 25 cm^2), um daraus eine neue Harnröhre zu formen und dem Patienten einzusetzen. Der Schaden an der Mundschleimhaut an der Entnahmestelle im Mund entsteht bei 100 % der Patienten. Aufgrund der

[10] s.o. Fußnote 9.
[11] Veröffentlichung der AUA bez. Harnröhrenstrikturen, abrufbar unter folgendem Link: *http://www.auanet.org/guidelines/male-urethral-stricture-(2016).*
[12] MukoCell, PELA.11491.01.1 vom 23.12.2013, UroTiss Europe GmbH, Dortmund.
[13] Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial, Gouya Ram-Liebig, Guido Barbagli, Axel Heidenreich, Dirk Fahlenkamp, Giuseppe Romano, Udo Rebmann, Diana Standhaft, Hermann van Ahlen, Samer Schakaki, Ulf Balsmeyer, Maria-Elsa Spiegeler, Helmut Knispel. *http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30331-6/fulltext*

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Tabelle 1

Schäden, die durch die Entnahme der Mundschleimhaut beim Patienten verursacht werden (großflächige bzw. kleinflächige Biopsie-Entnahme).

Schäden bei großflächiger Entnahme der Mundschleimhaut (bis zu 25 cm Länge) des Patienten bei chirurgischer Methode	Schäden bei Biopsie-Entnahme (< 0,5 cm^2) der Mundschleimhaut des Patienten für die Herstellung des innovativen Arzneimittels
• Vernarbungen und Kontrakturen[a], narbige Verziehung der Unterlippe (Kontrakturen) bei 7–50 % der Patienten	–
• erhöhter Speichelfluss[b]	–
• veränderte Gesichtsmimik[c]	–
• Gefühlsstörungen[d]	–
• Taubheit an Lippen und Mundschleimhaut[e]	–
• narbiger Zug von der Wange bis direkt an die Zähne, dadurch eingeschränkter Raum zwischen Wange und Zähnen, Spannung und Enge zwischen Wange und Lippen bei 32 % der Patienten[e]	–
• Eine eingeschränkte Mundöffnung mit Abweichung des Kinns zur Entnahmeseite beim Öffnen wurde bei 20 % der Patienten als bleibend festgestellt.[e]	–

[a]Gouya Ram-Liebig et al. *http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30331-6/fulltext*
[b]Ram-Liebig G. et al., Europe. Adv Drug Deliv. Rev 2015;82–83:181–91.
Jang TL. et al., Urology 2005;66(4):716–20.
Fasolis M. et al., J Craniofac Surg 2014; 25(2):604–6.
Markiewicz et al., J Oral Maxillofac Surg 2008;66(4):739–44.
[c]Ram-Liebig G. et al. Europe. Adv Drug Deliv. Rev 2015;82–83:181–91.
Jang TL. et al. Urology 2005;66(4):716–20.
Fasolis M. et al., J Craniofac Surg 2014;25(2):604–6.
Markiewicz MR. et al.,J Oral Maxillofac Surg 2008;66(4):739–44.
[d]Gutachten Prof. Dr. Lauer vom 30.9.2016 im Auftrag der UroTiss Europe GmbH.
[e]Gutachten Prof. Dr. Lauer vom 30.9.2016.

großflächigen Entnahme von Gewebe im Mund kommt es bei ungefähr 20 % der Patienten auch langfristig zu Schäden.[14]

Es ist davon auszugehen, dass bei der Entnahme von Mundschleimhaut grundsätzlich unangenehme bzw. behindernde Folgeschäden zu erwarten sind (Tab. 1).

Beim innovativen Mundaschleimhauttransplantat, hergestellt aus jener beschriebenen kleinen Biopsie, wurden in einer nicht interventionellen prospektiven Studie mit 99 Patienten weder Nebenwirkungen noch Schäden an der Entnahmestelle im Mund berichtet.[15]

In Deutschland sind keine Leitlinien der ärztlichen Fachgesellschaften zur Behandlung von Harnröhrenstrikturen veröffentlicht, in den USA existiert die Richtlinie der American Urological Association (AUA).[16]

Nach den Richtlinien der AUA haben die chirurgischen Behandlungsmethoden für Harnröhrenstrikturen eine Evidenzklasse C mit einer moderaten Empfehlung bzw. sind der Evidenzklasse „Expert Opinion"[17] bzw. dem Evidenzlevel 3[18] zugeordnet. Nach den Richtlinien der AUA tendiert die Fachwelt seit einigen Jahren zur großflächigen Entnahme der Mundschleimhaut.[19] Die ver-

[14] Ram-Liebig G, Bednarz J, Stuerzebecher B, et al. Regulatory challenges for autologous tissue engineered products on their way from bench to bedside in Europe. Adv Drug Deliv. Rev 2015;82–83:181–91.
Jang TL, Erickson B, Medendorp A, Gonzalez CM. Comparison of donor site intraoral morbidity after mucosal graft harvesting for urethral reconstruction. Urology 2005;66(4):716–20.
Fasolis M, Zavattero E, Sedigh O, et al. Oral mucosa harvest for urologic reconstruction: role of maxillofacial surgeon and donor-site morbidity evaluation. J Craniofac Surg 2014; 25 (2):604–6.
Markiewicz MR, DeSantis JL, Margarone JE 3rd, Pogrel MA, Chuang SK. Morbidity associated with oral mucosa harvest for urological reconstruction: an overview. J Oral Maxillofac Surg 2008;66(4):739–44.

[15] Gouya Ram-Liebig et al. Results of Use of Tissue-Engineered Autologous Oral Mucosa Graft for Urethral Reconstruction: A Multicenter, Prospective, Observational Trial. *http://www.ebiomedicine.com/article/S2352-3964(17)30331-6/fulltext*

[16] *http://www.auanet.org/guidelines/male-urethral-stricture-(2016)*

[17] Punkt 17 und 19 der Richtlinien der AUA bezüglich Harnröhrenstrikturen. *http://www.auanet.org/guidelines/male-urethral-stricture-(2016)*

[18] Adaptiert nach der International Consultation on Urological Disease from the Oxford Centre for Evidence-based Medicine, Latini et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Epidemiology, etiology, anatomy and nomenclature on urethral stenosis, strictures, and pelvic fracture urethral disruption injuries. Urology 2014; 83 (3 Suppl): S1–7.

[19] Punkt 17 und 19 der Richtlinien der AUA bezüglich Harnröhrenstrikturen, *http://www.auanet.org/guidelines/male-urethral-stricture-(2016)*

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

schiedenen Evidenzlevel sind Tabelle 1 der AUA[20] entnommen. In Deutschland werden jährlich ca. 45000 Urethrotomien (Schlitzungen der Harnröhre) und ca. 2000 Transplantationen mit Mundschleimhaut des Patienten durchgeführt, um die Harnröhre zu rekonstruieren.[21] Die Behandlung mit dem innovativen Mundschleimhauttransplantat ist in den Richtlinien der AUA nicht erwähnt, da sie in den USA nicht verfügbar ist.

Die Methode der Entnahme der Mundschleimhaut des Patienten wurde und wird in Deutschland in diversen Krankenhäusern angewendet. Mangels Alternative war sie häufig die Methode der Wahl, wenn andere Methoden wie die Urethrotomie nicht mehr erfolgversprechend waren.

6. „*Allgemein anerkannter fachlicher Standard*" im Kontext des Patientenrechtegesetzes

Der „*allgemein anerkannte fachliche Standard*" für Ärzte ist nach der Gesetzesbegründung des Patientenrechtegesetzes (PRG) im Regelfall der jeweilige Stand naturwissenschaftlicher Erkenntnis und ärztlicher Erfahrung, der zur Erreichung des Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat. Maßgeblich seien insoweit regelmäßig Leitlinien, die von wissenschaftlichen Fachgesellschaften vorgegeben werden.[22]

Nach anderer Ansicht soll „*diejenige Behandlung, die ein durchschnittlich qualifizierter Arzt des jeweiligen Fachgebiets nach dem jeweiligen Stand von medizinischer Wissenschaft und Praxis an Erkenntnissen, Wissen, Können und Aufmerksamkeit zu erbringen in der Lage ist*", den Standard darstellen.[23] Der Standard gibt Auskunft darüber, welches Verhalten von einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der konkreten Behandlungssituation aus der berufsfachlichen Sicht zum Zeitpunkt der Behandlung erwartet werden kann.[24] Andere vertreten die Ansicht, dass erst die Anerkennung der medizinischen Standards innerhalb der Profession zum Standard führe.[25] Richt- und Leitlinien kämen hierbei mit ihrer gestiegenen Transparenz eine zunehmende Bedeutung zu, könnten jedoch den Standard nicht begründen, sondern nur wiedergeben.[26]

Bezogen auf den vorliegenden Fall fehlen die deutschen Leitlinien sowohl für die chirurgischen Methoden als auch für das innovative Mundschleimhauttransplantat. Zwar liegen ärztliche Erfahrungen im Sinne von Expert Opinions und Erkenntnissen mit dem Evidenzlevel C und 3 vor, somit dürfte die AUA Guideline zumindest den amerikanischen naturwissenschaftlichen Stand zum Zeitpunkt der Erstellung der Guideline wiedergeben. Die „moderate recommendation", die mit dem Evidenzlevel C für einige Methoden mit Verwendung nativer Mundschleimhaut verbunden ist, spricht jedoch nicht für eine „Erprobung, die sich bewährt hat", sondern vielmehr für die Tatsache, dass die Ärzte das Material verwenden mussten, das verfügbar war. Dies war zum Zeitpunkt der Erstellung der amerikanischen Guideline die patienteneigene Mundschleimhaut, die kostenfrei und in gewissen Mengen vorhanden war. Für die erste Behandlung einer Harnröhrenstriktur war die Entnahme der patienteneigenen Mundschleimhaut in den meisten Fällen ausreichend, um den Patienten zu behandeln.

Somit dürften die chirurgischen Methoden diejenigen Behandlungen gewesen sein, die „*ein durchschnittlich qualifizierter Arzt des jeweiligen Fachgebiets nach dem jeweiligen Stand von medizinischer Wissenschaft und Praxis an Erkenntnissen, Wissen, Können und Aufmerksamkeit zu erbringen in der Lage*" war und damit zum Zeitpunkt der Erstellung der Guideline und vor der Verfügbarkeit des innovativen Mundschleimhauttransplantats „Standard" war.

Der Evidenzlevel der US-Richtlinie spricht nicht für eine allgemeine Anerkennung, im Sinne einer generellen oder herrschenden Beachtung der chirurgischen Methode. Die chirurgischen Methoden haben keine arzneimittelrechtliche Genehmigung oder Zulassung, somit ist keine offizielle von einer Behörde verliehene „Anerkennung" vorhanden, die je nach Geltungsbereich der Genehmigung/Zulassung „allgemein" für Deutschland oder Europa wäre. Die chirurgischen Methoden waren demzufolge zwar „Standard", aber nicht „allgemein anerkannt".

Das innovative Mundschleimhauttransplantat ist ein nach § 4b AMG von der zuständigen Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut) für Deutschland genehmigtes Arzneimittel. Mit dieser Genehmigung ist es für Deutschland „allgemein anerkannt". Als innovatives Arzneimittel ist es Vertreter des derzeitigen Stands naturwissenschaftlicher Erkenntnis. Das Behandlungsziel, die Rekonstruktion der Harnröhre, wurde durch ärztliche Anwendung, d.h. ärztliche Erfahrung erreicht und durch Ärzte erprobt. Der Grad der Erprobung war für die Behörde ausreichend, um eine Genehmigung zu erteilen. Damit liegt nach der Gesetzesbegründung zum Patientenrechtegesetz ein „allgemein anerkannter fachlicher Standard" für das innovative Mundschleimhauttransplantat vor.

Dasselbe gilt für ein zugelassenes Arzneimittel, welches durch klinische Prüfungen, die i.d.R. von Prüfärzten durchgeführt werden, getestet bzw. „erprobt" wurde.

[20] *http://www.auanet.org/guidelines/male-urethral-stricture-(2016)*, Table 1.
[21] Information Herr Liebig, Geschäftsführer UroTiss GmbH.
[22] BGH VersR 2010, 214 f.; OLG Hamm NJW 2000, 1801 ff. Carstensen, DÄBl. 1989, B 1736, B 1737.
[23] Laufs/Katzenmeier/Lipp, Arztrecht, 6. Aufl. 2009, S. 316 f.
[24] NjW RR-2014, 1053, Rn. 11.
[25] Rehborn, Gesundheitsrecht, 12. Jahrgang, Heft 5/2013, S. 257 ff.; Hart MedR 1998, 8 (9 f.); Laufs, Katzenmeier/Lipp, Fn. 43, S. 316.
[26] BT-Drucksache 17/10488, S. 19.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Pharm. Ind. 80, Nr. 1, 72–80 (2018)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

ecv

pharmind®

die pharmazeutische industrie

LESEN, was sich LOHNT!

pharmind – die pharmazeutische industrie ist seit 80 Jahren das anerkannte Forum für die Entscheidungsträger der Branche. Als einzige monatlich erscheinende, überwiegend deutschsprachige Zeitschrift liefert pharmind exklusive Beiträge, die von einem Fachbeirat im Review-Verfahren ausschließlich nach qualitativen Maßstäben ausgewählt werden. Daraus entsteht ein Themenspektrum, so einzigartig und vielseitig wie die Branche selbst.

Zu einem pharmind-Abonnement zählt der uneingeschränkte Zugriff auf das Online-Archiv des Titels – zurück bis 1999. Darüber hinaus hält Sie der monatliche Newsletter gut informiert – über das, was die Branche gerade bewegt. Sie erhalten das Journal nur als Umlaufexemplar und meistens viel zu spät? Ordern Sie Ihr Online-Abonnement – preiswert, schnell, direkt.

Faxantwort: +49(0)711-6672-1974

☐ **Ja**, ich entscheide mich für ein **Jahresabonnement** zum Preis von aktuell 296,00 € zzgl. MwSt. und Versandkosten und kann alle aufgeführten Leistungen im Bezugszeitraum nutzen.
Die Laufzeit eines Jahresabonnements beträgt 12 Monate. Sie verlängert sich automatisch, wenn sie nicht drei Monate vor Ablauf gekündigt wird. Die Lieferung erfolgt zu den genannten Bedingungen.

☐ **Ja**, in unserem Unternehmen gibt es schon ein pharmind-Abonnement. Ich interessiere mich für ein **Online-Abonnement**. Bitte machen Sie mir ein attraktives Angebot.
Der Bezug eines Online-Abonnements ist nur direkt über den Verlag möglich.

☐ **Ja**, ich entscheide mich für ein **3-Monate-Probeabonnement** zum Preis von aktuell 49,00 € zzgl. MwSt. und Versandkosten und kann alle aufgeführten Leistungen im Bezugszeitraum nutzen.
Angebot gilt nur für Neukunden. Sie gehen damit keine Verpflichtungen ein, das Probeabonnement endet nach der dritten Ausgabe automatisch.

☐ **Ja**, ich wünsche mir weitere Informationen aus Ihrem Verlag, gerne auch per eMail. So verpasse ich keine Neuerscheinung und kann von günstigen Subskriptionspreisen profitieren.

Name / Vorname

Position / Funktion

Anschrift

Postleitzahl / Ort

Telefon / Fax / eMail

Datum / Unterschrift

ECV · Editio Cantor Verlag
für Medizin und Naturwissenschaften GmbH
Baendelstockweg 20, 88326 Aulendorf (Germany)
Tel. +49 (0)711-6672-1924
eMail: svk@svk.de

Rückgabegarantie: Sie haben das Recht, Ihre Entscheidung innerhalb von 14 Tagen ohne Begründung zu widerrufen. Zur Fristwahrung genügt die rechtzeitige Absendung. Änderungen und Irrtum vorbehalten. Alle Preise zzgl. MwSt. und Versandkosten. Angebote unter Einbeziehung unserer AGB, die wir Ihnen auf Anforderung gerne zusenden. Siehe auch www.ecv.de/agb.

www.pharmind.de

Das Vorliegen einer Richtlinie kann im Fall eines genehmigten oder zugelassenen Arzneimittels keine (weitere) Voraussetzung für den allgemein anerkannten fachlichen Standard im Sinne des §630a Abs. 2 BGB sein: Weder handelt es sich bei ärztlichen Fachgesellschaften um ein Gremium, welches gesetzlich verpflichtet wäre, den „fachlichen Standard" laufend zu bewerten, noch besteht überhaupt eine Verpflichtung, eine Bewertung vorzunehmen. Folge wäre, dass Ärzte bei fehlenden Leitlinien grundsätzlich Gefahr liefen, nicht nach dem fachlich anerkannten Standard zu behandeln und sich in einer Rechtfertigungsposition wiederfänden, obwohl eine behördliche Genehmigung oder Zulassung eines Arzneimittels vorliegt. Dieses Ergebnis wäre nicht sachgerecht, sodass eine kürzlich erstellte Richtlinie einer ärztlichen Fachgesellschaft zwar Hinweise zum allgemein anerkannten fachlichen Standard geben kann. Ausschließlicher Bewertungsmaßstab ist sie bei Vorliegen einer arzneimittelrechtlichen Genehmigung oder Zulassung jedoch nicht.

Festzuhalten ist, dass chirurgische Methoden zunächst keinen „allgemein anerkannten fachlichen Standard" darstellen, anders das genehmigte innovative Mundschleimhauttransplantat. Der Bundesgerichtshof (BGH) sieht jedoch eine gewisse Karenzzeit bei der Einführung neuer Methoden als hinnehmbar an.[27] *Diese Karenzzeit dürfte aber 4 Jahre nach Erteilung der arzneimittelrechtlichen Genehmigung des innovativen Mundschleimhauttransplantats abgelaufen sein.*

7. Aufklärungspflichten des Arztes über Behandlungsalternativen und Einwilligung des Patienten

Der Arzt hat nach §630d Abs. 1 S. 1 BGB die Verpflichtung, vor Durchführung der Behandlung, die Einwilligung des Patienten nach Aufklärung einzuholen (§630d Abs. 2 BGB).

Die Aufklärungspflichten sind in §630e BGB geregelt. Der Arzt ist verpflichtet, den Patienten über sämtliche für die Einwilligung wesentlichen Umstände aufzuklären. Dazu gehören i. d. R. insbesondere Art, Umfang, Durchführung, zu erwartende Folgen und Risiken der Maßnahme sowie ihre Notwendigkeit, Dringlichkeit, Eignung und Erfolgsaussichten.

Bei der Aufklärung ist auch auf Alternativen zur Maßnahme hinzuweisen, wenn mehrere medizinisch gleichermaßen indizierte übliche Methoden zu wesentlich unterschiedlichen Belastungen, Risiken oder Heilungschancen führen können (§630e Abs. 1 BGB).

8. Möglichkeit der Anwendbarkeit von Behandlungsmethoden, die nicht dem allgemein anerkannten fachlichen Standard entsprechen

Nach §630a Abs. 2 BGB dürfen die chirurgischen Methoden, die nicht dem allgemein anerkannten fachlichen Standard entsprechen, nach Vereinbarung mit dem Patienten angewendet werden.

9. Unwirksamkeit der Einwilligung des Patienten in eine möglicherweise schadensverursachende Behandlung

Die notwendige Einwilligung des Patienten für den ärztlichen Heileingriff ist nur unter bestimmten Voraussetzungen unwirksam, sodass in den Fällen, in denen eine unwirksame Einwilligung des Patienten vorliegt, eine nicht gerechtfertigte Körperverletzung des Arztes vorliegen würde, die strafbar wäre.

Nicht indizierte Eingriffe (kosmetische Operationen; Organentnahmen; riskante, noch nicht anerkannte Heilmethoden) sind durch die Einwilligung des Patienten grundsätzlich gerechtfertigt, wenn sie nicht die Grenze des §228 StGB überschreiten (Sittenwidrigkeit).[28] Nach herrschender Meinung ist die Grenze der Sittenwidrigkeit bei einer Einwilligung in eine konkret lebensgefährliche Verletzung[29] überschritten. Über die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln wie der in den chirurgischen Eingriffen verwendeten Mundschleimhaut des Patienten zur Harnröhrenrekonstruktion ist in besonderem Maß über das Risiko aufzuklären.[30] Zur Risikoaufklärung gehört ebenfalls die Aufklärung über mögliche Folgemaßnahmen bei Verwirklichung eines Risikos, insbesondere bei Folge-Operationen und Komplikationen nach der Erstoperation.[31] Strittig ist, ob eine Sittenwidrigkeit vorliegt, wenn die Grenzen der schweren Körperverletzung (§226 StGB) überschritten sind.[32] Eine schwere Körperverletzung liegt vor, wenn die verletzte Person das Sprechvermögen verliert, wobei der Verlust zum artikulierten Sprechen ausreicht, völlige Stimmlosigkeit ist nicht erforderlich[33] oder eine dauernde Entstellung in erheblicher Weise vorliegt. Das ist z. B. dann der Fall, wenn der Patient in seiner Gesamterscheinung verunstaltet, durch sichtbare Narben dauernd entstellt ist und die Auswirkungen auf den Patienten vergleichbar mit den anderen in §226 StGB genannten Folgen sind.[34]

Sofern kein lebensbedrohlicher Zustand bei einer Harnröhren-Operation auftritt, wäre die Einwilligung des Patienten nach ordnungsgemäßer Aufklärung nicht aus Gründen des §228 StGB unwirksam, bei der Überschreitung der Grenzen der

[27] BGH NjW 1992, 754; 1989, 2321; 1988, 763.

[28] Fischer, StGB-Kommentar, 64. Auflage, §223, Rn. 8.
[29] BGH 49, 166 ff.
[30] NStZ 96, 34.
[31] Fischer, StGB-Kommentar, 64. Auflage, §228, Rn. 13 ff.
[32] Fischer, StGB-Kommentar, 64. Auflage, §223, Rn. 8 ff.
[33] Fischer, StGB-Kommentar, §226, Rn. 4.
[34] Fischer, StGB-Kommentar, §225, Rn. 9 ff.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Pharm. Ind. 80, Nr. 1, 72–80 (2018)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

schweren Körperverletzung ist dies bislang strittig.

Dem mündigen und aufgeklärten Patienten ist es demnach i.d.R. nicht verwehrt, in eine möglicherweise schadensverursachende Behandlung einzuwilligen.

10. Unzulässigkeit der chirurgischen Methode wegen mangelnder Erforderlichkeit i.S.d. §8c TPG

Die Anwendung der chirurgischen Methode unter Verwendung der Mundschleimhaut des Patienten könnte unzulässig sein. Nach §8c Abs. 1 Nr. 2 TPG ist die Entnahme von Gewebe zum Zweck der Rückübertragung bei einer lebenden Person nur zulässig, wenn die Entnahme und die Rückübertragung des Gewebes im Rahmen einer medizinischen Behandlung erfolgen und nach dem *„allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft"* für diese Behandlung *erforderlich* sind.

Die Methode entspricht nicht wie oben dargestellt dem *„allgemein anerkannten Stand der Wissenschaft"* bzw. dem *„allgemein anerkannten Standard"*. Nach dem Entwurf des Gewebegesetzes[35] muss die Entnahme und Rückübertragung des Gewebes im Rahmen einer medizinischen Behandlung und für diese Behandlung der Harnröhrenstriktur auch notwendig sein. Die großflächige Entnahme der Mundschleimhaut des Patienten für die chirurgische Methode ist bei Verfügbarkeit des innovativen Mundschleimhauttransplantats nicht (mehr) notwendig bzw. erforderlich, da eine Alternative in Deutschland vorhanden ist. Die chirurgische Methode nach §8c Abs. 1 Nr. 2 TPG wäre somit nicht mehr zulässig.

Eine Rechtsfolge für den Fall einer unzulässigen Behandlung ist im TPG allerdings nicht vorgesehen.

Die Aufklärung muss daher die Möglichkeit der innovativen Therapie mit dem Harnröhrentransplantat beinhalten, da die ursprüngliche chirurgische Methode ethisch und rechtlich zu hinterfragen ist.

11. Verpflichtung des Hinwirkens auf eine humane Krankenbehandlung durch die Krankenkassen nach §70 Abs. 2 SGB V

Mehrere gerichtliche Entscheidungen machen die Verpflichtung der Krankenkassen deutlich, auf eine humane Krankenbehandlung hinzuwirken. Gemäß diesen Entscheidungen richtet sich die Vorschrift an Krankenkassen und Leistungserbringer und ist bei der Auslegung zu berücksichtigen, ob und in welcher Weise Versicherte Anspruch auf eine bestimmte Art der Krankenbehandlung haben. Besondere Bedeutung kommt der Verpflichtung für eine humane Krankenbehandlung hinsichtlich der Abwägung mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot zu. In gerichtlichen Auseinandersetzungen wurde der Anspruch auf eine bestimmte Leistung mehrfach auf die Verpflichtung zur humanen Krankenbehandlung gestützt.[36] Diese Verpflichtung gelte nach der Entscheidung des LSG Niedersachsen-Bremen vom 17. März 2004 (Az.: L4 KR 217/01) umso mehr, als der finanzielle Aufwand, mit dem ein solcher Zustand vermieden werden kann, im Verhältnis zu den Zumutungen für den Patienten gering ist.

Bei der Verwendung der chirurgischen Methode treten bei jeder Behandlung Schäden bei der Entnahme der Mundschleimhaut auf; in mindestens 20 % der Fälle sogar dauerhaft. Die innovative Methode verursacht keine Schäden an der Entnahmestelle und stellt somit die humanere Behandlungsmethode dar. Auch unter dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit dürfte es nicht hinnehmbar sein, den Patienten einen grundsätzlich eintretenden Schaden bei der Entnahme und die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Schadens von mindestens 20 % gegenüber keinem Schaden an der Entnahmestelle unter Verwendung der innovativen Therapie zuzumuten. Auch im Hinblick auf §70 Abs. 2 SGB V (humane Krankenbehandlung) ist die Verwendung der chirurgischen Methode zu hinterfragen.

12. Erstattung für das innovative Mundschleimhauttransplantat

Die Behandlung mit dem innovativen Mundschleimhauttransplantat erfolgt stationär. In diesem Bereich können neue Behandlungsmethoden grundsätzlich angewendet werden (sog. Erlaubnis mit Verbotsvorbehalt, §137c SGB V) unter der Annahme, dass die Qualitätsanforderungen und das Wirtschaftlichkeitsgebot beachtet werden (§2 Abs. 1 S. 1 SGB V). Die Krankenhäuser können demnach neue Methoden verwenden, es sei denn der Gemeinsame Bundesausschuss hat sie ausdrücklich von der Erstattung ausgenommen (§137c Abs. 1 S. 2 SGB V). In der Realität kann die Erstattung im stationären Bereich trotz Erlaubnis an der finanziellen Situation des Krankenhauses scheitern: Sofern kein Budget für die neue Methode vorhanden ist, wird die Anwendung dieser Methode für das Krankenhaus betriebswirtschaftlich problematisch.

Eine Anwendung ist finanziell dann unproblematisch, wenn eine ausreichende DRG und/oder ein Zusatzentgelt vorhanden ist, die die Kosten der Krankenhäuser für die neue Behandlungsmethode decken. Pharmazeutische Unternehmen sind im DRG-System allerdings nicht antragsberechtigt und demzufolge nicht am Verfahren zur Einführung

[35] Entwurf des Gesetzes über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz), Bundesrat Drucksache 543/06, S. 72.

[36] SG Hannover, Gerichtsbescheid vom 28.4.2010, Az.: S 19 KR 961/08, S. 3.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

bzw. zum Erhalt einer Erstattung beteiligt. Für die pharmazeutischen Unternehmer ist das Erstattungssystem im Rahmen der Methodenbewertung im stationären Bereich nach § 137c SGB V im Wesentlichen intransparent, ebenso wie der Zeitraum, nach dem mit einer Erstattung durch die gesetzlichen Krankenversicherungen zu rechnen ist, anders als bei dem Verfahren nach der frühen Nutzenbewertung, in dem der Arzneimittelhersteller selbst Antragsteller ist und ein fester Zeitrahmen inklusive einer justiziablen Entscheidung vorgeschrieben sind.

Das neue Mundschleimhauttransplantat wird derzeit nur im Einzelfall von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet, eine Erstattung im DRG-System erfolgt derzeit nicht. Folglich wenden die wenigsten Krankenhäuser die innovative Methode an, sondern die chirurgische Methode, da die Mundschleimhaut des Patienten im Gegensatz zum innovativen Mundschleimhauttransplantat kostenlos zur Verfügung steht. Die dadurch verursachten Schäden wurden bisher wenig beachtet noch deren Kosten beziffert, ganz abgesehen vom Leid der Patienten, das durch die vorhersehbaren Schäden verursacht wird.

Faktisch dürften die Patienten bei mangelnder Erstattung im System der gesetzlichen Krankenversicherung kaum eine Chance haben, mit der innovativen Therapie behandelt zu werden, ebenso wenig die Krankenhäuser. An dieser Stelle sind die Krankenkassen gefragt, damit die Krankenbehandlung nicht nur nach dem Stand der medizinischen Erkenntnisse erfolgen kann, sondern v. a. – wie in § 70 Abs. 2 SGB V vorgeschrieben – auf humane Art.[37)]

Damit Patienten frühzeitig von innovativen Therapien profitieren, ist solchen innovativen Therapien mit chirurgischem Anteil eine Chance zu geben. Auch für den Hersteller der innovativen Therapie sollte ein transparentes, fristgebundenes und justiziables System zur Antragstellung geschaffen werden. Es ist wenig nachvollziehbar, dass pharmazeutische Unternehmen im DRG-System weder antragsberechtigt noch am Verfahren zur Einführung sowie zum Erhalt einer Erstattung beteiligt sind.

13. Fazit

Ein *„allgemein anerkannter fachlicher Standard"* im Sinne des § 630a Abs. 2 BGB bzw. ein *„allgemein anerkannter Stand der medizinischen Wissenschaft"* nach § 8c Abs. 1 Nr. 2 TPG liegt u. a. dann vor, wenn eine arzneimittelrechtliche Genehmigung oder Zulassung für ein Arzneimittel erteilt ist. Gewebe, die weder in klinischen Prüfungen nach arzneimittelrechtlichen Vorschriften geprüft noch genehmigt oder zugelassen sind, können keinen *„allgemein anerkannten fachlichen Standard"* bzw. *„allgemein anerkannten Stand der medizinischen Wissenschaft"* darstellen.

Eine Einwilligung des Patienten in eine Behandlung, die nicht dem *„allgemein anerkannten fachlichen Standard"* entspricht, aber mit dem Arzt vereinbart war, ist unwirksam, wenn die Grenze der Sittenwidrigkeit überschritten ist. Strittig ist, ob dies bei Vorliegen einer gefährlichen Körperverletzung der Fall ist. Die Verfügbarkeit eines genehmigten Arzneimittels/ATMPs mit einer im Vergleich zur chirurgischen Methode weitaus geringeren Entnahme von Gewebe und somit keinen oder nur wenigen Schäden lässt die Erforderlichkeit der Entnahme von patienteneigenem Gewebe bei einer chirurgischen Methode entfallen (§ 8c Abs. 1 Nr. 2 TPG), wenn dieselbe Krankheit behandelt wird und das Arzneimittel bereits mehr als 4 Jahre in Deutschland genehmigt ist. Die innovative Methode stellt im Hinblick auf § 70 Abs. 2 SGB V die humanere Behandlungsmethode dar.

Korrespondenz:
Dr. Xenia Boergen
Boergen Rechtsanwaltskanzlei
Winzerstr. 19
13593 Berlin (Germany)
e-mail: info@boergen.eu

37) SG Hannover, Gerichtsbescheid vom 28.4.2010, S19 KR 961/08; LSG Niedersachsen-Bremen vom 17.3.2004 Az.: L 4 KR 217/01.

Nur für den privaten oder firmeninternen Gebrauch / For private or internal corporate use only

Pharm. Ind. 80, Nr. 1, 72–80 (2018)
© ECV · Editio Cantor Verlag, Aulendorf (Germany)

Unverzichtbar im Herstellungs- und Verarbeitungsbetrieb

Checkliste und Arbeitsanleitung für die Prüfung von Packmitteln.

Die Packmittel-Fehlerbewertungslisten sind für eine effiziente und strukturierte Durchführung der Qualitätssicherung obligatorisch. Namhafte Experten aus der Verpackungsprüfung in der Pharma- und Kosmetikindustrie haben für die Qualitätssicherung von Packmitteln jeweils umfangreiche und detaillierte Unterlagen erarbeitet.

Die Fehlerbewertungslisten orientieren sich an den GMP-Regeln, Arzneibüchern (EP, USP, JP), gesetzlichen Vorgaben und Direktiven sowie technischen Normen (z. B. EN ISO 2859-1, DIN EN ISO 15378). Fehlerklassifizierungen, Stichprobentabellen sowie detaillierte Beschreibungen der Prüfungsmethoden erleichtern die praktische Arbeit.

Die vorliegende Reihe behandelt alle gängigen Werkstoffe von Primär- und Sekundärpackmitteln, wie z. B. Glas, Kunststoff, Gummi, Aluminium.

Sekundärpackmittel
- 6. überarbeitete Auflage 2017, 144 Seiten

Buch | ISBN 978-3-87193-445-2
- € 84,00

PDF-Dokument | ISBN 978-3-87193-452-0
- € 84,00

PDF-Dokument + Buch | ISBN 978-3-87193-441-4
- € 126,00

Behältnisse aus Röhrenglas
- 5. überarbeitete Auflage 2016, 176 Seiten

Buch | ISBN 978-3-87193-434-6
- € 84,00

PDF-Dokument | ISBN 978-3-87193-451-3
- € 84,00

PDF-Dokument + Buch | ISBN 978-3-87193-447-6
- € 126,00

Allgemeine Grundlagen
- 5. Auflage 2017, 166 Seiten

Buch | ISBN 978-3-87193-397-4
- € 84,00

PDF-Dokument | ISBN 978-3-87193-450-6
- € 84,00

PDF-Dokument + Buch | ISBN 978-3-87193-446-9
- € 126,00

Hohlblaskörper aus Kunststoff
- 4. Auflage 2014, 93 Seiten

Buch | ISBN 978-3-87193-405-6
- € 84,00

PDF-Dokument | ISBN 978-3-87193-449-0
- € 84,00

PDF-Dokument + Buch | ISBN 978-3-87193-448-3
- € 126,00

Bestellung

Tel. +49 (0)711-6672-1924 · Fax +49(0)711-6672-1974 · eMail svk@svk.de · Webshop, Leseproben und Inhaltsverzeichnisse