

5. Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie*

5.1 Einleitung

Die Genmedizin gewinnt zunehmend Einfluss auf die Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Medizin in zahlreichen klinischen Fächern.¹ Der Begriff der Genmedizin beziehungsweise der molekularen Medizin bezeichnet dabei den Teilbereich der Medizin, der die systematische Aufklärung der molekularen Ursachen von Krankheiten auf Gen-Ebene und die Entwicklung darauf basierender Behandlungskonzepte zum Ziel hat.² Der vorliegende Beitrag beschränkt sich auf die gentherapeutische Forschung als Teilgebiet der Genmedizin und nimmt dabei vor allem den klinisch bedeutsamen Bereich der *somatischen Gentherapie* in den Blick. Gentherapie wird dabei verstanden als die Einbringung von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen (DFG, 2007:3; Bröcker, 1999:11). Der Fokus liegt auf der gentechnischen Veränderung von *Körperzellen*, während die sogenannte *Keimbahntherapie*, die auf die Korrektur des Genoms eines ganzen Individuums und dessen Nachkommen abzielt, nur summarisch behandelt wird (siehe Kapitel 5.4). Die Stammzellforschung und damit verbundene Therapieansätze werden ausdrücklich ausgeklammert.³ Nicht behandelt werden zudem mögliche Anwendungen der Gentherapie, die nicht medizinisch indiziert sind, sondern

* Vollständig überarbeitete und aktualisierte Fassung meines Beitrags in Roxin/Schroth, 2010:569–602. Ich danke dem Richard Boorberg Verlag für die freundliche Abdruckgenehmigung sowie Herrn Lucas Behrendt für die Unterstützung bei der Überarbeitung des Manuskripts.

1 Winter, 2001:15; ein detaillierter Überblick bei von der Leyen et al., 2005 und Alton et al., 2007b; Alton/Ferrari/Griesenbach, 2007a.

2 Winter, 2001:9; zur Geschichte der Genmedizin/molekularen Medizin vgl. Winter, 2001:13.

3 Zur Problematik der Gewinnung von (embryonalen) Stammzellen vgl. Schroth, 2010b sowie Hacker et al., 2009:78ff.

auf Leistungssteigerung gerichtet sind (sog. *Enhancement* beziehungsweise *Gendoping*) (siehe hierzu Kapitel 7).⁴

5.2 Somatische Gentherapie am geborenen Menschen

Die somatische Gentherapie ist ein medizinisches Behandlungsverfahren, bei welchem ein direkter Gen- beziehungsweise Nukleinsäuretransfer mit dem Ziel der Modifizierung des Erbguts *somatischer* Zellen vorgenommen wird (BLAG, 1998a). Der Begriff „somatisch“ bringt zum Ausdruck, dass der hier angestrebte Gentransfer sich auf Körperzellen und nicht auf Keimbahnzellen bezieht, so dass die Effekte des Eingriffs auf den konkret behandelten Patienten beschränkt bleiben und sich nicht auch auf dessen Nachkommen auswirken *sollen*.⁵ Für den die Gentherapie kennzeichnenden *Gentransfer* benötigt man ein Vehikel, welches das Gen trägt, das als *Vektor* bezeichnet wird. Bei der Gentherapie handelt es sich also um eine „medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln“ (DFG, 2007:3) beziehungsweise – gemäß der aktuellen Legaldefinition – mit Gentherapeutika.⁶ Der Gentransfer kann je nach verwendeter Methode im Körper des Patienten (*in vivo*) oder außerhalb des Körpers (*ex vivo*) erfolgen (DFG, 2007:5; Hacker et al., 2009:63; siehe Kapitel 3).

5.2.1 Nutzen und Risiken der somatischen Gentherapie aus rechtsgutsorientierter Perspektive

Der Gentherapie wird ein hohes Innovationspotenzial im Hinblick auf die Entwicklung neuer Therapieansätze zugeschrieben. In den bisherigen klinischen Gentherapiestudien geht es vor allem um die Behandlung von Krebserkrankungen, monogenen Erbkrankheiten, Infektionen

4 Vgl. dazu den Bericht FAZ, 2007; Hucho et al., 2008:125ff. (Bericht auf der Grundlage eines Gutachtens und Beiträgen von Dr. Christian Lenk (Universität Göttingen); zur normativen Problematik und zu den Abgrenzungsschwierigkeiten des Enhancements allgemein Beck, 2006:95; zur Gentherapie bereits Vesting, 1997b:171f. Die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der DFG sieht für das Gendoping oder den kosmetischen Bereich „keine vertretbare Anwendung“; DFG, 2007:1f. Auch Hacker et al., 2009:102ff. kommen zu dem Ergebnis, das genomische Enhancement sei ethisch nicht zu rechtfertigen (S. 111).

5 Zu dem dennoch bestehenden Risiko „akzidenteller“ (unbeabsichtigter) Effekte auf die Keimbahn vergleiche unten.

6 Die vorübergehend in § 4 IX AMG enthaltene Legaldefinition von „Gentransfer-Arzneimitteln“ wurde durch die 15. AMG-Novelle vom 17.07.2009 wieder aufgehoben. § 4 IX AMG spricht nunmehr von „Gentherapeutika“ als Unterfall der „Arzneimittel für neuartige Therapien“. Die Legaldefinition von Gentherapeutika ist gemäß Art. 2 I a) der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 dem Anhang I Teil IV 2.1 der Richtlinie 2001/83/EG zu entnehmen (dazu unten Kapitel 5.2.5).

mit dem AIDS-Virus HIV, Erkrankungen der Immunabwehr wie der septischen Granulomatose, Gelenkrheuma (Rheumatische Arthritis) und kardiovaskulären Erkrankungen.⁷ Während ursprünglich die kausale Therapie von (mono-)genetischen Erkrankungen, wie Adenosin-Desaminase-Mangel oder Mukoviszidose, im Vordergrund standen, machen heute Studien zur (symptomatischen) Behandlung von Krebspatienten den größten Anteil der Gentherapieversuche aus (siehe Kapitel 9.2, Indikator 8).⁸ Die Bewertung der Chancen der Gentherapie in diesen Bereichen ist uneinheitlich. Während anfangs euphorische Erwartungen geweckt wurden, haben die ausbleibenden nachweisbaren Erfolge der Gentherapieversuche zwischenzeitlich zu einer überwiegend zurückhaltenden bis skeptischen Einschätzung des Potenzials der Gentherapie in der medizinischen und juristischen Literatur geführt.⁹ Die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der DFG formuliert in ihrer zweiten Stellungnahme zur Gentherapie vom Dezember 2006 aufgrund einer differenzierten Analyse der Erfolge und Rückschläge in der klinischen Anwendung zumindest vorsichtig optimistisch: Es müsse betont werden, dass die Entwicklung ausgereifter Gentherapie-Verfahren für viele ansonsten nicht behandelbare Krankheiten viele Jahre dauern werde, wenn auch bei einzelnen Gentherapie-Ansätzen der Erfolg mittelfristig absehbar erscheine.¹⁰

Die laufende Neubewertung der grundlegenden Probleme und Risiken der Gentherapieversuche ist von zentraler Bedeutung für die Risiko-Nutzen-Abwägung als wesentliche Voraussetzung der rechtlichen Zulässigkeit der klinischen Prüfung von Gentherapeutika. Einige der zentralen Probleme der Gentherapie sind erstens die mangelnde Zielgenauigkeit (Selektivität) der bisher entwickelten – meist viralen – Vektorsysteme, zweitens die mit den verwendeten Vektorsystemen verbundenen Sicherheitsrisiken und drittens die mangelnde Vorhersehbarkeit der Funktion und Expression der eingebrachten Genkonstrukte aufgrund unverständener

7 DFG, 2007:6; einen aktuellen Überblick über die Anwendungsgebiete von Gentherapiestudien geben Alton et. al, 2007b; Alton et al., 2007a; Hacker et al., 2009:69 ff.

8 DFG, 2007:6 – „über 60 %“; eine aktuelle Übersicht zu den beforschten Indikationen liefert die Wiley-Datenbank: Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/ [12.05.2011]; siehe auch Kapitel 9.2, Indikator 8.

9 Vergleiche etwa Bender et al., 2000: Kapitel 10, Rn. 11: „Der medizinisch-therapeutische Einsatz der Gentechnik verlief bisher enttäuschend; einzelnen Todesfällen stehen kaum nachweisbare Heilungserfolge gegenüber.“ Für eine vollständige Einstellung gentherapeutischer Forschung und Forschungsförderung vgl. Graumann, 2003:133.

10 DFG, 2007:3; vgl. auch Hacker et al., 2009:73: „Die Gentherapie wird sich vermutlich in den nächsten Jahren einen festen Platz im therapeutischen Arsenal der Medizin erobern“; siehe auch Kapitel 3.3.

epigenetischer Effekte (Wechselwirkungen des Genkonstrukts mit der genetischen und nicht genetischen Zellumgebung).

Aus *rechtsgutsorientierter Perspektive* lassen sich die Risiken der somatischen Gentherapie wie folgt einteilen (Tabelle 1):

- ▶ Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie der an Gentherapiestudien beteiligten Patientinnen und Patienten,
- ▶ Risiken für Dritte und für die Umwelt (Freisetzungsriskiken),
- ▶ „moralische Risiken“, die sich aus der Möglichkeit akzidenteller Effekte auf die Keimbahn ergeben.

Tabelle 1: Rechtsgutsorientierte Übersicht der Risiken der somatischen Gentherapie

<p>Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie des Patienten</p> <p>spezifischer Risikocharakter: Irreversibilität</p> <p>Risikobeurteilung: erfolgt auf der Grundlage unsicherer wissenschaftlicher Annahmen</p>	<p>Reaktivierung und eventuelle Modifizierung (Rekombination) von Viren, die als Vektoren eingesetzt werden (Entstehung von infektiösen, pathogenen Viren)</p> <p>unerwünschte Genexpression aufgrund des nicht zielgenau steuerbaren Einbaus des Genkonstrukts in der Nähe eines „Wachstumsgens“ oder aufgrund anderer epigenetischer Effekte; Risiko der Tumorbildung</p> <p>unkontrollierte Ausbreitung von Genen und viralen Vektoren im gesamten Körper, insbesondere akzidentelle genetische Modifikation von Keimbahnzellen</p> <p>Gefahr einer unkontrollierbaren Autoimmunantwort auf das Einschleusen viraler Vektoren</p>
<p>unmittelbare Risiken für Dritte beziehungsweise die Umwelt</p>	<p>unbeabsichtigte Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen in die Umwelt bei Herstellung oder Anwendung des Genkonstrukts</p> <p>Möglichkeit der Übertragung von pathogenen Viren auf Dritte</p> <p>Risiken für die Nachkommen durch unbeabsichtigte Modifizierung der Keimbahnzellen</p>
<p>mittelbare „moralische“ Risiken</p>	<p>„Dambruch“ zur Keimbahntherapie</p> <p>„Dambruch“ zum Enhancement</p>

Mit Blick auf den Schutz der Rechtsgüter der Patientinnen und Patienten ist zunächst hervorzuheben, dass sich gentherapeutische Verfahren ganz überwiegend noch im *experimentellen Stadium* befinden und somit Annahmen über Nutzen und Risiken des angewendeten Verfahrens auf *ungesicherten* wissenschaftlichen Grundlagen beruhen.¹¹ Hieraus resultiert zunächst eine Bedrohung für die *Autonomie* der Patientinnen und Patienten. Die häufig an schweren Erkrankungen leidenden Patientinnen und Patienten können – insbesondere im Falle mangelhafter Informiertheit – dazu neigen, unrealistische Hoffnungen für die eigenen Heilungschancen an die Beteiligung an Studien mit Gentherapeutika zu knüpfen.

Spezifische Risiken für *Leben und Gesundheit* der Patientinnen und Patienten ergeben sich aus der Möglichkeit der Reaktivierung und eventuellen Modifizierung von Viren, die als Vektoren eingesetzt werden (Entstehung von infektiösen, pathogenen Viren). Zudem können unerwünschte Wirkungen durch den nicht zielgenau steuerbaren Einbau des Genkonstrukts in der Nähe eines „Wachstumsgens“ ausgelöst werden. Es besteht hier die Gefahr der Entstehung von bösartigen Tumoren durch *Insertionsmutagenese*.¹² Weiterhin kann das eingeschleuste Genkonstrukt ganz anders wirken als beabsichtigt, weil die Wechselwirkungen des Genkonstrukts mit anderen genetischen und nicht genetischen Bestandteilen der – zufällig vorgefundenen – Zellumgebung weitgehend unverstanden sind. Die herausragende Bedeutung derartiger *epigenetischer Effekte* für die Genexpression ist heute allgemein anerkannt.¹³

Hohe Risiken ergeben sich zudem aus der Beobachtung, dass sich auch gezielt in nur ein Organ eingeschleuste Genkonstrukte im gesamten Körper ausbreiten können. Dies kann einerseits unerwünschte Effekte auf die Keimbahn bewirken. Andererseits können virale Vektoren, die in hohen Dosen appliziert werden, lebensgefährliche Immunantworten auslösen, wie im Jahre 1999 bekannt gewordener Todesfall gezeigt hat, der zu einer weitgehenden

11 DFG, 2007:6; vgl. dort aber auch die Hinweise auf den Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer Gentherapie in verschiedenen Studien zur Behandlung schwerer Immundefekte.

12 Nach einem Bericht der DFG haben etwa drei Jahre nach Durchführung einer erfolgreichen Gentherapiestudie zur Behandlung angeborener kombinierter Immundefekte (X-SCID) des Pariser Necker-Hospitals drei von zehn Patienten akute T-Zell-Leukämien als Nebenwirkung der Gentherapie entwickelt, an der einer der Patienten verstorben ist. Umfassende Untersuchungen hätten ergeben, dass die verwendeten retroviralen Genvektoren durch den Einbau in das Genom der behandelten T-Zellen zelluläre Proto-Onkogene aktiviert hatten und so zur Auslösung dieser Krebserkrankungen beigetragen haben (DFG, 2007:6); zur aktuellen Entwicklung siehe Kapitel 3.

13 Grundlegend Lewontin, 2002; vgl. auch Leonhardt, 2001.

Neubewertung der Risiken der Gentherapie geführt hat.¹⁴ Bei einigen weiteren, in jüngerer Zeit berichteten Todesfällen im Zusammenhang mit Gentherapiestudien konnte ein direkter Zusammenhang mit den verwendeten Vektoren oder den eingeschleusten Genen nicht nachgewiesen werden.¹⁵

Insgesamt zeigt die Entwicklung der Gentherapie in den letzten zehn Jahren, dass die Aussage der Bund-Länder-Arbeitsgruppe (BLAG) „Somatische Gentherapie“ aus dem Jahr 1998, die Risiken für den Patienten seien insgesamt als *gering* einzuschätzen (BLAG, 1998b), überholt ist. Das Einschleusen von Genkonstrukten über Vektoren kann lebensgefährliche (Neben-) Wirkungen auslösen. Generalisierende Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher Wirkungen lassen sich aufgrund des experimentellen Stadiums der Gentherapie und der Vielzahl der eingesetzten Vektoren kaum machen. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Gentherapie bei tödlich verlaufenden Krankheiten, wie beispielsweise angeborenen monogenen Immunschwächekrankheiten, auch unter Berücksichtigung der genannten Rückschläge und Todesfälle, wohl keine höhere Nebenwirkungsrate als vergleichbare konventionelle Therapieformen aufweist (DFG, 2007:8). Dies verweist darauf, dass Leben, Gesundheit und Autonomie der Patientinnen und Patienten nicht nur durch den Einsatz der Gentherapie bedroht sein können, sondern auch durch deren übermäßige paternalistische Beschränkung. Die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der klinischen Prüfung von Gentherapeutika bedarf daher einer differenzierten Betrachtung des Einzelfalls und kann nicht durch ein negatives Pauschalurteil über die Genmedizin als solche ersetzt werden.¹⁶

14 Es handelt sich um den Todesfall des 18-jährigen Jesse Gelsinger, der im Rahmen einer Gentherapiestudie unter Verwendung von Adenoviren behandelt wurde, die vermutlich eine Überreaktion des Immunsystems ausgelöst haben. Dazu: Sisti/Caplan, 2003; Barbour, 2000; Hopkins, 2000; Hacker et al., 2009:67.

15 Die DFG berichtet über einen Todesfall im Rahmen einer zunächst erfolgreich verlaufenden Behandlung von erwachsenen Patienten mit CGD mittels retroviraler Vektoren in Frankfurt (DFG, 2007:8); vgl. dazu auch den Bericht von FAZ.NET, 2006). Der jüngst bekannt gewordene Todesfall Jollee Mohr, einer Patientin mit chronischem Gelenkrheuma, die im Rahmen einer gentherapeutischen Studie der Firma *Targeted Genetics* in Chicago behandelt wurde, soll nach den bisherigen Ergebnissen der Untersuchung keine Folge der Gentherapie sein (Tanne, 2007).

16 Zur Struktur dieser Abwägung siehe unten Kapitel 5.2.6. Um eine solche differenzierte Bewertung unterschiedlicher biomedizinischer Eingriffe am Menschen ist auch das vom Münchener Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) entwickelte Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie bemüht, vgl. Hacker et al., 2009.

5.2.2 Rechtsquellen für die Bewertung der somatischen Gentherapie

Den Rahmen für die normative Bewertung der Gentherapie bildet eine Reihe von informellen beziehungsweise nicht unmittelbar rechtsverbindlichen Vorgaben für den Schutz von Patienten im Rahmen der Forschung am Menschen. Hervorzuheben ist im internationalen Bereich die Deklaration von Helsinki in der Fassung vom Oktober 2000 sowie die sogenannte Bioethik-Konvention nebst Entwurf eines Zusatzprotokolls über biomedizinische Forschung.¹⁷ Auf nationaler Ebene sind vor allem die von der Bundesärztekammer erlassenen Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen vom 20.01.1995 zu nennen.¹⁸

Die nachfolgende Untersuchung beschränkt sich auf die wichtigsten für die Gentherapie relevanten formellen, unmittelbar rechtsverbindlichen Regelungen. Dies sind auf nationaler Ebene das Embryonenschutzgesetz (ESchG), das Gentechnikgesetz (GenTG) – für den präklinischen Bereich –, das Arzneimittelgesetz (AMG), die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) und das Kernstrafrecht des StGB. Aus dem europäischen Arzneimittelrecht kommt der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien zentrale Bedeutung für die somatische Gentherapie zu.¹⁹ Die Verordnung gilt seit dem 30. 12. 2008 in der Europäischen Union und damit in der Bundesrepublik Deutschland als unmittelbar geltendes Recht.²⁰ Mit der 15. AMG-Novelle (AMRueÄndG) wurde das deutsche Arzneimittelgesetz an die EG-Verordnung 1394/2007 angepasst. Die rechtliche Regelung der Arzneimittel für neuartige Therapien lässt sich nur durch eine Zusammenschau beider Regelwerke verstehen. Einen Überblick über die für die somatische Gentherapie relevanten formellen und informellen Rechtsquellen gibt Tabelle 2.

17 Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin; CDBI/INF (2001) 5. Die Konvention wurde von Deutschland bisher nicht ratifiziert; vgl. www.bmj.bund.de/enid/Bioethik/Biomedizinkonvention_und_Zusatzprotokolle_19y.html [22. 10. 2010].

18 Zur Regelungskompetenz der Bundesärztekammer kritisch Vesting, 1997a.

19 Vgl. hierzu auch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

20 Zu den Übergangsvorschriften vgl. Art. 29 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007.

Tabelle 2: Wichtige Rechtsquellen für die somatische Gentherapie

Deutschland	EU/International
<p>formell:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Art. 74 Nr. 19 und 26 GG ▶ § 5 EschG (Verbot der Keimbahntherapie) ▶ §§ 223 ff. StGB (individuelle Heilversuche/Neulandmedizin) <p>AMG: insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ § 4 IX: Legaldefinition „Arzneimittel für neuartige Therapien“ ▶ § 4 b: Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien ▶ § 13: Herstellungserlaubnis ▶ §§ 40, 41, 42: klinische Prüfung <p>Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.08.2004</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ GenTG: präklinische Forschung <p>informell:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ärztliches BerufR (MusterBerufsO) ▶ BÄK, Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen vom 20.01.1995 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vom 13.11.2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien ▶ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 31.03.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur ▶ Richtlinie 2001/83/EG vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ▶ Richtlinie 2001/20/EG vom 04.04.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ▶ Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 04.04.1997, Art. 13: Zulässigkeit der Intervention in das menschliche Genom zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken. Verbot der Keimbahntherapie ▶ Entwurf eines Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung vom 18.07.2001 (CDBI/NF (2001) 5) ▶ Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (2000)

5.2.3 Generelle Zulässigkeit nach dem Embryonenschutzgesetz (ESchG)

Die Verfahren der somatischen Gentherapie fallen nicht unter das Verbot der Keimbahntherapie des § 5 Embryonenschutzgesetz (ESchG). Danach sind nur *zielgerichtete* Eingriffe in die Keimbahn verboten. § 5 IV Nr. 3 ESchG nimmt therapeutische Behandlungen, bei denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist, von dem Verbot der Veränderung von Keimbahnzellen des § 5 I ESchG ausdrücklich aus (Günther/Taupitz/

Kaiser, 2008:§ 5, Rn. 6 und 22). Daraus folgt, dass die auch bei der somatischen Genterapie bestehende Möglichkeit *nicht intendierter* Effekte auf die Keimbahn (Winnacker et al., 2002:29) sich nicht auf deren grundsätzliche Zulässigkeit nach dem ESchG auswirkt.²¹ Aus ethischer und rechtsphilosophischer Perspektive ist daran bemerkenswert, dass der Gesetzgeber die menschliche Keimbahn nicht absolut vor künstlichen Veränderungen schützen will.²² Als problematisch wird nicht – wie der Wortlaut der Europäischen Arzneimittelrichtlinie nahelegt – die Tatsache angesehen, *dass* eine genetische Veränderung von Keimbahnzellen erfolgt, sondern allein der Umstand, dass Menschen *intentional* eine Veränderung der Keimbahnzellen mit irreversiblen Auswirkungen für die (potenziellen) Nachkommen herbeiführen.²³

5.2.4 Schutz vor Freisetzungsrissen in der präklinischen Entwicklung und in der klinischen Anwendung (GenTG/AMG)

Hinsichtlich des Risikos der Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bei der präklinischen Entwicklung der Genterapeutika gilt jedenfalls für die in-vitro-Teilschritte das Gentechnikgesetz (GenTG), für die in-vivo-Teilschritte seit der 12. AMG-Novelle § 40 I 3 Nr. 2 a AMG. Damit hat der Gesetzgeber auf eine Schutzlücke²⁴ im GenTG reagiert und in Umsetzung der RL 2001/20/EG den Schutz vor Freisetzungsrissen als Zweck der §§ 40 ff. AMG aufgenommen, wie dies in der Literatur bereits seit langem gefordert wurde (Vesting, 1997c:26). Gemäß § 40 I 3 Nr. 2 a AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels, das aus einem gentechnisch veränderten Organismus besteht oder solche enthält, nur durchgeführt werden, wenn nach dem Stand der Wissenschaft im Verhältnis zum Zweck der klinischen Prüfung unvermeidbare schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit Dritter und

21 Allg. Meinung, vgl. nur Wagner/Morsey, 1996:1568 sowie Vesting, 1997b:175f.

22 Zur ethischen Problematik ausführlich Rehmann-Sutter, 2003a.

23 Vgl. Günther et al., 2008:§ 5, Rn. 22. Der Wortlaut der Europäischen Arzneimittelrichtlinie scheint demgegenüber jede kausale Einwirkung auf die Keimbahn ausschließen zu wollen: Gemäß Art. 9 VI 2 der Richtlinie 2001/20/EG „dürfen keine Genterapieprüfungen durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen“.

24 Vgl. Möller, 1999:48, 53. A. A. Voß, 2005:93 (Es bestehe keine Schutzlücke, da das AMG ein hinreichendes Maß an Sicherheit auch für die Herstellung von Arzneimitteln gewährleiste).

die Umwelt nicht zu erwarten sind.²⁵ Zudem unterliegen Humanarzneimittel, die GVO enthalten, nach der Verordnung (EWG) 2309/93 dem zentralisierten Verfahren der Marktzulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde.

5.2.5 Zentrales Genehmigungsverfahren für das Inverkehrbringen von Gentherapeutika bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Die Bedeutung des europäischen Arzneimittelrechts für die somatische Gentherapie ist durch die Verordnung (EG) 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien²⁶ noch einmal erheblich gestiegen. Das Zusammenspiel von europäischem und nationalem Arzneimittelrecht wird dabei in den Details immer schwieriger zu durchschauen. Ungeachtet offener Abgrenzungsfragen lässt sich die Grundstruktur des Verhältnisses von europäischem und deutschem Arzneimittelrecht mit Blick auf Gentherapeutika jedoch wie folgt darstellen: Die Verordnung (EG) 1394/2007 gilt seit dem 30.12.2008 in Deutschland als unmittelbar geltendes Recht. Sie schreibt für das Inverkehrbringen von „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ ein zentrales Genehmigungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, der European Medicines Agency (EMA) in London vor.²⁷ Hierdurch soll eine einheitliche wissenschaftliche Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit dieser neuartigen und komplexen Arzneimittel gewährleistet werden. Um die hierzu erforderlichen Fachkenntnisse zu gewährleisten, sieht die Verordnung die Einrichtung eines „Ausschusses für neuartige Therapien“ bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur vor (Kapitel 7, Art. 20 ff. der Verordnung 1394/2007).

Die im Rahmen der somatischen Gentherapie eingesetzten Zubereitungen stellen als Gentherapeutika Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von Art. 2 I a 1. Alt. der Verordnung 1394/2007 dar und fallen somit in ihren Anwendungsbereich. Hinsichtlich der Legaldefinition von Gentherapeutika verweist die Verordnung auf den Anhang I Teil 4 der Richtlinie 2001/83/EG:

25 Die Vorschrift orientiert sich an den Vorgaben des GenTG für die Freisetzung bzw. das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen (§ 16 I Nr. 3 und II GenTG). Sie wird durch prozedurale Vorschriften zum Antragsverfahren in der GCP-VO flankiert (dazu unten Kapitel 5.2.7.3 c).

26 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007; dazu nunmehr Dwenger et al., 2010.

27 § 21 AMG stellt durch die EMA erteilte Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde gleich, §§ 21 I, 37 AMG. Um die hierzu erforderlichen, häufig ganz speziellen Fachkenntnisse zu gewährleisten, sieht die Verordnung die Einrichtung eines „Ausschusses für neuartige Therapien“ bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur vor (Kapitel 7, Art. 20 ff. der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007).

Ein Gentherapeutikum ist danach „ein biologisches Arzneimittel [...], das folgende Merkmale aufweist:

- ▶ Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
- ▶ Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.“²⁸

Nach einer früheren, leichter zugänglichen Begriffsbestimmung wurden alle Arzneimittel (ohne xenogene Zelltherapeutika) erfasst, deren Wirkprinzip zwingend den Transfer eines Gens oder Genabschnitts einschließt, weshalb das deutsche Arzneimittelgesetz hierfür bis zur 15. AMG-Novelle den Begriff „Gentransfer-Arzneimittel“ verwendet hatte.²⁹

Für das zentralisierte Genehmigungsverfahren durch die Europäische Arzneimittelagentur gilt gemäß Art. 12 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, dass die Genehmigung versagt wird, wenn der Antragsteller die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat. Art. 26 der Richtlinie 2001/83/EG enthält insoweit den Grundsatz, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen versagt wird, wenn sich nach Prüfung ergibt, a) dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig betrachtet wird oder b) die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist. Die Einzelheiten des komplexen Beurteilungs- und Genehmigungsverfahrens für das Inverkehrbringen von Gentherapeutika ergeben sich aus Kapitel 3 der Verordnung 1394/2007 EG.

Vom Anwendungsbereich der Verordnung 1394/2007 EG – und damit vom zentralisierten Genehmigungsverfahren – ausgenommen sind indes gemäß Art. 28 II und Erwägungsgrund 6) der Verordnung 1394/2007 EG und Art. 3 Nr. 7 der insoweit geänderten Richtlinie 2001/83/EG „Arzneimittel für neuartige Therapien, die nicht routinemäßig nach spezifischen Quali-

28 Richtlinie 2001/83/EG, Anhang I Teil 4, zuletzt geändert durch Richtlinie ÄndRL 2009/120/EG.

29 Vgl. § 4 IX AMG a.F., dazu Bundesregierung, 01.12.2003:25.

tätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden.“ Die hier verwendeten unbestimmten Rechtsbegriffe werfen schwierige Auslegungsfragen auf, die hier nicht im Einzelnen erörtert werden können.³⁰

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Systematik des Rechts der Gentherapie ist dagegen der Umstand, dass genau diejenigen Arzneimittel für neuartige Therapien, die vom zentralisierten Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur ausgenommen werden, nunmehr von § 4 b AMG erfasst werden.

Der durch die 15. AMG-Novelle eingefügte § 4 b AMG trifft eine Sonderregelung für solche Arzneimittel für neuartige Therapien, die

1. als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben,
2. nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und
3. in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes beziehungsweise einer Ärztin angewendet werden.

Diese Zubereitungen werden gemäß § 4 b I AMG zwar vom Vierten und Siebten Abschnitt des Arzneimittelgesetzes (Zulassung und Abgabe) ausgenommen, im Übrigen aber dem Anwendungsbereich des AMG unterworfen; insbesondere bleiben die Vorschriften über die Herstellung von Arzneimitteln (§§ 13 ff. AMG; Dritter Abschnitt) und den Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung (§§ 40 ff. AMG; Sechster Abschnitt) anwendbar. § 4 b III AMG sieht zudem ein spezielles Genehmigungsverfahren für den Fall vor, dass diese Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 b I AMG *an andere abgegeben* werden sollen (§ 4 b III in Verbindung mit § 21 a II-VIII AMG). Genehmigungsbehörde ist insoweit das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde (§ 4 b III AMG in Verbindung mit § 77 II AMG). Damit wird sichergestellt, dass auch die in § 4 b I AMG genannten Arzneimittel für neuartige Therapien, die nicht in den Anwendungsbereich der EG-Verordnung fallen, gleichwohl den

30 Vgl. aber die Konkretisierung des unbestimmten Rechtsbegriffs „nicht routinemäßig hergestellt“ durch § 4 b II AMG; dazu auch Dwenger et al., 2010:15ff.

spezifischen Qualitätsnormen, Rückverfolgbarkeits- und Pharmakovigilanzanforderungen entsprechen, die auf Gemeinschaftsebene für Arzneimittel für neuartige Therapien gelten.³¹

5.2.6 Allgemeine Anzeigepflicht und Herstellungserlaubnis nach dem Arzneimittelgesetz

Bei den bei der somatischen Genterapie zum Einsatz kommenden Zubereitungen handelt es sich um Arzneimittel im Sinne von §§ 2 bis 4 AMG, so dass der Anwendungsbereich des AMG eröffnet ist. § 4 IX AMG erfasst ausdrücklich „Gentherapeutika“, die im Anhang I Teil 4 der Richtlinie 2001/83/EG legal definiert werden.³² Sowohl für den Bereich der klinischen Entwicklung als auch für die klinische Prüfung von Gentherapeutika sind daher zunächst die allgemeinen Vorschriften des AMG hinsichtlich Herstellungserlaubnis und Anzeigepflichten zu beachten. Nach der 15. AMG-Novelle ist jede Herstellung von Gentherapeutika zur Anwendung oder zur klinischen Prüfung gemäß § 13 AMG, unabhängig von einer Abgabe an andere, erlaubnispflichtig. Eine Herstellungserlaubnis ist insbesondere auch dann erforderlich, wenn die Person, die das Gentherapeutikum herstellt, keine andere ist als die, die es anwendet, Hersteller und Anwender also personengleich sind. Die bisher in § 13 I 3 AMG (alte Fassung) vorgesehene Voraussetzung eines *Wechsels der Verfügungsgewalt* ist durch die 15. AMG-Novelle beseitigt worden. Durch den Wegfall von § 4 a Satz 1 Nr. 3 AMG alte Fassung und die Neufassung von § 13 II b AMG gilt dies auch dann, wenn das Gentherapeutikum durch die Ärztin oder den Arzt selbst zur Anwendung bei ihren oder seinen eigenen Patientinnen und Patienten hergestellt wird.³³ Die in § 13 II b 1 AMG vorgesehene Ausnahme von der Erlaubnispflicht findet nämlich gemäß § 13 II b 2 AMG keine Anwendung auf Arzneimittel für neuartige Therapien, zu denen die Gentherapeutika zählen (§ 4 IX AMG) sowie auf Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt. Der Grund für diese Erweiterung der Erlaubnispflicht besteht in der bisher nur begrenzten Erfahrung in der Herstellung und Anwendung der Arzneimittel für neuartige Therapien und derjenigen Arzneimittel, die in einer klinischen Prüfung getestet werden.³⁴

31 Bundesregierung, 16.03.2009, zu § 4 b: 43.

32 Für die Einzelheiten kann daher nach oben auf Kapitel 5.2.5 verwiesen werden.

33 Vgl. auch die Bundesregierung, 16.03.2009, zu Nr. 5 (§ 4a): 42 und zu Nr. 13 (§ 13):45f.

34 Bundesregierung, 16.03.2009, zu Nr. 13 (§ 13):45f.

Mit Blick auf den für die Herstellungserlaubnis erforderlichen Nachweis der Sachkenntnis sieht § 15 III a Nr. 1 AMG besondere Voraussetzungen für die Herstellung von Gentherapeutika vor.

Die Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG) für Gentherapeutika ist gemäß § 13 IV AMG bei der zuständigen Landesbehörde zu beantragen und ergeht im Benehmen mit der Bundesoberbehörde, also dem Paul-Ehrlich-Institut (§ 77 II AMG). Für die Entwicklung, Herstellung und klinische Prüfung von Gentherapeutika gelten darüber hinaus die allgemeine Anzeigepflicht des § 67 I 1 AMG sowie die besonderen Anzeige-, Informations- und Genehmigungspflichten der §§ 40–42 AMG, die noch ausführlich zu erörtern sind.

5.2.7 Klinische Prüfung und Anwendung von Gentherapeutika nach dem Arzneimittelgesetz

Die somatische Gentherapie befindet sich ganz überwiegend in einem frühen experimentellen Stadium: „Die meisten klinischen Gentherapiestudien befinden sich in sehr frühen klinischen Phasen, nur wenige haben die klinische Prüfung der Phase III erreicht oder den Nachweis einer klinischen Wirksamkeit erbracht“ (DFG, 2007:6; aktuell Kapitel 3.2 sowie Kapitel 9.2, Indikator 7 und 10). Die Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie von Patientinnen und Patienten im Rahmen von experimentellen Gentherapieversuchen im Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes (siehe oben, Kapitel 5.2.6) werden ganz überwiegend durch die §§ 40–42 AMG reguliert. Die Vorschriften des AMG über die klinische Prüfung am Menschen (§§ 40–42 AMG) sind grundsätzlich auf alle klinischen Prüfungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien, also auch auf Gentherapeutika, anwendbar. Die Vorschrift des § 4 b AMG (Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien) hat für die Frage der Zulässigkeit von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien keine Bedeutung.

5.2.7.1 Anwendbarkeit der §§ 40, 41 AMG – Individueller Heilversuch, heilkundliches und wissenschaftliches Experiment

Die §§ 40 ff. AMG finden Anwendung, wenn es sich um eine *klinische Prüfung* von Arzneimitteln im Sinne von § 4 XXIII AMG handelt. Klinische Prüfung am Menschen ist „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel

zu überzeugen“ (§ 40 XXIII 1 AMG). Die §§ 40 ff. AMG erfassen demnach medizinische Versuchsbehandlungen mit Gentherapeutika, bei denen das Forschungsinteresse den dominierenden Handlungszweck bildet.³⁵ Dies ist bei *rein wissenschaftlichen Experimenten* und bei *heilkundlichen Experimenten* der Fall, nicht aber beim *individuellen Heilversuch*, bei dem das Interesse an der Heilung der individuellen Patientinnen und Patienten im Vordergrund steht.

Die Annahme eines individuellen Heilversuchs außerhalb des Anwendungsbereichs der §§ 40, 41 AMG liegt bei der Gentherapie deshalb nahe, weil hier vielfach lebensbedrohlich erkrankte Patientinnen und Patienten behandelt werden, für die keine wirksame Standardtherapie zur Verfügung steht. Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten wird es daher zumindest auch um die Heilung dieser Erkrankten gehen. Gegen die Qualifizierung als individueller Heilversuch spricht jedoch regelmäßig, dass der für die Abgrenzung entscheidende dominierende Handlungszweck objektiv zu bestimmen ist. Ein überwiegendes Forschungsinteresse ist nach zutreffender Auffassung bereits dann anzunehmen, wenn aus Sicht eines objektiven Dritten die Versuchsbehandlung strukturell so angelegt ist, dass der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn gewährleistet wird (ähnlich Oswald, 2010:683). Zu diesen Strukturen zählen die Ausrichtung auf wissenschaftliche Erkenntnis (Zielgerichtetheit), die systematische Planung (Planmäßigkeit) und ein festgelegter, prozeduraler Ablauf (Standardisierung) (Oswald, 2010:681f. m. w. N.). Beim gegenwärtigen Stand der Entwicklung der Gentherapie ist eine sinnvolle Weiterentwicklung des Therapieansatzes aber nur dann realistisch, wenn eben solche wissenschaftlichen Strukturen auf hohem Niveau im Rahmen einer systematischen klinischen Prüfung gewährleistet werden.³⁶ Schon aufgrund des hohen Aufwandes bei der Herstellung von Gentherapeutika liegt die Entwicklung der Gentherapie daher nach Angaben der DFG weitgehend in den Händen von akademischen Forschungsgruppen und kleinen Biotechnologie-Unternehmen, bei denen der Erkenntnisgewinn als dominierender Handlungszweck zu vermuten ist. Der dominierende wissenschaftliche Charakter geht auch dann nicht verloren, wenn die Erkenntnisse aus der biomedizinischen Grundlagenforschung direkt in die klinische Anwendung übertragen werden sollen (*translationale Forschung*) (dazu DFG, 2007:13) und es

35 Zur Systematik medizinischer Versuchsbehandlung und zu der hier übernommenen Terminologie vgl. Oswald, 2010:677ff. und speziell zur Systematik der §§ 40 ff. AMG S. 702 ff. sowie die Gesamtübersicht auf S. 728.

36 DFG, 2007:19, mit dem Hinweis darauf, dass die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer in mehreren Grundsatzentscheidungen von individuellen Heilversuchen mit Gentherapeutika abgeraten habe.

den behandelnden Ärztinnen und Ärzten selbstverständlich auch um die Eröffnung von Heilungschancen für individuelle Patientinnen und Patienten geht. Vor diesem Hintergrund dürften derzeit praktisch alle Versuchsbehandlungen mit Gentherapeutika als klinische Studien zu qualifizieren sein.³⁷

5.2.7.2 Zweistufiges Zustimmungs- und Genehmigungsverfahren gemäß §§ 40 I 2, 42 AMG in Verbindung mit §§ 7–11 GCP-Verordnung

Die klinische Prüfung von Gentherapeutika darf nur begonnen werden, wenn die nach Landesrecht zuständige Ethik-Kommission diese *zustimmend bewertet* und das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde diese *genehmigt* hat. Das Nähere zu diesem zweistufigen Verfahren ergibt sich aus § 42 AMG in Verbindung mit §§ 7–11 GCP-Verordnung sowie aus den landesrechtlichen Regelungen zum Verfahren der Ethik-Kommissionen.³⁸ Ohne die Einzelheiten des Verfahrens hier umfassend darstellen zu können, soll hier auf einige Besonderheiten hingewiesen werden.³⁹ Seit der 12. AMG-Novelle wird seitens der Ethik-Kommissionen eine *zustimmende Bewertung* verlangt. Die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission wird damit zu einer selbstständigen Zulassungsvoraussetzung der klinischen Prüfung, die über § 96 Nr. 11 AMG sogar strafrechtlich abgesichert wird. Damit steht zugleich außer Frage, dass es sich bei den Entscheidungen der Ethik-Kommissionen um behördliche Verwaltungsakte handelt, die vor den Verwaltungsgerichten angefochten werden können (Deutsch, 2006:415). Die Aufgabe der Ethik-Kommissionen besteht nicht in einer ethischen Bewertung, sondern in der Prüfung abschließend umschriebener rechtlicher Versagungskriterien (§ 42 I 7 AMG), deren Operationalisierung auf die Expertise unabhängiger Sachverständiger aus unterschiedlichen Disziplinen angewiesen ist (hierzu Fateh-Moghadam/Atzeni, 2009:115, 122 ff.). Da die „Normalbesetzung“ einer Ethik-Kommission in der Regel nicht ausreicht, um die spezifischen Risiken der Gentherapie zu beurteilen, hat die Ethik-Kommission bei einer klinischen Prüfung von Gentherapeutika gemäß § 42 I 6 AMG Sachverständige beizuziehen oder Gutachter anzu-

37 Vgl. bereits BLAG, 1998a:40; kritisch, aber wohl etwas praxisfern Voß, 2005:49f.

38 Vgl. etwa für Berlin: EKG Berlin und die auf dieses gestützte VO EKG Berlin. Dazu Schlette, 2006. Für Bayern: §§ 29a–g GDVG. Zum Entwurf einer Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen mit neuartigen Therapien der Europäischen Kommission vgl. Schübler-Lenz/Schneider, 2010:70f.

39 Zum Ganzen Sander, 2006: Erl. zu § 42; dort auch zu den verfassungsrechtlichen Bedenken gegen die Einrichtung der Ethik-Kommissionen bei den Landesärztekammern (§ 42 Erl. 8).

fordern.⁴⁰ Die Frist für die Entscheidung über den Antrag verlängert sich in diesen Fällen gemäß § 42 I 9 AMG in Verbindung mit § 8 IV GCP-VO auf 180 Tage. Mit Blick auf das Genehmigungsverfahren des Paul-Ehrlich-Instituts als zuständiger Bundesoberbehörde ist auf folgende Besonderheiten für die klinische Prüfung von Gentherapeutika hinzuweisen: Die Genehmigungsfiktion des § 42 II 4 AMG gilt nicht (§ 42 II 7 Nr. 2 AMG); die klinische Prüfung darf nur begonnen werden, wenn eine schriftliche Genehmigung erteilt wurde. Für die Entscheidung über die Genehmigung verlängert sich die Frist der Bundesoberbehörde gemäß § 42 II 8 AMG in Verbindung mit § 9 IV GCP-VO auf 90 Tage; im Falle der Zuziehung von Sachverständigen oder der Anforderung von Gutachtern auf 180 Tage. Soweit das Prüfpräparat gentechnisch veränderte Organismen enthält, ergeht die Entscheidung im Einvernehmen mit dem Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; die Genehmigung der klinischen Prüfung umfasst in diesem Fall die Genehmigung der Freisetzung dieser GVOs im Rahmen der klinischen Prüfung (§ 9 IV 3 letzter Halbsatz GCP-VO).

5.2.7.3 Materielle Voraussetzungen der §§ 40–42 AMG bei der klinischen Prüfung von Gentherapeutika

Die Zulässigkeit einer klinischen Prüfung von Gentherapeutika kann nur unter Berücksichtigung sämtlicher Umstände des Einzelfalls beurteilt werden. Es ist jedoch möglich und geboten, die Rahmenbedingungen der §§ 40–42 AMG im Hinblick auf die besondere Risikostruktur von klinischen Gentherapiestudien zu konkretisieren. Die Prüfung von Gentherapeutika an nicht einschlägig erkrankten Probandinnen und Probanden ist aufgrund ihrer Risiken gegenwärtig nicht vertretbar (a). Gentherapeutische Forschung wird daher in der Regel mit Patientinnen und Patienten durchgeführt, „die an einer Krankheit leiden, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll“, so dass sich die Zulässigkeit regelmäßig nach den besonderen Voraussetzungen des § 41 AMG richtet, der die allgemeinen Voraussetzungen des § 40 AMG modifiziert. Im Anwendungsbereich des § 41 AMG ist seit der 12. AMG-Novelle

40 Die früher übliche Beratung durch die Kommission Somatische Gentherapie des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer wurde durch einen Beschluss der Bundesärztekammer vom Oktober 2004 wegen ungeklärter Haftungsfragen nach der 12. AMG-Novelle bis auf Weiteres ausgesetzt. Die nunmehr vom Gesetz vorgeschriebene Beteiligung unabhängiger Sachverständiger bzw. Gutachter im Rahmen der Verfahren der gesetzlich zuständigen Ethik-Kommissionen ist aus rechtsstaatlichen Gründen ohnehin vorzugswürdig.

danach zu differenzieren, ob es sich um ein heilkundliches Experiment handelt, bei dem die Teilnehmerinnen und Teilnehmer selbst einen potenziellen therapeutischen Nutzen haben (b) oder um ein gruppennütziges, rein wissenschaftliches Experiment (c).

a) Rein wissenschaftliches Experiment mit nicht einschlägig erkrankten Probanden gemäß § 40 AMG

Es entspricht allgemeiner Auffassung, dass die Anwendung von Gentherapeutika bei gesunden Probanden weder ethisch noch rechtlich vertretbar im Sinne von § 40 I 3 Nr. 2 AMG ist (Voß, 2005:60f.; DFG, 2007:10f.; Hacker et al., 2009:76). Die hart paternalistische⁴¹ Voraussetzung des vertretbaren Risiko-Nutzen-Verhältnisses in § 40 I 3 Nr. 2 AMG beruht im Wesentlichen auf einer Abwägung der objektiven Gesundheitsgefahren für die Probandinnen und Probanden mit dem zu erwartenden Fortschritt für die Heilkunde (Deutsch/Lippert, 2007:§ 40 Rn. 8). Ungeachtet der Verhältnisstruktur dieser Abwägung werden der Versuchsbehandlung hier durch absolute Grenzen gesetzt. Die Heranziehung gesunder Menschen zu Arzneimittelstudien kommt überhaupt nur dann in Betracht, wenn die damit verbundenen Belastungen gering und vorübergehend und nicht mit ernsthaften Gefahren für die Gesundheit verbunden sind.⁴² Die beschriebenen Risiken des Einsatzes von Gentherapeutika sind so hoch, dass sie allein durch einen potenziellen Nutzen für die Allgemeinheit nicht aufgewogen werden können. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gilt dies ungeachtet ihres durchaus unterschiedlichen Risikopotenzials für alle Ansätze der somatischen Gentherapie.

b) Heilkundliches Experiment mit einschlägig erkrankten Patienten gemäß §§ 41, 40 AMG

§ 41 AMG modifiziert die allgemeinen Voraussetzungen des § 40 AMG unter der besonderen Berücksichtigung der Situation kranker Menschen.⁴³ Der besonderen Schutzwürdigkeit kranker Personen trägt § 41 AMG einerseits durch Erleichterungen, andererseits durch Verschärfungen gegenüber den Voraussetzungen des § 40 AMG Rechnung.⁴⁴ Die Teilnahme an klini-

41 Zur Unterscheidung von hartem und weichen Paternalismus vergleiche Fateh-Moghadam, 2008:26ff. sowie Fateh-Moghadam, 2010:24ff.

42 Vergleiche auch Deutsch/Lippert, 2007:§ 40 Rn. 8.

43 So BayObLG NJW 1990:1552–1553 unter Hinweis auf die amtliche Gesetzesbegründung. Zur Schutzbedürftigkeit auch Laufs/Uhlenbruck, 2002:§ 130 Rn. 9. Dies gilt auch nach der 12. AMG-Novelle, die an der Grundsystematik der §§ 40, 41 AMG festhält (Vergleiche Bundesregierung, 01.12.2003:29; dazu Oswald, 2010:705f.).

44 So auch BayObLG NJW 1990:1552–1553.

schen Studien wird einschlägig Erkrankten zunächst insofern erleichtert, als sie minderjährigen und nicht-einwilligungsfähigen Personen in einem weiteren Umfang ermöglicht wird. Zudem kann der potenzielle individuelle therapeutische Nutzen einschlägig erkrankter Patientinnen und Patienten das Eingehen höherer Risiken rechtfertigen als bei gesunden Probanden. Die zentrale Verschärfung gegenüber § 40 AMG besteht demgegenüber darin, dass ein heilkundliches Experiment mit erkrankten Personen nur dann zulässig ist, wenn es im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG (volljährige Personen) beziehungsweise § 41 II 1 Nr. 1 AMG (minderjährige Personen) medizinisch indiziert ist: Der genterapeutische Versuch muss *angezeigt* sein, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. Das medizinisch indizierte heilkundliche Experiment bleibt, ungeachtet der Öffnung des § 41 AMG für gruppennützige Experimente über § 41 I 1 Nr. 2 und II 1 Nr. 2 AMG, das Leitbild des § 41 AMG. Unklar ist, welche Anforderungen an das Vorliegen der Indikation zu stellen sind. Einerseits müssen diese Anforderungen geringer sein als diejenigen für die medizinische Indikation bei Standardbehandlungen, andererseits kann es nicht ausreichen, dass das zu prüfende Genterapeutikum zur Behandlung der Krankheit des Patienten angewendet werden soll. Andernfalls hätte § 41 I 1 Nr. 1 AMG („angezeigt sein“) keine eigenständige Bedeutung, gegenüber der allgemeinen Voraussetzung des § 41 I 1 AMG, dass das Arzneimittel bei einer Person angewendet werden soll, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll. Zudem ist zu beachten, dass die verminderten Schutzstandards des § 41 AMG, insbesondere die Möglichkeit der Behandlung von Minderjährigen und Nicht-Einwilligungsfähigen, nur dann gerechtfertigt sind, wenn mit dem Therapieversuch realistische Heilungschancen verbunden sind.⁴⁵ Die Prüfung der Indikationsstellung erfordert daher eine *Risiko-Nutzen-Abwägung* in Bezug auf die Gesundheitschancen der individuellen Patientinnen und Patienten (Abwägung der Vor- und Nachteile hinsichtlich desselben Rechtsguts). Es müssen konkrete Anhaltspunkte für die Wirksamkeit des Präparats vorliegen und das Risiko der Anwendung des Prüfpräparats darf nicht außer Verhältnis zum potenziellen Nutzen *für die Patientinnen und Patienten* stehen. Das

45 So im Ergebnis auch Schiwy, 2002:§ 41 Rn. 3 f.: „Eine Prüfung am kranken Menschen ist nur zulässig, wenn für diesen damit ein Vorteil verbunden ist. [...] Allein das Streben nach wissenschaftlichem Fortschritt [...] vermag Experimente an kranken Menschen nicht zu rechtfertigen.“

Erfordernis der Indikation im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG modifiziert insoweit die allgemeine Voraussetzung der Risiko-Nutzen-Abwägung im Sinne von § 40 I 3 Nr. 2 AMG.

Hieraus lassen sich folgende Eckpunkte für die rechtliche Prüfung ableiten: Zunächst müssen Anhaltspunkte für die potenzielle Wirksamkeit der Therapie durch bereits durchgeführte klinische Prüfungen am Menschen oder, im Falle von „First-in-man-Studien“ (Phase-I-Studien), mindestens durch Tierversuche und sonstige experimentelle Ergebnisse der Grundlagenforschung nachgewiesen sein. In diesem Zusammenhang gewinnen die Standards der so genannten *translationalen Medizin* zunehmend an Bedeutung.⁴⁶

Die konkrete Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der Anwendung des Prüfpräparats hat sich an zwei Parametern zu orientieren: Zum einen ist die konkrete *Gefährlichkeit des Gentherapeutikums* zu ermitteln, die sich je nach verwendetem Vektor erheblich unterscheiden kann. So wird das Risiko nicht viraler Vektoren oder vermehrungsunfähiger viraler Vektoren, die nur eine vorübergehende und lokale Zellmodifizierung, aber keine chromosomale Integration bewirken als eher gering eingeschätzt.⁴⁷ Die Risiken gentherapeutischer Verfahren mit inserierenden Vektorsystemen sind dagegen regelmäßig äußerst hoch.⁴⁸ Daneben ist auch zu berücksichtigen, ob ein in-vivo-Genstransfer geplant ist, bei dem die Genvektoren direkt in den Körper des Patienten eingebracht werden oder ein ex-vivo-Genstransfer, bei dem Körperzellen des Patienten im Labor mit dem Vektor genetisch verändert werden und anschließend wieder dem Körper verabreicht werden (DFG, 2007:14f.). Die Risikobewertung der somatischen Gentherapie kann daher nicht pauschaliert erfolgen, sondern muss für jede beantragte gentherapeutische Studie unter Berücksichtigung des jeweils verwendeten Vektortyps und des konkreten Studiendesigns individuell durchgeführt werden.

Der zweite relevante Parameter ist der *potenzielle Nutzen* für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten. Der Patientennutzen ist unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Allgemeinzustandes und der voraussichtlichen Entwicklung der Grunderkrankung mit und ohne Anwendung des Gentherapeutikums zu ermitteln. Dabei sind etwa zur Verfügung stehende

46 Translationale Medizin bezeichnet die Schnittstelle zwischen präklinischer Forschung und klinischer Entwicklung; sie beschäftigt sich mit der Übertragung von in-vitro- beziehungsweise Tiermodellen zur Anwendung beim Menschen. Vgl. dazu Schüßler-Lenz/Schneider, 2010:68.

47 DFG, 2007; vgl. aber die Differenzierungen hinsichtlich des Gefahrenpotenzials bei Hacker et al., 2009:67ff.

48 Hacker et al., 2009:71f. („höhere Eingriffstiefe“).

alternative Therapieansätze zu beachten.⁴⁹ Setzt man die beiden Parameter zueinander in Verhältnis ergeben sich folgende Leitlinien für die Risiko-Nutzen-Abwägung bei Gentherapie-studien im Rahmen von § 41 I 1 Nr. 1 AMG:

(1) Der Einsatz hochriskanter, inserierender (zumeist viraler) Gentherapeutika kommt grundsätzlich nur bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelt tödlich verlaufenden Krankheiten in Betracht. Dabei kommt es darauf an, ob das Risiko der unbehandelten oder konventionell behandelten Grunderkrankung dasjenige des therapeutischen Eingriffs deutlich überwiegt.⁵⁰ Dies kann etwa bei angeborenen monogenen Immunschwächekrankheiten der Fall sein, wo die Mortalitätsraten bei konventioneller Therapie deutlich höher sein können als bei der ebenfalls hoch riskanten Gentherapie (DFG, 2007:8f.). Mit Blick auf das Kriterium des „unbehandelt tödlichen Verlaufs“ ist auch zu berücksichtigen, ob der Patient zumindest kurz- oder mittelfristig die Perspektive eines Lebens mit *für ihn* hinreichender Lebensqualität (subjektiver Maßstab) besitzt. Befindet sich der Patient durch die konventionelle Behandlung in einem Zustand, der mit geringen Leiden verbunden und nicht akut lebensbedrohlich ist, wird der Einsatz eines hochriskanten Prüfpräparats vielfach nicht angezeigt sein. Allerdings gewinnen hier die Kommunikation mit dem Patienten und dessen Wille in Form seiner eigenen, subjektiven Risiko-Nutzen-Abwägung an Bedeutung. Die Möglichkeit der informierten Zustimmung des Patienten sollte in diesen Fällen nicht über eine zu strikte (paternalistische) Auslegung der Indikationsregelung von vornherein ausgeschlossen werden.

(2) Die Anwendung von Gentherapeutika bei nicht tödlich verlaufenden Krankheiten, insbesondere zur Expression von Antigenen als Impfstoff gegen Infektionskrankheiten, kommt allenfalls dann in Betracht, wenn dabei Vektoren und Verfahren eingesetzt werden, die mit sehr geringen Nebenwirkungsrisiken verbunden sind.⁵¹ Dabei ist ein Vergleich mit den Nebenwirkungsrisiken alternativer Impfstoffe anzustellen. Der Einsatz inserierender viraler Vektorsysteme dürfte in diesen Fällen damit bis auf Weiteres ausgeschlossen sein.

49 Vgl. allg. Sander, 2006:§ 41 Erl. 5 (Vergleich zur Standardbehandlung als Regelvergleichsmaßstab).

50 Zu einer ähnlichen Einschätzung kommen auch Winnacker et al., 2002:37; DFG, 2007:8f. sowie Hacker et al., 2009:76f.

51 So auch die Einschätzung der DFG, 2007:10.

Im Ergebnis folgt für klinische Studien mit Gentherapeutika mit erkrankten Patientinnen und Patienten, dass das Erfordernis der medizinischen Indikation im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG eine objektive Schranke begründet, die nicht leicht zu überwinden ist und die für jeden einzelnen Forschungsansatz streng zu prüfen ist. Da die objektive Schranke der medizinischen Indikation auch nicht über die aufgeklärte Zustimmung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer überwunden werden kann, handelt es sich dabei um eine *hart paternalistische* Regelung des Arzneimittelrechts, die zu einer weitreichenden Beschränkung der Patientenautonomie und der Forschungsfreiheit führt. Seit der 12. AMG-Novelle enthält § 41 I 1 Nr. 2 AMG allerdings eine Durchbrechung des paternalistischen Schutzprinzips für gruppennützige klinische Prüfungen (dazu Sander, 2006:§ 41 Erl. 2).

c) Gruppennütziges Experiment mit einschlägig erkrankten Patienten gemäß §§ 41, 40 AMG

Sofern die Indikation im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG nicht gegeben ist, scheidet zunächst alle Gentherapieversuche mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen aus (§ 41 III AMG). Praktisch gilt dies auch für Minderjährige, da gruppennützige Experimente mit dieser Personengruppe gemäß § 41 II 2 Nr. 2 d AMG nur dann in Betracht kommen, wenn sie mit einer *minimalen Belastung* und einem *minimalen Risiko* verbunden sind.⁵² Gentherapeutische Verfahren mit minimalem Risiko existieren aber derzeit nicht.

Gruppennützige Gentherapieversuche könnten demnach allenfalls für die Gruppe der einschlägig erkrankten, einwilligungsfähigen Erwachsenen eine Rolle spielen (§ 41 I 1 Nr. 2 AMG). Es ist indes kaum ein Fall denkbar, bei dem die Anwendung von Gentherapeutika trotz Fehlens der medizinischen Indikation über das Merkmal des Gruppennutzens gerechtfertigt werden könnte.⁵³ § 41 I 1 Nr. 2 AMG eröffnet zunächst einmal die Möglichkeit, einschlägig erkrankte Personen im Kontrollarm einer klinischen Prüfung mit *Placebo* zu behandeln.⁵⁴ Die Anwendung von Gentherapeutika ohne medizinische Indikation wird über § 41 I 1 Nr. 2 AMG

52 § 41 II 1 Nr. 2d AMG lässt insoweit vor allem die Prüfung von Diagnostika und Vorbeugemitteln sowie (unter bestimmten Voraussetzungen) die Verabreichung von Placebos zu.

53 Generelle Kritik am Kriterium des Gruppennutzens bei von Freier, 2003:613; dazu Sander, 2006:§ 41 Erl. 10.

54 Dies war vor der 12. AMG-Novelle zweifelhaft, da die reine Placebo-Applikation nach dem Wortlaut von § 41 AMG a. F. (entsprechend § 41 I 1 Nr. 1 AMG) nicht für den individuellen Patienten indiziert sein konnte; dazu Oswald, 2010:715f.

dagegen schon deshalb nicht gerechtfertigt, weil die auch im Rahmen von gruppennützigen Experimenten erforderliche Risiko-Nutzen-Abwägung im Sinne von § 40 I 3 Nr. 2 AMG negativ ausfällt: Solange die Anwendung von Genterapeutika bei gesunden Probandinnen und Probanden aufgrund des unvertretbar hohen Risikos und unabhängig von dem zu erwartenden Nutzen für die Heilkunde als unzulässig angesehen wird (oben a), muss dies auch für die Anwendung bei einschlägig erkrankten Personen gelten, wenn diese keinen individuellen Nutzen haben. Das Merkmal des Gruppennutzens soll nicht das Niveau rechtlich zulässiger Selbstaufopferung erhöhen. § 41 I 1 Nr. 2 AMG liegt nicht der Gedanke zugrunde, dass einschlägig erkrankte Personen höhere Risiken zu Gunsten ihrer Patientengruppe eingehen dürfen sollen als gesunde Personen zu Gunsten der Allgemeinheit. § 41 I 1 Nr. 2 AMG lockert lediglich die paternalistische Indikationsregelung, indem erkrankten Personen die Möglichkeit der Teilnahme an gruppennütziger klinischer Forschung eröffnet wird. Die Vorschrift trägt dem Gedanken Rechnung, dass gerade diejenigen Personen, die an einer Krankheit leiden, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, ein plausibles altruistisches Motiv haben an der Studie auch dann teilzunehmen, wenn sie selbst davon keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen haben. Zudem können bestimmte Erkenntnisse über die Wirkungsweise von Arzneimitteln überhaupt nur an einschlägig erkrankten Personen getestet werden.

Diese Tür zur Teilnahme von erkrankten Personen an nur gruppennützigen Experimenten öffnet § 41 I 1 Nr. 2 AMG aber nur in den Grenzen der Risiko-Nutzen-Abwägung des § 40 I 3 Nr. 2 AMG: Die Risiken und Nachteile einer klinischen Prüfung müssen gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person) und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sein.⁵⁵ Der direkte Gruppennutzen im Sinne von § 41 I 1 Nr. 2 AMG ist dabei auf der Seite des Nutzens für die Heilkunde zwar zu berücksichtigen, kann aber die Anwendung von hochris-

55 Die Struktur dieser Risiko-Nutzen-Abwägung ist ethisch nicht unproblematisch, weil sie die Gefährdung eines individuellen Rechtsguts gegen einen kollektiven Nutzen abwägt. Wie kann ein hypothetischer Nutzen für die Heilkunde die Bedrohung von Leben und Gesundheit eines Menschen rechtfertigen? Die Legitimation des Humanexperiments ist daher nicht in der Risiko-Nutzen-Bilanz, sondern in der informierten Einwilligung des Probanden zu suchen.

kanten Prüfpräparaten bei Personen, die keinen (potenziellen) eigenen therapeutischen Nutzen davon haben, nicht rechtfertigen.⁵⁶

5.3 Somatische Gentherapie am Ungeborenen

Theoretisch ist denkbar, dass genetische Eingriffe mit therapeutischer Absicht bereits an Embryonen vorgenommen werden. Hier ist zwischen einer Präimplantationsgentherapie und einer Pränatalgentherapie zu unterscheiden.

Eine *Präimplantationsgentherapie* käme zunächst nur im Rahmen einer künstlichen Befruchtung (in-vitro-Fertilisation) in Betracht. Eine solche Therapieoption setzt die Zulässigkeit der Präimplantationsdiagnostik (PID) voraus und ist insoweit eng mit der aktuellen rechtspolitischen Diskussion über eine gesetzliche Regelung der PID verknüpft.⁵⁷ Umgekehrt wirkt sich die Möglichkeit einer Präimplantationsgentherapie ihrerseits auf die Beurteilung der PID aus, da dann die Diagnose eines Gendefekts nicht mehr nur eine Entscheidung über die (Nicht-)Implantation des Embryos ermöglichen würde, sondern auch eine Therapie. Im Hinblick auf einen therapeutischen Eingriff am Embryo in vitro wäre problematisch, dass dieser Eingriff voraussichtlich nicht auf somatische Zellen begrenzt wäre, sondern auch Auswirkungen auf die Keimbahn hätte. Das Verbot der Keimbahntherapie (§ 5 I ESchG) könnte aber in diesem Fall aufgrund der weiten Ausnahmeregelung des § 5 IV Nr. 3 ESchG nicht greifen.

Etwas naheliegender ist die zukünftige Entwicklung einer *Pränatalgentherapie*. Im Anschluss an die vorgeburtliche (pränatale) Diagnostik könnte ein gentherapeutischer Eingriff an dem Embryo vorgenommen werden, der sich im Mutterleib befindet (siehe hierzu Kapitel 4). Diese hypothetische Konstellation wirft besondere Probleme auf, da ein entsprechender expe-

56 Für gruppennützige Experimente gilt stets, dass die Aufklärung einen deutlichen Hinweis auf das Fehlen einer individuellen medizinischen Indikation enthalten muss. Nur so kann der Gefahr begegnet werden, dass sich einschlägig erkrankte Patienten an gruppennützigen Experimenten beteiligen, weil sie sich irrig selbst einen individuellen therapeutischen Vorteil versprechen und die Teilnahme am Experiment gewissermaßen als eine letzte Rettungsmöglichkeit begreifen, die sie objektiv nicht ist.

57 Die Präimplantationsdiagnostik mittels Blastozystenbiopsie an pluripotenten Trophoblasten begründet keine Strafbarkeit nach dem geltenden ESchG, vgl. BGH NJW 2010:2672–2676 mit zustimmender Anmerkung Schroth, 2010a; vgl. auch Schroth, 2010b. Am 07.07.2011 hat der Deutsche Bundestag mit 326 Stimmen den Gesetzentwurf zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Bundestag-Drucksache 17/5451) verabschiedet. Danach soll die PID künftig eingeschränkt zulässig sein, wenn Paare eine Veranlagung für eine schwerwiegende Erbkrankheit in sich tragen oder bei ihnen mit einer Tod- oder Fehlgeburt zu rechnen ist.

rimenteller Versuch zwangsläufig Embryo und Mutter gefährden würde. Der Embryo wird in vivo, genauer: nach Abschluss seiner Einnistung in der Gebärmutter (Günther et al., 2008: § 2, Rn. 18 f.) und bis zum Beginn der Geburt abschließend über die §§ 218 ff. StGB geschützt, die einer Pränatalgentherapie nicht grundsätzlich entgegenstehen. Die Körperverletzungstatbestände des Strafgesetzbuchs, §§ 223 ff. StGB, schützen den Embryo dagegen nicht vor unsachgemäßer Durchführung pränataler Eingriffe.⁵⁸ Der Embryo wird auch nicht von den Vorschriften über den Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, §§ 40 ff. AMG, erfasst. Die Klinische Prüfung am „Menschen“ im Sinne von § 4 XXIII AMG sowie der Begriff der „Person“ in §§ 40 ff. AMG beziehen sich auf das geborene menschliche Leben, was sich nicht zuletzt daran ablesen lässt, dass die Vorschriften der §§ 40 ff. AMG auf eine pränatale Gentherapie inhaltlich nicht passen, da sie die besondere Beziehung von Embryo und Mutter nicht berücksichtigen (dazu sogleich unten).

Da ein derartiger Eingriff aber notwendig mit einem Eingriff in die körperliche Integrität der Mutter verbunden wäre und Leben und Gesundheit der Mutter durch das Einschleusen von Gentherapeutika gefährdet werden könnten, ist der Schutz der Mutter zu gewährleisten. Dieser Schutz erfolgt zunächst über die §§ 223 ff. StGB, wonach jeder nicht-konsentiertere Eingriff in die körperliche Integrität eine strafbare Körperverletzung darstellt (dazu Schroth, 2010b), so dass eine gentherapeutische Behandlung des Embryos ohne die informierte Einwilligung der Mutter nicht in Betracht kommt.

Erfolgt die gentherapeutische Behandlung des Embryos in vivo im Rahmen einer klinischen Prüfung, stellt sich zudem die Frage, ob die besonderen Schutzvorschriften des AMG in Bezug auf die Mutter Anwendung finden. Obwohl das Arzneimittel in diesem Fall genau genommen nicht an der Mutter, sondern am Embryo geprüft wird, erschiene die Anwendung der §§ 40 ff. AMG aufgrund der notwendigen Beteiligung der Mutter aus Schutzwürdigkeitsüberlegungen geboten. Die §§ 40 ff. AMG lassen sich jedoch nicht sinnvoll auf eine Pränatalgentherapie anwenden: Die klinische Prüfung eines Arzneimittels am Embryo im Mutterleib stellt zugleich eine klinische Prüfung beim Menschen im Sinne von § 4 XXIII AMG dar, da sie den Zugriff auf den Körper der Mutter voraussetzt. Da der Begriff der Person im Sinne der §§ 40 und 41 AMG nur die Mutter erfasst, müssten sich die Voraussetzungen nach § 40 AMG

58 Fischer, 2010:§ 223 Rn. 2 und Vor § 211–216 Rn. 2. Diskutiert wird insoweit die Notwendigkeit eines Straftatbestandes der pränatalen Embryonenschädigung.

richten, da nicht die Mutter, sondern allein der Embryo an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das Medikament angewendet werden soll. Die besondere Beziehung der Mutter zu dem Embryo bliebe dabei unberücksichtigt. Dies zeigt, dass die Vorschriften des AMG auf eine Pränatalgentherapie nicht passen und diese im Falle ihrer klinischen Anwendung einer gesonderten rechtlichen Regelung bedürfte. Mit Blick auf die Strafvorschriften des AMG (§ 96 Nr. 10 und 11 AMG) verbietet sich eine am Schutzzweck der Vorschriften orientierte, „kreative“ Anwendung der §§ 40, 41 AMG auf die Pränatalgentherapie schon aufgrund des strafrechtlichen Analogieverbotes.

5.4 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn

Alle Formen einer Keimbahntherapie, verstanden als *zielgerichteter* Eingriff in menschliche Keimbahnzellen in therapeutischer Absicht, sind gemäß § 5 I ESchG verboten und strafbar.⁵⁹ § 5 I ESchG kann dabei als Sonderregelung für klinische Prüfungen qualifiziert werden, bei der der Gesetzgeber das Ergebnis der Risiko-Nutzen-Abwägung aufgrund der unabsehbaren Risiken der Keimbahntherapie⁶⁰ im Sinne eines Totalverbots antizipiert hat.⁶¹ Das besondere Risiko der Keimbahntherapie resultiert daraus, dass es bisher nicht gelungen ist, das therapeutische Genmaterial zielgenau in das Erbgut zu integrieren. Jeder Therapieversuch trüge damit zugleich das Risiko neuer genetischer Schädigungen mit möglicherweise gravierenden Folgen für Leben und Gesundheit der betroffenen Person und seiner Nachkommen in sich (Hacker et al., 2009:89f. und 96f.). Geschützt werden nach dieser Lesart die behandelten Patientinnen und Patienten sowie ihre potenziellen Nachkommen, da die Veränderungen des Erbguts bei der Keimbahntherapie auf alle nachfolgenden Generationen übertragen werden. Zudem sind die bisher im Tierversuch angewendeten Verfahren zur Entwicklung der Keimbahntherapie in der Regel mit verbotener verbrauchender beziehungsweise missbräuchlicher Embryonenforschung im Sinne von §§ 1 und 2 ESchG beziehungsweise mit verbotenem Klonen (§ 6 ESchG) verbunden.

59 Zur Keimbahntherapie Günther et al., 2008:§ 5, Rn. 1 ff.; aus rechtsvergleichender und ethischer Sicht Wagner, 2007; Hacker et al., 2009:78ff.

60 Zu diesen Risiken im Einzelnen Hacker et al., 2009:89f. und 96f.

61 Zur ratio legis vgl. Günther et al., 2008:§ 5, Rn. 3 ff.

Für den Fall, dass künftig sichere und medizinisch sinnvolle Techniken der Keimbahntherapie entwickelt werden, die zudem nicht mit verbrauchender Embryonenforschung verbunden sind, stellt sich die Frage, ob Eingriffe in die menschliche Keimbahn aus fundamental-kategorischen Gründen weiterhin verboten werden sollten.⁶²

Ein fundamental-kategorisches Verbot könnte sich zunächst auf den *Schutz der Menschenwürde* berufen. Bei genauerer Betrachtung erweist es sich aber als kaum haltbar, dass ein in therapeutischer Absicht vorgenommener Eingriff in die Keimbahnzellen eines Patienten dessen eigene Würde, die seiner potenziellen Nachkommen oder die „Gattungswürde“ verletzen könnte.⁶³ Selbst dann, wenn man für die ethische Beurteilung genmedizinischer Eingriffe mit Habermas an das Konzept eines behaupteten moralischen Selbstverständnisses des Menschen im Sinne einer Gattungsethik anknüpfen wollte, folgte hieraus kein zwingendes Argument gegen die Keimbahntherapie. Denn auch Habermas scheint Eingriffe in die Keimbahn in therapeutischer Absicht zumindest dann für legitimierbar zu halten, wenn diese von einem „mindestens kontrafaktisch zu unterstellenden Konsens der möglicherweise Betroffenen selbst abhängig gemacht werden“ (Habermas, 2002:292). Eine Gefährdung des moralischen Selbstverständnisses des Menschen sieht Habermas hier deshalb nicht für gegeben an, da sich der Therapeut – anders als der Designer – zu dem behandelten Lebewesen „auf der Grundlage eines begründet unterstellten Konsenses so verhalten [kann], als sei es schon die zweite Person, die es einmal sein wird“.⁶⁴

Zu diskutieren wäre weiterhin, ob die Gefahr der Förderung einer positiven Eugenik durch verbessernde Eingriffe (*Enhancement*)⁶⁵ ein generelles Verbot der Keimbahnzellentherapie rechtfertigen könnte. Ein diesbezüglicher „Dambruch“ könnte aber auch durch weniger eingreifende gesetzliche Schutzvorkehrungen, etwa durch einen Positivkatalog der Indikationen für einen Keimbahneingriff, verhindert werden (dazu auch Rehmann-Sutter, 2003b:228 f.).

Die Berufung auf den Schutz des „natürlichen“ genetischen Erbes der Menschheit zum Verbot der Keimbahntherapie sieht sich zunächst dem Einwand des naturalistischen Fehl-

62 Starke und schwache ethische Gründe zum Verzicht auf die Keimbahntherapie diskutiert Rehmann-Sutter, 2003b; zur ethischen Problematik auch Mieth, 2003:85f. sowie die medizinische und ethische Abwägung bei Hacker et al., 2009:95ff.

63 Überzeugend bereits Möller, 1999:30ff.; Wagner, 2007:53ff., 83; aus ethischer Sicht Rehmann-Sutter, 2003b:231; zum Argument des Schutzes der Gattungswürde bzw. Gattungsethik vgl. auch Gutmann, 2005 und Seelmann, 2010:212.

64 Habermas, 2002:296; zur grundsätzlichen Kritik am Ansatz von Habermas vgl. Gutmann, 2005.

65 Vor einer solchen Entwicklung warnt eindringlich Habermas, 2002:296ff.

schlusses⁶⁶ ausgesetzt: Es fehlt an einem normativen Begründungsschritt, warum die Natürlichkeit des genetischen Erbes als solche zu schützen sei, zumal wenn diese Natürlichkeit für die Betroffenen in der absehbaren Entwicklung schwerer Erkrankungen besteht. Als strafrechtliches Rechtsgut ist der „Schutz des natürlichen genetischen Erbes der Menschheit“ schon aufgrund seiner inhaltlichen Unbestimmtheit nicht geeignet.

Ein aus ethischer Sicht bedenkenswerter Einwand gegen die Keimbahntherapie besteht nach Rehmann-Sutter in der Möglichkeit der „Veränderung sozialer Beziehungen“ durch die „Technisierung der menschlichen Natur“, insbesondere im Hinblick auf die Einstellung gegenüber Menschen mit Behinderungen (Rehmann-Sutter, 2003b:230). Ein strafrechtliches Verbot der Keimbahntherapie kann indes durch den Hinweis auf hypothetische Realfolgen für ein nicht näher bestimmtes „gesellschaftliches Klima“, das von vielfältigen Faktoren geprägt wird, nicht gerechtfertigt werden. Bei genauerer Betrachtung setzt das Diskriminierungsargument eine behinderten- beziehungsweise krankenfeindliche Einstellung in der Gesellschaft immer schon voraus, da der Schluss von der Möglichkeit der Behandlung oder Prävention genetisch bedingter Krankheiten auf eine Abwertung und Diskriminierung von Personen, die aktuell an einer solchen Krankheit leiden, normativ ganz unplausibel, ja sogar irrational ist. So führt Rehmann-Sutter selbst aus, dass seine Besorgnis an diesem Punkt nicht so groß wäre, „wenn unsere Gesellschaft nicht schon heute abweichendes Leben diskriminierte“ (ebd.). Dies zeigt aber doch nur, dass behindertenfeindlichen Tendenzen auf dem Feld der Gesellschaftspolitik in einer Weise begegnet werden muss, die die Selbstverständlichkeit betont, dass der moralische und verfassungsrechtliche Grundsatz der Lebenswertindifferenz (Art. 2 II 1 in Verbindung mit Art. 1 I GG) unabhängig von den medizinischen Möglichkeiten der Heilung oder Prävention von Erkrankungen gilt.

Die Begründung eines Verbots der Keimbahntherapie aus fundamental-kategorischen Gründen dürfte also schwerfallen.⁶⁷ Es muss jedoch abschließend daran erinnert werden, dass mit der Entwicklung vertretbarer Verfahren der Keimbahntherapie am Menschen aus medizi-

66 Unzulässiger Schluss vom Sein auf das Sollen.

67 I. E. auch Wagner, 2007:95 (insbesondere soweit auch Behandlungen zur Verhinderung schwerer Erbkrankheiten ausgeschlossen werden).

nischer Sicht gegenwärtig nicht zu rechnen ist.⁶⁸ Die hier nicht näher darstellbaren medizinisch-technischen Probleme bei der Entwicklung sicherer Verfahren dürften das Verbot der Keimbahntherapie langfristig rechtfertigen.

5.5 Literaturverzeichnis

5.5.1 Rechtsquellen

Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 01.12.2003. In: BT-Drucksache (15/2109). Unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/15/021/1502109.pdf> [12. 10. 2010].

Entwurf eines Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 16. 03. 2009. In: BT-Drucksache (16/12256). Unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/122/1612256.pdf> [12. 10. 2010].

Entwurf eines Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung vom 18. 07. 2001. In: CDBI/INF (2001) 5:1–22. Unter: www.jura.uni-augsburg.de/forschung/medizinrecht/medienverzeichnis/pdf_datein_fuer_downloads/forschungsprotokoll.pdf [25. 10. 2010].

Gesetz über den öffentlichen Gesundheits- und Veterinärdienst, die Ernährung und den Verbraucherschutz sowie die Lebensmittelüberwachung (Gesundheitsdienst- und Verbraucherschutzgesetz – GDVG) vom 24. 07. 2003. In: GVBl:452–467. Unter: www.regierung.oberbayern.bayern.de/imperia/md/content/regob/internet/dokumente/bereich5/humanmedizin/gdvg.pdf [12. 10. 2010].

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) vom 21. 10. 2010. In: Bundesgesetzblatt I (2005):3394. Unter: <http://beck-online.beck.de/Default.aspx?vpath=bibdata%2Fges%2FAMG%2Fcont%2FAMG.htm> [25. 10. 2010].

Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – EschG) vom 13. 12. 1990. In: Bundesgesetzblatt I (1990):2746. Unter: www.juris.de/jportal/portal/t/1a0q/page/jurisw.psml?doc.hl=1&doc.id=BJNR027460990%3Ajuris-n00&documentnumber=1&numberofresults=15&showdoccase=1&doc.part=X¶mfromHL=true#BJNR027460990BJNE000600308 [27. 10. 2010].

68 Winnacker et al., 2002:47ff.; Hacker et al., 2009:89f. und 96f. Letztere weisen darauf hin, dass die Präimplantationsdiagnostik (PID) in der Regel die risikoärmere Alternative zur Keimbahntherapie darstellen würde (97f.): Die Durchführung einer – ebenfalls ethisch und rechtlichen umstrittenen – PID wäre zur Überprüfung des Erfolges einer Keimbahntherapie ohnehin erforderlich, vielfach aber eben auch ausreichend und somit eine Alternative zur Keimbahntherapie.

Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (AMRuaÄndG) vom 17.07.2009. In: Bundesgesetzblatt I (2009):1990–2020. Unter: www.juris.de/jportal/portal/t/10kh/page/jurisw.psm1?doc.hl=1&doc.id=BJNR199000009%3Ajuris-n00&documentnumber=1&numberofresults=1&showdoccase=1&doc.part=r¶mfromHL=true#focuspoint [30.09.2010].

Gesetz zur Errichtung einer Ethik-Kommission des Landes Berlin (Ethik-Kommissionsgesetz Berlin – EKG Berlin) vom 07.09.2005. In: GVBl. (2005):466. Unter: <http://beck-online.beck.de/?bcid=Y-100-G-BlnEthKErG> [12.10.2010].

Gesetz zur Regelung der Gentechnik (Gentechnikgesetz - GenTG) vom 16.12.1993. In: Bundesgesetzblatt I (1993):2066–2084. Unter: www.gesetze-im-internet.de/gentg/BJNR110800990.html#BJNR110800990BJNG000101314 [09.09.2010].

Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland (Grundgesetz – GG) vom 23.05.1949. In: Bundesgesetzblatt I (1949):1. Unter: www.juris.de/jportal/portal/t/1ioj/page/jurisw.psm1?doc.hl=1&doc.id=BJNR000010949%3Ajuris-n00&documentnumber=1&numberofresults=214&showdoccase=1&doc.part=X¶mfromHL=true#focuspoint [27.10.2010].

Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 04.04.2001. In: Amtsblatt L 121:34–44. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF> [09.09.2010].

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel vom 06.11.2001. In: Amtsblatt L 311:67–128. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:DE:PDF> [09.09.2010].

Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14.09.2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien vom 14.09.2009. In: ABl. Nr. L 242:3. Unter: www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/2/3/8/CH0732/CMS1254141749746/2009_120_eg_rl_neuartige_therapien.pdf [25.10.2010].

Strafgesetzbuch (StGB) vom 13.11.1998. In: Bundesgesetzblatt I (1998):3322. Unter: www.gesetze-im-internet.de/stgb/BJNR001270871.html#BJNR001270871BJNG000102307 [27.10.2010].

Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin vom 04.04.1997. Unter: www.bmj.bund.de/files/-/1137/Biomedizinkonvention.pdf [22.10.2010].

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 03.11.2006. In: BGBl. I (2009):2081. Unter: www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html [25.10.2010].

Verordnung über die Ethik-Kommission des Landes Berlin vom 10. 01. 2006. In: GVBl. (2006):26–31. Unter: www.berlin.de/imperia/md/content/lageso/gesundheit/ethik/rvo_ethik.pdf?start&ts=1283420286&file=rvo_ethik.pdf [12. 10. 2010].

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur vom 31. 03. 2004. In: Amtsblatt L 136:1–33. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:DE:PDF> [09. 09. 2010].

Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 13. 11. 2007. In: Amtsblatt L 324: 121–137. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:DE:PDF> [09. 09. 2010].

Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln vom 22. 07. 1993. In: Amtsblatt L 214:1–21. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993R2309:DE:HTML> [09. 09. 2010].

5.5.2 Literatur

Alton, E. et al. (2007a): Progress and Prospects. Gene Therapy Clinical Trials (Part 2). In: Gene Ther 14 (22):1555–1563.

Alton, E. et al. (2007b): Progress and Prospects. Gene Therapy Clinical Trials (Part 1). In: Gene Ther 14 (20):1439–1447.

Barbour, V. (2000): The balance of risk and benefit in gene-therapy trials. In: The Lancet 355 (9201):384.

Beck, S. (2006): Enhancement. Die fehlende rechtliche Debatte einer gesellschaftlichen Entwicklung. In: MedR 24 (2):95–102.

Bender, B. et al. (2000): Umweltrecht. Heidelberg.

Bröcker, E.-B. (1999): Gentherapie. Welche Chancen und Risiken sind mit den molekularbiologischen Behandlungsverfahren in der Medizin verbunden? In: Hallek, M./Winnacker, E.-L. (Hrsg.): Ethische und juristische Aspekte der Gentherapie. München:9–17.

BLAG (1998a) = Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“: Abschlussbericht der BLAG „SG“ 1997. In: Bundesanzeiger 50 (80a).

BLAG (1998b) = Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“: Zusammenfassung. In: NJW 51 (37):2728–2729.

- Deutsch, E. (2006):** Das neue Bild der Ethikkommission. In: *MedR* 24 (7):411–416.
- Deutsch, E./Lippert, H.-D. (Hrsg.) (2007):** Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG). Berlin.
- DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft:** Entwicklung der Gentherapie. Senatskommission für Grundlagen der Genforschung. Weinheim.
- Dwenger, A. et al. (2010):** Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. Umsetzung in innerstaatliches Recht. In: *Bundesgesundheitsblatt* 53 (1):14–19.
- Fateh-Moghadam, B. (2008):** Die Einwilligung in die Lebendorganspende. Die Entfaltung des Paternalismusproblems im Horizont differenter Rechtsordnungen am Beispiel Deutschlands und Englands. München.
- Fateh-Moghadam, B. (2010):** Grenzen des Paternalismus. Blinde Flecken der liberalen Paternalismuskritik. In: Fateh-Moghadam, B. et al. (Hrsg.): *Grenzen des Paternalismus*. Ulrich Schroth zum 60. Geburtstag. Stuttgart:21–47.
- Fateh-Moghadam, B./Atzeni, G. (2009):** Ethisch vertretbar im Sinne des Gesetzes. Zum Verhältnis von Ethik und Recht am Beispiel der Praxis von Forschungs-Ethikkommissionen. In: Vöneky, S. et al. (Hrsg.): *Legitimation ethischer Entscheidungen im Recht. Interdisziplinäre Untersuchungen*. Berlin/Heidelberg: 114–143.
- Fischer, T. (Hrsg.) (2010):** Strafgesetzbuch und Nebengesetze. München.
- Graumann, S. (2003):** Die somatische Gentherapie in der Krise. Kritische Fragen an ein experimentelles Therapiekonzept. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin*. Tübingen:117–133.
- Günther, H.-L. et al. (2008):** Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Einführungen. Stuttgart.
- Gutmann, T. (2005):** ‚Gattungsethik‘ als Grenze der Verfügung des Menschen über sich selbst? In: van den Daele, W. (Hrsg.): *Biopolitik*. Sonderheft. Berlin:235–264.
- Habermas, J. (2002):** Replik auf Einwände. In: *DZPhil* 50 (2):283–298.
- Hacker, J. et al. (2009):** Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie. Berlin.
- Hopkins, J. (2000):** US faces ethical issues after gene therapy death. In: *BMJ* 320 (7235):602.
- Hucho, F. et al. (2008):** Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg.
- Laufs, A./Uhlenbruck, W. (2002):** Handbuch des Arztrechts. Zivilrecht, Öffentliches Recht, Vertragsarztrecht, Krankenhausrecht, Strafrecht. München.

Leonhardt, H. (2001): Die Bedeutung der Epigenetik in der Gen-Medizin. In: Raem, A. M. et al. (Hrsg.): Genmedizin. Eine Bestandsaufnahme. Berlin:111–118.

Lewontin, R. C. (2002): Die Dreifachhelix. Gen, Organismus und Umwelt. Berlin.

Mieth, D. (2003): Zur ethischen Problematik gentherapeutischer Ansätze in der gegenwärtigen Medizin. In: Eberhard-Metzger, C. et al. (Hrsg.): Gentherapie: Hoffnungen und Hindernisse. Potsdam:76–92.

Möller, J. (1999): Die rechtliche Zulässigkeit der Gentherapie insbesondere unter dem Aspekt der Menschenwürde. In: Hallek/M. Winnacker, E.-L. (Hrsg.): Ethische und juristische Aspekte der Gentherapie. München:27–53.

FAZ.NET (2006): Medizin. Gentherapie versagt. 23.05.2006. Unter: www.faz.net/s/Rub8E1390D3396F422B869A49268EE3F15C/Doc~EA059A826961B44078624BFF002127027~ATpl~Ecommon~Scontent.html [06.09.2010].

FAZ (2007) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Gen- und Stammzell doping. Muskulärer Jungbrunnen. 25.07.2007. Unter: www.faz.net/s/RubCBF8402E577F4A618A28E1C67A632537/Doc~ED5E33C931E0C4CC28317B86C3B80D09F~ATpl~Ecommon~Scontent.html [06.08.2010].

Oswald, K. (2010): Heilversuch, Humanexperiment und Arzneimittelforschung. Eine systematische Einordnung humanmedizinischer Versuchsbehandlungen aus strafrechtlicher Sicht. In: Roxin, C./Schroth, U. (Hrsg.): Handbuch des Medizinstrafrechts. Stuttgart:669–728.

Rehmann-Sutter, C. (2003a): Keimbahnveränderungen als Nebenfolge? Ethische Überlegungen zur Abgrenzbarkeit der somatischen Gentherapie. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:187–205.

Rehmann-Sutter, C. (2003b): Politik der genetischen Identität. Gute und schlechte Gründe auf die Keimbahntherapie zu verzichten. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:225–236.

Sander, A. (Hrsg.) (2006): Arzneimittelrecht. Kommentar für die juristische und pharmazeutische Praxis zum Arzneimittelgesetz mit Hinweisen zum Medizinproduktegesetz. Stuttgart.

Schiwy, P. (Hrsg.) (2002): Deutsches Arzneimittelrecht. Sammlung des gesamten Arzneimittelrechts des Bundes und der Länder. Sternberg.

Schlette, V. (2006): Ethik und Recht bei der Arzneimittelprüfung. Landesrechtliche Ethik-Kommissionen nach der 12. AMG-Novelle und die unfreiwillige Vorreiterrolle des Landes Berlin. In: NVwZ 25 (7):785.

Schroth, U. (2010a): Anmerkung zu BGH NJW 2010, 2672. In: NJW 63 (36):2676–2677.

Schroth, U. (2010b): Stammzellenforschung und Präimplantationsdiagnostik aus juristischer und ethischer Sicht. In: Roxin, C./Schroth, U. (Hrsg.): Handbuch des Medizinstrafrechts. Stuttgart:530–568.

- Schübler-Lenz, M./Schneider, C. K. (2010): Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien. In: Bundesgesundheitsblatt 53 (1):68–74.
- Seelmann, K. (2010): Menschenwürde als Würde der Gattung. Ein Problem des Paternalismus? In: Fateh-Moghadam, B. et al. (Hrsg.): Grenzen des Paternalismus. Ulrich Schroth zum 60. Geburtstag. Stuttgart: 206–219.
- Sisti, D./Caplan, A. L. (2003): 'Back to basics' in der Post-Gelsinger-Ära. Ethik und Aufsicht der Gentherapieforschung seit dem Todesfall von J. Gelsinger. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:135–149.
- Tanne, J. (2007): US gene therapy trial is to restart, despite patient's death. In: BMJ 335:1172–1173.
- Vesting, J.-W. (1997a): Ärztliches Standesrecht. Instrumentarium zur Regelung der Gentherapie? In: NJW 50 (24):1605–1608.
- Vesting, J.-W. (1997b): Somatische Gentherapie. Regelung und Regelungsbedarf in Deutschland. Baden-Baden.
- Vesting, J.-W. (1997c): Somatische Gentherapie. Regelung und Regulierungsbedarf in Deutschland. In: ZRP 30 (1):21–26.
- von der Leyen, H. E. et al. (Hrsg.) (2005): Gentherapie und Biotechnologie. Ansätze zu neuen Therapieformen in der Medizin. Stuttgart.
- von Freier, F. (2003): Kindes- und Patientenwohl in der Arzneimittelforschung - Anmerkung zur geplanten Novellierung des AMG. In: MedR 21 (11):610–617.
- Voß, L. (2005): Produktsicherheit bei Erforschung somatischer Gentherapie. Baden-Baden.
- Wagner, D. (2007): Der gentechnische Eingriff in die menschliche Keimbahn. Rechtlich-ethische Bewertung. Frankfurt a. M.
- Wagner, H./Morsey, B. (1996): Rechtsfragen der somatischen Gentherapie. In: NJW 49 (24):1565–1570.
- Winnacker, E.-L. et al. (Hrsg.) (2002): Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München.
- Winter, S. F. (2001): Was ist Genmedizin? Eine Einführung. In: Winter, S. F. et al. (Hrsg.): Genmedizin und Recht. Rahmenbedingungen und Regelungen für Forschung, Entwicklung, Klinik, Verwaltung. München: 1–51.