

## Bericht der Arbeitsgruppe »Probandenversicherung« des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen

Prof. Dr. Christian Rittner, Mainz, Ernst Jürgen Kratz, Vizepräsident des OLG, Düsseldorf, und Prof. Dr. Ingeborg Walter-Sack, Heidelberg

Der folgende Text wurde übernommen aus: VersR 2000 (Heft 16) 688–94

# Zur Angemessenheit des Probandenschutzes nach §40 Abs. 1 Nr. 8 AMG

## Aufgabenstellung

Seit ihrer Einführung in das AMG 1978 steht die nach § 40 Abs. 1 Nr. 8 zwingend vorgeschriebene Probandenversicherung in einem merkwürdigen Zwielficht: Ursprünglich sollte sie eine Unfallversicherung werden, ausgestaltet wurde sie als Personenschadensversicherung mit Elementen einer Haftpflichtversicherung, im Ergebnis ist sie eine verschuldensunabhängige Versicherung „sui generis“. Sie tritt auch dann ein, wenn ein Anspruch gegen den Hersteller oder den Prüfarzt nicht besteht<sup>1</sup>.

Ihrem Umfang nach spielt sie mit einem Gesamtprämienvolumen von 6 bis 8 Mio. DM pro Jahr gegenüber der Produzentenhaftung mit Deckungssummen von 200 Mio. DM pro Arzneimittel und Unternehmen eine eher marginale Rolle; über die Gesamtanspruchnahme ist dem Pharmapool nichts bekannt<sup>2</sup>. Hierbei kommt die Besonderheit zum Tragen, dass zunächst der Direktregulierungsanteil der Erstversicherer in Anspruch genommen wird. Es ist kein Fall bekannt geworden, in dem die Deckungssummen der Probandenversicherungen nicht ausgereicht hätten.

Ein Großschadensereignis - wie etwa 1996 in den Niederlanden<sup>3</sup> und in der Gentherapie 1999 in den USA<sup>4</sup> - ist bislang in Deutschland nicht eingetreten. So bleibt die tatsächliche Abwicklung von Schäden, auch im Binnenverhältnis der Kliniken und niedergelassenen Ärzte zu den SVT oder bei Anspruch auf Lohn- und Gehaltsfortzahlung, bis heute im Dunkeln<sup>5</sup>. Alle diese Fragen sind insgesamt nicht neu<sup>6</sup>.

Die Ethikkommissionen äußern seit Jahren die Sorge, dass der Proband/Patient auf der Grundlage der AGB der Versicherer nach den Musterbedingungen der Deutschen Versicherungswirtschaft nicht ausreichend, d.h. geringer als vom Gesetz gefordert, versichert sei und deswegen auch der Studienleiter/Prüfarzt im Schadensfall haften könne, wenn es an einer ausreichenden Versicherung fehle. Zum Schutz sowohl der Probanden/Patienten als auch der Ärzte strebt der Arbeitskreis

Medizinischer Ethikkommissionen die nachstehend im Einzelnen beschriebenen Verbesserungen an, insbesondere auch eine größere Transparenz für alle Beteiligten. Darüber hinaus bemüht sich der Arbeitskreis um Versicherungsmodelle, die es den Hochschulen erlauben, die Versicherungskosten in Grenzen zu halten. Das Ergebnis mehrerer Besprechungen zwischen dem Arbeitskreis und dem Gesamtverband der Deutschen Versicherungswirtschaft einerseits und dem Bundesgesundheitsministerium andererseits soll hier in einem Zwischenbericht dargestellt werden.

## Problemkreise

### Garantierte Mindestsumme versus Höchstleistungsbegrenzung

Mit der Anhebung der Mindestversicherungssumme auf 1 Mio. DM mit dem 5. AMGAndG hat der Gesetzgeber der Kostensteigerung seit 1978 und der Tendenz der Gerichte, höhere Entschädigungsleistungen zuzusprechen, Rechnung getragen. Auch besteht zwischenzeitlich die Möglichkeit, Versicherungen mit Höchstsummen von 100 Mio. DM abzuschließen. Dieser insgesamt erfreulichen Entwicklung gegenüber sehen die Ethikkommissionen auch Studien, die angesichts geringer Risiken und kleiner Teilnehmerzahl nunmehr überversichert sind, was dann natürlich mit überhöhten Versicherungskosten einhergeht<sup>7</sup>.

Die Höchstsummenbegrenzung bekommt unter Umständen dann eine besondere Bedeutung, wenn pharmazeutische Unternehmen Pauschalversicherungen für sämtliche in einem Geschäftsjahr durchgeführten Studien in Anspruch nehmen. In solchen Fällen ist bei Prüfung durch die Kommissionen von außen nicht erkennbar, ob der gesetzlich geforderte Versicherungsschutz auch tatsächlich gewährleistet ist. Auch wäre es vorstellbar, dass bei einer Leistungspflicht aus einer früheren Studie die Deckungssumme für die übrigen Studien verbraucht wäre. Hier ist der Gesetzgeber gefordert, für eine zusätzliche Klarstellung zu sorgen. Es kann erwartet werden, dass das Bundesgesundheitsministerium die notwendige Initiative ergreifen wird<sup>8</sup>. Die Arbeitsgruppe möchte gerade das Modell der Pauschalversicherungen besonders gefördert sehen, weil es im Hochschulbereich die richtige Antwort für einen einfach zu handhabenden und kostengünstigen Versicherungsschutz darstellen kann.

### Nichtanerkennung von Spätschäden

Nach Abschn. A Nr. 4 (3) der Allgemeinen Versicherungsbedingungen für Klinische Prüfungen von Arzneimitteln (im Folgenden: AVB) – Stand Oktober 1997 – besteht Versicherungsschutz für Gesundheitsschädigungen, die spätestens **fünf** Jahre nach Abschluss der beim Versicherten durchgeführten Prüfung eingetreten und nicht später als **zehn** Jahre nach Beendigung der klinischen Prüfung dem Versicherer gemeldet sind. Hierzu machten die Vertreter der Versicherungswirtschaft in den Gesprächen geltend, dass das Risiko durch eine zeitliche Begrenzung kalkulierbar bleiben müsse. Die Vertreter der Arbeitsgruppe konnten auf konkrete Fälle verweisen<sup>9</sup>, die nach der jetzigen Fassung der AVB nicht versicherbar seien. Es öffnen sich hier im Wesentlichen zwei Problemkreise: Die Definitionen von Spätschäden im Versicherungsrecht und aus medizinischer Sicht sind verschieden und der medizinische und der juristische Kausalitätsbegriff sind nicht deckungsgleich<sup>10</sup>.

Die Problematik der Kausalität in der Probandenversicherung wurde im Rahmen des Gesetzgebungsverfahrens zum 5. AMGAndG vom Bundesrat erkannt<sup>11</sup>. Er schlug vor, die Haftung nach §84 S.1 AMG schon dann eintreten zu lassen, wenn der „begründete Verdacht“ auf einen Schadenseintritt bestehe. Neben den hohen Beweisanforderungen (Nachweis der Kausalität „mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit“) liegt das Dilemma auch in der möglicherweise fehlenden Aufklä-

rung der Patienten/Probanden über ihre Rechte und Pflichten<sup>12</sup>. Ferner leuchtet ein, dass eine Kausalität um so schwerer nachweisbar sein wird, je später der Schaden eintritt bzw. der Versicherung gemeldet wird. Daher hatte Deutsch<sup>13</sup> schon früh vorgeschlagen, statt der Forderung nach dem Vollbeweis wie im Sozialversicherungsrecht die überwiegende Wahrscheinlichkeit genügen zu lassen, eine Anpassung, die der Aufopferung der Patienten/Probanden für den medizinischen Fortschritt angemessener wäre.

Es wurde weiterhin seitens der medizinischen Teilnehmer der Gesprächsrunden darauf hingewiesen, dass durch eine entsprechende Prüfplangestaltung, etwa durch jährliche Kontrollen, auch über die oben genannten Fristen hinaus, der Versicherungsschutz erhalten bleiben könnte. Bei einer Besprechung im Bundesgesundheitsministerium am 2.11.1999 mit den Vertretern der Arbeitsgruppe wurde übereinstimmend festgestellt, dass eine Befristung der Haftung auf drei oder fünf Jahre nicht gesetzeskonform ist. Auch seitens des Ministeriums wurde die Notwendigkeit gesehen, dass zumindest in besonderen Fällen, die ein entsprechendes Risiko – wenn auch nur entfernt – erkennen lassen, ein angemessener Versicherungsschutz für Spätschäden gewährleistet sein muss.

## Ausschluss genetischer Schäden

Nach Abschn. A Nr. 3 (3) AVB heißt es:

**Soweit nicht etwas anderes vereinbart wurde, gilt: Ausgeschlossen von der Versicherung sind genetische Schäden.**

Allgemeiner Konsens besteht dahin gehend, dass die Probandenversicherung Schadensersatz bei genetischen Schäden an somatischen Zellen sowie auch an Keimbahnzellen des Patienten/Probanden – in §40 Abs. 3 AMG die „von der klinischen Prüfung betroffene Person“ – gewährleisten muss. Nicht ausdrücklich im AMG erwähnt werden aber Schäden an der F1-Generation. Von Versichererseite wird hierzu die Auffassung vertreten, dass allein der Proband und gegebenenfalls seine Leibesfrucht Gegenstand der Deckung seien, wenn die Schwangerschaft während der klinischen Prüfung schon bestanden habe. So war es nach Anfangsschwierigkeiten durchaus möglich, für eine Phase-III-Studie mit einem Antibiotikum Versicherungsschutz für die Schwangere und das Neugeborene zu erlangen. Seitens der Vertreter der Arbeitsgruppe wurde geltend gemacht, dass es drei Kategorien von genetischen Schäden gibt<sup>14</sup>. Im Falle von genetischen Schäden an der F1-Generation wird eine gesetzgeberische Klarstellung allseits für wünschenswert angesehen, und zwar dahingehend, dass ein Versicherungsschutz ausdrücklich genannt wird. In Fällen, in denen eine Schädigung der F1-Generation im Bereich des Möglichen liegt, ist schon heute aus ethischen Gründen ein Versicherungsschutz zu fordern, selbst wenn das Gesetz noch nicht so weit geht.

## Ausschluss von Wegeunfällen

Durch die positive Nennung der den Versicherungsschutz auslösenden Umstände – Aufzählung in Abschn. A Nr.2 (Versicherungsumfang) AVB – sind die Unfälle auf den Wegen zum und vom Prüfarzt vom Versicherungsschutz ausgeschlossen. Ältere Kommentare lassen vermuten, dass dies ohne Bedeutung sei. Hier heißt es zumeist, dass ein Versicherungsschutz für allgemeine Lebensrisiken nicht erforderlich ist. Dem steht jedoch nach unserer Ansicht der klare Gesetzeswortlaut entgegen, ferner der Umstand, dass es sich bei der Beziehung Prüfarzt – Proband nicht um einen Arzt-Patienten-Vertrag üblichen Inhaltes, sondern um einen Vertrag handelt, bei dem der Proband dem Prüfarzt seinen Körper für wissenschaftliche Zwecke zur Verfügung stellt. Dieses Vertragsverhältnis ähnelt demjenigen zwischen Arbeitgeber und Arbeitnehmer. Als Beispiel seien frühe Impfstudien angeführt, bei denen Probanden wiederholt einem besonderen Lebensrisiko auf den Wegen ohne eigenen Nutzen ausgesetzt sind.

Bei dem Gespräch im Bundesgesundheitsministerium bestand unter den Teilnehmern kein Zweifel, dass §40 AMG den Versicherungsschutz auf den Wegen fordert, wobei die Frage, ob Wege, die sowohl einer Behandlung als auch der klinischen Prüfung dienen, geschützt sein müssen, nur in den Raum gestellt, jedoch nicht in der Problematik diskutiert worden ist. Fest steht, dass der Prüfarzt im Falle eines Wegeunfalls ohne Versicherungsschutz das Risiko eingeht, persönlich haften zu müssen, weil er nicht für den Versicherungsschutz gesorgt oder notfalls die klinische Prüfung unterlassen hat. Handelt der Prüfarzt zudem der Empfehlung einer Ethikkommission zuwider, für

einen Versicherungsschutz für die Wegerisiken zu sorgen, so kann sogar der Bereich der einfachen Fahrlässigkeit verlassen und grobe Fahrlässigkeit festgestellt werden, wodurch auch noch die persönliche Haftpflichtversicherung ausgehebelt sein kann.

Die Beteiligten stimmten überein, dass eine spezielle Wegeunfallversicherung das Problem abmildern kann, jedoch nicht die umfassende Lösung ist, zumal neben den Wegeunfällen auch andere studienbedingte Schäden denkbar sind, die durch die derzeitige Formulierung der AGB unzulässig aus dem Versicherungsschutz ausgenommen sind.

Im Gespräch mit den Vertretern der Versicherungswirtschaft zeigte sich bei diesem Thema eine deutliche Abwehrhaltung. Der Wegeunfall wird dort als ein völlig selbstständiges Risiko gesehen, das möglichenfalls höher einzuschätzen ist als das eigentliche Kernrisiko der Teilnahme an einer klinischen Prüfung. Der Grund liegt darin, dass bei einem Wegeunfall der Kausalzusammenhang mit der Studie einfach zu überprüfen ist und im Regelfall auf der Hand liegt, während – wie bereits erwähnt – bei allgemeinen Gesundheits- oder Körperschäden der Nachweis des Kausalzusammenhangs mit der Studie schwierig ist, sodass die Versicherungen damit rechnen können, nur in wenigen Fällen erfolgreich in Anspruch genommen zu werden.

In diesem Zusammenhang stellte sich für uns eine weitere offene Frage: Sind die Probanden in jenen Fällen versichert, in denen der eigentlichen Prüfphase eine so genannte **Screeningphase** zur Überprüfung der Einschlusskriterien vorausgeht, die oft mehrmalige Voruntersuchungen und Laborbesuche erfordert? Die Antwort der Versichererseite ging eindeutig dahin, dass in allen Fällen, in denen die Screeningphase Bestandteil des Prüfplanes ist, Versicherungsschutz besteht. Darauf muss bei der Prüfplangestaltung geachtet werden.

## Obliegenheitspflichten des Patienten/Probanden

Abschn. C Nr. 16 II AVB bestimmt die Obliegenheiten der Patienten/Probanden wie folgt:

**Verletzt der Versicherte vorsätzlich oder grob fahrlässig eine Obliegenheit die nach dem Eintritt des Versicherungsfalls zu erfüllen ist, so ist der Versicherer von der Verpflichtung zur Leistung frei. Bei grob fahrlässiger Verletzung bleibt der Versicherer zur Leistung insoweit verpflichtet, als die Verletzung Einfluss weder auf die Feststellung des Versicherungsfalls noch die Feststellung oder den Umfang der dem Versicherer obliegenden Leistung gehabt hat.**

Die Regelung zeigt, worauf auch die Vertreter der Versicherungswirtschaft hingewiesen haben, dass das Schwergewicht der Obliegenheiten die Zeit nach Eintritt des Versicherungsfalls betrifft, da nur die vorsätzliche oder grob fahrlässige Verletzung solcher Obliegenheiten die Versicherungsleistungen gefährden. Dementsprechend muss die Aufklärung über die Obliegenheiten ganz besonders diesen Zeitabschnitt betreffen. Gelegentlich ist die Meinung vertreten worden, es sei sinnvoll, den Patienten/Probanden nicht über seine Obliegenheiten aufzuklären, da er dann mangels bessere Kenntnis davor geschützt sei, vorsätzlich oder grob fahrlässig entsprechende Verletzungshandlungen zu begehen. Solche Maßnahmen sind jedoch nicht zu empfehlen. Nach Abschn. C Nr. I (1) b AVB ist der VN verpflichtet, den versicherten Patienten/Probanden über die Obliegenheiten zu unterrichten. Unterlässt er dies vorsätzlich, so kann er unter Umständen für die Folgen verantwortlich gemacht werden.

a. Abschn. C Nr. 14 II (1) AVB:

**Während der Dauer der klinischen Prüfung darf sich die versicherte Person einer anderen medizinischen Behandlung nur im Einvernehmen mit dem klinischen Prüfer unterziehen. Dies gilt nicht in einem medizinischen Notfall; der klinische Prüfer ist von einer Notfallbehandlung unverzüglich ZU unterrichten.**

Diese Bestimmung ist von Ethikkommissionen in unterschiedlicher Weise ausgelegt worden: Während diese Klausel ursprünglich zum Ziele gehabt hat, den Patienten/Probanden nach Aufnahme in eine Arzneimittelstudie mit hoch wirksamen Substanzen einerseits vor unerwarteten und unerwünschten Arzneimittelinteraktionen zu schützen und andererseits das Studienziel durch die Einnahme etwa einer unerlaubten Begleitmedikation nicht zu gefährden, sehen einige Ethikkommiss-

sionen aus dem Gesichtspunkt der Aufopferung des Patienten/Probanden, der oft nicht einmal einen persönlichen Nutzen, sondern nur zusätzliche Belastungen durch die Studie hat, in dieser Obliegenheitspflicht eine unzulässige Einflussnahme auf seine Rechte zur freien Arztwahl.

Im Übrigen kann dem Prüfarzt kein Einspruchsrecht, allenfalls ein berechtigtes Interesse zuerkannt werden, für die nach den GCP-Richtlinien erforderliche „gute medizinische Praxis“ Sorge zu tragen: Im Falle eines Interessenkonfliktes kann nicht dem Patienten/Probanden abverlangt werden, auf seine medizinisch notwendige Behandlung zu verzichten, sondern der Prüfarzt kann ihn oder sie wegen nicht zulässiger Begleitmedikation aus der Studie ausschließen. **Hierzu** ist das Einvernehmen zwischen Patient/Proband und Prüfarzt herzustellen, nicht aber zur Zulässigkeit einer notwendigen medizinischen Behandlung<sup>15</sup>.

Andere Ethikkommissionen messen dem Patienten/Probanden-Schutz innerhalb einer Prüfung und der Erfüllung des Prüfplanes so hohe Priorität bei, dass sie in jedem Falle das Einvernehmen des Prüfarztes in eine anderweitige medizinische Behandlung fordern. Das dürfte aber in der Praxis bedeuten, dass der Patient/die Patientin oder gar der Proband/die Probandin, der/die von der Studie keinerlei persönlichen Nutzen hat, selbst einen Augen- oder Frauenarzt nur nach vorheriger Konsultation des Prüfarztes aufsuchen darf. Eine solche Forderung ist mit dem Selbstbestimmungsrecht nicht vereinbar.

Als Lösungsvorschlag betrachten wir eine Formulierung, die den Patienten/Probanden darüber aufklärt, dass er im Falle einer notwendigen medizinischen Behandlung den Prüfarzt möglichst umgehend hiervon unterrichtet, sodass dieser – in Abstimmung mit dem Betreffenden – entscheiden kann, ob diese notwendige Behandlung das Prüfziel beeinträchtigt oder gar gefährdet. In einem solchen Fall muss der Patient/Proband aus der Studie genommen werden.

b. Abschn. C Nr. 14 II (4) AVB: Mitwirkung des Patienten/Probanden bei der **Beweissicherung** bei entstandenem Schaden

Die hier enthaltenen Formulierungen der Obliegenheiten sind aus heutiger Betrachtung des Arzt-Patienten-Vertrages nicht mehr zeitgemäß. Der Patient kann einen Arzt nicht „veranlassen“, der Versicherung einen Bericht zu erstatten, er kann ihn lediglich darum bitten. Ebenfalls kann er nicht „dafür Sorge ... tragen“, dass die Berichte „geliefert werden“. Zutreffend ist seine Mitwirkungspflicht dahin gehend zu verstehen, dass er durch Entbindung sämtlicher behandelnder Ärzte von der Schweigepflicht – in seinem eigenen Interesse – zu der Sachverhaltsaufklärung beiträgt<sup>16</sup>.

c. Abschn. C Nr. 14 II (6) AVB: Pflichten im Todesfall

Einem besonderen Wandel unterliegt in unserer Zeit die Einstellung zum Tod. Dies zeigt sich insbesondere, wenn Angehörige (Totensorgeberechtigte im Sinne der Bestattungsgesetze, Erben im Sinne des bürgerlichen Rechts) betroffen sind. Diese Klausel enthält – derzeit noch – die den Angehörigen auferlegte Obliegenheit, den Tod bei Verdacht auf ein Schadensereignis „unverzüglich telegraphisch anzuzeigen“. Eine solche Forderung ist in Zeiten neuer Kommunikationsmittel wirklichkeitsfremd. Sie ist darüber hinaus auch schon im Hinblick auf die oft weiten Entfernungen zwischen dem Ort des Todeseintrittes – nicht selten im Ausland – und dem Wohnsitz der nächsten Angehörigen nicht erfüllbar. Die Erfüllung dieser Obliegenheit setzt vor allem die **Kenntnis** der Tatsache voraus, dass der Verstorbene an einer bestimmten Arzneimittelprüfung bei einem bestimmten Prüfarzt teilgenommen hat. Da es bei seltenen Kontakten oft auch zwischen verwandten Personen in unserer schnelllebigen Zeit keinesfalls unterstellt werden kann, dass die Angehörigen von der Krankheit des Verstorbenen wussten, ist es doch vollends unwahrscheinlich, dass den Angehörigen – außer bei engem Zusammenleben – etwas von der Studienteilnahme bekannt war, wenn oft nicht einmal die Hausärzte davon unterrichtet werden<sup>17</sup>.

Daher forderte der Arbeitskreis Medizinischer Ethikkommissionen in einer EntschlieÙung auf seiner Jahrestagung 1998, dass dem Patienten/Probanden die – revidierten – Obliegenheitspflichten mit vollem Namen und Anschrift der Versicherung und der Nummer der Police auszuhändigen sind.

Auch die vom Patienten/Probanden geforderte Zustimmung zu einer Leichenbesichtigung bzw. -öffnung ist heutzutage ohne zusätzliche Zustimmung der Angehörigen nicht mehr realisierbar<sup>18</sup>.

## Zur Kostenübernahme der Probandenversicherung bei öffentlich-rechtlichen Forschungsvorhaben

Die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) vertritt seit Beginn der Gründung von Ethikkommissionen, die auch von ihr angeregt wurde<sup>19</sup>, die Meinung, dass alle Kosten im Zusammenhang mit der Erteilung von positiven Voten für Forschungsvorhaben, die auch Patienten und/oder Probanden einbeziehen, somit auch der Abschluss einer Probandenversicherung, aus der so genannten Grundausstattung der Institute und Kliniken zu finanzieren sind<sup>20</sup>. Dabei handelt es sich um nicht von der Industrie unterstützte Vorhaben, für die eine Sachbeihilfe z.B. der DFG beantragt wird. Die Grundausstattung enthält in der Regel keine Mittel für derartige Ausgaben. Andererseits machen die Ethikkommissionen die Gültigkeit ihrer Voten von der Mitteilung einer abgeschlossenen Probandenversicherung abhängig. In der Praxis kann dieser Kostenaufwand dazu führen, dass ein junger Wissenschaftler sein Forschungsvorhaben nicht realisieren kann<sup>21</sup>.

In der Besprechung der Mitglieder der Arbeitsgruppe Versicherungsfragen des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen mit Vertretern des Bundesgesundheitsministeriums am 2.11.1999 wurde das Problem der Finanzierung der Grundlagenforschung an den Hochschulen angesprochen, insbesondere die Notwendigkeit, durch die Schaffung von eindeutigen Rahmenbedingungen ein forschungsfreundliches Umfeld zu ermöglichen. Es bestand Einvernehmen dahin gehend, dass hierfür die Länder in ihrer Zuständigkeit für die Hochschulforschung in die Pflicht genommen werden.

## Zur Zukunft der Probandenversicherung

Wenn auch über die Probandenversicherungen bislang nur wenige Schadensfälle abgewickelt worden sind, so wird die Versicherung doch in Zukunft eine immer größere Bedeutung erlangen, und zwar nicht nur durch die Ausweitung der Zahl der Studien, sondern auch dadurch, dass ein solcher Versicherungsschutz zwischenzeitlich auch für bestimmte Nicht-AMG-Forschungsvorhaben gefordert wird. Da – soweit bekannt – alle bisherigen AMG-Versicherungsschadensfälle nicht vor Gericht kamen, sondern intern verglichen worden sind, ist die rechtliche Qualität der AMG-Versicherung noch nicht auf den Prüfstand gelangt. Das kann jedoch jederzeit geschehen. Aus der geringen Inanspruchnahme der Versicherung darf deshalb nicht gefolgert werden, dass die durch die Arbeit der Ethikkommissionen nach und nach erkannten Mängel vernachlässigt werden dürften. Die Ethikkommissionen, die im Einzelfall keine Kontroll-, sondern nur eine Beratungsfunktion haben<sup>22</sup>, sind in besonderem Maße berufen, auf Mängel der Versicherung hinzuweisen, weil sie durch den Einblick in die Studien immer wieder auf mögliche Risiken aufmerksam werden.

Aus der Sicht der Arbeitsgruppe Versicherungsfragen des Arbeitskreises Medizinischer Ethikkommissionen ist es dringend erforderlich, die zwischen dem gesetzlich geforderten Versicherungsschutz einerseits und dem von der Versicherungswirtschaft tatsächlich angebotenen Versicherungsschutz andererseits bestehenden Lücken zu beseitigen. **Daraus ist insgesamt Folgendes herzuleiten:**

1. Der Patient/Proband kann erwarten, dass eine Studie, an der er freiwillig teilnimmt, nicht nur wissenschaftlich auf hohem Niveau geplant, vorbereitet und durchgeführt wird, sondern darüber hinaus in allen in Betracht kommenden Bereichen den gesetzlichen Bestimmungen entspricht. Im Rahmen der Aufklärung über den Versicherungsschutz muss der Patient/Proband auf bestehende Lücken hingewiesen werden. Es ist aber zu erwarten, dass eine solche Aufklärung die Anwerbung von Probanden und Patienten erschwert.
2. Wird das Einverständnis zur Teilnahme an einer Studie erteilt, so bleibt dennoch offen, ob die Durchführung der Studie damit vertretbar wird. Immerhin ist nach §40 AMG die klinische Prüfung nur zulässig, wenn eine ordnungsgemäße Versicherung besteht. Das damit ausgespro-

chene gesetzliche Verbot einer klinischen Prüfung ohne den gesetzlich vorgesehenen Versicherungsschutz wird aber in all den Fällen wohl nicht verletzt, in denen die Versicherung trotz ihrer im Verhältnis zu den gesetzlichen Anforderungen zu verzeichnenden Lücken auf jeden Fall ausreichend ist.

3. Würde der Patient nicht über die Versicherungslücken aufgeklärt, so ist mangels hinreichender Information das Einverständnis unwirksam. Damit haften der Prüfarzt und der Leiter der klinischen Prüfung in all den Bereichen persönlich, in denen die Versicherung das Risiko nicht übernimmt. Die persönliche Haftung der Ärzte ist selbst bei völlig schuldlos herbeigeführten Schäden schon deswegen anzunehmen, weil sie trotz mangelnden Versicherungsschutzes und fehlenden Einverständnisses die Studie betrieben haben.
4. In jenen Fällen, in denen den Ärzten die Mängel der Versicherung bekannt sind, z.B. aufgrund eines Hinweises der Ethikkommission, kann sogar von einer vorsätzlichen Rechtsverletzung ausgegangen werden, mit der Folge, dass auch die persönliche Haftpflichtversicherung, die nicht für vorsätzliche Rechtsverletzungen gilt, nicht eintritt.
5. Die gegebene Rechtssituation belastet die Patienten/Probanden und Ärzte. Damit sind die Versicherungswirtschaft und der Gesetzgeber aufgerufen, die Lücke zu schließen. Das bedeutet, dass das Versicherungsangebot den gesetzlichen Vorgaben angepasst werden und – soweit eine solche Anpassung nicht möglich oder nur zu hohen Kosten möglich ist – die gesetzlichen Anforderungen zurückzunehmen sind. Um im Interesse des Patienten/Probanden dennoch einen hohen Schutz zu gewährleisten, muss zugleich über neue Versicherungsmodelle nachgedacht werden, die versicherungstechnisch den Schutz zu annehmbaren Kosten gewährleisten.
6. Die Obliegenheiten angemessen zu formulieren, ist Aufgabe der Versicherungswirtschaft.
7. Der Gesetzgeber ist aufgerufen, einen Versicherungsschutz nicht nur für Patienten/Probanden vorzuschreiben, sondern auch für deren Abkömmlinge.

## Anhang 1

### Eine Studie mit zugelassenem Impfstoff – ein Problem der Probandenversicherung?

Christian Rittner

Auch wenn ein Arzneimittel (hier: ein Impfstoff) durch das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte zugelassen ist, entfällt die Verpflichtung, nach §40 Abs.1 Nr. 8 eine Probandenversicherung abzuschließen, nicht, sobald mit der Studie ein „über den Einzelfall hinausgehender Erkenntnisgewinn beabsichtigt ist“<sup>23</sup>.

Im konkreten Fall geht es in einem Forschungsvorhaben im Rahmen eines Sonderforschungsbereiches um die Fragestellung, inwieweit monozygote und dizygoten Zwillinge auf eine HbsAg-Vakzination konkordant bzw. diskordant reagieren, um den Einfluss genetischer Faktoren von somatischen Einflüssen zu unterscheiden. Rekrutiert werden sollen 150 bis 200 Zwillingspaare pro Gruppe. An insgesamt sieben Terminen sollen gemäß Prüfplan in Screening-, Impf- und Nachunter-

suchungsphase Ein- und Ausschlusskriterien geprüft sowie Laborparameter und immun- und molekulargenetische Untersuchungen neben den Impfungen durchgeführt werden.

Die zuständige Ethikkommission hat nach Prüfung und Beratung ein positives Votum zu dieser Studie erteilt, mit dem zusätzlichen Hinweis, dass eine Probandenversicherung abgeschlossen wird. Aufgrund eines Rahmenvertrages lautete das Angebot des Vermittlers bei gestaffelter Höchstleistung zwischen 10 und 100 Mio. DM bei 600 Probanden auf eine Prämie zwischen 23,05 und 41,40 DM, also einen Prämienaufwand zwischen 13 800 und 24 840 DM, bei einem insgesamt als gering einzuschätzenden Risiko, wobei alle mit der Impfung selbst zusammenhängenden Schäden durch die Haftpflichtversicherung des Klinikums abgedeckt wären. Ein solcher Prämienaufwand übersteigt aber bei Weitem die Möglichkeiten der Finanzierung aus der Grundausstattung. Eine durch den Sponsor im Rahmen der Produkthaftung abgeschlossene Versicherung verursacht nunmehr einen Bruchteil dieses Prämienaufkommens.

## Anhang 2

### Zur Problematik von Spätschäden nach Arzneimittelstudien

Ingeborg Walter-Sack

Bei der Anwendung von Arzneimitteln zu therapeutischen Zwecken ist die erwünschte Wirkung meist in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Verabreichung des Wirkstoffes zu erkennen. Dies gilt in vergleichbarer Weise für die unerwünschten Effekte. Dabei können dosis- bzw. konzentrationsabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), so genannte **Typ-A-Reaktionen** (Augmented reactions), die vorhersehbar sind und etwa 80% aller UAW entsprechen, und **Typ-B-Reaktionen** (Bizarre) unterschieden werden: Letztere gehören nicht zum typischen pharmakologischen Wirkspektrum einer Substanz.<sup>24</sup> Auch bei der Teilnahme an der klinischen Prüfung eines Arzneimittels kann ein (meist reversibler) gesundheitlicher Schaden auftreten. Ist dieser Schaden in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Anwendung der Prüfsubstanz zu beobachten, so kann der mögliche Kausalzusammenhang nach üblichen Kriterien beurteilt werden.<sup>25</sup>

Dabei muss die Geschwindigkeit der Elimination der betreffenden Substanz aus dem menschlichen Organismus berücksichtigt werden. Bei einer linearen Kinetik (überwiegende Mehrzahl aller Arzneimittel) sind nach einer Zeitspanne von fünf Eliminationshalbwertszeiten noch etwa 3% der ursprünglich aufgenommenen Arzneimitteldosis im Körper vorhanden. Die Beurteilung des Zusammenhangs kann besonders schwierig sein bei Substanzen, die über längere Zeit (mehrere Monate) in einzelnen Geweben gespeichert werden, wie z. B. Amiodaron, ein Arzneimittel zur Behandlung schwerer Herzrhythmusstörungen. Neben dosisabhängigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist allerdings auch mit dem Auftreten von Typ-B-Reaktionen, z.B. allergischen Reaktionen, zu rechnen, die auch durch Wirkstoffmengen ausgelöst werden können, die nicht zu anderweitigen messbaren Effekten führen. In Arzneimittelstudien werden aus methodischen Gründen jedoch nicht nur die als UAW interpretierten Phänomene, sondern alle unerwünschten Ereignisse (UE) dokumentiert. Dafür stehen internationale Empfehlungen zur Verfügung<sup>26</sup>.

Auch die vollständige Elimination eines Arzneistoffes schließt eine anhaftende oder später eintretende Wirkung nicht in jedem Fall aus. Beispiele hierfür sind die lebenslange Immunität nach einer Impfung oder das Auftreten von Tumoren nach der Anwendung bestimmter Substanzen wie Ciclosporin<sup>27</sup> und Cyclophosphamid oder von immunsuppressiven bzw. zytostatischen Kombinationstherapien<sup>28</sup>. Als **Spätschäden im medizinischen Sinn** sind im Zusammenhang mit der Teilnahme an einer Arzneimittelstudie diejenigen Schäden anzusehen, die mit einer **erheblichen zeitlichen Latenz** nach der letzten Verabreichung bzw. der vollständigen Elimination der Prüfsubstanz aus dem Organismus manifest werden: diese werden auch als **Typ-D-Reaktionen** bezeichnet und sind



nicht zu verwechseln mit Störungen infolge einer Langzeitanwendung eines Arzneistoffes, den **Typ-C-Reaktionen**.<sup>29</sup> Im Allgemeinen ist bei Spätschäden von einem zeitlichen Intervall von mehreren Jahren auszugehen.

Im Gegensatz dazu werden in der **Versicherungsmedizin** diejenigen Schäden als Spätschäden angesehen, **die nach dem formalen (!) Abschluss** der klinischen Prüfung, also unter Umständen sehr bald nach der letzten Applikation des Arzneimittels, auftreten. Es ist vorstellbar, dass bei Arzneimitteln mit einer besonders langsamen Elimination (mehrere Wochen bis Monate) noch während der Eliminationsphase (vor Ablauf von fünf Eliminationshalbwertszeiten) Störungen auftreten, die versicherungsrechtlich als Spätschäden zu klassifizieren sind, ohne dass es sich im medizinischen Sinn um Spätfolgen handelt.

In Ausnahmefällen manifestieren sich Spätfolgen einer Arzneimittelgabe erst in der nächsten Generation, und zwar erst in einer typischen Entwicklungsphase, z.B. des Nervensystems (kognitive Funktionen!) oder des endokrinen Systems (Pubertät, bedeutsam bei Diethylstilboestrol).<sup>30</sup> In solchen Fällen kann die Latenzzeit 10 bis 20 Jahre betragen, erfordert also bei Arzneimittelstudien eine erhebliche Verlängerung der Versicherungsfrist.

Inwieweit bei Personen, die in einer Arzneimittelstudie eine Kombinationstherapie erhalten oder konsekutiv an mehreren Arzneimittelstudien teilgenommen haben, ein Schaden eindeutig einem einzelnen Wirkstoff zugeordnet werden kann, wird von der Art des Schadens und vom Stand der Kenntnis über die betreffende Prüfsubstanz abhängen.

### Fazit

Arzneimittelwirkungen verschwinden nicht grundsätzlich zu dem Zeitpunkt, an dem der Wirkstoff im menschlichen Organismus nicht mehr nachweisbar ist, und noch weniger zu dem Zeitpunkt, an dem der experimentelle Teil einer Studie als beendet erklärt wird. Mit Spätschäden im medizinischen Sinn ist nicht regelhaft zu rechnen; sie sind also in der Versicherung von Arzneimittelstudien nur äußerst selten zu erwarten. Sofern Spätschäden auftreten, sind sie mit großer Wahrscheinlichkeit gravierend und daher dringend versicherungsbedürftig. Die Unterschiede der Definition von Spätschäden im medizinischen Sinn und im versicherungsrechtlichen Sinn müssen bei einer rechtlichen Klärung berücksichtigt werden.

### Kriterien für die Beurteilung der Kausalität

Für die Beurteilung des Zusammenhangs zwischen der Anwendung des Prüfartzneimittels und dem UE können folgende Definitionen verwendet werden:

- ▷ **sicher:** eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt oder bei der die Arzneimittelkonzentration in Körpergewebe oder -flüssigkeit gemessen wurde, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und bei erneuter Exposition wieder auftritt.
- ▷ **wahrscheinlich:** eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt und nach Absetzen oder Dosisreduktion verschwindet und nicht durch die bekannten Merkmale des klinischen Zustandes des Probanden/Patienten erklärt werden kann;
- ▷ **möglich:** eine Reaktion, die einem nachvollziehbaren zeitlichen Ablauf nach der Anwendung des Prüfproduktes folgt, einem bekannten oder erwarteten Antwortmuster auf das verdächtige Prüfprodukt folgt, die aber ohne weiteres auch durch eine Reihe anderer Faktoren hervorgerufen worden sein konnte;
- ▷ **ohne Zusammenhang:** eine Reaktion, bei der ausreichend Informationen vorliegen für die Annahme, dass kein Zusammenhang mit dem Prüfprodukt besteht;
- ▷ **nicht beurteilbar:** eine Einschätzung des Zusammenhangs ist nicht möglich (vor allem bei unzureichender Datenlage).

## Anhang 3

### Zum Ausschluss genetischer Schäden nach A 3 (3) AVB vom Oktober 1997

Christian Rittner

Nach dem Wortlaut des §40 Abs. 1 Nr. 6 AMG soll die Probandenversicherung die Schäden am „Körper“ eines Menschen ausgleichen. In A 3 (3) AVB ist von „der von der klinischen Prüfung betroffenen Person“ die Rede.

Körper und Person betreffen Organsysteme des Probanden/Patienten – somatische Gewebe – ebenso wie die Keimdrüsen – Keimbahngewebe. Die Schädigung durch Mutagene kann in die körpereigenen Gewebe eingreifen (z.B. durch Aktivierung von Onkogenen) wie auch auf die in der Reproduktion mit der gegengeschlechtlichen Keimzelle vereinigte Samen- oder Eizelle Auswirkungen haben (durch Erhöhung der Mutations-rate). Die Einwirkung mutagener Agenzien wie auch bestimmter Arzneimittel auf dem Weg von der Spermatogenese bzw. Oogenese zum Embryo kann zu chromosomalen Aberrationen, Mutationen der genomischen und mitochondrialen DNA, Verlust des Feten bzw. auch verminderter Fertilität des Mannes oder der Frau führen<sup>31</sup>.

Damit können genetische Schäden unterteilt werden in:

- a. somatische Schäden der in die Prüfung einbezogenen Person,
- b. Schädigung der Keimbahn,
- c. Schäden am Embryo (F1-Generation).

Als Argumente für einen Ausschluss genetischer Schäden konnten bislang angesehen werden

- a. methodische Nichtfeststellbarkeit bzw. Nichtabgrenzbarkeit (etwa gegen Spontanmutationsraten),
- b. Nichtversicherbarkeit wegen fehlender Risikoabschätzung.

Schäden durch chemische, ionisierende oder virale Agenzien sind heute nachweisbar. Hierzu wurde eine Vielzahl verfeinerter Methoden entwickelt, die vom Nachweis von Veränderungen durch Mutagenese selbst an der Einzelzelle<sup>32</sup> bis zur Feststellung erhöhter Totgeburtswerten<sup>33</sup> reichen. Die zunehmende Verwendung viraler Vektoren in höchsten Dosen<sup>34</sup> lässt ebenfalls befürchten, dass selbst bei Kurzzeitanwendung genetische Schäden nicht ausschließbar sein können.

#### Fazit

Genetische Schäden der Kategorien a und b unterliegen der Versicherungspflicht nach §40 Abs. 1 Nr. 3 AMG. Die diesbezüglichen Argumente für einen Ausschluss nach AVB sind zu entkräften. Bezüglich der Schädigung der F1-Generation (c) ist eine gesetzgeberische Klarstellung wünschenswert.

## Anhang 4

### Zum Problem der Zustimmung des Probanden/Patienten zur Leichenöffnung nach Pt. C 14 II (6) AVB

Christian Rittner

In der Fassung von Oktober 1997 lautet die Leichenöffnungsklausel wie folgt:

**Der Versicherer hat das Recht, durch einen von ihm beauftragten Arzt die Leiche besichtigen und öffnen zu lassen.**

Da nicht der Patient als Begünstigter, sondern der Prüfartz Vertragspartner des Versicherers ist, wäre diese Vertragsbestimmung schon dann hinfällig, wenn der Patient/Proband sie nicht ausdrücklich zur Kenntnis genommen und ihr zugestimmt hat, etwa weil er die AVB nicht ausgehändigt bekommen hat. Die in die Prüfung eingeschlossene Person kann diese Zustimmung wie jede Erklärung jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen. Bei fehlender Zustimmung könnte der Proband/Patient in die Studie nicht eingeschlossen, bei Widerruf müsste er wegen Vertragsmängeln aus der Studie und damit mit möglichem Verlust des Versicherungsschutzes ausgeschlossen werden.

Eine konkludente Erklärung eines Patienten im Rahmen von AGB von Krankenhausaufnahmeverträgen wird auch nach dem Urteil des BGH vom 31.5.1990<sup>35</sup> im Schrifttum ganz überwiegend abgelehnt<sup>36</sup>. Aber auch in dem gegenständlichen Verfahren war unstrittig, dass ein Widerspruch der Angehörigen bei fehlender ausdrücklicher Zustimmung des Patienten dazu führt, dass von einer inneren Leichenschau abzusehen ist. Die rechtsmedizinische Erfahrung der letzten Jahre zeigt zudem, dass die Zustimmung von Angehörigen – selbst wenn sie damit gegen eigene Interessen handeln – zunehmend verweigert wird.

**Es ist daher davon auszugehen, dass die Formulierung in den AVB als konkludente Einverständniserklärung der eingeschlossenen Person einer gerichtlichen Überprüfung nicht standhalten würde. Sie greift aber auch in der Sache nicht: Am ehesten wäre noch in einer Phase-I-Prüfung der tödliche Zwischenfall am im Übrigen gesunden Probanden nachzuweisen. Hier müsste aber wegen Verdachts auf Fremdverschulden nach §87 StPO die Staatsanwaltschaft die gerichtliche Leichenöffnung beantragen, mit dem Ergebnis, dass entweder die Anwendung einer toxischen Dosis des Prüfpräparates oder im umgekehrten Fall der schicksalhafte Verlauf – etwa Eintritt eines prüfungsunabhängigen Herzinfarktes – festzustellen wäre. Es bedürfte dann aber nicht der Versicherungssektion.**

Der Regelfall, wie er wohl in den AVB angesprochen wird, betrifft den unter Umständen multimorbiden bzw. an einer todeswürdigen Erkrankung leidenden Patienten an dem unter Umständen eine Hochrisiko- bzw. Ultima-ratio-Therapie („compassionate use“) vorgenommen wurde und der entweder an seinen Grundleiden oder als Prüfungsfolge verstirbt. Hier werden sich selbst nach umfangreichsten Zusatzuntersuchungen (z.B. Toxikologie, Histologie u.a.) Beweisprobleme nicht ausräumen lassen, wenn der zum Tode führende Geschehensablauf nicht mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit bewiesen werden könnte.

Da aber grundsätzlich die Sachverhaltsaufklärung anzustreben ist und die Obduktion hierfür die besten Voraussetzungen bietet, wäre die Formulierung in Anlehnung an Teichmann<sup>37</sup> wie folgt zu wählen:

**Bestehen konkrete Anhaltspunkte dafür, dass der eingetretene Tod mögliche Folge der versicherten klinischen Prüfung ist, so hat der Versicherer das Recht, bei vorliegender rechtswirksamer Einverständniserklärung eine Leichenöffnung durchführen zu lassen.**

## Anmerkungen

<sup>1</sup> Amtliche Begründung BT-Drucks. 7/3060; Kloesel/Cyran, AMG 39. Erg.-Lfg. Bl. 71b; Sander/Scholl/Köbner Arzneimittelrecht 1995 Erl. § 40 AMG; **Deutsch**, Die rechtstatsächliche Situation der Probandenversicherung in Deutschland in Toellner (Hrsg.) Jahrbuch des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen Bd.3 S.91; **Kollhosser** MedR 1983, 6; aus neuerer Zeit **Wenckstern**, Die Haftung bei der Arzneimittelprüfung und die Probandenversicherung 1999; **Stock**, Der Probandenschutz bei der medizinischen Forschung am Menschen 1998 m. w. N.

- <sup>2</sup> Mitteilung der Vertreter des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft e. V. in der Sitzung am 11.11.1999 in Köln.
- <sup>3</sup> FAZ vom 20.3.1998 S.15 („Achtzehn Tote bei medizinischer Untersuchungsreihe in Holland“) – SPIRIT-Studie – abgebrochen im Mai 1996.
- <sup>4</sup> Nature 401, Oct 1999 („Virus treatment questioned after gene therapy death“); Nature 402, Nov 1999 („The increasing opacity of gene therapy“); Nature 404; March 2000 („NIH tightens up monitoring of gene therapy mishaps“).
- <sup>5</sup> **Rittner/Wessler**, Weiterbehandelnden Arzt angemessen informieren DÄBl 1995, B-173.
- <sup>6</sup> **Deutsch**, Medizinrecht 4. Aufl. Rdnr. 797 bis 802.
- <sup>7</sup> s. Anh. 1: „Eine Studie mit zugelassenem Impfstoff – ein Problem der Probandenversicherung?“ auf Seite 9
- <sup>8</sup> Ergebnis der Sitzung im Bundesministerium für gesundheit am 2.11.1999.
- <sup>9</sup> s. Anh. 1: „Eine Studie mit zugelassenem Impfstoff – ein Problem der Probandenversicherung?“ auf Seite 9
- <sup>10</sup> s. Anh. 2
- <sup>11</sup> BT-Drucks. 12/6480; kritisch hierzu jedoch Pfeiffer VersR 1994, 1377 und **Deutsch** NJW 1994, 2381.
- <sup>12</sup> AaO (Fn.1).
- <sup>13</sup> AaO (Fn.1).
- <sup>14</sup> s. Anh. 3: „Zum Ausschluss genetischer Schäden nach A 3 (3) AVB vom Oktober 1997“ auf Seite 12
- <sup>15</sup> **Rittner/Schaper/Wessler**, Zur Kritik der Obliegenheitspflichten des Versicherten bei Gefährdungshaftung nach dem Arzneimittelgesetz VersMed 1996, 48.
- <sup>16</sup> Siehe auch Nr. 5.
- <sup>17</sup> **Rittner/Wessler** DÄBl 1995, B-173.
- <sup>18</sup> s. Anh. 4: „Zum Problem der Zustimmung des Probanden/Patienten zur Leichenöffnung nach Pt. C 14 II (6) AVB“ auf Seite 13
- <sup>19</sup> **Fischer** in Toellner, Die Ethik-Kommissionen in der Medizin Stuttgart/New York 1990.
- <sup>20</sup> So zuletzt Schreiben der DFG vom 7.6.1996 III O 1.
- <sup>21</sup> Siehe Anh. 1.
- <sup>22</sup> **Rittner** Ärzteblatt Rheinland/Pfalz 1995, 542; **Walter-Sack**, Probleme des Patienten- und Probandenschutzes aus ärztlicher Sicht in Lippert/Eisenmenger (Hrsg.), Forschung am Menschen – Der Schutz des Menschen – die Freiheit des Forschers.
- <sup>23</sup> S. Mitteilung des Bundesgesundheitsministeriums für Gesundheit vom 6.11.1997 – 112-5113-03 – §40.
- <sup>24</sup> **Rawlins**, Adverse reactions to drugs Br Med J 1981, 282: 974–976.
- <sup>25</sup> Siehe unten
- <sup>26</sup> The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products; Human Medicine Evaluation Unit; International Conference on Harmonisation (ICH) Topic E2A, Clinical Safety Data Management, Definitions and Standards for Expedited Reporting – Step 5; Note for Guidance on Clinical Safety Data Management, Definitions and Standards for Reporting – Status June 1995 – (CPMP/ICH/377/95).
- <sup>27</sup> Five drugs newly listed as known or likely human carcinogens – Reactions – news & reviews May 23, 1998, 702: 2; National Institutes of Health, National Institutes of Environmental Health Services, 15 Drugs, dyes and other chemicals newly listed as known or likely human carcinogens NIH News Release May 14, 1998 <http://www.nih.gov/news/pr/may98/nihs-14.htm>.
- <sup>28</sup> **Vial/Descotes**, Drugs acting on the immune system in Dukes (Hrsg.), Meyler’s Side Effects of Drugs 13. Aufl. Zur Angemessenheit des Probandenschutzes nach §40 Abs. 1 Nr. 8 AMG

Amsterdam 1996 S.1090–1165; **Folb**, Cytostatics and immunosuppressive drugs in Dukes ebenda S.1336–1381

<sup>29</sup> **Park/Pirmohamed/Kitteringham**, Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors Br J clin Pharmacol 1992, 34: 377–395; **De Smet**, Health risks of herbal remedies Drug Safety 1995, 13: 81–93.

<sup>30</sup> **Greenberg/Barnes/Resseguie/Barret/Burnside/Lanza/Neft/Stevens/Young/Colton** Breast cancer in mothers given diethylstilbestrol in pregnancy N Engl J Med 1984, 311: 1393–1398; **Robboy/Nollen/O'Brien/Kaufman/Townsend/Barnes/Gundersen/Lawrence/Bergstrahl/McCorray/Tilley/Anton/Chazen**, Increased incidence of cervical and vaginal dysplasia in 3,980 diethylstilbestrol-exposed young women – Experience of the National Collaborative Diethylstilbestrol Adenosis Project – JAMA 1984, 252: 2979–2983; **Melnick/Cole/Anderson/Herbst**, Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear-cell adenocarcinoma of the vagina and cervix – An update – N Engl J Med 1987, 316: 514–516.

<sup>31</sup> **Vogel/Motulsky**, Human Genetics 3. Aufl. 1997.

<sup>32</sup> **Jeffries** et al., Spontaneous and induced minisatellite instability Electrophoresis 18, 1501, 1997.

<sup>33</sup> **Parker** et al., Stillbirth among offspring of male radiation workers in Sellafield nuclear processing plant Lancet 354, 1407, 1999.

<sup>34</sup> **Lehmann** Virus treatment questioned after gene therapy death Nature 401, 517, 1999.

<sup>35</sup> VersR 1990, 1124.

<sup>36</sup> S. z.B. **Deutsch**, Medizinrecht 3. Aufl. Rdz. 411

<sup>37</sup> Persönliche Mitteilung 1999.

