

Medizinrechtliche Probleme bei der Behandlung seltener Krankheiten

Am Beispiel der Therapie des Lambert-Eaton-Syndroms mit Amifampridin

Gerhard Nitz, Berlin, und Jörn P. Sieb, Stralsund

Hintergrund: Das Lambert-Eaton-Syndrom ist eine seltene Autoimmunerkrankung mit einer Störung der neuromuskulären Signalübertragung. Leitliniengemäß ist eine Therapie mit Amifampridin (chemisch 3,4-Diaminopyridin, 3,4-DAP), das jedoch bislang ausschließlich als individuell in Apotheken zubereitete Rezeptur therapeutisch verfügbar war. Jetzt wurde eine neue Phosphatsalz-Formulierung als Fertigarzneimittel zugelassen. Wir diskutieren am Beispiel von Amifampridin den medizinrechtlichen Rahmen bei der Auswahlentscheidung zwischen einem Rezeptur-arzneimittel und einem zugelassenen Fertigarzneimittel.

Methode: Geprüft wurden die aus den Datenbanken MEDLINE und EMBASE abrufbaren Veröffentlichungen zum Lambert-Eaton-Syndrom, die Zulassungsdaten von Amifampridin-Phosphat sowie die deutsche Rechtsprechung.

Ergebnisse: Vor der arzneimittelrechtlichen Zulassung verweigerten gesetzliche Krankenkassen immer wieder die Kostenübernahme für eine Leitlinien-gemäße Therapie mit Amifampridin. Die Therapiekosten sind bei individuell rezeptiertem Amifampridin maßgeblich günstiger, jedoch gehen mit der Individualherstellung auch einige Risiken einher. Vorteile der Verordnung des Fertigarzneimittels sind eine einheitliche Produktqualität, die Gewährleistung einer Gefährdungshaftung des Herstellers für Produktfehler und die

Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung. Hierüber sind die Patienten aufzuklären.

Schlussfolgerung: Es besteht zwar keine rechtliche Verpflichtung für die Verordnung des Fertigarzneimittels statt der Rezeptur. Die Wahl zwischen einem individuell zubereiteten Amifampridin und den zugelassenen Amifampridin-Phosphat-Tabletten liegt vielmehr letztlich beim behandelnden Arzt und dessen Patienten. Die Entscheidung muss allerdings die geschilderten medizinischen und ökonomischen Unterschiede berücksichtigen.

Schlüsselwörter: Arzneimitteltherapie, 3,4-Diaminopyridin, Haftung, rechtlich, Individualrezeptierung von Arzneimitteln, Lambert-Eaton-Syndrom, gesetzliche Krankenversicherung

Psychopharmakotherapie 2010;17: 234–9.

Von einer seltenen Krankheit („orphan disease“; englisch orphan „Waise“, disease „Krankheit“) sind gemäß der in der Europäischen Union (EU) geltenden Definition weniger als 5 pro 10 000 Einwohner betroffen. Aufgrund dieser geringen Häufigkeit übersteigen für die pharmazeutische Industrie die zu erwartenden Investitionskosten für die Entwicklung eines Fertigarzneimittels zur Behandlung einer seltenen Erkrankung häufig den damit möglichen Umsatz. Auch deshalb steht für viele seltene Krankheiten keine adäquate Arzneytherapie zur Verfügung, die gemäß den Prinzipien der sogenannten

Good Manufacturing Practice (GMP; „Gute Herstellungspraxis“) entwickelt wurde. Unter dem Begriff GMP werden die Richtlinien zur Qualitätssicherung der Produktionsabläufe und -umgebung in der Produktion von Arzneimitteln, Wirkstoffen und Medizinprodukten zusammengefasst. In der pharmazeutischen Herstellung spielt die Qualitätssicherung eine zentrale Rolle, da hier Qualitätsabweichungen fatal die Therapiesicherheit beeinträchtigen können. Die Europäische Kommission hat im Jahr 2000 für Unternehmen Anreize geschaffen, Medikamente für seltene Erkrankungen zu entwickeln. Der Orphan-Drug-Status wird von der Europäischen Kommission vergeben und bringt für das entwickelnde Unternehmen Vorteile in Form von kostenloser Beratung, ermäßigten Zulassungsgebühren und einer zehnjährigen Marktexklusivität unabhängig vom Patentschutz für das Orphan-Medikament. Die Kriterien für eine Anerkennung als Orphan Drug innerhalb der EU sind in der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 festgelegt.

Wir diskutieren am Beispiel des Kaliumkanalblockers Amifampridin (chemisch 3,4-Diaminopyridin, 3,4-DAP) den medizinrechtlichen Rahmen bei der Auswahlentscheidung zwischen einem Rezeptur-arzneimittel und einer zugelassenen Fertigformulierung. Anlass ist die aktuelle Markteinführung von Amifampridinphosphat (Firdapse®) zur Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms,

*Prof. Dr. Jörn P. Sieb, Chefarzt der Klinik für Neurologie, Geriatrie und Palliativmedizin, Hanse-Klinikum, Große Parower Straße 47–53, 18410 Stralsund, E-Mail: j.sieb@klinikum-hst.de
Dr. jur. Gerhard Nitz, Dierks + Bohle Rechtsanwälte, Walter-Benjamin-Platz 6, 10629 Berlin*

dessen Einsatz zu einer deutlichen Ver-
teuerung der Therapie führt.

Methoden

Sämtliche in den Datenbanken MED-
LINE und EMBASE abrufbaren Veröf-
fentlichungen zum Lambert-Eaton-Syn-
drom wurden berücksichtigt (Key word:
lambert-eaton myasthenic syndrome).
Weiterhin standen die Zulassungsdaten
von Amifampridin-Phosphat zur Verfü-
gung. Die relevante deutsche Rechtspre-
chung wurde gesichtet.

Ergebnisse

Lambert-Eaton-Syndrom

Das Lambert-Eaton-Syndrom ist eine
seltene Autoimmunerkrankung [24].
Die Häufigkeit wird auf 1 : 100 000
bis 1 : 450 000 geschätzt, so dass in
Deutschland maximal 800 Patienten da-
von betroffen sein dürften. Es beruht auf
Antikörpern gegen spannungsgesteuerte
Calciumkanäle vom P/Q-Typ. Folge ist
eine Störung der Transmitterfreisetzung
an cholinergen Synapsen des moto-
rischen und autonomen Nervensystems.
Neben dem idiopathischen Lambert-Ea-
ton-Syndrom tritt die Erkrankung in et-
wa 50 % der Fälle paraneoplastisch als
immunologische Begleiterkrankung
eines kleinzelligen Bronchialkarzinoms
auf. Das klinische Bild wird in **Tabel-
le 1** zusammengefasst. Charakteristisch
für das Lambert-Eaton-Syndrom ist eine

**Tab. 1. Lambert-Eaton-Syndrom – klini-
sches Bild [24]**

Verhältnis Männer : Frauen	1,4:1
Durchschnittlicher Er- krankungsbeginn	50 Jahre (Spannbreite 11–76 Jahre)
Schwäche/verminderte Ausdauerleistung	Beine (bei 100 %) Arme (bei 80 %)
Hirnnervensymptome (bei 60 %, jedoch nicht bei Erkrankungsbeginn)	Ptose Doppelbilder
Autonome Störungen (bei 80 %)	Mundtrockenheit Erektions- und Ejakula- tionsstörung Obstipation Verminderte Schweiß- sekretion
Paraneoplastisch (bei etwa 50 %)	Kleinzelliges Bronchial- karzinom

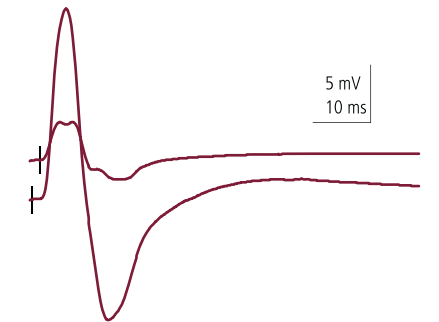
beinbetonte Gliedergürtelschwäche.
Die Patienten klagen überwiegend über
eine Schwäche bei Ausdauerleistungen
mit einer reduzierten maximalen
Gehstrecke. Typischerweise beginnt die
Erkrankung im Bereich des Hüftgürtels
und es kommt später im Krankheitsver-
lauf zu einer Armschwäche und Hirn-
nervensymptomen. Manchen Lambert-
Eaton-Kranken ist ein freier Gang nicht
mehr möglich. Weiterhin treten auto-
nome Störungen auf, wie ein störend
trockener Mund, verminderte Schweiß-
bildung und Erektionsstörungen.

Beim paraneoplastischen Lambert-Ea-
ton-Syndrom kann die neurologische
Symptomatik mehrere Jahre der eigent-
lichen Tumormanifestation vorangehen.
Bemerkenswerterweise wird die Über-
lebenszeit beim kleinzelligen Bronchi-
alkarzinom durch das Bestehen eines
Lambert-Eaton-Syndroms günstig be-
einflusst. Unklar ist, ob dieser günstige
Effekt auf einer früheren Karzinomdia-
gnose bei Lambert-Eaton-Patienten be-
ruht oder ob er Ausdruck einer immu-
nologischen Tumorabwehr ist, in deren
Rahmen das Lambert-Eaton-Syndrom
als Autoimmunerkrankung auftritt.

Die für das Lambert-Eaton-Syndrom
pathognomonische Störung der neu-
romuskulären Signalübertragung lässt
sich leicht durch elektrophysiologische
Routineverfahren sichern, wie in **Ab-
bildung 1** dargestellt wird [25]. Bei et-
wa 90 % aller Lambert-Eaton-Patienten
finden sich serologisch Autoantikörper
gegen spannungsgesteuerte Calciumka-
näle vom P/Q-Typ. Nach Diagnosestel-
lung ist eine intensive Tumorsuche un-
abdingbar.

Therapeutisch gibt es beim Lambert-Ea-
ton-Syndrom drei Optionen gemäß den
Leitlinien der European Federation of
Neurological Societies (EFNS) und der
Deutschen Gesellschaft für Neurologie:

- Beim paraneoplastischen Lambert-
Eaton-Syndrom ist die Karzinom-
behandlung vorrangig, wobei der
Autoimmunprozess auch bei einer
erfolgreichen onkologischen Thera-
pie fortbestehen kann.
- Eine immunsuppressive Behandlung
zur Besserung der Muskelkraft über
eine Unterdrückung des Autoimmun-



**Abb. 1. Das Lambert-Eaton-Syndrom lässt
sich leicht neurographisch sichern, wie
hier beispielhaft an den Befunden bei
einer Patientin mit einem seit 14 Jahren
bestehenden idiopathischen Lambert-
Eaton-Syndrom gezeigt wird.**

Oben: Dargestellt ist die Ulnarisneurographie
mit Ableitung vom Hypothernar. Der Nervus
ulnaris wird mit supramaximalen Einzelreizen
stimuliert.

Unten: Beim Lambert-Eaton-Syndrom finden
sich motorische Summenantwortpotenziale
von niedriger Amplitude aufgrund der ge-
störten Transmitterausschüttung. Durch eine
kurzeitige (hier 20 Sekunden) maximale Will-
kürinnervation des Musculus abductor digiti
quinti kommt es zu einer pathognomonischen
Amplitudenzunahme, einem Inkrement, das
hier 400 % beträgt. Wie bei etwa 90 % aller
Fälle von Lambert-Eaton-Syndrom waren auch
bei dieser Patientin Autoantikörper gegen
spannungsgesteuerte Calciumkanäle vom
P/Q-Typ nachweisbar (Titer 608 pmol/l; normal
<25).

prozesses soll gemäß EFNS nur be-
gonnen werden, wenn die symptoma-
tische Behandlung nicht hinreichend
wirksam ist.

- Symptomatisch kann die Muskelkraft
durch den Einsatz des Kaliumkanal-
blockers Amifampridin gebessert
werden.

Amifampridin beim Lambert-Eaton- Syndrom

Mit Amifampridin als Kaliumkanal-
blocker kann die beim Lambert-Eaton-
Syndrom vorliegende Störung der syn-
aptischen Signalübertragung gezielt

behandelt werden. Der elektrophysiologische Wirkungsmechanismus von Amifampridin ist genau bekannt: Durch den beim Lambert-Eaton-Syndrom bestehenden Autoimmunprozess mit Bildung von Antikörpern gegen Calciumkanäle vom P/Q-Typ ist die Acetylcholin-Ausschüttung an der motorischen Endplatte vermindert. Amifampridin als Kaliumkanalblocker bedingt eine Verlängerung der Depolarisationsphase während nervaler Aktionspotenziale, da die Repolarisation am Ende eines Aktionspotenzials auf der Öffnung von Kaliumkanälen beruht. Die Offenzeit spannungsgesteuerter Calciumkanäle an der präsynaptischen Membran wird somit mittelbar verlängert, es strömen deshalb vermehrt Calciumionen in die Nervenendigung ein und die Acetylcholin-Ausschüttung als Calcium-abhängiger Prozess wird erhöht. Dies beeinflusst die neuromuskuläre Signalübertragung günstig und die Muskelkraft nimmt zu.

Amifampridin wird bereits seit mehr als 25 Jahren erfolgreich beim Lambert-Eaton-Syndrom eingesetzt. Insgesamt liegen dazu bislang sechs randomisierte, kontrollierte Studien mit bis zu 25 Patienten vor (Übersicht in [22]). Therapiert wurde mit bis zu 100 mg Amifampridin täglich mit einer guten Wirksamkeit hinsichtlich Muskelkraft und elektrophysiologischen Parametern. Teilweise wurde kombiniert mit dem Acetylcholinesterase-Inhibitor Pyridostigminbromid behandelt, der in Deutschland als Kalymin® und Mestinon® verfügbar ist. Überwiegend lag die in den Therapiestudien eingesetzte Amifampridin-Tagesdosis unter 60 mg. Im höheren Dosisbereich kann es zu Parästhesien perioral sowie im Bereich von Fingern und Zehen kommen. Bei einem Studienpatienten kam es zu einem epileptischen Anfall nach einer Erhöhung der Amifampridin-Tagesdosis auf 100 mg. Insgesamt sind aber nur sehr eingeschränkt Daten zur Arzneimittelsicherheit verfügbar. Bislang wurde über zwei Schwangerschaften unter Amifampridin berichtet, die jeweils unproblematisch verliefen [25]. Allgemein werden Lambert-Eaton-Patientinnen im gebärfähigen Alter dazu

angehalten, eine sichere Kontrazeption während einer Amifampridin-Therapie anzuwenden.

Rezepturarztneimittel versus Fertig-arzneimittel

Im Jahr 2008 wurde Amifampridin vom Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte unter die Verschreibungspflicht gestellt. In Deutschland waren bislang keine Fertigarzneimittel mit diesem Stoff zugelassen, er wurde ausschließlich im Rahmen von Individualrezepturen auf ärztliche Verordnung und nach den Angaben im Neuen Rezepturformularium der ABDA (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände) verarbeitet (Tab. 2).

Die individuelle Herstellung von Arzneimitteln ist jedoch keineswegs risikolos. Daten zur Stabilität von Ad-hoc-Zubereitungen fehlen. Schwankungen bei Reinheit und Quantität des zubereiteten Inhalts der Wirksubstanz sind nicht mit Sicherheit auszuschließen. Entsprechende Berichte finden sich in der Literatur. Beispielsweise berichteten kanadische Autoren über lebensbedrohliche Überdosierungen von 4-Aminopyridin aufgrund von Apothekenherstellungsfehlern [19]. 4-Aminopyridin ist ebenfalls ein Kaliumkanalblocker, der symptomatisch unter anderem bei multipler Sklerose eingesetzt wird.

Immer wieder verweigerten gesetzliche Krankenkassen die Kostenübernahme für die Leitlinien-gemäße Therapie mit Amifampridin im Rahmen einer Individualrezeptur. Beispielsweise verurteilte das Sozialgericht Stuttgart im Juni 2009 eine gesetzliche Krankenkasse nach mehrjähriger Auseinandersetzung zur Erstattung der Kosten einer Amifampridin-Therapie bei einem paraneoplastischen Lambert-Eaton-Syndrom [1].

Amifampridin-Phosphat und 3,4-DAP sind im Wesentlichen bioäquivalent bei einer verbesserten Stabilität [20, 23]. Die Phosphatformulierung erhielt am 18. Dezember 2002 vom Europäischen Ausschuss für seltene Arzneimittel (European Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) den Status eines „Orphan Drug“ und vor Kurzem

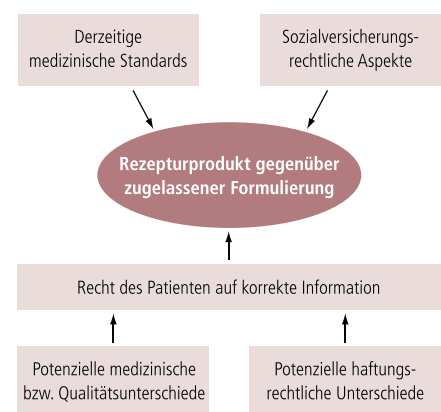


Abb. 2. Faktoren, die die Entscheidung zwischen einem Rezepturarztneimittel und einer lizenzierten Formulierung desselben Arzneimittels für eine Behandlung beeinflussen.

die Marktzulassung aufgrund positiver Empfehlung durch die europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) als Firdapse®, das im April 2010 auch in Deutschland auf dem Markt eingeführt wurde.

Damit stehen die behandelnden Ärzte nun vor der Entscheidung, die zugelassene und nach GMP-Standards hergestellte Phosphatformulierung einzusetzen oder weiterhin mit in Individualrezeptur durch Apotheken hergestellten Amifampridin-Zubereitungen zu behandeln. Juristisch besteht keine zwingende Vorgabe, ob in dieser Situation Fertigarzneimittel oder Rezepturarztneimittel vorzuziehen sind [2]. Dies bedeutet, dass die Entscheidung darüber letztlich beim behandelnden Arzt liegt (Abb. 2).

Haftungsrechtliche und ökonomische Aspekte

Bestehen mehrere Therapieoptionen, ist die Wahl der Therapie grundsätzlich Sache des Arztes [7]. Beachten muss der Arzt dabei aber, dass die gewählte Option dem medizinischen Standard entspricht. Standard ist, was im betreffenden Fachgebiet dem gesicherten Stand der medizinischen Wissenschaft entspricht und in der medizinischen Praxis zur Behandlung der jeweiligen gesundheitlichen Störung anerkannt ist [7]. Leitlinien wissenschaftlicher Fachgesellschaften können helfen, diesen Standard zu bestimmen, ihn aber nicht für jeden Einzelfall verbindlich festlegen

[8]. Auf das Amifampridin-Beispiel angewandt, bedeutet dies, dass jeder verschreibende Arzt – ausgehend von den verfügbaren Daten – entscheiden muss, ob Amifampridin als Rezeptur und die als Fertigarzneimittel zugelassene Phosphatformulierung die aktuellen medizinischen Standards hinsichtlich Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit gleichermaßen erfüllen. Da der Einsatz von Firdapse® zu einer deutlichen Zunahme der Therapiekosten führt, ist ein ökonomischer Druck hin zum Einsatz von Rezepturarzneimitteln jedoch nicht auszuschließen. Die Medikation mit der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 60 mg Firdapse® führt zu Jahrestherapiekosten von über 60 000,- Euro. Die Kosten für das Rezepturarzneimittel variieren, sie liegen meist im vierstelligen Eurobereich. Die hohen Kosten bei Firdapse® erklären sich unter anderem aus der Verpflichtung, ein europaweites

Patientenregister aufzubauen. Rechtlich ist allerdings darauf hinzuweisen, dass eine Unterschreitung des medizinischen Standards aus allein ökonomischen Gründen unzulässig ist [9, 21]. Weiterhin ist das Selbstbestimmungsrecht des Patienten zu berücksichtigen. Differieren nämlich Behandlungsalternativen im Hinblick auf mit ihnen verbundene Risiken, Intensität des Eingriffs, aber auch wirtschaftliche Konsequenzen, so hat der Patient einen Anspruch darauf, darüber unterrichtet zu werden [6]. Vor diesem Hintergrund sehen wir den Arzt verpflichtet, einen Patienten über die Behandlungsoptionen der Wahl eines Amifampridin-Fertigarzneimittels einerseits und der Rezeptur andererseits aufzuklären (Tab. 2). In wirtschaftlicher Hinsicht sind nicht allein die Arzneimittelkosten relevant, sondern für den Patienten insbe-

sondere auch seine haftungsrechtliche Absicherung im Falle eines Produktfehlers. Wählt der Arzt das Fertigarzneimittel, so haftet das pharmazeutische Unternehmen ohne Rücksicht auf ein etwaiges Verschulden bei bestimmungsgemäßem Gebrauch für Arzneimittel- und Instruktionsfehler [3]. Bei der Wahl eines Rezepturarzneimittels trifft die Produkthaftung den Hersteller und damit zumindest auch den Apotheker [17]. Für den Patienten ist im Regelfall die arzneimittelrechtliche Gefährdungshaftung des pharmazeutischen Unternehmens vorteilhafter. Zum einen hat der Patient gegen den pharmazeutischen Unternehmer einen Auskunftsanspruch, der ihm die Darlegung der haftungs begründenden Tatsachen erleichtern soll [4]. Zum anderen liegt ein Vorteil für den Patienten darin, dass pharmazeutische Unternehmer einer Haftpflichtversicherungspflicht unterliegen, die

Tab. 2. Vergleich 3,4-Diaminopyridin(3,4-DAP)-Base mit der Phosphatsalzformulierung

	Individualrezeptur mit 3,4-DAP-Base	Fertigarzneimittel mit 3,4-DAP-Phosphat-Salz
Formulierung	Ad-hoc-Zubereitung (Rezepturarzneimittel); meist Kapseln	Tablette mit Bruchrillen
Dosis	Nicht definiert; überwiegend 5, 10, 15 oder 20 mg Base	Entspricht 10 mg der Base
Stabilität	Unter Umständen eingeschränkte Stabilität	Verbesserte Stabilität im Vergleich zur Base
Kennzeichnung	Keine Packungsbeilage mit Sicherheitsinformationen (Nebenwirkungen, Kontraindikationen); auf dem Behältnis Angabe der Dosierung und der Aufbewahrungsfrist*	Stabilität und Sicherheitsinformationen in Fachinformation und der Packungsbeilage
Hersteller	Individualrezeptur, lokale (Krankenhaus-)Apotheken	Einzelnes pharmazeutisches Unternehmen ^a
Herstellungsbedingungen	Keine regelmäßige (wiederholte) Qualitätskontrolle des Rohmaterials; vereinfachte Kontrolle des einheitlichen Inhalts durch Wägung der fertigen Kapseln (Stichprobe)** Handhabung erfordert wegen allergischer und reizender Hautreaktionen strikte Vorsichtsmaßnahmen	Einhaltung der GMP-Standards
Qualität/Variabilität	Diverse Produkte aus unterschiedlichen Quellen erhältlich Abweichungen beim Wirkstoff-Gehalt der i. d. R. kleinen Chargen bzw. Einzelrezepturen möglich Risiko einer versehentlichen/unbemerkten Unter- oder Überdosierung durch Herstellungsfehler	Einzelne Formulierung ^b von einem einzelnen Pharmaunternehmen entwickelt Einheitliche Qualität durch Herstellung in größeren Chargen mit Inprozess- und Freigabekontrollen Korrekte Dosis garantiert
Haftung bei Problemen mit der Arzneimittelsicherheit ^c	Hersteller ist nicht leicht zu identifizieren Schadensersatz durch den Hersteller nicht sichergestellt	Einzelner Hersteller, leicht erreichbar Schadensersatz durch den Hersteller abgesichert
Jahrestherapiekosten	< 10 000,- Euro	Bei 60 mg/Tag > 60 000,- Euro
Kostenübernahme ^c	Nicht sichergestellt	Auch durch gesetzliche Krankenkassen

GMP: Good Manufacturing Practice; ^a: BioMarin Pharmaceutical, Inc, USA; ^b: Firdapse®; ^c: Situation in Deutschland

*Die Herstellungsvorschrift 22.3 des Neuen Rezeptur-Formulariums (NRF) schreibt als Kennzeichnung vor: „Anwendung nur nach Vorschrift des Arztes“, „Nicht mehr anwenden nach dem ...“ (wobei die Aufbewahrungsfrist 1 Jahr beträgt) und eine Dosierungsvorschrift. Die NRF-Vorschrift enthält in Analogie zur Fachinformation auch Angaben zur Stabilität sowie zu unerwünschten Wirkungen und Anwendungsbeschränkungen, ist allerdings dem Arzt i. d. R. nicht direkt zugänglich.

**Eine Stabilitätsprüfung des Fertigprodukts kann hier entfallen, da die Rezeptur i. d. R. zum unmittelbaren Gebrauch angefertigt wird

die Ansprüche des Patienten finanziell absichert [5]. Demgegenüber sind Apotheker gesetzlich nicht verpflichtet, eine Haftpflichtversicherung abzuschließen. Die meisten Berufsordnungen schreiben eine solche allerdings vor (**Tab. 3**).

Sozialversicherungsrechtliche Aspekte

Für 90 % der deutschen Bevölkerung, die Mitglied der gesetzlichen Krankenversicherung sind, wird die Auswahlentscheidung auch vom Leistungsumfang der Gesetzlichen Krankenversicherung bestimmt, der im Sozialgesetzbuch V (SGB V) geregelt ist. Im SGB V findet sich keine explizite Regelung zum Verhältnis von Fertigarznei- und Rezeptur- arzneimitteln. Maßgeblich ist vielmehr, welche Behandlung für die Erfüllung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich ist, ohne das Maß des Notwendigen zu überschreiten [16, 18].

Nach der Rechtsprechung des Bundes- sozialgerichts ist mit einer positiven Zulassungsentscheidung auch für die gesetzlichen Krankenkassen verbindlich entschieden, dass Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels gewährleistet sind. Mit der arzneimittelrechtlichen Zulassung fällt ein Fertigarzneimittel also in den Kreis prinzipiell erstattungsfähiger Therapien [10]. An die Stelle des die Qualitätsstandards sichernden behördlichen Zulassungsverfahrens tritt bei Rezeptur- arzneimitteln wie bei jeder neuen Behandlungsmethode eine positive Empfehlung des Gemeinsamen Bundesausschusses [12]. Da sich der Gemeinsame Bundesausschuss mit der Behandlung des Lambert-Eaton-Syndroms mit Amifampridin bislang nicht befasst hat, sind die Voraussetzungen für eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung im Falle der Verordnung als Rezeptur also zumindest zweifelhaft. Demgegenüber besteht eine Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung für das zugelassene Fertigarzneimittel Firdapse®.

Allerdings können in Einzelfällen Ausnahmen von dieser Regel gemacht

Tab. 3. Regelungen zur Berufshaftpflichtversicherung in den Berufsordnungen der Landesapothekerkammern [gemäß Angaben auf den Websites der Landesapothekerkammern, Stand Juli 2010]

Bundesland	Regelung in der Berufsordnung
Baden-Württemberg	§ 16 Abschluss einer Berufshaftpflichtversicherung Jeder Apotheker ist verpflichtet, sich ausreichend gegen Haftpflichtansprüche aus seiner beruflichen Tätigkeit zu versichern. Angestellte Apotheker sind davon befreit, wenn ihr Arbeitgeber eine Betriebshaftpflichtversicherung unterhält, die auch Haftpflichtansprüche aus ihrer beruflichen Tätigkeit mit umfasst und dies der Kammer auf Verlangen nachgewiesen wird oder wenn sie nach den Grundsätzen der Amtshaftung von der Haftung freigestellt sind.
Bayern	§ 16 Abschluss einer Betriebshaftpflichtversicherung Der Inhaber der Betriebserlaubnis einer öffentlichen Apotheke hat eine ausreichende Haftpflichtversicherung zur Abdeckung von Haftungsansprüchen aus beruflicher Tätigkeit abzuschließen, die alle beschäftigten Mitarbeiter einschließt.
Berlin	Keine Regelung
Brandenburg	Keine Regelung
Bremen	Keine Regelung
Hamburg	§ 11 Mindest-Versicherungssumme gegen Haftpflichtgefahren Die Mindest-Versicherungssumme gegen Haftpflichtgefahren für Personenschäden wird auf 2 000 000,- Euro festgesetzt.
Hessen	§ 11 Haftungsabsicherung Der Apotheker/die Apothekerin ist verpflichtet dafür zu sorgen, dass er/sie hinreichend gegen Haftungsansprüche im Rahmen seiner/Ihrer beruflichen Tätigkeit abgesichert ist.
Mecklenburg-Vorpommern	§ 15 Abschluss einer Haftpflichtversicherung (1) Der Inhaber einer öffentlichen Apotheke hat eine ausreichende Haftpflichtversicherung zur Abdeckung von Haftungsansprüchen aus seiner beruflichen Tätigkeit abzuschließen. (2) Der Apotheker hat auf Anfrage der Apothekerkammer das Vorhandensein einer entsprechenden Haftpflichtversicherung in geeigneter Weise nachzuweisen.
Niedersachsen	§ 7 Haftpflichtversicherung Der selbstständig tätige Apotheker ist verpflichtet, sich hinreichend gegen Haftpflichtansprüche im Rahmen seiner beruflichen Tätigkeit zu versichern.
Nordrhein-Westfalen	Nordrhein § 17 Abschluss einer Betriebshaftpflichtversicherung Die Leiterin und der Leiter einer öffentlichen Apotheke sind verpflichtet, eine Betriebshaftpflichtversicherung zur Deckung der sich aus ihrer Berufstätigkeit ergebenden Haftpflichtansprüche abzuschließen und während ihrer Berufstätigkeit aufrecht zu erhalten. Diese Versicherung muss alle Schäden umfassen, die die Leiterin und der Leiter sowie alle übrigen Betriebsangehörigen in Ausübung ihrer dienstlichen Verpflichtung verursachen. Westfalen-Lippe § 17 – Abschluss einer Betriebshaftpflichtversicherung Die Leiterin und der Leiter einer öffentlichen Apotheke haben eine ausreichende Haftpflichtversicherung zur Abdeckung von Haftungsansprüchen aus ihrer beruflichen Tätigkeit abzuschließen und während der Berufstätigkeit aufrecht zu erhalten.
Rheinland-Pfalz	§ 17 Abschluss einer Betriebshaftpflichtversicherung Der Leiter einer öffentlichen Apotheke soll eine ausreichende Haftpflichtversicherung zur Abdeckung von Haftungsansprüchen aus seiner beruflichen Tätigkeit abschließen
Saarland	§ 15 (Abschluss einer Betriebshaftpflichtversicherung) Der Leiter einer öffentlichen Apotheke ist verpflichtet, eine ausreichende Haftpflichtversicherung zur Abdeckung von Haftungsansprüchen aus seiner beruflichen Tätigkeit abzuschließen.
Sachsen	Keine Regelung
Sachsen-Anhalt	§ 17 Haftpflichtversicherung Der selbstständige Apothekenleiter hat eine ausreichende Haftpflichtversicherung zur Abdeckung von Haftungsansprüchen aus seiner beruflichen Tätigkeit abzuschließen.
Schleswig-Holstein	Keine Regelung
Thüringen	Keine Regelung

werden: Im Falle von äußerst seltenen Krankheiten [11] oder bei akut lebensbedrohlicher Krankheitssituation [15] müssen die gesetzlichen Krankenkassen Rezepturarztmittel erstatten, die nicht vom Gemeinsamen Bundesausschuss empfohlen wurden, wenn es keine arzneimittelrechtlich zugelassenen oder vom Gemeinsamen Bundesausschuss empfohlenen therapeutischen Alternativen gibt [12, 14].

Wendet man diese Vorgaben auf unser Beispiel an, so lassen sich folgende Schlussfolgerungen ziehen: In der Vergangenheit wurden individuell rezeptierte Amifampridin-Ausgangprodukte von den gesetzlichen Krankenkassen erstattet beziehungsweise hätten erstattet werden sollen, obwohl es keine Empfehlung vom Gemeinsamen Bundesausschuss gab [1], da aufgrund der Seltenheit des Lambert-Eaton-Syndroms und wegen des Fehlens zugelassener Alternativen eine Ausnahme von den Rechtsprechungsgrundsätzen gegeben war. Mit der Verfügbarkeit von Amifampridin-Phosphat als zugelassenem Fertigarzneimittel ist diese Ausnahme jedoch nicht mehr gegeben. Folglich müssen von nun an die gesetzlichen Krankenkassen nur die zugelassenen Firdapse®-Tabletten erstatten, während die Erstattung von Wirkstoffen als Rezeptur nicht länger verpflichtend ist. Wirtschaftliche Überlegungen sind hier nicht relevant [13].

Schlussfolgerung

Bis zum Frühjahr 2010 musste Amifampridin von Apotheken zubereitet werden. Die nunmehr europaweit unter dem Orphan-Drug-Status zugelassenen Amifampridin-Phosphat-Tabletten (Firdapse®) werden demgegenüber stets unter GMP-Bedingungen hergestellt. Die Firdapse®-Medikation ist jedoch mit einer deutlichen Zunahme der Therapiekosten verbunden. Dennoch müssen die gesetzlichen Krankenversicherungen die Kosten für die zugelassenen Amifampridin-Phosphat-Tabletten im Rahmen der Therapie eines Lambert-Eaton-Syndroms übernehmen, während

dies für die individuell rezeptierten Ausgangsprodukte nicht mehr der Fall ist.

Erklärung finanzieller und anderer Beziehungen

Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb hat Vortrags-, Autoren- und Beraterhonorare von diversen pharmazeutischen Unternehmen (darunter BioMarin, Meda Pharma und Temmler) erhalten und war auch als Sachverständiger im Rahmen der Arzneimittelzulassung tätig. Weiterhin ist er Mitglied im Ärztlichen Beirat der Deutschen Myasthenie Gesellschaft.

Dr. iur. Gerhard Nitz hat verschiedene rechtliche Gutachten für diverse Pharma- und Medizinprodukteunternehmen (darunter BioMarin) sowie für Ärzte erstellt und in ihrem Auftrag verschiedene Prozesse geführt.

Danksagungen

Dieser Artikel wurde durch einen ‚unrestricted grant‘ (Zuschuss ohne Auflagen) von BioMarin Europe Ltd. unterstützt. Die Autoren bedanken sich bei Ismar Healthcare NV (Lier, Belgien) für die Sekretariatshilfe bei der Manuskripterstellung.

Medicolegal problems arising from the treatment of rare disorders: Use of amifampridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome

Background: Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) is a rare autoimmune disease with disturbed neuromuscular transmission. Amifampridine (3,4-diaminopyridine [3,4-DAP]) is according to the guidelines a recommended treatment, which up till now was only clinically available as recipe medicine prepared in individual pharmacies. Recently, a new phosphate salt formulation has been approved as finished medicine. This review discusses the medicolegal framework when choosing between a recipe medicine and an approved finished medicine, with amifampridine as example.

Method: MEDLINE and EMBASE retrieved publications, data submitted to obtain approval of amifampridine phosphate and German legislation were reviewed.

Results: Although treatment with amifampridine is in line with guidelines, before the approval of the finished medicine, social health insurance companies frequently refused to refund the costs of amifampridine. When prepared as individual recipe, the costs of amifampridine are considerably lower but this is also associated with distinctive risks. The advantages of the finished medicines are uniform drug quality, a solvent debtor in case of product defects and the liability of the social health insurance company. Patients should be informed about these aspects.

Conclusion: There exists no legal obligation to prescribe finished medicines. The choice between amifampridine prepared in individual pharmacies and the licensed amifampridine phosphate tablets stays finally with the treating physician and his patient based on the described medicolegal and economical aspects.

Key words: 3,4-diaminopyridine, drug compounding, drug therapy, Lambert-Eaton myasthenic syndrome, legal liability, social security

Literatur

1. Sozialgericht Stuttgart; 30.06.2009 – S KR 2844/06.
2. Arzneimittelgesetz § 4 Para. 1.
3. Arzneimittelgesetz § 84 Para. 1.
4. Arzneimittelgesetz § 84a.
5. Arzneimittelgesetz § 94.
6. Bundesgerichtshof; 22. Februar 2000 – VI ZR 100/99.
7. Bundesgerichtshof; 22. September 1987 – VI ZR 238/86.
8. Bundesgerichtshof; 28. März 2008 – VI ZR 57/07.
9. Bundesgerichtshof; 5. Oktober 1993 – VI ZR 237/92.
10. Bundessozialgericht; 19. März 2002 – B 1 KR 37/00 R.
11. Bundessozialgericht; 19. Oktober 2004 – B 1 KR 27/02 R.
12. Bundessozialgericht; 23. Juli 1998 – B 1 KR 19/96 R.
13. Bundessozialgericht; 26. September 2006 – B 1 KR 1/06 R.
14. Bundessozialgericht; 27. März 2007 – B 1 KR 30/06 R.
15. Bundessozialgericht; 4. April 2006 – B 1 KR 7/05 R.
16. Bundessozialgericht; 8. März 1995 – 1 RK 8/94.
17. Produkthaftungsgesetz § 1.
18. Sozialgesetzbuch V §§ 2 Para. 1 Cl. 3, 12 Para. 1.
19. Burton JM, Bell CM, Walker SE, O'Connor PW. 4-aminopyridine toxicity with unintentional overdose in four patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1833–4.
20. Demolis JL, Strabach S, Vacheron F, Funck-Brentano C. Assessment of the effect of a single oral dose of telithromycin on sotalol-induced QT interval prolongation in healthy women. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:120–7.
21. Kullmann HJ. Übereinstimmungen und Unterschiede im medizinischen, haftungsrechtlichen und sozialversicherungsrechtlichen Begriff des medizinischen Standards. *Versicherungsrecht* 1997;529–32.
22. Quartel A, Turbeville S, Lounsbury D. Current therapy for Lambert-Eaton myasthenic syndrome: development of 3,4-diaminopyridine phosphate salt as first-line symptomatic treatment. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1363–75.
23. Raust JA, Goulay-Dufay S, Le Hoang MD, Pradeau D, et al. Stability studies of ionised and non-ionised 3,4-diaminopyridine: hypothesis of degradation pathways and chemical structure of degradation products. *J Pharm Biomed Anal* 2007;43:83–8.
24. Sieb JP, Schrank B. Neuromuskuläre Erkrankungen. Stuttgart: Kohlhammer, 2009.
25. Sieb JP, Veauthier C. Lambert-Eaton-Syndrom – Aktuelles zu Diagnose und Therapie. *Klin Neurophysiol* 2008;39:208–18.