

Medizinprodukte/Arzneimittel

Wie wird sich der EuGH in Zukunft zur Abgrenzungsproblematik stellen?

Ehrhard Anhalt, Bonn und Volker Lücker, Essen*

Obwohl das Medizinprodukterecht langsam den Kinderschuhen entwachsen sein müsste, bleiben einige Fragenkreise weiter aktuell. Hierzu zählt insbesondere die Abgrenzung von Medizinprodukten zu anderen Produktarten. Dabei ist die Trennungslinie zu einer Produktkategorie äußerst umstritten und hart umkämpft. Dies sind die Arzneimittel. Zwar ist auch eine Abgrenzung von Medizinprodukten zu Kosmetika, Lebensmitteln und Nahrungsergänzungsmitteln zuweilen ebenso kompliziert und schwierig durchzuführen, wie die Abgrenzung gegenüber Arzneimitteln, jedoch aufgrund der vergleichbaren Aufwendungen zur Erlangung der Verkehrsfähigkeit eines Lebensmittels, eines Nahrungsergänzungsmittels, eines Kosmetikums oder eines Medizinproduktes scheinen diese Fragen in der Praxis eher pragmatisch und unstreitig gelöst zu werden. Für Arzneimittel sind die Zulassungshürden national und europäisch jedoch kontinuierlich gestiegen, sodass es immer aufwendiger ist, eine Zulassung für ein Arzneimittel zu erhalten bzw. eine solche Zulassung aufrecht zu erhalten. Diese faktischen Unterschiede in den erforderlichen Aufwendungen zur Erlangung der Verkehrsfähigkeit eines Produktes führen immer wieder zu heftigen juristischen Auseinandersetzungen über die Kategorisierung eines Produktes. Mit diesem Beitrag arbeiten ein Naturwissenschaftler und ein Jurist umfassend diese Problematik auf und geben einen Ausblick auf der Basis der neuesten Änderung des europäischen Medizinprodukterechtes (siehe dazu an anderer Stelle dieser Ausgabe des MPJ).

Arzneimittelzulassungsinhaber versuchen, ihren Status quo gegenüber Neuprodukten zu wahren, neuartige Produkte werden in Zweifelsfällen dem vereinfachten regulatorischem Regime des Medizinprodukterechts unterworfen. Dies ist zumindest die gängige Argumentation, die stets bei der Diskussion über die Abgrenzungskriterien der Produkte zueinander erhoben wird und mag auch die Schärfe der Diskussion erklären. Dabei wird leider allzu oft vernachlässigt, dass das Sicherheitskonzept sowohl beim Medizinprodukterecht, als auch beim Arzneimittelrecht gleiches Niveau erlangen sollte. Der Gesetzgeber hat diesbezüglich keine Wertung dahingehend treffen wollen, dass Medizinprodukte als eher unsichere Produkte weniger technischen Qualitäts- und Leistungsmerkmalen unterworfen zu sein brauchen als Arzneimittel. Lediglich die Art des Verfahrens zur Erlangung der

Verkehrsfähigkeit unterliegt einem grundsätzlich anderen Prinzip.

Zukünftig Entscheidung auf europäischer Ebene

Mit der jüngsten Änderung der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG durch die Richtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates vom 05.09.2007 (2007/47/EG)¹ greift der Europäische Gesetzgeber in die nationalen Abgrenzungstreitigkeiten ein. Mit der Änderung von Artikel 13 wurde der Europäischen Kommission (Kommission) eine Entscheidungskompetenz zugebracht, mit der sie die streitigen Kategorisierungsfragen lösen soll. Entscheidungen der Kommission sind nicht mehr national, sondern nur noch auf Europäischer Ebene gerichtlich anfechtbar, sodass in Zukunft wesentliche Abgrenzungsfragen direkt beim Europäischen Gerichtshof (EuGH)

nach entsprechender Entscheidung der Kommission anhängig gemacht werden könnten. Wenn daher der EuGH in naher Zukunft über die entsprechenden Abgrenzungen auch zu Arzneimitteln Entscheidungen treffen dürfte, beschäftigen sich die folgenden Ausführungen damit, ob aus der bestehenden Rechtsprechung bereits gewisse Tendenzen ableitbar sind und wie unter naturwissenschaftlicher Sichtweise eine Abgrenzung unter den bisherigen Kriterien des Gerichtes zu erwarten sein dürfte.

Änderung der Medizinprodukterichtlinie

Die Richtlinie 2007/47/EG hat Artikel 13 der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG reformiert. Ausdrücklich ist in Artikel 13 Abs. 1 die Alternative d) hinzugefügt worden, nach der ein Mitgliedstaat der Europäischen Union (Mitgliedstaat) der Kommission einen ausreichend begründeten Antrag über die Frage vorlegen soll, ob ein bestimmtes Produkt oder eine bestimmte Produktgruppe unter die Begriffsbestimmungen des Artikel 1 Abs. 2 Buchstaben a bis e (Definition des Medizinproduktes) fällt. Im Falle eines solchen Antrags hat die Kommission sodann „die erforderlichen Maßnahmen zu treffen“. Unter Bezugnahme auf Artikel 7 Abs. 2 der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG und der dortigen Verweisung auf den Beschluss des Rates vom 28.07.1999 über die Modalitäten für die Ausübung der der Kommission übertragenen Durchführungsbefugnisse wird die vom Mitgliedstaat aufgeworfene Abgrenzungsfrage im Wege des so genannten „Regelungsverfahrens ohne Kontrolle“, Artikel 5 des Beschlusses 1999/468/EG, gefasst. In technischer Hinsicht läuft sodann das Entscheidungsverfahren der Kommission unter Beteiligung des Regelungsausschusses ab, der sich aus Vertretern der Mitgliedstaaten zusammensetzt und in dem der Vertreter der Kommission den Vorsitz führt². Die Kommission

unterbreitet diesem Ausschuss einen Entwurf für eine zu treffende Maßnahme. Stimmt die Stellungnahme des Ausschusses mit der beabsichtigten Maßnahme überein, erlässt die Kommission diese Maßnahme. Dabei kann diese Maßnahme im Sinne von Artikel 249 EG-Vertrag eine Verordnung, eine Richtlinie, eine Entscheidung oder eine Empfehlung oder Stellungnahme sein. Im Hinblick auf die gesetzgeberischen Erwägungen zur Änderung des Artikels 13 der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG, dürfte die Kommission vorrangig von dem Rechtsakt der „Entscheidung“ Gebrauch machen sollen. Gemäß Erwägung Nr. 13 zur Änderungsrichtlinie 2007/47/EG soll der geänderte Artikel 13 der Medizinprodukterichtlinie dazu dienen, im Interesse der nationalen Marktaufsicht und der menschlichen Gesundheit und Sicherheit ein Verfahren zu etablieren, nach dem „entschieden“ wird, ob ein Produkt als Medizinprodukt einzustufen ist oder nicht. Eine bloße Empfehlung oder Stellungnahme scheidet daher von vornherein aus. Auch eine Richtlinie oder Verordnung dürfte aufgrund der administrativen zusätzlichen Voraussetzungen kaum die Handlungsalternative der Wahl sein. Demgemäß ist davon auszugehen, dass die Kommission im Wege einer „Entscheidung“ über derartige Anträge von Mitgliedstaaten über die Abgrenzungsfrage entscheiden wird. Anders als etwa bei streitigen Fragen der Klassifizierung gemäß Artikel 9 Abs. 3 der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG neue Fassung, ist diese Entscheidung im Regelungsverfahren ohne Kontrolle, das heißt ohne weitere direkte Eingriffsmöglichkeit vor dem Erlass der Entscheidung durch den Europäischen Rat und/oder das Europäische Parlament möglich³.

Die Entscheidung der Kommission gemäß Artikel 249 EG-Vertrag wird jedoch hinsichtlich der Rechtmäßigkeit gemäß Artikel 230 Abs. 1 EG-Vertrag vom EuGH überwacht. Damit ist zukünftig für Abgrenzungs-

entscheidungen der Kommission der Europäische Gerichtsweg allein eröffnet. Zwar steht einem Mitgliedstaat das Antragsrecht gemäß Artikel 13 Abs. 1 der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG zu. Gleichwohl geht der Europäische Gesetzgeber davon aus, dass es letztendlich der Hersteller ist, dem die Möglichkeit zukommen soll, die Fragestellung, ob sein Produkt unter die Medizinprodukterichtlinie fällt oder nicht, als Fall vor den EuGH bringen zu können⁴.

Diese gesetzliche Änderung auf Europäischer Ebene, deren nationale Umsetzung in das Medizinproduktegesetz (MGP) bzw. dessen Verordnungen noch bevorsteht, macht daher nationale Gerichte im Hinblick auf die streitige Frage zwar nicht arbeitslos, die allgemeine Bestrebung zur Fortführung der Harmonisierung wird jedoch zur Folge haben, dass entweder direkt das Verfahren gemäß Artikel 13 Abs. 1 Buchst. d der Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG n.F. bei Meinungsverschiedenheiten angegangen wird oder aber die Neigung nationaler Gerichte, die Fragestellung dem EuGH zur Vorabklärung vorzulegen, auf Grund der klaren Europäischen Vorgaben steigen dürfte⁵.

Bisherige Positionen des EuGH

Wenn damit davon auszugehen ist, dass der EuGH über kurz oder lang die entscheidende Rolle bei den Rechtsstreitigkeiten zur Abgrenzung von Medizinprodukten zu Arzneimitteln einnehmen wird, fragt es sich, wie eine solche Abgrenzung aussehen wird. Fakt ist, dass der EuGH sich bislang in keiner veröffentlichten Entscheidung mit der konkreten Abgrenzung auseinandersetzen hatte. Sämtliche Abgrenzungsstreitigkeiten rühren aus Fragestellungen, die in der Abgrenzung von Arzneimitteln zu anderen Produktkategorien entstanden waren. Auch wenn diese Abgrenzungen nicht direkt übertragbar auf die Abgrenzung zwischen Arzneimitteln und Medizinprodukt sind,

so lassen sich doch gewisse Aspekte auf eine zu erwartende Position des EuGH übertragen. Dabei hat der EuGH schon frühzeitig⁶ den Begriff der „pharmakologischen Eigenschaften“ mit Arzneimitteln in Verbindung gebracht und als eines der Abgrenzungskriterien herangezogen, obgleich es auf pharmazeutischer Ebene diesen Begriff erstmals durch die Änderungsrichtlinie 2004/27/EG zur Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG gab⁷.

Da die Zweckrichtung der abzugrenzenden Produkte gegenüber dem Arzneimittel ebenfalls ein mögliches Abgrenzungskriterium darstellte, war die pharmakologische Eigenschaft in den genannten Entscheidungen stets ein wichtiges, aber nicht ausschließliches Kriterium. Weitere Kriterien waren zuweilen die grundsätzliche Zusammensetzung, die Modalitäten des Gebrauchs, der Umfang der Verbreitung, der Bekanntheitsgrad beim Verbraucher und auch die Risiken, die mit seiner Verwendung einhergehen pflegten. Diese äußerlichen Kriterien sind jedoch aufgrund der klaren gesetzlichen Systematik zwischen dem Medizinprodukterecht und dem Arzneimittelrecht nicht länger tauglich. Das Gesetz grenzt die Medizinprodukte eindeutig aufgrund der Wirkungsweise ab, indem sie weder pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken dürfen, sie mithin ihre Wirkungsweise im Wesentlichen durch physikalische oder chemische Effekte erfüllen, wobei jedoch auch pharmakologische, metabolische oder immunologische Wirkungsweisen mit dem Produkte einhergehen können, sofern diese nicht die Hauptwirkung des Produkts darstellen. Damit wird in Zukunft auch der EuGH ausschließlich auf der Basis der Wirkungsweise eines Produktes die Abgrenzung durchführen können. Die bislang als weitere ergänzende Abgrenzungskriterien zum Arzneimittelrecht herangezogenen Aspekte werden in der Abgrenzung zum Medizinprodukterecht keine Relevanz mehr besitzen⁸. Blendet man

unterbreitet diesem Ausschuss einen Entwurf für eine zu treffende Maßnahme. Stimmt die Stellungnahme des Ausschusses mit der beabsichtigten Maßnahme überein, erlässt die Kommission diese Maßnahme. Dabei kann diese Maßnahme im Sinne von Artikel 249 EG-Vertrag eine Verordnung, eine Richtlinie, eine Entscheidung oder eine Empfehlung oder Stellungnahme sein. Im Hinblick auf die gesetzgeberischen Erwägungen zur Änderung des Artikels 13 der Medizinprodukte-richtlinie 93/42/EWG, dürfte die Kommission vorrangig von dem Rechtsakt der „Entscheidung“ Gebrauch machen sollen. Gemäß Erwägung Nr. 13 zur Änderungsrichtlinie 2007/47/EG soll der geänderte Artikel 13 der Medizinprodukte-richtlinie dazu dienen, im Interesse der nationalen Marktaufsicht und der menschlichen Gesundheit und Sicherheit ein Verfahren zu etablieren, nach dem „entschieden“ wird, ob ein Produkt als Medizinprodukt einzustufen ist oder nicht. Eine bloße Empfehlung oder Stellungnahme scheidet daher von vornherein aus. Auch eine Richtlinie oder Verordnung dürfte aufgrund der administrativen zusätzlichen Voraussetzungen kaum die Handlungsalternative der Wahl sein. Demgemäß ist davon auszugehen, dass die Kommission im Wege einer „Entscheidung“ über derartige Anträge von Mitgliedstaaten über die Abgrenzungsfrage entscheiden wird. Anders als etwa bei Streitigen Fragen der Klassifizierung gemäß Artikel 9 Abs. 3 der Medizinprodukte-richtlinie 93/42/EWG neue Fassung, ist diese Entscheidung im Regelungsverfahren ohne Kontrolle, das heißt ohne weitere direkte Eingriffsmöglichkeit vor dem Erlass der Entscheidung durch den Europäischen Rat und/oder das Europäische Parlament möglich³.

Die Entscheidung der Kommission gemäß Artikel 249 EG-Vertrag wird jedoch hinsichtlich der Rechtmäßigkeit gemäß Artikel 230 Abs. 1 EG-Vertrag vom EuGH überwacht. Damit ist zukünftig für Abgrenzungs-

entscheidungen der Kommission der Europäische Gerichtsweg allein eröffnet. Zwar steht einem Mitgliedstaat das Antragsrecht gemäß Artikel 13 Abs. 1 der Medizinprodukte-richtlinie 93/42/EWG zu. Gleichwohl geht der Europäische Gesetzgeber davon aus, dass es letztendlich der Hersteller ist, dem die Möglichkeit zukommen soll, die Fragestellung, ob sein Produkt unter die Medizinprodukte-richtlinie fällt oder nicht, als Fall vor den EuGH bringen zu können⁴. Diese gesetzliche Änderung auf Europäischer Ebene, deren nationale Umsetzung in das Medizinproduktegesetz (MGP) bzw. dessen Verordnungen noch bevorsteht, macht daher nationale Gerichte im Hinblick auf die streitige Frage zwar nicht arbeitslos, die allgemeine Bestrebung zur Fortführung der Harmonisierung wird jedoch zur Folge haben, dass entweder direkt das Verfahren gemäß Artikel 13 Abs. 1 Buchst. d der Medizinprodukte-richtlinie 93/42/EWG n.F. bei Meinungsverschiedenheiten angegangen wird oder aber die Neigung nationaler Gerichte, die Fragestellung dem EuGH zur Vorabklärung vorzulegen, auf Grund der klaren Europäischen Vorgaben steigen dürfte⁵.

Bisherige Positionen des EuGH

Wenn damit davon auszugehen ist, dass der EuGH über kurz oder lang die entscheidende Rolle bei den Rechtsstreitigkeiten zur Abgrenzung von Medizinprodukten zu Arzneimitteln einnehmen wird, fragt es sich, wie eine solche Abgrenzung aussehen wird. Fakt ist, dass der EuGH sich bislang in keiner veröffentlichten Entscheidung mit der konkreten Abgrenzung auseinandersetzen hatte. Sämtliche Abgrenzungsstreitigkeiten rühren aus Fragestellungen, die in der Abgrenzung von Arzneimitteln zu anderen Produktkategorien entstanden waren. Auch wenn diese Abgrenzungen nicht direkt übertragbar auf die Abgrenzung zwischen Arzneimittel und Medizinprodukt sind,

so lassen sich doch gewisse Aspekte auf eine zu erwartende Position des EuGH übertragen. Dabei hat der EuGH schon frühzeitig⁶ den Begriff der „pharmakologischen Eigenschaften“ mit Arzneimitteln in Verbindung gebracht und als eines der Abgrenzungskriterien herangezogen, obgleich es auf pharmazeutischer Ebene diesen Begriff erstmals durch die Änderungsrichtlinie 2004/27/EG zur Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG gab⁷.

Da die Zweckrichtung der abzugrenzenden Produkte gegenüber dem Arzneimittel ebenfalls ein mögliches Abgrenzungskriterium darstellte, war die pharmakologische Eigenschaft in den genannten Entscheidungen stets ein wichtiges, aber nicht ausschließliches Kriterium. Weitere Kriterien waren zuweilen die grundsätzliche Zusammensetzung, die Modalitäten des Gebrauchs, der Umfang der Verbreitung, der Bekanntheitsgrad beim Verbraucher und auch die Risiken, die mit seiner Verwendung einhergehen pflegten. Diese äußerlichen Kriterien sind jedoch aufgrund der klaren gesetzlichen Systematik zwischen dem Medizinprodukterecht und dem Arzneimittelrecht nicht länger tauglich. Das Gesetz grenzt die Medizinprodukte eindeutig aufgrund der Wirkungsweise ab, indem sie weder pharmakologisch, immunologisch oder metabolisch wirken dürfen, sie mithin ihre Wirkungsweise im Wesentlichen durch physikalische oder chemische Effekte erfüllen, wobei jedoch auch pharmakologische, metabolische oder immunologische Wirkungsweisen mit dem Produkte einhergehen können, sofern diese nicht die Hauptwirkung des Produkts darstellen. Damit wird in Zukunft auch der EuGH ausschließlich auf der Basis der Wirkungsweise eines Produktes die Abgrenzung durchführen können. Die bislang als weitere ergänzende Abgrenzungskriterien zum Arzneimittelrecht herangezogenen Aspekte werden in der Abgrenzung zum Medizinprodukterecht keine Relevanz mehr besitzen⁸. Blendet man

daher aus den bisherigen Entscheidungen diese Abgrenzungskriterien aus, so bleibt als Begriff offensichtlich nur die „pharmakologische Eigenschaft“ des EuGH übrig. Bislang hat das Gericht über Metabolismus und immunologische Wirkungsweise noch keinerlei Äußerungen getätigt. Wer allerdings über die pharmakologischen Eigenschaften eine klare Definition vom EuGH erwartet, wird bei der Recherche enttäuscht. Tatsächlich hat der Gerichtshof bislang in keinem Fall die Notwendigkeit gesehen, naturwissenschaftlich exakt zu begründen, wo eine pharmakologische Eigenschaft beginnt und wo sie endet. In medizinprodukterechtlicher Hinsicht bezieht man sich bis heute weitestgehend auf die Definitionen aus dem MEDDEV 2.1/3⁹. Diese Guideline, erstellt von Fachpersonen aus dem gesamten Europäischen Bereich und der Europäischen Kommission, stellt zwar keine rechtlich verbindliche Regelung dar, wird jedoch weitestgehend als Auslegungshilfe zum Europäischen Recht herangezogen. Aufgrund ihres Alters wird dieses Dokument jedoch zunehmend kritisiert und für überholungsbedürftig gehalten. Bislang ist es jedoch noch nicht ernsthaft gelungen, einen Ansatz für eine entsprechende Revision der naturwissenschaftlichen Definition der Begriffe zu finden.

Aus den Entscheidungen des EuGH lässt sich als „pharmakologische Eigenschaft“ abstrakt herauslesen, dass dies etwas sei, das nach dem jeweiligen aktuellen Stand der Wissenschaft individuell festzustellen ist. Die pharmakologische Eigenschaft eines Erzeugnisses soll der Faktor sein, auf dessen Grundlage die mitgliedstaatlichen Behörden ausgehend von den Wirkungsmöglichkeiten des Erzeugnisses zu beurteilen haben, ob es sich um ein Arzneimittel handelt, das dazu bestimmt ist, im oder am menschlichen Körper eine medizinische Indikation zu besitzen¹⁰. Deutlicher hat es die Generalanwältin Verica Tristenjak in ihren Schlussanträgen zur Rechtssache C-319/05 formuliert:

„Der Gerichtshof hat jedoch offen gelassen, wie diese Merkmale (Zusammensetzung, pharmakologische Eigenschaft, Art und Weise des Gebrauchs, Umfang der Verbreitung und Bekanntheit beim Verbraucher) zu gewichten sind und bisher auch keine Definition des Begriffs der pharmakologischen Eigenschaften geliefert, außer dem Hinweis, dass zu diesen Eigenschaften Auswirkungen auf die Gesundheit im Allgemeinen zählen“¹¹. Die Generalanwältin betont weiter, dass dem Kriterium der pharmakologischen Eigenschaften in Zukunft entscheidende Bedeutung zukommen wird, da es sich um ein objektives Merkmal handelt, das nur von Fall zu Fall aufgrund einer gründlichen technischen/wissenschaftlichen Prüfung ermittelt werden kann. Damit zeigt sich weiter, dass die technisch/naturwissenschaftlichen Abgrenzungsmerkmale, die der Europäische Gesetzgeber in der Abgrenzung zwischen Arzneimittel und Medizinprodukt mit den Begriffen (pharmakologisch, metabolisch und immunologisch) gesetzt hat, einer von Fall zu Fall erforderlichen wissenschaftlich-technischen Prüfung bedürfen. Wenn demgemäß weniger die juristische, als die naturwissenschaftliche Fragestellung für die Abgrenzung entscheidend ist, wird die Europäische Rechtsprechung daher im Wesentlichen in Zukunft von der naturwissenschaftlichen Erörterung der Definition der einzelnen drei Kriterien abhängen. Ob in diesem Zusammenhang die drei Kriterien unter einem gesamten Kriterium der „pharmakologischen Eigenschaft“ zusammengefasst werden kann¹² oder weiterhin mit den MEDDEV-Leitlinien alle drei Begriffe gesondert naturwissenschaftlich definiert werden, mag an dieser Stelle dahingestellt bleiben. Zumindest unter Naturwissenschaftlern herrscht weitestgehend Einigkeit darüber, dass die Definition der metabolischen Wirkungsweise und die Definition der immunologischen Wirkungsweise durch das MED-DEV-Dokument

hinreichend klar und deutlich sind und keiner weiteren Erläuterung bedürfen. Auch die nationale Rechtsprechung hat sich folgerichtig nicht mit diesen Kriterien zu beschäftigen gehabt. Einzig die „pharmakologische Wirkungsweise“ ist bislang weiter in Streit geblieben und soll im Folgenden einer naturwissenschaftlich exakten Definition unterzogen werden.

Wirkungsablauf eines Arzneimittels

Zum regelmäßigen Wirkungsablauf eines Arzneimittels zählt gemäß der klassischen Fachliteratur zur Pharmakologie¹³ nach der Applikation des Mittels zunächst die pharmakokinetische Phase, also die Aufnahme des Arzneistoffs in den Organismus (in der Regel durch Resorption) und seine anschließende Verteilung, gefolgt von der pharmakodynamischen Phase. Teil dieser letztgenannten Phase ist die Pharmakon-Rezeptor-Wechselwirkung sowie die sich anschließenden Vorgänge, die Rezeptor-Effektor-Kopplung (Signaltransduktion) an deren Ende der pharmakologische Effekt (Wirksamkeit bzw. klinische Wirkung, toxische Wirkung) steht¹⁴. Diese Beschreibung der pharmakologischen Wissenschaft zum Wirkungsablauf eines Arzneimittels ist in Abb. 1 zusammengefasst.

Diese eher abstrakten Erläuterungen für pharmakodynamisch bzw. pharmakologisch können mit Hilfe einer entsprechenden grafischen Darstellung verdeutlicht werden (s. Abbildung 2): Nach Aufnahme des die Wirkung auslösenden Stoffmoleküls in den Körper und seine Verteilung daselbst tritt es über eine (oder mehrere) entsprechende funktionelle Gruppe(n) mit einem (oder mehreren) Zellbestandteil(en) in Wechselwirkung, z.B. über Wasserstoffbrücken (van der Waalsche Anziehungskräfte) oder andere polare Anziehungskräfte (Adhäsionsbindung) oder durch eine (festere) kovalente Bindung. Der Zellbestandteil

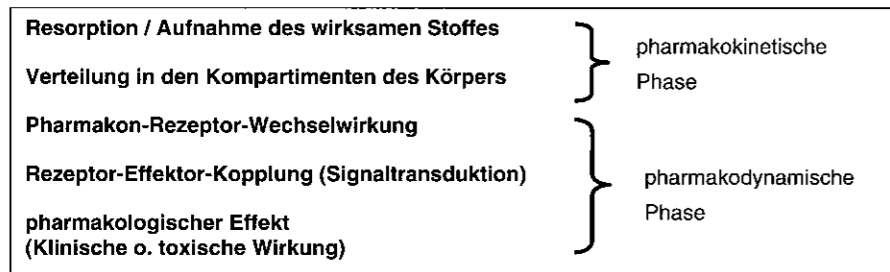


Abb. 1: Wirkungsablauf eines Arzneimittels. Erläuterungen im Text.

kann z.B. ein Protein, Glykoprotein oder ein anderer Rezeptor in oder auf der Zellwand sein. Diese Wechselwirkung bzw. Bindung kann nun im Zellinneren, z.B. im Cytoplasma-Sol (eine sehr konzentrierte Lösung von Enzymen und anderen Proteinen), eine biochemische Reaktion auslösen (s. Pfeil in Abb. 2). Die Wechselwirkung kann aber auch Porenproteine, die sich in der Nähe befinden, derart beeinflussen, dass sich z.B. Membrankanäle weiten oder ver-

engen, mit der Folge, dass Elektrolyte wie Kalium⁺, Magnesium²⁺, Chlorid- oder Hydrogenphosphat²⁻ vermehrt aus dem Zellinneren (IZR) heraus in den Extrazellulärraum (EZR) strömen oder umgekehrt (s. Doppelpfeil in Abb. 2). Viele zelluläre Prozesse werden aber von exakten Elektrolytkonzentrationen im IZR und EZR reguliert. Somit kann mit entsprechenden Wirkstoffen aktiv in physiologische bzw. biochemische Prozesse der Zelle eingegriffen werden.

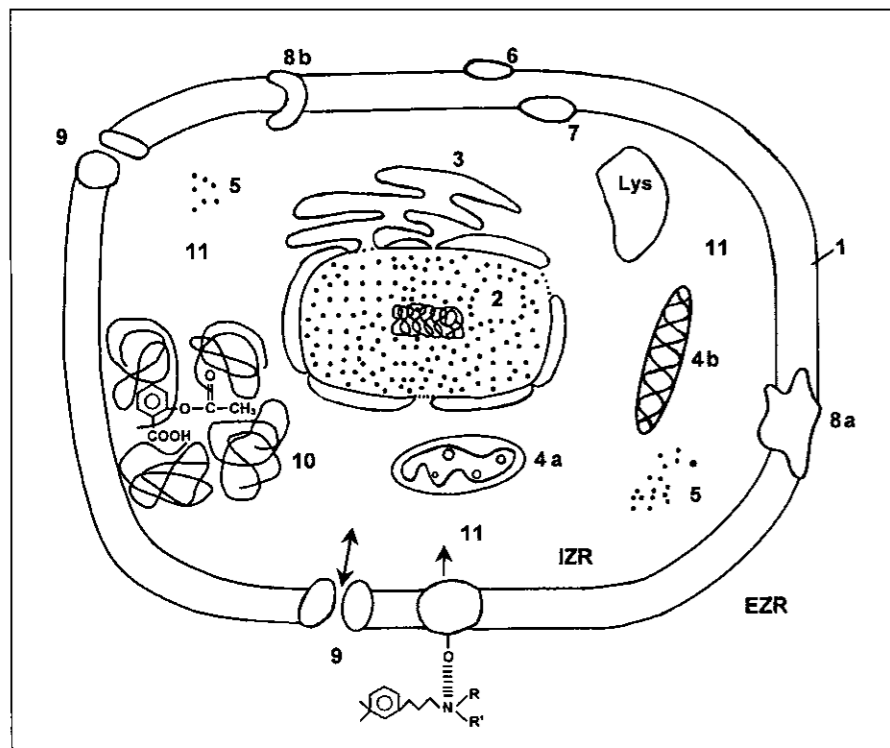


Abb. 2: Schematische Darstellung wichtiger Strukturen und Elemente von Zellen. Der Wirkstoff unten im Bild hat an einen membranständigen Zellrezeptor (z. B. Glykoprotein), der Wirkstoff ASS an einen cytosolischen Rezeptor (Enzym mit Untereinheiten) andockt. Weitere Erläuterungen im Text.

1 = Zellmembran (insb. Doppelschicht von Phospholipiden); 2 = Nukleus mit Chromosom (Mitte); 3 = endoplasmatisches Retikulum; 4a und 4b = Mitochondrien; 5 = Ribosomen; 6 = Acetylcholinesterase; 7 = Phosphoryltransferase; 8a und 8b = weitere in die Membranmatrix eingetauchte Proteine und Glykoproteine; 9 = Porenproteine; 10 = biochemische Wechselwirkung von Acetylsalicylsäure (ASS) mit Enzymen der Prostaglandinbiosynthese; 11 = Cytoplasma-Sol; Lys = Lysosom; EZR = Extrazellulärraum; IZR = Intrazellulärraum

Dabei darf die Wechselwirkung der in Frage stehenden Substanz (Arznei- bzw. Wirkstoff) mit einem Zellrezeptor aber nicht ausschließlich nur am Zelläußeren (z.B. Zellmembran) fest gemacht werden. Dies soll an folgendem Beispiel demonstriert werden: Nichtsteroidale Antiphlogistika (non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAIDs) greifen in die Prostaglandinbiosynthese ein. Zu den NSAIDs gehören z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) oder Diclofenac. Prostaglandine sind an der Entstehung von Schmerz und Fieber sowie an entzündlichen Reaktionen wesentlich beteiligt. Somit wirken Verbindungen, die die Synthese von Prostaglandinen blockieren, gleichzeitig schmerzlindernd, fiebersenkend und entzündungshemmend. Prostaglandine werden in fast allen Zellen bzw. Geweben mit Hilfe von Enzymen synthetisiert, u.a. über die beiden Cyclooxygenasen COX-1 und COX-2. Durch eine biochemische Wechselwirkung der NSAIDs mit diesen Enzymen – in Abb. 1 unter Nr. 10 am Beispiel ASS stark vergrößert dargestellt – werden die Cyclooxygenasen insbesondere in ihrer Struktur derart verändert, dass sie die Prostaglandinbiosynthese nicht mehr katalysieren können, mithin weniger Prostaglandinbiomoleküle im entzündeten Gewebe vorliegen.¹⁵ Im vorstehend genannten Beispiel geht also das NSAID (die in Frage kommende Substanz) mit einem bzw. mehreren Zellbestandteil/en – hier Enzym – im Inneren der Zelle die für den Wirkeffekt entscheidende Interaktion/en ein. Der Transport in die Zelle erfolgt entweder durch Diffusion oder einen Carrier.

Hält man sich die skizzierten Vorgänge vor Augen, lautet die oben aufgeführte Lehrmeinung mit anderen Worten und etwas verkürzt dargestellt: Der arzneiliche Wirkstoff tritt nach seiner Aufnahme bzw. Verteilung im Körper in einem **ersten Schritt** über eine oder mehrere entsprechende funktionelle Gruppen mit einem oder mehreren Zellbestandteil/en

in Wechselwirkung. Durch diese biochemische Wechselwirkung bzw. Bindung tritt im Rezeptormolekül als **zweiter Schritt** eine Änderung z.B. der räumlichen Anordnung seiner Atome oder funktionellen Gruppen dergestalt ein, dass dies nun z.B. im Zellinneren eine biochemische Reaktion auslösen kann (**dritter Schritt**). Auch die beschriebene, über den zweiten Schritt (Konformationsänderung des Rezeptors) ausgelöste Beeinflussung der Porenproteine und die dadurch bedingten Konzentrationsänderungen an Elektrolyten im Zellinneren oder im Extrazellulärraum, greift als dritter Schritt in die biochemischen Prozesse der Zelle ein, z.B. indem sie gestartet, gestoppt oder beschleunigt werden, denn viele zelluläre Prozesse werden von exakten Elektrolytkonzentrationen reguliert. Als Rezeptor können auch Enzyme fungieren, die sich im Zellinneren befinden und für die Biosynthese der allermeisten Proteine und anderer Zellbestandteile verantwortlich sind. Eine Bindung (erster Schritt) mit dem Wirkstoff führt dann ebenfalls zu einer Konformationsänderung des Enzyms (zweiter Schritt), wobei in der Folge meist die entsprechende Biosynthese blockiert wird (dritter Schritt).¹⁶

Rezeptorkonzept der Pharmakologie

Die Grundlage dieser Lehre von der Pharmakodynamik bildet das **Rezeptorkonzept der Pharmakologie**, das auf Paul Ehrlich (1854 bis 1915) und Newport Langley (1852 bis 1925) zurückgeht: corpora non agunt nisi fixata (Substanzen wirken nicht, es sei denn, sie sind gebunden). Rezeptoren sind im Allgemeinen zellmembranständige oder cytosolische (im Zellplasma lokalisierte) Makromoleküle, die einen Wirkstoff mit hoher Spezifität und hoher Affinität reversibel binden (**Wirkstoff-Rezeptor-Interaktion = Primärreaktion**). Die wesentlichen chemischen Bindungsarten (Wasserstoffbrücken, kovalente Bindungen,

etc.) sind schon oben erwähnt. Durch diese Bindung erfahren die Rezeptoren eine Konformationsänderung, d.h. eine Änderung der räumlichen Anordnung ihrer Atome und insbesondere der funktionellen Gruppen (**Signaltransduktion**), die eine Folgereaktion auslöst (**Sekundärreaktion**). Durch die Sekundärreaktion wird ein oder werden mehrere zelluläre Effektorsysteme gleichzeitig oder nacheinander beeinflusst, wodurch es letztlich zu einer wirkstoffinduzierten Änderung des Zustands oder einer Funktion der Zelle kommt. Die Folgereaktion kann z.B. darin bestehen, dass ein transmembranärer Ionenkanal beeinflusst (s. Doppelpfeil in Abb. 2) oder ein intrazelluläres Enzym gehemmt oder aktiviert wird (s. Nr. 10 in Abb. 2).¹⁷

Rezeptorkonzept vs. Funktionssteuerungstheorie

Das beschriebene Rezeptorkonzept entspricht nach Auffassung der Autoren der naturwissenschaftlich exakten Definition für eine pharmakologische Wirkungsweise. Jedoch ist die geschilderte Lehrmeinung nicht identisch mit zuweilen in der juristischen Literatur als „pharmakologische Wirkungen“ beschriebenen Definitionsversuchen, die auf lediglich eine (bio-)chemische Reaktion abstellen.

So baut *Detting* seinen, als Funktionssteuerungstheorie selbst titulierten Definitionsversuch auf einer solchen (bio-)chemischen Reaktion auf¹⁹. Danach sind „physiologische Wirkungen biochemische Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Organismen, die die vom Körper selbst vorprogrammierten Funktionen überwiegend nicht verändern. Entsprechend sind Lebensmittel funktionell (Passiv-)Stoffe, die, wenn sie vom Körper aufgenommen werden, die Körperfunktion überwiegend nicht verändern, sondern typischerweise, wenn auch nicht notwendigerweise zur Aufrechterhaltung unveränderter Körperfunktionen dienen.“

Pharmakologische Wirkungen seien, so *Detting* weiter „biochemische Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Organismen, die die vom Körper selbst vorprogrammierten Funktionen überwiegend nützlich verändern. Entsprechend sind Funktionsarzneimittel (Aktiv-)Stoffe und Zubereitungen von (Aktiv-)Stoffen, die, wenn sie in ihrer konkreten Dosierung, Zusammensetzung, Darreichungsform und Anwendung vom Körper aufgenommen werden, Körperfunktionen überwiegend nützlich verändern. Toxikologisch sind biochemische Wechselwirkungen zwischen Stoffen und Organismen, die die vom Körper selbst vorprogrammierten Funktionen überwiegend schädlich verändern.“ Als Konsequenz seien funktionell gefährliche Stoffe (Aktiv-)Stoffe, die, wenn sie in den Körper aufgenommen werden, Körperfunktionen überwiegend schädlich verändern.

Bei einer solchen Betrachtungsweise werden nicht nur die gesetzlich vorgegebenen Begriffe pharmakologisch, metabolisch und immunologisch unzulässig vermischt, es wird auch die klare naturwissenschaftliche Komplexität der pharmakologischen Wirkung verwässert. Die obigen Ausführungen zeigen, dass gerade nicht jede „biochemische Reaktion“ bereits als pharmakologische Wirkungsweise anzusehen ist.

Dass die pharmakologische Wirkungsweise ein entscheidendes Kriterium ist, gleichzeitig jedoch nicht auch die Begriffe des Metabolismus und der Immunologie umfasst, zeigt sich in dem klaren Gesetzeswortlaut der beiden Richtlinien. Die Medizinproduktgerichtliche Richtlinie 93/42/EWG führt explizit alle drei Wirkungsweisen alternativ auf. Ebenso verfährt das Arzneimittelrecht. In der Begründung zur Änderung der Arzneimittelrichtlinie 2001/83/EG durch die Richtlinie 2004/27/EG sollte „die Art der Wirkung, die das Arzneimittel auf die physiologischen Funktionen haben kann, spezifiziert“ werden. „Die Auf-

zählung der Wirkungen“ ermögliche es, entsprechende Abgrenzungen durchzuführen¹⁹. Folgerichtig nutzt die Definition des Arzneimittels nicht allein den Oberbegriff „pharmakologische Wirkung“ oder „pharmakologische Eigenschaft“, sondern nennt alle drei Wirkungsweisen alternativ. Es darf nicht weiter verwundern, dass der Gesetzgeber nicht im Gesetz auch eine naturwissenschaftliche Definition dieser drei Begriffe liefert. Gerade im Hinblick auf die oben referierte Rechtsprechung des EuGH, die ihrerseits bislang auf eine scharfe naturwissenschaftlich abstrakte Definition verzichtet hat und auf den sich stetig wandelnden Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse abzielt, war es für den Gesetzgeber erforderlich, diese Definitionen der Naturwissenschaft zu überlassen. Allgemein nur von pharmakologischen Wirkungen in der Abgrenzungsfrage von Arzneimitteln und Medizinprodukten zu sprechen, wäre nicht zielführend gewesen. Dieses Problem liegt genau bei der Funktionssteuerungstheorie vor. Denn hiernach wären einige Medizinprodukte, die auf chemische Art und Weise ihre Wirkung erreichen, dann Arzneimittel, wenn diese chemische Reaktionen im oder am menschlichen Körper ablaufen, weil sie dadurch zu biochemischen Reaktionen werden. Jede chemische Reaktion im oder am menschlichen Körper ist als biochemische Reaktion anzusehen. Sie verändert stets vorprogrammierte Funktionen des Körpers und wäre daher nach der Funktionssteuerungstheorie automatisch als pharmakologische Wirkung einzustufen. Beispiel: Die topische Fluoridierung von Zahnschmelz, wo über chemische Reaktionen (da sie im Körper ablaufen, muss man sie auch als biochemische Wechselwirkungen bezeichnen), Fluorid in den Zahnschmelz eingelagert wird und so den Zahnschmelz härtet. Da die Bildung und der Erhalt von Zähnen zu den vom Körper selbst vorprogrammierten Funktionen zählen und dies durch das Fluorid nüt-

lich verändert wird, wäre dies eine pharmakologische Wirkung im Sinne von Dettling. Im Sinne der pharmakologischen Wissenschaft mit dem oben dargestellten Rezeptorkonzept der Pharmakologie wäre das keine pharmakologische Reaktion (es fehlt hier die Sekundärreaktion und die Signaltransduktion, was auch der überwiegenden Kategorisierung derartiger Produkte als Medizinprodukte entspricht).

Fazit

Die Definition des Begriffs „pharmakologisch“ in der Borderline-Leitlinie entspricht auch heute noch voll und ganz den Darlegungen der Pharmakologie in der medizinischen Lehre. Danach begründet erst die Kombination aus Primärreaktion und einer daraus kausal folgenden Sekundärreaktion eine pharmakologische Wirkungsweise. Andere Interpretationen des Begriffs „pharmakologisch“ gehen hieran vorbei und werden der Komplexität der Materie nicht gerecht. In der Abgrenzung zwischen Arzneimitteln und Lebensmitteln oder Kosmetika ist die medizinische Zweckbestimmung das wesentliche Merkmal, wohingegen bei der Abgrenzung von Arzneimitteln zum Medizinprodukt die medizinische Zweckbestimmung beiden Produktgruppen gemeinsam ist. Hier kommt es zur Unterscheidung durch die Art und Weise, wie das in Frage stehende Produkt seine Auslobungen erreicht, und dies muss nach der Rechtsprechung des EuGH wissenschaftlich nachprüfbar sein. Durch eine unscharfe Definition der pharmakologischen Wirkung verschiebt man ganze Produktgruppen ohne Not in das Arzneimittelregime. Dies wird dem Grundgedanken des Medizinprodukterechts und der exakten naturwissenschaftlichen Betrachtung, basierend auf den angeführten anerkannten Lehren, nicht gerecht. Wenn im Medizinprodukterecht als Unterscheidungskriterium die pharmakologische, immunologische

und metabolische Reaktionsweise ausgeführt ist, muss man diese auch gesondert betrachten und kann nicht vermuten, dass eigentlich der Gesetzgeber mangels besseren Wissens diese Anforderungen nicht mit einzeln umrissenen Inhalten dargestellt sehen will, sondern sie als großes Ganzes zu verstehen sind²⁰. Würde er die drei Begriffe als großes Ganzes sehen, unterlägen alle Produkte, sobald sie eine biochemische Wechselwirkung mit nützlichen Körperfunktionsänderungen aufweisen, dem Arzneimittelregime.

Ein Beleg für die gesonderte Betrachtung und enge Auslegung der Kriterien pharmakologisch, metabolisch und immunologisch durch den Gesetzgeber sind z.B. Genterapeutika oder Tissue Engineering. Diese Produkte sind per Gesetzgebung explizit dem Arzneimittelrecht unterstellt, obwohl sie „biochemische Wechselwirkungen mit nützlichen Körperfunktionsänderungen“ aufweisen und von daher eigentlich keiner gesonderten Zuordnung per definitionem benötigten. Sie würden aber im engen Auslegungssinn für pharmakologisch, immunologisch und metabolisch nicht zu den Arzneimitteln zählen.

**Anschriften der Autoren:*

*Dr. Ehrhard Anhalt
Bundesverband der
Arzneimittel-Hersteller e.V.
Ubiestraße 71-73
53173 Bonn*

*Dr. Volker Lücker
Fachanwalt für Medizinrecht
Kanzlei Lücker MP-Recht
Prinz-Friedrich-Str. 26a
45257 Essen*

Anmerkungen

- 1 Amtsblatt EU L 247, S. 21 vom 21.09.2007.
- 2 Artikel 5 Ans. 1, Beschluss des Rates, 1999/468/EG.
- 3 Das Regelungsverfahren mit Kontrolle wird in Artikel 7 Abs. 3 Medizinprodukterichtlinie 93/42/EWG unter Bezugnahme auf Artikel 5a des Beschlusses 1999/468/EG geregelt.
- 4 Bericht des Europäischen Parlaments vom 10.10.2006 über den Vorschlag zur Änderung der Medizinprodukterichtlinie, Dokument Nr. A6-0332/2006, Begründung zum Änderungsantrag Nr. 41.
- 5 Anders noch OVG NRW, Beschluss vom 11.06.2007 13 A 3903/06; MPJ 2007, 158 (160), wo keine Problematik darin gesehen wurde, national anders zu entscheiden, als ein anderer Europäischer Mitgliedstaat. Eine Vorlageverpflichtung wurde damit abgelehnt, dass zwar durch die Medizinprodukterichtlinie das Medizinprodukterecht harmonisiert worden sei, dies jedoch darauf aufbaue, dass ein Produkt tatsächlich ein Medizinprodukt sei und insoweit nicht die Harmonisierung der Einstufung, sondern nur der Verkehrsfähigkeit geregelt sei.
- 6 EuGH, van Bennekom; 227/82, Urteil vom 30.11.1983, Slg. 1993, 3083; EuGH, Montil und Samanni, 60/89, Urteil vom 21.03.1991, SLG 1991, I-1547, Kommission/Deutschland, C-290/90, Urteil vom 20.05.1992; SLG 1992; I-3317; Kommission gegen Deutschland; C-387/99; urteil vom 29.04.2004, SLG 2004, I-3751 und insbesondere in den verbundenen Rechtssachen C-211/03, C-299/03, C-316/03, C-317/03, C-318/03, Urteil vom 09.06.2005; SLG 2005I-5141.
- 7 Richtlinie vom 31.03.2004, Amtsblatt EU L 136, S. 34 ff. vom 30.04.2004.
- 8 Zur Relevanz dieser Kriterien in der rechtlichen Abgrenzung von Arzneimitteln zu Lebensmitteln siehe jüngst *Stauch-Steffens*, PharmInd 2007, Nr. 9, S.104 ff.
- 9 Guidelines relating to the demarcation between directive 90/385/EEC on active

- implantable medical devices, directive 93/42/EEC on medical devices and directive 65/65/EEC relating to medicinal products and related directives; Revision 2, July 2001.
- 10 EuGH C-211/03, C-299/03, C-316/03 bis C-318/03, a.a.O.
- 11 Schlussanträge der Generalanwältin Verica Trstenjak vom 21.06.2007 zur Rechtssache C-319/05, Ziffer 56.
- 12 So versucht *Dettling* offensichtlich mit seiner „Funktionssteuerungstheorie“ die „pharmakologische Wirkungsweise“ als Oberbegriff dieser drei Merkmale zu kategorisieren, MPR 2006, 53 ff.
- 13 *Mutschler*: Arzneimittelwirkung, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl., Stuttgart 2001, S. 5 f.
- 14 *Mutschler*, a.a.O., S. 6.
- 15 Weitere Einzelheiten in: *Mutschler, E.*: Arzneimittelwirkungen, Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 8. Aufl., Stuttgart 2001, S. 227 f.
- 16 Wenn von Zellen bzw. Zellbestandteilen die Rede ist, sind damit auch solche gemeint, die nicht unmittelbar humanen Ursprungs sind, die sich aber am oder im menschlichen Körper befinden und die insofern als mit dem Körper assoziiert angesehen werden können, z.B. Mikroorganismen (im Darm, auf der Haut etc.).
- 17 *Oberdisse, Hackenthal, Kuschinsky*: Pharmakologie und Toxikologie, 3. Aufl., Berlin, Heidelberg, New York 2001, S. 40 ff. *Aktories, Förstermann, Hofmann, Starke*: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, 9. Aufl., München, Jena 2004, S. 5 ff.
- 18 *Dettling* Pharmarecht 2006, S. 58 ff. und S. 142 ff.
- 19 Erwägungsgrund Nr. 7 der Richtlinie 2004/27/EG, Amtsblatt EU L 136, S. 34, vom 30.04.2004.
- 20 So bei *Dettling*, MPR 2007; S. 5.



**FIT FÜR DIE PRAXIS
MEDIZIN**

FACHMESSE + KONGRESS



**Gut informiert mit der Fachmesse
Die wichtigsten Ausstellungsbereiche**

- Arzneimittel
- Medizintechnik, Elektromedizin
- EDV | Praxisorganisation
- Bedarfshandel, Bekleidung, Hilfsmittel
- Praxis- und Laboreinrichtung
- Dienstleistungen, Information, Literatur
- Gesundheitsprodukte

**Fachliche Kompetenz durch Fortbildung
Auszug aus dem Kongressprogramm**

- Akupunktur
- Einschränkungen in der Schwangerschaft
- Flugmedizin
- Innere Medizin
- Unfallchirurgie
- Allergie
- Impfungen und Infektionen
- Doping
- Gefahren des Waldes
- Chronisch kranke Jugendliche

**NEUE MESSE STUTTGART
25.-27. JANUAR 2008**

www.medizin-stuttgart.de