

## §2 Mögliche Rechtsgrundlagen für die Placebokontrolle im AMG

Gemäß § 25 II Nr. 2 AMG ist für die Zulassung eines Arzneimittels die Prüfung nach dem jeweils gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse erforderlich. Die klinische Prüfung im Sinne des Arzneimittelgesetzes wird allgemein in vier verschiedene Phasen untergliedert<sup>10</sup>, wobei sich diese Untergliederung dem Gesetz nicht unmittelbar entnehmen läßt.

In Phase I der klinischen Prüfung, die sich unmittelbar an die präklinische Prüfung<sup>11</sup> anschließt, erfolgt eine Verträglichkeitsprüfung an ca. zehn bis 50 in der Regel gesunden Probanden<sup>12</sup> in Einrichtungen pharmazeutischer Unternehmen oder in geeigneten Kliniken. In Phase I wird das Arzneimittel erstmals am Menschen angewendet<sup>13</sup>. Über die Verträglichkeit hinaus sollen insbesondere die Pharmakokinetik einschließlich der Biotransformation, bestenfalls bereits erste Hinweise zur Dosierung und unter Umständen auch ein pharmakodynamisches Profil<sup>14</sup> ermittelt werden, wobei im Falle der Unbedenklichkeit der Übergang zur Phase II erfolgt<sup>15</sup>.

Dort wird eine erste Anwendung an bis zu 200 Patienten in einer kontrollierten Studie vorgenommen, im Rahmen derer vorrangig die pharmakologische Wirkung des Arzneimittels geprüft wird<sup>16</sup>. Insbesondere soll hier nach selteneren unerwünschten Arzneimittelwirkungen<sup>17</sup> gefahndet werden, die bis dahin wegen der

<sup>10</sup> Exemplarisch *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 3.

<sup>11</sup> Bei der präklinischen Prüfung beziehen sich die Fragestellungen in erster Linie auf die Toxikologie, die Pharmakokinetik, biologische Verfügbarkeit und Metabolismus. Demgegenüber gelingt es selten, die pharmakodynamische Wirkung eines Pharmakons zu klären. Dazu ausführlich *Staak/Weiser*, Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 6-10.

<sup>12</sup> In Betracht kommen auch Patienten mit Krankheiten, bei denen das zu prüfende Arzneimittel voraussichtlich indiziert ist sowie Patienten, deren Krankheiten mit dem Mittel in keinem Zusammenhang stehen. Bevorzugt werden jedoch Gesunde in Phase I der klinischen Prüfung einbezogen, da bei dieser Personengruppe die Arzneimittelwirkung nicht durch pathologische Prozesse oder notwendig verabreichte andere Medikamente beeinflusst wird. Zum Ganzen *Sander*, AMG-Kommentar, Erl. § 40 AMG S. 16, und *Staak/Weiser*, Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 14.

<sup>13</sup> Sog. Human-Pharmakologie.

<sup>14</sup> Wenn die klinische Prüfung bereits in Phase II ausnahmsweise an einschlägig kranken Versuchsteilnehmern durchgeführt wird.

<sup>15</sup> *Meyer*, Placeboanwendung – die ethischen Perspektiven, S. 6; *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 3.

<sup>16</sup> *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 3.

<sup>17</sup> UAW. Als Synonym wird häufig auch der Begriff "Nebenwirkungen" verwendet.

relativ kleinen Stichproben nicht statistisch relevant in Erscheinung treten konnten<sup>18</sup>.

Die klinische Prüfung, welche die Grundlage der mit dem Zulassungsantrag verbundenen Dokumentation ist, wird mit Beendigung dieser Phase abgeschlossen; Die weitere Phase IV der klinischen Prüfung betrifft die aufmerksame und kritische Überwachung des nunmehr zugelassenen Arzneimittels und seine weitere Prüfung<sup>19</sup>. Für den Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung sind bezüglich all ihrer Phasen die Vorschriften der §§ 40, 41 AMG maßgebend<sup>20</sup>.

Sie bestimmen, wann eine klinische Prüfung als rechtlich zulässig anzusehen ist. Auch die Zulässigkeit von Placeboverabreichungen im Rahmen der klinischen Prüfung ist möglicherweise anhand der Voraussetzungen dieser Vorschriften zu bestimmen. §§ 40, 41 AMG kommen daher als Rechtsgrundlagen für eine Placebogabe bei der klinischen Prüfung in Frage. Innerhalb dieser Vorschriften wird eine Unterteilung in verschiedene Personengruppen vorgenommen: gesunde Volljährige, § 40 I AMG; Volljährige, die an einer Krankheit leiden, § 41 I S. 1 AMG; gesunde und kranke Minderjährige, §§ 40 VI und 41 II AMG, und Volljährige, welche nicht einwilligungsfähig sind, § 41 III AMG. An die Zulässigkeitsvoraussetzungen der klinischen Prüfung werden je nach Gruppenzugehörigkeit des Prüfungsteilnehmers unterschiedliche Voraussetzungen geknüpft, auf die später noch im Einzelnen eingegangen werden soll.

Fraglich ist, ob innerhalb von §§ 40, 41 AMG Regelungskomplexe ersichtlich sind, die gegebenenfalls die Möglichkeit einer Placeboapplikation in der Kontrollgruppe erfassen können. In § 40 AMG werden die Voraussetzungen der klinischen Prüfung mit volljährigen einwilligungsfähigen Probanden festgelegt. und vom Gesetz als "allgemeine Voraussetzungen" bezeichnet. Die hiernach in § 41 AMG aufgeführten, sogenannten "besonderen" Voraussetzungen beziehen sich hingegen nur auf Patienten, also Teilnehmer, die an der für die Studie einschlägigen Krankheit leiden.

<sup>18</sup> *Staak/Weiser*, Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 15.

<sup>19</sup> *Staak/Weiser*, Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 16.

<sup>20</sup> Ob auf die Prüfung der Phase IV die Bestimmungen der §§ 40, 41 AMG anzuwenden sind, ist umstritten. Nach herrschender Ansicht kommt zumindest eine sinngemäße Anwendung in Betracht. Dazu im Einzelnen *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 3, m. w. N.

Die in § 41 AMG genannten Voraussetzungen schließen an § 40 AMG an, sie finden “mit folgender Maßgabe Anwendung”. Das Verhältnis der §§ 40, 41 AMG zueinander ist das einer unvollständigen Spezialität, wobei einzelne Teile der Generalnorm erhalten, andere ganz abgeschafft oder ergänzt und Dritte wiederum modifiziert werden<sup>21</sup>.

## I. Regelungsbereich der §§ 40, 41 AMG

Vorab ist zu prüfen, ob die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe überhaupt vom grundsätzlichen Regelungsbereich der §§ 40, 41 AMG erfaßt wird. Hierfür müßte die Placebogabe unter den Begriff der “klinischen Prüfung von Arzneimitteln” gefaßt werden können. Dies ist in jedem Falle möglich, soweit Placebopräparate, die zur Erbringung des Wirksamkeitsnachweises eingesetzt werden, Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes sind. Es bedarf damit zunächst einer eingehenden Untersuchung des heute in Deutschland geltenden Arzneimittelbegriffs.

### 1. Arzneimittelbegriff

Eine Definition des Arzneimittelbegriffs findet sich nunmehr in § 2 AMG. Gemäß § 2 I Nr. 1 AMG, auf den vorliegend abzustellen ist, sind Arzneimittel Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen, die dazu bestimmt sind, durch Anwendung am oder im menschlichen (...) Körper Krankheiten, Leiden, Körperschäden oder krankhafte Beschwerden zu heilen, zu lindern, zu verhüten oder zu erkennen. Zweifel an der Arzneimitteleigenschaft eines Placebos bestehen insoweit, als es sich hierbei um ein pharmakologisch unwirksames Präparat handelt<sup>22</sup>. Möglicherweise spricht bereits der Stoffbegriff des Arzneimittelgesetzes gegen die Subsumtion der Placebopräparate unter den Arzneimittelbegriff. Eine Legaldefinition des Stoffbegriffes findet sich in § 3 AMG, wobei für den vorliegenden Fall auf § 3

<sup>21</sup> *Deutsch*, in: Deutsch/Lippert, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr. 1; im Ergebnis ebenso *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr. 1.

<sup>22</sup> Als “*Falsumpräparat*” bezeichnet von *Hasskarl/Kleinsorge*, Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht, S. 43; *Rieger*, Lexikon des Arztrechts, S. 631, spricht von einem “*Scheinmedikament*“ bzw. “*Leerpräparat*“; *Hasskarl*, in: Kleinsorge/Hirsch/Weißbauer, Forschung am Menschen, S. 74, bewertet Placebos als “*Nichtarzneimittel*”.

Nr. 1 AMG abzustellen ist. Danach sind Stoffe im Sinne des Gesetzes chemische Elemente und chemische Verbindungen sowie deren natürlich vorkommende Gemische und Lösungen. Die pharmakologische Wirksamkeit dieser chemischen Elemente und Verbindungen wird vom Gesetz nicht ausdrücklich gefordert, so daß der vom Arzneimittelgesetz definierte Stoffbegriff insoweit kein Hindernis für die Einstufung eines Placebos als Arzneimittel darstellen kann.

Auch § 2 I Nr. 1 AMG läßt sich nicht eindeutig entnehmen, daß es sich bei einem Arzneimittel zwingend um einen pharmakologisch wirksamen Stoff oder eine wirksame Zubereitung aus Stoffen handeln muß. Vielmehr wird die finale Zweckbestimmung einer Krankheitsdiagnostik, Prophylaxe oder Therapie im Hinblick auf die Anwendung des Arzneimittels gefordert.

Es ist grundsätzlich denkbar, daß ein Placebopräparat eingesetzt wird, um bei einem Menschen Krankheiten zu erkennen oder sogar zu behandeln, so daß der vom Gesetz geforderten Zweckbestimmung insoweit genüge getan werden könnte.

Diese Vorgehensweise wird als Placeboheilversuch<sup>23</sup> bezeichnet, bei dem sich der Arzt den gegebenenfalls auftretenden "positiven Placeboeffekt" zunutze macht. Unter einem positiven Placeboeffekt versteht die Medizin die günstige Wirkung des Placebos auf Krankheitssymptome, wobei solche Effekte aufgrund der fehlenden Spezifität von Placebopräparaten in der Regel nicht voraussagbar sind<sup>24</sup>.

Handelt es sich bei Verabreichung des Placebos im Rahmen der Arzneimittelprüfung um einen Placeboheilversuch, so müßte das Placebo trotz pharmakologischer Unwirksamkeit nach den Begriffsbestimmungen des § 2 I Nr. 1 AMG unter den Stoff- und den Arzneimittelbegriff subsumiert werden können<sup>25</sup>. Bei klinisch kon-

---

<sup>23</sup> Zum Placeboheilversuch *Biermann*, Die Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 380; *Kuschinsky*, Wirkungen und Indikationen von Placebo, S. 666.; *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1186.

<sup>24</sup> *Gauler/Wehrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 29. Auf die unterschiedlichen Wirkungsweisen des Placebos wird im Rahmen der Nutzen-Risiko-Analyse ausführlich eingegangen.

<sup>25</sup> Ähnlich *Biermann*, Die Arzneimittelprüfung am Menschen, der das Placebo in dergleichen Fällen "wie ein Arzneimittel betrachten" will. Als Arzneimittel, wenn auch objektiv unwirksam, werden Placebos bei *Cloesel/Cyran*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Anm. 1, bezeichnet. Anderer Ansicht sind *Hasskarl/Kleinsorge*, Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht, S. 43, und *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 95.

trollierten Studien werden Placebopräparate in der Kontrollgruppe nicht zu dem Zwecke eingesetzt, den Prüfungsteilnehmern medizinische Vorteile zu erbringen, sondern sie dienen der Erbringung eines Wirksamkeitsnachweises des zu prüfende Arzneimittels<sup>26</sup>.

Die Zielsetzung der Placebogabe ist hier gerade nicht der Heilversuch, nicht, dessen Wirksamkeit – also die Wirksamkeit des Placebos selbst – zu prüfen und nachzuweisen, sondern die des Verums<sup>27</sup>. Placebos werden bei derartigen Wirksamkeitsvergleichen ausschließlich eingesetzt, um den therapeutischen (Schein-) Effekt im Vergleich zur Behandlung mit dem zu prüfenden Arzneimittel weitestmöglich auszuschalten. Es geht beim kontrollierten klinischen Versuch keinesfalls darum, den Kontrollpatienten effektiv zu behandeln – im Gegenteil –, zumal beispielsweise im Doppelblindversuch überhaupt keine individuelle Therapie durch den Prüfarzt erfolgt<sup>28</sup>. Daraus folgt, daß die Applikation von Placebopräparaten in der Kontrollgruppe regelmäßig keinen Placeboheilversuch, sondern schlicht eine Form der Nichtbehandlung darstellt<sup>29</sup>. Soweit der Einsatz eines Placebopräparates auf die Funktion des Wirksamkeitsnachweises beschränkt ist – und bei klinischen Prüfungen wird keine andere Fallgruppe denkbar sein – fehlt es bereits regelmäßig an der von § 2 I Nr. 1 AMG geforderten Zweckbestimmung der Behandlung oder des Erkennens einer Krankheit.

Im Übrigen dürfte im Rahmen von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG, der die klinische Prüfung mit gesunden Probanden regelt, ein Placeboheilversuch von vornherein ausgeschlossen sein, da ein Prüfungsteilnehmer, der nicht an einer – einschlägigen Krankheit leidet, schon denklögisoh keiner Therapie bedarf.

<sup>26</sup> Ebenso wie das Standardpräparat im sogenannten Überlegenheitsnachweis, vgl. dazu oben § 1: “Einleitung und Darstellung des Problems”.

<sup>27</sup> Vgl. *Habermann/Lasch/Gödicke*, Therapeutische Prüfungen an Nichtenwilligungsfähigen im Eilfall, S. 3389, 3392.

<sup>28</sup> Richtig *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 53, mit Bedenken gegen *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1187.

<sup>29</sup> Nicht gefolgt werden kann der Auffassung von *StaaK/Weiser*, Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 60, es komme nur vordergründig ein Placebopräparat zum Einsatz, weil eine effektive Behandlung, etwa Diät, Gymnastik etc. weitergeführt werde. Entweder wird das zu prüfende Arzneimittel gegen Placebo als Nichtbehandlung im Rahmen eines Wirksamkeitsnachweises getestet oder aber man prüft gegen ein wirksames Standardpräparat. Ist letzteres der Fall, so liegt ein Überlegenheitsnachweis mit Therapie in beiden Gruppen der Studien vor, siehe auch oben § 1: “Einleitung und Darstellung des Problems”.

Im Ergebnis kann ein Placebopräparat, sofern es in der kontrollierten klinischen Studie bei Mitgliedern der Kontrollgruppe zur Anwendung kommt, nicht Arzneimittel im Sinne der Begriffsbestimmungen des Arzneimittelgesetzes sein. Insofern erscheint zweifelhaft, daß die Zulässigkeitsvoraussetzungen der §§ 40, 41 AMG für Placeboverabreichungen in der Kontrollgruppe Gültigkeit entfalten sollen.

## 2. Begriff der klinischen Prüfung

Ob §§ 40, 41 AMG für die rechtliche Behandlung der Placebo-Kontrollgruppe erheblich sind, geht aus den Vorschriften selbst nicht eindeutig hervor, da, wie eingangs festgestellt worden ist, die Verwendung von Placebos sowie die Möglichkeit der Bildung von Kontrollgruppen im (Doppel-) Blindversuch dort und auch sonst im Arzneimittelgesetz nicht ausdrücklich erwähnt werden<sup>30</sup>.

In §§ 40, 41 AMG wird der Begriff der klinischen Prüfung explizit verwendet. Die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe könnte von diesem Begriff umfaßt sein. In § 4 XXIII S. 1 AMG n. F. findet sich nach der 12. AMG-Novelle nunmehr eine Legaldefinition der klinischen Prüfung bei Menschen. Hierunter ist jede am Menschen durchgeführte Untersuchung zu verstehen, 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<sup>31</sup>.

### a) Ansätze in der Literatur

In der Literatur ist, soweit dieser Frage überhaupt Bedeutung zugemessen wird<sup>32</sup>, häufig davon ausgegangen worden, der Begriff der "klinischen Prüfung"

<sup>30</sup> Vgl. § 1: "Einleitung und Darstellung des Problems".

<sup>31</sup> Diese Definition wurde im Rahmen der 12. Gesetzes-Novelle nahezu wortgleich aus Art. 2 lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG übernommen.

<sup>32</sup> Offen bleibt dies etwa bei den Kommentaren zum Arzneimittelgesetz von *Kloesel/Cyran* und *Sander*, jeweils zu § 40 AMG, ebenso bei *StaaK/Weiser*, *Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen*, S. 65.

bezeichne lediglich die Anwendung eines bestimmten Arzneimittels, nicht aber die Anwendung von Placebopräparaten in der Kontrollgruppe.

*Fincke* beispielsweise argumentiert ausschließlich mit dem Wortlaut des Arzneimittelgesetzes und will die Schutzvorschriften der §§ 40, 41 AMG nur auf die Angehörigen der Verumgruppe beziehen, da eben nur sie es seien, “bei” denen das neue Arzneimittel geprüft werde<sup>33</sup>. Jedoch räumt auch er ein, daß, da das Gesetz zum Teil von der “klinischen Prüfung” schlechthin, nicht aber ausschließlich von einer “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels” spreche, es zumindest als nicht ausgeschlossen erscheine, die Kontrollperson – bzw. die gesamte Kontrollgruppe – als einen integrierten Bestandteil des kontrollierten Versuchs zu verstehen<sup>34</sup>. Er hält damit wohl auch eine gegenteilige Interpretation des Gesetzeswortlauts für vertretbar.

Auch *Samson*, der ebenfalls vorrangig die strafrechtlichen Aspekte placebokontrollierter Forschungsvorhaben diskutiert, ist der Auffassung, die Placebokontrolle ließe sich nicht unter den Begriff der klinischen Prüfung fassen<sup>35</sup>. Er begründet seine Auffassung – anhand eines Verweises auf die Überlegungen *Finckes* zum Wortlaut der Vorschriften – damit, daß der Gesetzgeber mit der Schaffung von §§ 40, 41 AMG umfangreiche Voraussetzungskataloge für die Zulässigkeit der Erprobung des Verumpräparates am Menschen geschaffen habe, sich jedoch im Gesetz keinerlei Aussagen über die rechtliche Behandlung der Placebogruppe finden ließen<sup>36</sup>. *Samson* argumentiert damit wie *Fincke* ausschließlich mit den expliziten Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes, ohne sie im Hinblick auf einen weitergehenden Bedeutungsgehalt zu untersuchen. Diese Sichtweise greift im Endeffekt nicht weit genug, wobei *Samson* selbst den Mangel insofern zu bemerken scheint, als ihm die Placebokontrolle – wenigstens beim kranken Prüfungsteilnehmer – “rechtlich keineswegs unproblematisch” und das “Schweigen des Gesetzes nicht selbstverständlich” erscheint<sup>37</sup>. Konsequenzen für

<sup>33</sup> *Fincke*, Arzneimittelprüfung-Strafbare Versuchsmethoden, S. 116.

<sup>34</sup> *Fincke*, Arzneimittelprüfung-Strafbare Versuchsmethoden, S. 117.

<sup>35</sup> *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1183.

<sup>36</sup> *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1183.

<sup>37</sup> *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1183. Auch nach Auffassung *Jordans*, Strafrechtliche Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien, S. 103, erfaßt das “Tatbestandsmerkmal der klinischen Prüfung jedenfalls nicht den gesamten Vorgang einer Therapiestudie, sondern lediglich die Anwendung eines Arzneimittels, und zwar der Testsubstanz”. Zur

eine über den Wortlaut der §§ 40, 41 AMG hinausgehende Interpretation zieht er hieraus aber nicht.

*Hasskarl* und *Kleinsorge* gehen mit *Samson* davon aus, daß die Vorschriften der §§ 40, 41 AMG sich mit dem Problem der Placeboanwendung überhaupt nicht auseinandersetzen: Die zitierten Vorschriften des Arzneimittelgesetzes befaßten sich lediglich mit der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, während das Placebo gerade als “Falsumpräparat” zu definieren sei<sup>38</sup>. Die Lösung der mit der Placeboanwendung verbundenen Probleme könne daher von vornherein nicht auf der Grundlage des Arzneimittelgesetzes erfolgen. Vielmehr müsse man die Normen des allgemeinen Strafrechts als Beurteilungsgrundlage heranziehen.

An der dargestellten Argumentation muß kritisiert werden, daß die von den Autoren – in Anbetracht der bloßen Wirksamkeitskontrollfunktion des Placebos bei kontrollierten Studien richtigerweise – aufgestellte These, Placebos seien keine Arzneimittel, nicht anhand einer Analyse des geltenden Arzneimittelbegriffs untermauert, sondern schlicht als gegeben angesehen wird. Darüber hinaus wird bei der Beurteilung des Anwendungsbereiches von §§ 40, 41 AMG ausschließlich auf die fehlende Arzneimitteleigenschaft des Placebos abgestellt und im Zuge dessen ignoriert, daß die Applikation von Placebopräparaten unabhängig von der Arzneimitteleigenschaft aus anderen Gründen Bestandteil der klinischen Prüfung sein könnte.

Nach *Deutsch* fällt unter den Begriff der klinischen Prüfung nur die Anwendung eines Arzneimittels zu dem Zwecke, über die Behandlung im Einzelfall hinaus nach einer wissenschaftlichen Methode Erkenntnisse über den therapeutischen Wert eines Arzneimittels zu gewinnen<sup>39</sup>. Von dieser Definition scheint das in der Kontrollgruppe zum Einsatz kommende Placebopräparat aufgrund seiner fehlenden Arzneimitteleigenschaft ausgeschlossen. Trotzdem geht *Deutsch* im Widerspruch hierzu davon aus, Placebokontrollen seien unter den Begriff der klinischen Prüfung zu subsumieren<sup>40</sup>.

---

Begründung wird auf die Thesen *Finckes* und *Samsons* verwiesen.

<sup>38</sup> *Hasskarl/Kleinsorge*, Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht, S. 43.

<sup>39</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 923.

<sup>40</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 653.

Bezüglich möglicher Analogien im Regelungsbereich klinischer Prüfungen ist hingegen Vorsicht geboten: Kontrollierte klinische Versuche einschließlich solcher mit Placeboapplikation in der Kontrollgruppe gehören seit langem zur medizinischen Forschungspraxis in Deutschland. Bereits seit den 1940er Jahren wird der Begriff des Placebos im deutschen Sprachgebiet im medizinischen Sinne gebraucht, um die Vergleichsmedikationen zur objektiven Beurteilung von Effektivität und Nebenwirkungen bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln zu beschreiben<sup>41</sup>.

Dies war auch dem deutschen Gesetzgeber bekannt, zumal die im Zuge der Anhörung zum Entwurf des Arzneimittelgesetzes bzw. zu den Entwürfen der Änderungsgesetze zum Arzneimittelgesetz herangezogenen Sachverständigen zu einem ganz überwiegenden Teil der medizinischen und pharmazeutischen Berufsgruppe angehören<sup>42</sup>. Insoweit dürfte sich die offensichtlich vorliegende Gesetzeslücke kaum als planwidrig erweisen, mag sie auch angesichts der gängigen medizinischen Forschungspraxis nur schwer nachvollziehbar sein.

*Eser* vertritt die dementsprechende Auffassung, die Kontrollgruppe solle ebenso zu behandeln sein wie die Testgruppe, um keine Verzerrungen durch verschiedene Prüfansätze zu erhalten<sup>43</sup>. Er will jedoch auf die Placebokontrollgruppe bei klinisch kontrollierte Studien mit kranken Prüfungsteilnehmern lediglich die allgemeinen Voraussetzungen des § 40 AMG anwenden, der die klinische Prüfung mit gesunden Probanden regelt und nicht die speziellen Anforderungen des § 41 AMG für die klinische Prüfung mit Patienten als Beurteilungsmaßstab zugrundelegen<sup>44</sup>. Begründet wird dieser Ansatz damit, daß zwar *“auch in der Kontrollgruppe die therapeutische Zielsetzung nicht völlig aufgehoben sei, jedoch in dieser Gruppe eindeutig das Erprobungsinteresse im Vordergrund steht”*<sup>45</sup>.

<sup>41</sup> Dazu ausführlich *Möller*, Rechtliche Aspekte der Placebo-Anwendung in der Medizin, S. 67, der unter anderem auf das Werk *Martini* verweist: *Martini/Oberhoffer/Welte*, Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung.

<sup>42</sup> Dies zeigen das Protokoll und die Stellungnahmen zur 50. Sitzung des Bundestagsausschusses für Gesundheit und Soziale Sicherung vom 28. Januar 2004 (12. AMG-Novelle): [http://webarchiv.bundestag.de/archive/2007/0108/ausschuesse/archiv15/a13/a13a\\_anhoerungen/50\\_Sitzung/t-Protokoll.pdf](http://webarchiv.bundestag.de/archive/2007/0108/ausschuesse/archiv15/a13/a13a_anhoerungen/50_Sitzung/t-Protokoll.pdf); bzw. (...“...)/50\_Sitzung/Stellungnahmen/index.html

<sup>43</sup> *Eser*, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 222.

<sup>44</sup> Zu den “allgemeinen” und “besonderen” Voraussetzungen der klinischen Prüfung siehe oben § 2, vor § 2 I.

<sup>45</sup> *Eser*, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 222.

## b) Eigener Ansatz

Bei einer klinischen Prüfung mit reiner Placebokontrolle erscheint meines Erachtens nach die therapeutische Zielsetzung bezüglich der der Kontrollgruppe zugeordneten Prüfungsteilnehmer sehr wohl als gänzlich aufgehoben. Dies kann bereits damit begründet werden, daß die Placebogabe in der Kontrollgruppe ausschließlich als Wirksamkeitsnachweis<sup>46</sup> für das zu prüfende Arzneimittel dient. Bei einer Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe handelt es sich nicht um eine therapeutische Maßnahme, sondern um einen wissenschaftlichen Versuch in Form des reinen Humanexperiments<sup>47</sup>.

Die Definition des Humanexperiments umfaßt "Eingriffe und Behandlungsweisen an Menschen, die zu Forschungszwecken vorgenommen werden, ohne der Heilbehandlung im einzelnen Fall zu dienen und deren Auswirkungen und Folgen aufgrund der bisherigen Erfahrungen noch nicht ausreichend zu übersehen sind"<sup>48</sup>.

Für die rechtliche Bewertung eines Humanexperiments am Patienten sollte nicht auf die mangelnde therapeutische Zielsetzung abgestellt werden, sondern darauf, daß bei der klinischen Prüfung mit Patienten gemäß § 41 AMG besondere Voraussetzungen gegenüber den allgemeinen Voraussetzungen des § 40 AMG, welcher die klinische Prüfung mit Probanden regelt, zu beachten sind. Diese besonderen Anforderungen sollten auch und gerade für den Bereich der Applikation von Placebos in der Kontrollgruppe gelten, soweit diese vom Begriff der klinischen Prüfung umfaßt werden.

Die dargestellten unterschiedlichen Lösungsansätze sind aus verschiedenen Gründen unzureichend: Sie werden teils überhaupt nicht, teils nur unvollständig oder

<sup>46</sup> Vgl. oben § 2 I. 1.: "Arzneimittelbegriff".

<sup>47</sup> Ebenso *Hart*, Heilversuch und klinische Prüfung, S. 94, 95 und *Winau*, in: Helmchen/Winau, Versuche mit Menschen, S. 101. Anders *Rosenau*, Legal Presuppositions for Clinical Trials, in: Schauer u.a., Ethics in Medicine, der die Placeboapplikation in der Kontrollgruppe überhaupt nicht als wissenschaftlichen Versuch ansehen will. Er begründet dies damit, daß aufgrund der Randomisierung für jeden Prüfungsteilnehmer die gleiche Chance bestehe, in die Verumgruppe zu kommen und die neuartige, möglicherweise vielversprechendere Behandlung zu erhalten. Daher sei auch die Verabreichung eines Placebos in der Kontrollgruppe im Wege einer "Gesamtbetrachtung" durchaus als therapeutisch anzusehen. Er zitiert als Nachweis hierfür fälschlicherweise *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 14, der jedoch an dieser Stelle auf das Problem gar nicht eingeht.

<sup>48</sup> *Helmchen*, in: Helmchen/Winau, Versuche mit Menschen, S. 17.

unpräzise argumentativ untermauert<sup>49</sup>. Diese Argumentationsdefizite dürften vorrangig darauf zurückzuführen sein, daß der Problematik des grundsätzlichen Anwendungsbereiches von §§ 40, 41 AMG auf die Placebokontrollgruppe bislang verhältnismäßig wenig Beachtung geschenkt worden ist, da die Placeboproblematik häufig nur im Hinblick auf ihre strafrechtliche Bewertung untersucht wurde<sup>50</sup>.

Legt man die Normen des allgemeinen Strafrechts als Beurteilungsmaßstab für die rechtliche Zulässigkeit von Placebokontrollen zugrunde, so erübrigt sich eine dahingehende Interpretation des Vorschriftenkataloges des Arzneimittelgesetzes von vornherein, da dann eine andere Rechtsquelle, das Strafgesetzbuch, für die Beurteilung entscheidend ist. Vorliegend soll aber gerade nicht die strafrechtliche Beurteilung der placebokontrollierten klinischen Studien diskutiert werden. Fraglich ist vielmehr, ob das Arzneimittelgesetz als Spezialgesetz und öffentlich-rechtlicher Normenkatalog die Placebokontrolle bei der klinischen Arzneimittelprüfung regelt und unter welchen Voraussetzungen es placebokontrollierte klinische Prüfungen gestattet oder verbietet.

Ist, wie vielfach vertreten wurde, mit dem Begriff der “klinischen Prüfung” lediglich die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels gemeint, so gelten die Regelungen des Arzneimittelgesetzes für den mit dem Placebopräparat kontrollierten Probanden oder Patienten nicht. Bezeichnet hingegen die klinische Prüfung sämtliche im Zuge der klinischen Prüfung durchgeführten und durchzuführenden Maßnahmen, so ist die Zulässigkeit des Placeboeinsatzes auch an §§ 40, 41 AMG zu messen.

Möglicherweise erfaßt bereits die in § 4 XXIII S. 1 AMG vorgenommene Definition der klinischen Prüfung Placeboverabreichungen in der Kontrollgruppe. Placebokontrollen dienen bei klinisch kontrollierten Studien mittels direkter Vergleichsmöglichkeit der Ermittlung von Wirkungen eines Verumpräparats, um dessen Unbedenklichkeit und/oder Wirksamkeit festzustellen. Es ist der Zweck dieser Kontrollen, einen Nachweis der klinischen sowie pharmakologischen Wirkung von

<sup>49</sup> Vgl. die jeweils zu den einzelnen Ansätzen angestellten Überlegungen.

<sup>50</sup> So z.B. *Fincke*, Strafbare Versuchsmethoden; *Hägele*, Arzneimittelprüfung am Menschen-ein strafrechtlicher Vergleich; *Jordan*, Strafrechtliche Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien; *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung; *Schimikowski*, Zur strafrechtlichen Problematik des Humanexperiments.

Arzneimitteln zu erbringen. Die Definition der klinischen Prüfung in § 4 XXIII AMG beschreibt solche Vorgänge. Insofern kann bereits der Normtext als Beleg dafür herangezogen werden, daß die Placebogabe in der Kontrollgruppe wesentlicher Bestandteil der klinischen Prüfung am Menschen ist.

Des weiteren sind auch die außerhalb des Arzneimittelgesetzes bestehenden Normen, welche die Durchführung der klinischen Arzneimittelprüfung regeln, als Auslegungshilfe heranzuziehen. So werden die Placebos beispielsweise ausdrücklich in Art. 2 lit. d) der Richtlinie 2001/20/EG, auf die im Übrigen wiederum in § 40 I S. 1 AMG Bezug genommen wird, erwähnt. Auch die §§ 3 III, 7 VII der Good-Clinical-Practice-Verordnung<sup>51</sup> nehmen bei der Definition des Begriffs "Prüfpräparat" auf Placebopräparate Bezug. Die Deklaration von Helsinki<sup>52</sup> erwähnt in ihrer aktuellen Fassung in C, Nr. 29 S. 2 ebenfalls "die Verwendung von Placebos", ebenso wie auch in der Klarstellung zu Punkt 29 von 2002, auf die später noch ausführlich eingegangen werden soll. Die Deklaration des Weltärztebundes stellt als solche kein rechtsverbindliches Regelwerk dar. Sie ist aber dadurch, daß nunmehr zwei einschlägige europäische Richtlinien auf sie verweisen<sup>53</sup>, auch für die klinische Prüfung am Menschen nach deutschem Recht unmittelbar rechtlich relevant geworden. Die Deklaration von Helsinki ist im Übrigen weltweit im Hinblick auf die dort gelisteten ethischen Grundsätze für die Forschung am Menschen anerkannt und findet auch auf diese Weise im Rahmen der Durchführung klinischer Prüfungen Beachtung. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, daß die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes, die unter anderem im Zuge der Umsetzung der in Rede stehenden Richtlinie geändert worden sind und sich im Übrigen an den ethischen Maßstäben der Deklaration von Helsinki orientieren, die Verwendung von Placebos erfassen. Zusätzlich ist

---

<sup>51</sup> Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis ("Good Clinical Praxis") bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen vom 9. August 2004, BGBl. I, S. 2081.

<sup>52</sup> Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen, verabschiedet von der 18. Generalversammlung des Weltärztebundes Helsinki, Finnland, Juni 1964, revidiert von der 29. Generalversammlung des Weltärztebundes Tokio, Japan, Oktober 1975, von der 35. Generalversammlung des Weltärztebundes Venedig, Italien, Oktober 1983, von der 41. Generalversammlung des Weltärztebundes Hongkong, September 1989, von der 48. Generalversammlung des Weltärztebundes Somerset West, Republik Südafrika, Oktober 1996 und von der 52. Generalversammlung des Weltärztebundes Edinburgh, Schottland, Oktober 2000. Klarstellung zum Punkt 29 der Deklaration, vorgenommen von der Generalversammlung des Weltärztebundes, Washington 2002.

<sup>53</sup> Vgl. Erwägungsgrund (2) der Richtlinie 2001/20/EG und Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG.

auch die angewandte klinische Praxis zu beachten. Es wurde vielfach belegt, daß seit langem nahezu jede klinische Studie auf einem Vergleich beruht, so daß der kontrollierte klinische Versuch heute zum Standard jeder biomedizinischen Forschung gehört<sup>54</sup>.

Die kontrollierte klinische Studie als Versuchsform ist, um empirisch gesicherte Erkenntnisse über die Wirksamkeit von Behandlungsverfahren bzw. die Sicherheit von diagnostischen und prophylaktischen Verfahren sowie deren Nebenwirkungen zu erlangen, nach Auffassung nationaler und internationaler Fachkreise wissenschaftlich am besten fundiert<sup>55</sup>. Diese Auffassung ist nicht unumstritten<sup>56</sup>, doch würde eine Auseinandersetzung über den Sinn kontrollierter klinischer Studien den Rahmen dieser Arbeit sprengen. Sie soll hier dahingestellt bleiben.

<sup>54</sup> Hierzu anstatt vieler *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 679, m. w. N.

<sup>55</sup> *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 5; *Gugler*, Medizinische Grundlagen der medizinischen Prüfung, in: Kleinsorge/Steichele/Sander, Klinische Arzneimittelprüfung, S. 21; *Giesen*, International Medical Malpractice Law, S. 18; *Hasskarl/Kleinsorge*, Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht, S. 38; *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 3; *StaaK/Weiser*, Klinische Prüfung von Arzneimitteln, S. 16. Das BMJFG hat im Übrigen am 9. Dezember 1987 eine Bekanntmachung über die Grundsätze einer ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung im Bundesanzeiger veröffentlicht, BAnz. S. 16617, worin kontrollierte klinische Prüfungen explizit gefordert werden.

<sup>56</sup> Von den Kritikern der kontrollierten klinischen Prüfung wird eingewandt, daß mit diesen Studien ein methodisch einwandfreier Wirksamkeitsnachweis nicht erbracht werden kann: *“Ein Hauptunterschied des kontrolliert-experimentellen Vorgehens in der Medizin im Vergleich zu den Naturwissenschaften besteht darin, daß die Versuchseinheiten autonome Individuen sind, die eine ärztliche Behandlung wünschen oder benötigen. Das führt zu den Problemen der Patientenselektion, der Zielgrößen mit der grundlegenden Unterscheidung von Wirkung und Wirksamkeit und dem Ausfall von Versuchspatienten aus den verschiedensten Gründen. Es werden ferner nicht Medikamente verglichen, sondern therapeutische Strategien, die sich durch die Gabe unterschiedlicher Medikamente unterscheiden. Die Qualität der statistischen Auswertungen läßt zudem häufig sehr zu wünschen übrig. Insgesamt kann infolgedessen mit Versuchsergebnissen keine unmittelbare Aussage über die therapeutische Wirksamkeit von Medikamenten vorliegen...”* So *Burkhardt/Kienle*, Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel, S. 21. Andererseits wird aber auch von *Kienle* und *Burkhardt* die Durchführung von kontrollierten klinischen Prüfungen nicht in jedem Falle als sinnlos angesehen. Sie weisen der kontrollierten klinischen Studie jedoch einen anderen Stellenwert als deren Befürworter. Entscheidend komme es auf die intuitive Beurteilung des Arztes an. Zwischen Kritikern und Befürwortern bestehen grundsätzliche Meinungsverschiedenheiten, wie die methodologischen Schwierigkeiten bei der kontrollierten klinischen Prüfung überwunden werden können. Die Befürworter sehen die einzige Möglichkeit in der Verbesserung der Prüfungsverfahren, wobei die Methode des kontrollierten Versuchs an sich nicht in Frage gestellt wird. Demgegenüber suchen die Kritiker nach anderen Methoden; es sei dringend erforderlich, *“den naiven Glauben an die Leistungsfähigkeit randomisierter Studien“* – als objektive Wirksamkeitsnachweise – durch eine differenzierende methodologische Analyse zu ersetzen. Es sollte ein Bewußtsein dafür entstehen, daß ohne eine Diskussion der Diskrepanzen zwischen statistischem Modell und empirischer Wirklichkeit keine wissenschaftliche Aussage möglich ist und daß der Signifikanzbegriff nichts über die Irrtumsmöglichkeit in der Realität aussagt...“ *Burkhardt/Kienle*, Der Wirksamkeitsnachweis für Arzneimittel, S. 170.

Bei der Gegenüberstellung der schlichten Nichtbehandlung in Form der Verabreichung des Placebos und der neuen Behandlung in Form der Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels handelt es sich um einen sogenannten einfachen Vergleich<sup>57</sup>. Auch der einfache Vergleich ist als Alternative zum Überlegenheitsnachweis, bei dem das neue Arzneimittel gegen ein vorhandenes Standardpräparat getestet wird, eine dem Grunde nach national und international anerkannte Prüfmethode<sup>58</sup>: Die Applikation von Placebopräparaten in der Kontrollgruppe wird in der medizinischen Forschungspraxis unter bestimmten Voraussetzungen<sup>59</sup> als notwendiger und integrierter oder zumindest als ein durchführbarer Bestandteil der kontrollierten klinischen Prüfung verstanden.

Bezieht man die eben dargestellten Gegebenheiten der Rechtswirklichkeit in die Gesamtbetrachtung ein, so erscheint es zusätzlich zu den bis dahin vorgebrachten Argumenten sinnvoll und erforderlich, den kontrollierten klinischen Versuch mit all seinen denkbaren Prüfmethoden<sup>60</sup>, die Placebokontrolle eingeschlossen, trotz Ermangelung einer ausdrücklichen Erwähnung als von den Regelungen des Arzneimittelgesetzes inkorporiert anzusehen<sup>61</sup>.

Ein letztes Argument für die Einbeziehung der Placebokontrollgruppe ist schließlich, daß es kaum dem Zwecke des Arzneimittelgesetzes entsprechen dürfte, einen Teil der Studienpopulation aus den speziellen Schutzvorschriften auszuklammern. So würde beispielsweise der Versicherungsschutz, der gemäß § 40 I S. 3 Nr. 8 i. V. m. § 40 III S. 2 AMG in einer Höhe von 500.000 € zu gewährleisten ist, für die Teilnehmer in der Kontrollgruppe entfallen, wenn jene nicht Bestandteil der klini-

<sup>57</sup> Wobei unter dem Begriff der Nichtbehandlung im Zusammenhang mit klinisch kontrollierten Studien stets die Applikation des Placebos in der Kontrollgruppe zu verstehen ist, siehe oben § 2 I Nr. 1: "Arzneimittelbegriff".

<sup>58</sup> Vgl. nur *Deutsch*, Der Doppelblindversuch, S. 289, 290; *Rieger*, Lexikon des Arztrechts, S. 281; *Rosenau*, in: *Deutsch/Taupitz*, Forschungsfreiheit und Forschungskontrolle, S. 72; *Staa/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 177; *Windeler*, Wirksamkeitsnachweis medizinischer Behandlungsmethoden, S. 265, 267.

<sup>59</sup> Auf die einzelnen jeweils erforderlichen Voraussetzungen wird im Laufe der Arbeit noch ausführlich eingegangen werden.

<sup>60</sup> Als weitere Methoden wären die sogenannten Einfach- und Doppelblindversuche, die Auswechslung der Gruppen und die Einschleichphase zu benennen, exemplarisch *Deutsch*, in *Deutsch/Lippert*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr.1.

<sup>61</sup> Im Ergebnis ebenso *Deutsch*, in *Deutsch/Lippert*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr. 1, der die §§ 40, 41 AMG auf die "heute üblichen Formen der Arzneimittelprüfung anwendbar machen" will.

schen Prüfung wäre.

### c) Ergebnis

Angesichts dieser Befunde ist davon auszugehen, daß die Placebogabe, die neben einer Verabreichung der Standardmedikation in der Kontrollgruppe auch Bestandteil des kontrollierten klinischen Versuchs sein kann, vom Begriff der klinischen Prüfung im Sinne des Arzneimittelgesetzes erfaßt wird.

### 3. Ergebnis

Damit unterfällt die im Zusammenhang mit klinischen Prüfungen vorgenommene Placeboapplikation dem grundsätzlichen Regelungsbereich der §§ 40, 41 AMG und muß sich vorrangig an deren Voraussetzungen messen lassen, nicht an den allgemeinen Maßstäben des Rechts.

## II. Bestimmung der als Rechtsgrundlagen in Betracht kommenden Normen

Fraglich ist, ob und inwieweit die Verabreichung von Placebopräparaten in der Kontrollgruppe gemäß den Voraussetzungen der §§ 40, 41 AMG zulässig ist. Die Zulässigkeit ist anhand einer dementsprechenden Auslegung der in Betracht kommenden Normen zu bestimmen. Bei der klinischen Prüfung mit Patienten soll vorrangig die Prüfmethode der reinen Placebokontrolle analysiert werden, da der randomisierte Kontrollversuch, bei dem der neuen Methode – auch – die bisherige Standardbehandlung gegenübergestellt wird, heute als weitgehend zulässig anerkannt ist.

Die These *Finckes*, der Arzt als Garant für Leben und Gesundheit seiner Patienten begehe eine Körperverletzung durch Unterlassen, wenn er nicht bei allen seinen Patienten die seiner Ansicht nach optimalste Behandlungsmethode und damit das Testpräparat, das er für überlegen halte, anwende<sup>62</sup>, ist von der juristischen Litera-

---

<sup>62</sup> *Fincke*, Arzneimittelprüfung – Strafbare Versuchsmethoden, S. 102 ff.

tur widerlegt worden. Die Pflichten des Arztes gehen allenfalls bis zur Grenze der bereits erprobten Standardbehandlung, nicht auf ein Optimum, das sich noch nicht durchgesetzt hat<sup>63</sup>.

Die Applikation des Placebos müßte den jeweils in §§ 40, 41 AMG zugrundegelegten Anforderungen an die klinische Prüfung von Arzneimitteln genügen. Zentrales Anliegen dieser Vorschriften ist der Schutz der Rechtsgüter des Prüfungsteilnehmers, in erster Linie seines Lebens, seiner Gesundheit und seiner körperlichen Unversehrtheit und zugleich der Schutz seines Selbstbestimmungsrechts über diese Rechtsgüter. Daraus ergeben sich zwei Prinzipien, als deren Einzelausgestaltung sich etliche Normierungen der §§ 40, 41 darstellen: Einerseits muß die übermäßige Gefährdung des einzelnen Prüfungsteilnehmers vermieden werden, andererseits bedarf die Teilnahme grundsätzlich einer freiwillig erteilten Einwilligung.

Beide Prinzipien finden sich bereits im Nürnberger Kodex<sup>64</sup>, in der Deklaration von Helsinki samt ihren Folgedeklarationen, in der Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates und auch in der nunmehr ins nationale Recht umgesetzten Richtlinie 2001/20/EG und in der Bundesrepublik Deutschland außer im Arzneimittelgesetz auch noch im Medizinproduktegesetz und in der Strahlenschutzverordnung<sup>65</sup>. Die Pflicht des Vermeidens einer übermäßigen Gefährdung der Probanden und Patienten ist im Arzneimittelgesetz durch das Erfordernis der bezüglich aller Probanden und Patienten vorzunehmenden Nutzen-Risiko-Abwägung zum Ausdruck gekommen.

Die darin enthaltene Frage, welche Vor- und Nachteile mit der klinischen Prüfung verbunden sind, ist von ganz zentraler Bedeutung<sup>66</sup>.

Sie kann in aller Regel nur anhand der Umstände des Einzelfalls beantwortet werden. Bei einer Maßnahme beispielsweise, die im unmittelbaren Eigeninteresse des

<sup>63</sup> Eser, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 223; Samson, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1182 f.; Schimikowski, Experiment am Menschen, S. 14; Schreiber, in: Hippus, Das Placebo-Problem, S. 11, 14.

<sup>64</sup> Die Grundsätze des Nürnberger Ärzteprozesses sind abgedruckt in NJW 1949, S. 377.

<sup>65</sup> § 20 I Nr. 1 und 2 MPG, § 24 I Nr. 1 c) StrlSchV.

<sup>66</sup> Hierzu anstatt vieler Deutsch/Spickhoff, Medizinrecht, Rdnr. 559.

Betroffenen durchgeführt wird, darf unter Umständen auch ein sehr hohes Risiko für diesen eingegangen werden – zu denken ist etwa an eine lebensgefährliche Herzoperation als letzte Chance für den Betroffenen-, wohingegen mit einer Maßnahme, die vor allem dem Gemeinwohl dient, allenfalls ein geringes Risiko für den betroffenen Studienteilnehmer verbunden sein darf, während umgekehrt der erwartete Nutzen für das Gemeinwohl hier besonders groß sein muß<sup>67</sup>.

### 1. Gesunde, einwilligungsfähige Volljährige, § 40 I AMG

Zunächst soll ermittelt werden, ob § 40 I AMG, welcher die Voraussetzungen der klinischen Prüfung bei gesunden, einwilligungsfähigen Volljährigen normiert<sup>68</sup>, die placebokontrollierte Studie ermöglicht. Hierbei ist einerseits auf § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG, der die Nutzen-Risiko-Abwägung enthält, andererseits auf § 40 I S. 3 Nr. 3 AMG, welcher eine freiwillig erteilte Einwilligung des Prüfungsteilnehmers voraussetzt, einzugehen. § 40 AMG bezieht sich ausschließlich auf die klinische Prüfung mit Probanden. Eine Studie mit Probanden findet in der Regel nur in Phase I der klinischen Prüfung statt, im Rahmen derer nicht die therapeutischen Effekte des zu prüfenden Arzneimittels, sondern in erster Linie nur dessen Verträglichkeit ermittelt werden soll. Es ist zu klären, ob die Durchführung einer placebokontrollierten Studie mit gesunden Prüfungsteilnehmern in Phase I überhaupt üblich ist.

Seit im Jahre 1945 der erste Art. über das Placebo von *Pepper*<sup>69</sup> erschien, wurden Tausende von Texten über diese Thema veröffentlicht<sup>70</sup>, jedoch nur sehr wenige über die Placeboverabreichung am Gesunden<sup>71</sup>. Möglicherweise läßt dies darauf schließen, daß solche Studien in der klinischen Praxis nicht statistisch relevant

<sup>67</sup> Dazu *Taupitz/Brewe/Schelling* in: Taupitz, Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates, S. 416.

<sup>68</sup> Die Voraussetzungen des § 40 AMG werden als "allgemein" bezeichnet, da sie die Arzneimittelprüfung mit gesunden Probanden regeln, dazu oben § 2 vor I.

<sup>69</sup> *Pepper*, A note on the placebo, S. 409-412.

<sup>70</sup> Dazu *Meyer*, Placeboanwendung – die ethischen Perspektiven, S. 19, mit zahlreichen Nachweisen.

<sup>71</sup> Auch im juristischen Schrifttum ist diese Problematik weitgehend nicht behandelt worden. Lediglich *Jordan* geht im Rahmen seiner 1988 veröffentlichten Dissertation "Zur strafrechtlichen Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien" im Kontext der Erforderlichkeit einer rechtfertigenden Einwilligung auf S. 103, 104, kurz auf die placebokontrollierte klinische Prüfung am Probanden ein, wobei aber keine nähere Untersuchung dieses Prüfdesigns vorgenommen wird.

werden.

In der medizinischen Literatur lassen sich dennoch Berichte über placebokontrollierte klinische Prüfungen mit Probanden und deren Auswertungen finden. Beispielsweise führten *Pogge* und *Coats* bereits 1962 ein Placebo-Forschungsprojekt durch, im Rahmen dessen 51 gesunden volljährigen Teilnehmern Placebopräparate in verschiedenen Dosen appliziert wurden<sup>72</sup>. Im Jahre 1993 bewerteten *Rosenzweig* und andere 109 doppelblinde placebokontrollierte Studien mit insgesamt 1228 gesunden Probanden<sup>73</sup>.

Zwei Jahre später kamen dieselben Autoren nach weiteren Untersuchungen zu dem Schluß, daß auch in Phase I-Studien mit Gesunden Placeboversuche angezeigt sein können<sup>74</sup>. Auch *Meyer* und andere haben in einer ausführlichen Studie im Jahre 2000 die Zuverlässigkeit der Angaben von Beschwerden durch Probanden untersucht, die über mehrere Zeitperioden Placebos verabreicht bekamen<sup>75</sup>.

Placebokontrollierte klinische Prüfungen am Probanden können grundsätzlich nicht als Wirksamkeitsnachweis für das zu prüfende Arzneimittel fungieren, da beim Gesunden in aller Regel keine therapeutischen Effekte feststellbar sind. Zudem ist in Phase I der klinischen Prüfung in der Regel auch noch gar kein Wirksamkeitsnachweis vorgesehen, sondern es soll ermittelt werden, ob und in welchem Umfang unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten, so daß insoweit die Verträglichkeitsprüfung in den Vordergrund gerückt ist<sup>76</sup>: Placebos werden in Phase I der klinischen Prüfung zu dem Zwecke eingesetzt, mögliche unspezifische UAW auszuschalten.

<sup>72</sup> *Pogge/Coats*, The placebo. As a source of side effects in normal people: Influence of gradually increasing doses. Nebraska State Medical Journal 1962, 47: S. 337-339.

<sup>73</sup> *Rosenzweig/Brohier/Zipfel*, The placebo effect in healthy volunteers: Influence of experimental conditions on the adverse events profile during phase I studies, Clinical Pharmacologic Therapy 1993, 54: S. 578-583.

<sup>74</sup> *Rosenzweig/Brohier/Zipfel*, The placebo effect in healthy volunteers. Influence of experimental conditions on physiological parameters during phase I studies, S. 657-664.

<sup>75</sup> *Meyer/Tröger/Röhl*, Reliability of symptom reports by healthy volunteers treated with placebo over several time periods, S. 768-771. Eine weitere Übersicht über die Durchführung placebokontrollierter Studien mit gesunden Prüfungsteilnehmern, insbesondere unter Beleuchtung der Häufigkeit des Auftretens von Placeboeffekten, findet sich bei *Binz*, Das Placebo-Phänomen, S. 35-49, mit zahlreichen Nachweisen.

<sup>76</sup> Vgl. dazu oben § 2 vor § 2 I.: "Mögliche Rechtsgrundlagen für die Placebokontrolle im AMG".

Placebokontrollierte Studien mögen in dieser frühen Phase zwar nicht annähernd in dem Umfang durchgeführt werden, wie in den sich anschließenden Phasen des Wirksamkeitsnachweises<sup>77</sup>. Trotzdem kommen klinische Prüfungen mit derartigem Studiendesign durchaus vor<sup>78</sup>, so daß die Bewertung ihrer rechtlichen Zulässigkeit nicht außer Acht gelassen werden darf. Als Rechtsgrundlage für die Placeboverabreichung im Rahmen des klinische kontrollierten Versuchs beim gesunden einwilligungsfähigen Volljährigen kommt, wie bereits dargelegt worden ist, § 40 I AMG in Betracht.

#### **a) Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG**

Gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG, der innerhalb des Forderungskatalogs an zweiter Stelle steht, darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchgeführt werden, wenn und solange die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für die betroffene Person und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sind. Man unterscheidet im Allgemeinen zwei verschiedene Formen der Nutzen-Risiko-Abwägung.

Vor der erstmaligen Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels in Phase I der klinischen Prüfung eine sogenannte abstrakte Risikoanalyse anhand der pharmakologischen und toxikologischen Daten vorzunehmen, wobei hier die Frage im Mittelpunkt steht, ob nach den bisher erzielten Prüfergebnissen eine therapeutische Wirkung wahrscheinlich und die mit der Anwendung des Präparates verbundenen Risiken als allgemein hin – sofern dies festzustellen ist – ärztlich vertretbar anzusehen sind<sup>79</sup>. Im Gegensatz zur abstrakten Nutzen-Risiko-Abwägung bezieht sich die konkrete Risikoanalyse ausschließlich auf eine bestimmte Versuchsperson, wobei hier die individuell und konkret möglichen Risiken aufgrund des Gesundheitszustandes des jeweiligen Teilnehmers abzuwägen sind<sup>80</sup>.

<sup>77</sup> Meyer, Placeboanwendung – die ethischen Perspektiven, S. 20, geht davon aus, daß ein dementsprechendes Studiendesign die absolute Ausnahme darstellen dürfte.

<sup>78</sup> Die Placebogruppe bei klinischen Prüfungen mit Gesunden erwähnt beiläufig etwa auch Freund, Aus der Arbeit einer Ethik-Kommission, S. 67.

<sup>79</sup> Staak/Uhlenbruck, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, 181.

<sup>80</sup> Was praktisch die Entscheidung über die Teilnahme eines bestimmten Freiwilligen am klini-

Die Ergebnisse der abstrakten und konkreten Risikoabwägung können bei ein und demselben Prüfungsteilnehmer durchaus unterschiedlich ausfallen<sup>81</sup>. Da im Protokoll alle medizinischen Maßnahmen für alle Prüfungsteilnehmer festgelegt werden müssen, sind das Risiko und die Belastung aus einer ex-ante-Sicht zu beurteilen<sup>82</sup>.

Die Formulierung zur Nutzen-Risiko-Abwägung in § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG legt nahe, daß es dort ausschließlich um eine konkrete Risikoanalyse geht, da hiernach ausschließlich die Risiken und Nachteile *für die betroffene Person* in Rahmen der Abwägung berücksichtigt werden sollen. Diese konkrete Nutzen-Risiko-Abwägung ist während des gesamten Versuchsablaufs wiederholt zu treffen: Beginn und auch Ausführung der klinischen Arzneimittelprüfung stehen daher ständig unter dem Vorbehalt der ärztlichen Vertretbarkeit<sup>83</sup>.

Fraglich ist, inwieweit den Anforderungen der Nutzen-Risiko-Abwägung des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG bei einer Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe genüge getan werden kann. Bereits die Revidierte Deklaration von Helsinki führt in lit. a) Ziff. 5 im Hinblick auf die ärztliche Vertretbarkeit aus, daß *“die Sorge um die Belange der Versuchsperson stets ausschlaggebend sein muß im Vergleich zu den Interessen der Wissenschaft und Gesellschaft”*. Unter Heranziehung dieser Grundsätze ergibt sich für die klinische Prüfung zu rein wissenschaftlichen Zwecken, also für das Humanexperiment, und ein reines Humanexperiment ist auch die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe<sup>84</sup>, eine recht klare Gewichtung: Zwar stehen sich hier die Risiken für das Individuum und die Vorteile für die Wissenschaft und Allgemeinheit gegenüber.

---

schen Versuch bedeutet, vgl. *Staa/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, 181.

<sup>81</sup> So kann beispielsweise ein zu prüfendes Antihypertensivum nach der vorklinischen Prüfung ungefährlich sein, darf aber nach der klinischen Untersuchung am hypotonen Versuchsteilnehmer an diesem nicht geprüft werden.

<sup>82</sup> Dies gilt auch im Hinblick auf die Beurteilung der Zulässigkeit der klinischen Arzneimittelprüfung durch die jeweils zuständige Ethikkommission, dazu *von Dewitz*, in: *von Dewitz/Luft/Pestalozza*, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 290.

<sup>83</sup> *Staa/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 182.

<sup>84</sup> Siehe oben § 2 I. 2. b): *“Eigener Ansatz”*.

Trotz der scheinbaren Unvergleichbarkeit, die in der Natur aller rein wissenschaftlichen Versuche liegt, ist jedoch eine Abwägung erforderlich, welche stets in einem Zwischenraum zwischen individuellem Schutz und allgemeinem Fortschritt stattzufinden hat<sup>85</sup>. Bei der klinischen Prüfung eines Arzneimittels besteht die Frage, ob das zu prüfende Arzneimittel entweder gleichwertig oder besser als das verfügbare Standardmedikament ist, und zwar gemessen an den Parametern der Wirksamkeit, der unerwünschten Arzneimittelwirkungen<sup>86</sup> und der Verabreichungsweise<sup>87</sup>.

Die Einbeziehung dieser Parameter ist auch im Hinblick auf die Bewertung der Nutzen-Risiko-Verteilung bei Placebogaben in der Kontrollgruppe hilfreich, da sonstige objektive Kriterien für die Feststellung eines Nutzens oder eines Risikos für den einzelnen Studienteilnehmer nicht ersichtlich sind. Daher sollen sie als Beurteilungsmaßstab für die Placebokontrolle zugrundegelegt werden.

### **a) Mögliche Risiken und Nachteile der Placeboverabreichung**

Das Placebo ist ein pharmakologisch unwirksames Präparat. Es stellt sich die Frage, ob dessen Verabreichung ein Risiko oder einen Nachteil für den Prüfungsteilnehmer begründen kann. Hierfür ist zunächst der Begriff des Risikos im Sinne des Arzneimittelgesetzes zu bestimmen.

#### **(1) Risikobegriff**

Der Begriff des Risikos ist lange Zeit in der bioethischen Diskussion vernachlässigt worden: Es gibt mittlerweile Tausende von Publikationen, die sich mit der Einwilligung der Versuchsperson befassen, doch nur wenige einzelne, die die Nutzen-Risiko-Abwägung thematisieren, wobei diese rudimentäre Auseinandersetzung insoweit verständlich ist, als die Bewertung von Risiko und Nutzen schwierig ist und sich nicht ohne weiteres in leicht anwendbare Skalen einordnen

<sup>85</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 779.

<sup>86</sup> Als Synonym zum Begriff der UAW kann auch der der "Nebenwirkungen" verwendet werden.

<sup>87</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 270.

läßt<sup>88</sup>. Es stellt sich die Frage, was ein Risiko im Umgang mit der Forschung am Menschen, insbesondere der im Zuge eines Forschungsvorhabens durchgeführten Placeboanwendung, sein kann.

Zunächst muß der Risikobegriff vom Begriff des Schadens unterschieden werden. Die Termini sind nicht deckungsgleich, Risiko und Schaden stehen jedoch derart miteinander in Zusammenhang, daß man das Risiko als die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß eines ungewollten Schadens in der Zukunft beschreiben kann. Vereinfacht kann das Risiko daher einem potentiellen Schaden gleichgesetzt werden<sup>89</sup>.

Um ein Risiko ermitteln und einem quantitativen Schema zuordnen zu können, muß man es in seine zwei wesentlichen Komponenten von Wahrscheinlichkeit des Auftretens und Ausmaß des Schadens aufteilen, wobei problematisch werden kann, daß subjektive Momente mit in die Risikobewertung einfließen<sup>90</sup>. Trotz eines möglichen Einflusses subjektiver Wahrnehmungen sind objektive Kriterien für die Bestimmung des Risikos einer Placeboverabreichung zu bestimmen. Im Rahmen der vorzunehmenden Risikobewertung soll zwischen dem Risiko nachteiliger Wirkungen des Placebos und den mit der Applikationsform des Placebopräparats gegebenenfalls einhergehenden Risiken differenziert werden.

## **(2) Wirkungsweise des Placebos**

Placeboeffekte sind alle seelischen und körperlichen Wirkungen, die bei der Verabreichung von Medikamenten auftreten und über die eigentliche pharmakogene Wirkung hinausgehen, so daß sie daher auch nach der Verabreichung von pharmakologisch unwirksamen Präparaten auftreten können<sup>91</sup>. Placebopräparate können sowohl einen therapeutischen Effekt auf Krankheitssymptome haben, als auch “Nebenwirkungen” hervorrufen, die sich manchmal als so stark erweisen,

<sup>88</sup> *Maio*, Ethik und Theorie des minimalen Risikos in der medizinischen Forschung, S. 1.

<sup>89</sup> *Maio*, Ethik und Theorie des minimalen Risikos in der medizinischen Forschung, S. 2.

<sup>90</sup> *Maio*, Ethik der Forschung am Menschen. Zur Begründung der Moral in ihrer historischen Bedingtheit, S. 94. Der Autor geht darüber hinaus sogar davon aus, daß sich die Größe eines potentiellen Schadens überhaupt nicht ohne die Berücksichtigung der subjektiven (Schadens-) Wahrnehmung des Forschers ermitteln läßt, vgl. *Maio*, aaO, S. 95.

<sup>91</sup> *Timm*, Der Placeboeffekt, S. 17, m. w. N.

daß die Applikation des Placebos abgebrochen werden muß<sup>92</sup>.

Erstere Wirkung bezeichnet man als positiven, letztere als negativen Placeboeffekt<sup>93</sup>. Die unerwünschten “Arzneimittel”wirkungen des Placebos beim negativen Placeboeffekt können identisch mit echten Arzneimittelwirkungen sein und nicht nur subjektive, sondern unter Umständen auch objektivierbare Symptome verursachen<sup>94</sup>. Daß man den Placeboeffekt nicht schlicht mit bloßer Einbildung gleichsetzen kann, zeigen neuere Untersuchungen, bei denen sogar eine substantielle, biochemisch faßbare Wirkung auf das Zentralnervensystem bestätigt wurde<sup>95</sup>.

Trotz dieser Erkenntnisse darf nicht außer Acht gelassen werden, daß Placebos grundsätzlich unspezifisch wirken<sup>96</sup>. Es werden zwar spezifisch wirkende, sogenannte “aktive Placebos” hergestellt, welche eine Substanz enthalten, die bei mangelnder pharmakologischer Wirksamkeit ganz bewußt die bei dem zu prüfenden Arzneimittel bereits bekannten Nebenwirkungen hervorrufen sollen. Von dem Einsatz solcher Placebopräparate, deren Verabreichung im Übrigen weder in der Therapie noch im klinischen Versuch gerechtfertigt werden kann<sup>97</sup>, soll vorliegend jedoch nicht ausgegangen werden.

Auf die mangelnde Spezifität des Placebos läßt sich zurückführen, daß trotz einer zum Teil möglichen Objektivierbarkeit der Wirkungen die meisten Begleiterscheinungen den Stimmungs- und Gefühlsveränderungen und nicht objektiven Reaktionen zuzuordnen sind, wobei hier insbesondere Durst, Gefühl- und Lustlosigkeit, Wärme- und Kälteerregung, Herzklopfen, Zittern, Depressionen, Irritationen so-

<sup>92</sup> *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 35.

<sup>93</sup> Zu den unterschiedlichen Arten von Placebo-Effekten ausführlich *Binz*, Das Placebo-Phänomen, S. 52-56, und *Timm*, Der Placeboeffekt, S. 9, 10, jeweils mit zahlreichen weiteren Nachweisen.

<sup>94</sup> *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 35.

<sup>95</sup> *Wandtner*, Nur Schein? Homöopathie offenbar nicht wirksamer als ein Placebo, FAZ vom 31. August 2005 (Natur und Wissenschaft).

<sup>96</sup> Siehe oben § 2 I. 1: “Arzneimittelbegriff”.

<sup>97</sup> Dazu *Burow/Lüllmann*, Gesetzliche Regelung der Arzneimittelprüfung, S. 25. Zur Problematik des Einsatzes von aktiven Placebopräparaten ausführlich *Müller-Oerlinghausen*, in: *Hippius u. a.*, Das Placebo-Problem, S. 87, 89, der diesbezüglich von einem “unreinen Placebo” bzw. einem “Nocebo” spricht. *Lienert* bezeichnet solche Präparate als “schmutzige Placebos”, *Benkert* verwendet den Begriff der “Pseudoplacebos”, *beide* in: *Hippius u. a.*, Das Placebo-Problem, Diskussion, S. 92. Nach *Binz*, Das Placebo-Phänomen, S. 51, werden auch Medikamente als unreine Placebos bezeichnet, die so niedrig dosiert sind, daß eine spezifische Wirkung unwahrscheinlich oder unmöglich ist. Ebenso *Kienle*, Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft, S. 170.

wie Halluzinationen zu nennen sind<sup>98</sup>. Derart unspezifische subjektive Reaktionen können nicht als Risiken oder Nachteile bei der Nutzen-Risiko-Analyse berücksichtigt werden, die aus dem Blickwinkel einer objektiven ex-ante-Betrachtung vorgenommen wird.

Entscheidend bleibt die pharmakologische Unwirksamkeit des Placebos, da Häufigkeit oder Intensität von gegebenenfalls auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgrund der rein psychischen Ursache des Placeboeffekts vom Arzt vor Beginn der klinischen Prüfung ohnehin nicht bewertet werden können. Mangels Objektivierbarkeit ist das Auftreten derartiger negativer Wirkungen nicht als potentiell Risiko oder als Nachteil vor Beginn der Durchführung einer klinischen Prüfung am Menschen zu berücksichtigen<sup>99</sup>.

### (3) Applikationsformen des Placebos

Möglicherweise kann die Applikationsform des Placebopräparats als objektives Risiko oder als Nachteil für den Prüfungsteilnehmer bewertet werden. Man unterscheidet lokale, perorale und parenterale Applikation eines Präparats sowie dessen Inhalation<sup>100</sup>.

<sup>98</sup> Vgl. die bei *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament? auf S. 36-38 aufgeführten Tabellen 3, 4 und 5. Eine weitere Auflistung von feststellbaren Placebo-UAW findet sich auch bei *Jordan*, Strafrechtliche Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien, S. 21, 22, m. w. N.

<sup>99</sup> Anders gelagert ist der Fall, wenn im Laufe der klinisch kontrollierten Arzneimittelprüfung tatsächlich unerwünschte "Arzneimittel"-Wirkungen unter Placebogabe festzustellen sind. Dann ist die Studie aufgrund der Risiken und/oder Nachteile der Placeboverabreichung unter Umständen abzubrechen. Dies wird in der Praxis nicht selten vorkommen, da der Arzt beim Doppelblindversuch selbst nicht weiß, ob der einzelne Prüfungsteilnehmer der Verum- oder aber der Placebokontrollgruppe zugeordnet ist und sich im Zweifelsfall eher für einen Abbruch entscheiden wird, da die unmittelbaren Arzneimittelwirkungen des Verums – im Gegensatz zu denen des Placebos – eine ernsthafte Gefährdung darstellen können. Im Hinblick auf Placebopräparate sind jedenfalls noch nie lebensbedrohliche Nebenwirkungen beschrieben worden, dazu ausführlich *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 36.

<sup>100</sup> *Kuschinsky/Lüllmann*, Pharmakologie und Toxikologie, S. 17, 18. Viele Wissenschaftler teilen die Ansicht, daß die Wirkungen des Placebos je nach Applikationsform in folgender Reihenfolge abnimmt: Injektion, Dragees, Tabletten, Suppositorien. Ohne Zweifel weise das Placebo als Injektion die stärksten (Neben-) Wirkungen auf, *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 26 mit zahlreichen weiteren Nachweisen.

Die lokale Verabreichung wird zumeist das Auftragen von Salben, Cremes oder flüssigen Lösungen beinhalten<sup>101</sup>. Derartige Placeboformen werden im Rahmen kontrollierter klinischer Studien aber eher selten verwendet. Die häufigste Applikationsform ist, wie auch bei den pharmakologisch wirksamen Medikamenten, die perorale Zufuhr<sup>102</sup>, wobei die Arzneimittelzubereitung in flüssigen Lösungen, Tabletten, Kapseln, Dragees oder Pulverpräparaten bestehen kann. Bei der parenteralen Applikation wird die schnellste Verteilung eines Stoffes mit der intravasalen Injektion, also intravenös, intraarteriell oder intrakardial, erreicht, darüber hinaus gibt es die Möglichkeit der intramuskulären oder der subkutanen Einspritzung<sup>103</sup>.

Problematisch ist, daß in der medizinischen (Forschungs-) Praxis bei jeder Applikationsform ein zumindest minimales Restrisiko bestehen bleibt. So können beispielsweise selbst bei der lokalen Applikation von pharmakologisch unwirksamen Präparaten allergische Reaktionen hinsichtlich der Grundsubstanz auftreten, die sich in absoluten Ausnahmefällen auch bis hin zum anaphylaktischen Schock steigern können<sup>104</sup>. Insoweit besteht die Gefahr einer potentiellen Schädigung der körperlichen Integrität und sogar des Lebens der betroffenen Person, mag diese auch in quantitativer Hinsicht als verschwindend gering einzustufen sein.

Die perorale Gabe von flüssigen Lösungen, Tabletten, Kapseln, Dragees oder Pulverpräparaten kann über das auch dort bestehende Restrisiko eines allergischen (Schock-) Zustandes hinaus weitergehende Risiken bergen. Beispielsweise sind Aspirationen – im ungünstigsten Falle mit Tod durch Erstickung – nicht per se auszuschließen.

Dieses Risiko dürfte mithin bei einem einwilligungsfähigen Volljährigen, der seine Handlungen bewußt und kontrolliert auszuführen in der Lage ist und der als

<sup>101</sup> Nach *Kuschinsky/Lüllmann*, Pharmakologie und Toxikologie, S. 18, beschränkt sich die Möglichkeit der lokalen Applikation nicht nur auf die äußere Haut, sondern läßt sich wesentlich erweitern. Auch etwa die Inhalation eines Broncholytikums, die perorale Gabe von Kohle zur Adsorption von Giften im Darm, die lokale Applikation eines Chemotherapeutikums bei infektiöser Vaginitis oder die Injektion eines Glucocorticoids in ein Gelenk seien Beispiele für eine lokale Therapie. Ein Nachteil dieser Applikationsart sei die leichte Allergisierung beim Aufbringen von Substanzen direkt auf Haut und Schleimhäute.

<sup>102</sup> Bei subkutaner Injektion wird der Stoff merklich langsamer absorbiert, *Kuschinsky/Lüllmann*, Pharmakologie und Toxikologie, S. 18.

<sup>103</sup> *Kuschinsky/Lüllmann*, Pharmakologie und Toxikologie, S. 18.

<sup>104</sup> So beispielsweise reine Fettcremes oder Kochsalzpräparate. Vereinzelt traten sogar Fälle auf, in denen Patienten allergisch auf destilliertes Wasser reagierten.

voll zurechnungsfähig angesehen werden kann quasi gen Null tendieren. Dies gilt zumindest dann, wenn das Präparat so groß ist, daß es nach der allgemeinen Lebenserfahrung mit etwas Flüssigkeit ohne viel Mühe hinuntergeschluckt werden kann<sup>105</sup>. Bei überdurchschnittlich großen Tabletten muß hingegen unter Umständen eine differenzierendere Betrachtungsweise vorgenommen werden.

Sowohl die Wahrscheinlichkeit als auch das zu erwartende Ausmaß des Schadenseintritts bei der lokalen und peroralen Applikation des Placebos sind äußerst gering. Daher sollen im Rahmen einer objektiven ex-ante-Bewertung der für den Prüfungsteilnehmer bestehenden Risiken diese Arten der Placeboverabreichung als quasi-risikolos und damit objektiv risikolos im Sinne des Arzneimittelgesetzes eingestuft werden. Fraglich ist, ob dieser Befund auch bezüglich der parenteralen Applikation gilt<sup>106</sup>. In diesem Zusammenhang ist zu beachten, daß durch das Einführen der Kanüle in die Vene, Arterie oder in das Muskelgewebe bzw. unter die Hautoberfläche zumindest kurzfristig Schmerzen hervorgerufen werden<sup>107</sup>, so daß insoweit bereits eine Belastung des Prüfungsteilnehmers vorliegt. Neben möglichen allergischen Reaktionen der Hautoberfläche respektive im organischen Bereich können darüber hinaus Entzündungen der oberen oder der unteren Hautschichten auftreten. Darüber hinaus sind auch Venen-, Arterien- und Muskelentzündungen nicht auszuschließen.

Selbst bei Anwendung modernster medizinischer Techniken durch einen kompetenten und routinierten Arzt können zudem die Gefahren von Hämatombildungen und des gelegentlichen Auftretens von Thrombosen nicht vollständig eliminiert werden. Ein invasives Vorgehen ist per se mit größeren Risiken verbunden als die perorale und die lokale Applikation von Präparaten. Die parenterale Applikation

---

<sup>105</sup> Anders von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung S. 292, nach dessen Auffassung bereits die orale Einnahme von Tabletten zu einer erheblichen Belastung und damit zu einem Risiko für den einzelnen Studienteilnehmer führen kann. Allerdings wird diese Äußerung im Zusammenhang mit der Forschung an nichteinwilligungsfähigen Volljährigen getroffen, so daß sie in dieser Form wohl nicht auf die Situation der Placeboverabreichung bei einwilligungsfähigen Volljährigen übertragen werden kann und soll.

<sup>106</sup> Bei der Infundierung wird die Grundsubstanz des Placebos zumeist eine in der Regel gut verträgliche Kochsalzlösung sein.

<sup>107</sup> Dazu Gauler/Weihrauch, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 26, die unter anderem die erhöhte Wirkungskraft des Placebos als Injektion darauf zurückführen, daß die Spritze und die damit verbundenen Schmerzen der betroffenen Person einiges an Überwindung abverlangten und somit ihre Hingabebereitschaft förderten, was sie wiederum suggestibler mache.

kann daher grundsätzlich nicht als quasi-risikolos eingestuft werden. Dies wäre nur dann vorstellbar, wenn über einen nicht zu Studienzwecken gelegten Katheter eine Kochsalzlösung verabreicht wird<sup>108</sup>. Eine derartige Situation wird bei der klinischen Prüfung mit Probanden gemäß § 40 AMG aber in der Praxis kaum jemals gegeben sein, da diese Personengruppe nicht behandlungsbedürftig ist und in der Regel über keinen aus anderen als zu Studienzwecken gelegten Venenkatheter verfügen dürfte<sup>109</sup>.

Insofern mögen sich zwar die erstgenannten Darreichungsformen des Placebos als quasi-risiko- und belastungslos erweisen, die parenterale Applikation wird jedoch der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes nach stets solche Risiken und Belastungen für die betroffene Person beinhalten, die einem Nichtrisiko bzw. einer Nichtbelastung nicht gleichgesetzt werden können. Bei einem Studiendesign, das invasive Placeboverabreichungen beinhaltet, werden Belastungen und Risiken im Sinne des Arzneimittelgesetzes begründet, welche im Rahmen der nach § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG vorzunehmenden Nutzen-Risiko-Abwägung berücksichtigt werden müssen.

## **b) Möglicher Nutzen der Placeboverabreichung**

§ 40 I S. 3 Nr. 2 AMG fordert, daß die vorhersehbaren Risiken und Nachteile der klinischen Prüfung gegenüber dem Nutzen “für die betroffene Person” ärztlich vertretbar sein müssen. Für die Bestimmung der Zulässigkeit der Placeboverabreichung, sei sie nun (quasi-) risikolos oder nicht, ist entscheidend, was im Einzelnen unter dem Erfordernis eines persönlichen Nutzens für den gesunden Prüfungsteilnehmer zu verstehen ist.

---

<sup>108</sup> So von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 292, wobei diese Annahme ausdrücklich wiederum nur auf die klinische Prüfung mit einwilligungsunfähigen Volljährigen nach § 41 III AMG bezogen wird.

<sup>109</sup> Es sei denn, es handelt sich bei dem Probanden um eine Person, die zwar krank, aber nicht einschlägig krank ist und deshalb im Rahmen der klinischen Prüfung nicht als “Patient” sondern als “Proband” bezeichnet wird.

### (1) Persönlicher Nutzen durch Placeboapplikation

Grundsätzlich umfaßt der Begriff des persönlichen Nutzens, auch Eigennutzen oder therapeutischer Nutzen, den durch das Forschungsvorhaben möglicherweise auch dem Forschungsteilnehmer zukommenden medizinisch-therapeutischen Vorteil, welchen er ohne die Teilnahme an der klinischen Prüfung nicht erlangen würde. Ein Nutzen in diesem Sinne besteht nur dann, wenn die Maßnahme therapeutisch bei dem einzelnen Studienteilnehmer angezeigt, das heißt medizinisch indiziert ist<sup>110</sup>. Problematisch ist im Hinblick auf § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG, daß dort ganz offensichtlich ein therapeutischer Nutzen gefordert wird, obgleich es um die Frage der Zulässigkeit der klinischen Prüfung an einem gesunden Menschen geht.

Trotz dieses möglicherweise vorliegenden Widerspruchs soll bereits an dieser Stelle geklärt werden, ob die Gabe des Placebos als solche grundsätzlich einen therapeutischen Nutzen für den Studienteilnehmer begründen kann. In Anbetracht der Tatsache, daß Placebos pharmakologisch unwirksame Präparate sind, erscheint dies zweifelhaft. An der potentiellen Wirksamkeit von Placebobehandlungen bestehen jedoch heute kaum mehr Zweifel<sup>111</sup>, auch wenn die Urteile von “das wirksamste Arzneimittel, das je von pharmazeutischen Laboratorien entwickelt wurde” bis hin zu “schwach wirksame Behandlung für geringfügige Erkrankungen” reichen<sup>112</sup>.

In einer Reihe von Fällen, bei den sogenannten Placeboreaktoren<sup>113</sup>, kann die Gabe von Placebopräparaten therapeutische Vorteile bringen, und auch als diagnostisches Hilfsmittel kann das Placebo im Grundsatz verwendet werden<sup>114</sup>.

<sup>110</sup> Höfling/Demel, Forschung an Nichteinwilligungsfähigen, S. 540, 541. Die Autoren diskutieren dort auch, ob ein individueller Nutzen schon darin erblickt werden könne, daß der Teilnehmer einer klinischen Prüfung besser betreut und versorgt wird, als dies ohne seine Versuchsteilnahme der Fall wäre. Etwa bei Demenzkranken könne der Verlauf der Krankheit durch intensivere Betreuung positiv beeinflusst werden. Zutreffenderweise wird das Vorliegen eines individuellen Nutzens in solchen Fällen jedoch bereits mit dem Hinweis auf den entgegenstehenden Wortlaut des Arzneimittelgesetzes, der zum Teil eine subjektive Indikation fordert – z.B. in §§ 40 IV Nr. 1, 41 I Nr. 1, II Nr. 1, III Nr. 1 AMG n. F. – abgelehnt.

<sup>111</sup> Siehe oben unter II. 1. a) aa) (2): “Wirkungsweise des Placebos”.

<sup>112</sup> Gauler/Weihrauch, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 29, mit entsprechenden Nachweisen aus der medizinischen Fachliteratur.

<sup>113</sup> Zu den Placeboreaktoren ausführlich Kuschinsky, Wirkungen und Indikationen von Placebo, S. 664 ff. und Timm, Der Placeboeffekt, S. 18-22.

<sup>114</sup> Kienle, Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft, S. 175, 176; Samson, Strafbarkeit klinischer

Die Überprüfung, ob ein persönlicher Nutzen für die betroffene Person gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG vorliegt, ist aber in Form einer objektiven ex-ante Betrachtung vorzunehmen<sup>115</sup>. In diesem Sinne wäre erforderlich, daß die positiven Wirkungen des Placebos in irgendeiner Form objektivierbar sind. Dies ist jedoch gerade nicht möglich, da Placebopräparate unspezifisch wirken und gegebenenfalls auftretende positive Placeboeffekte rein subjektiver Natur sind<sup>116</sup>. Das in der Kontrollgruppe applizierte Placebopräparat kann daher einen persönlichen Nutzen im Sinne eines therapeutischen Nutzens für den einzelnen Prüfungsteilnehmer gerade nicht begründen<sup>117</sup>.

## (2) Persönlicher Nutzen durch Einbeziehung in die Kontrollgruppe

Die Bestimmung des individuellen Nutzens durch Placeboverabreichung gestaltet sich insbesondere deshalb schwierig, da die Einbeziehung in die Placebokontrollgruppe ein Humanexperiment ist. In diesem Zusammenhang wurde zum Teil vertreten, daß bereits die Tatsache der Teilnahme an der klinischen Prüfung mit ihrer gegenüber einer “gewöhnlichen” Standardtherapie intensiveren medizinischen und persönlichen Betreuung gesundheitliche Vorteile für die Versuchsperson mit sich bringe, die die Einbeziehung in die klinische Prüfung rechtfertigten<sup>118</sup>. Zudem erbringe eine kontrollierte therapeutische Studie durch den Vergleich mit einem Placebo am sichersten den Nachweis der Überlegenheit der neuen Therapie, wobei von diesem Nachweis zumindest mittelbar auch die Kontrollgruppe profitiere, indem sie später die nach gewiesenen “bessere” Therapie erhal-

---

Arzneimittelprüfung, S. 1186.

<sup>115</sup> Insoweit gilt nichts anderes als für die Bewertung der voraussichtlichen Risiken und Nachteile für den Prüfungsteilnehmer im Hinblick auf Placebo-UAW, siehe oben § 2 II. 1 a) aa) (2): “Wirkungsweise des Placebos”.

<sup>116</sup> Anderer Ansicht *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 131: “*Es sollte nicht vergessen werden, daß in manchen Studien Patienten mit Placebo besser abschnitten als die mit einem sogenannten echten Medikament.*”, wobei diese Äußerung sinngemäß auf die klinische Prüfung mit einwilligungsfähigen Volljährigen übertragen werden kann.

<sup>117</sup> Jedenfalls ist hier kein therapeutischer Nutzen ersichtlich, der sich in objektiver Weise verifizieren ließe.

<sup>118</sup> So wurde beispielsweise die intensive Zuwendung, die durch die Einbeziehung in die Maßnahmen der klinischen Prüfung begründet wird, als individueller Nutzen bzw. Vorteil zur Legitimation notwendiger klinischer Prüfungen angesehen. Dazu *Höfling/Demel*, Forschung an Nichteinwilligungsfähigen, S. 540, 541, und *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 131.

te<sup>119</sup>. Alle Prüfungsteilnehmer kämen darüber hinaus früher als die Allgemeinheit nach Beendigung der Studie in den Genuß des zu prüfenden Arzneimittels, wenn es sich als wirkungsvoller gegenüber der Standardmedikation oder als überhaupt wirkungsvoll gegenüber der Nichtbehandlung, also Placeboverabreichung, erwiesen habe<sup>120</sup>.

Zusätzlich wurde dahingehend argumentiert, daß bereits die Chance für den einzelnen Prüfungsteilnehmer, in die Verumgruppe, in der das zu prüfende Arzneimittel verabreicht wird, eingeteilt zu werden, als ein individueller Vorteil und somit persönlicher Nutzen für die betroffene Person anzusehen sei<sup>121</sup>. Ein potentieller Eigennutzen des Prüfungsteilnehmers könne bereits vor erfolgter Randomisierung bestehen<sup>122</sup>.

Die angeführten Argumente zeigen, daß dort nicht auf klinische Prüfungen mit Probanden, sondern auf klinische Prüfungen mit Patienten Bezug genommen wird. Offensichtlich soll auf diese Weise ein – an sich nicht vorhandener – persönlicher Nutzen für den Prüfungsteilnehmer begründet werden<sup>123</sup>.

Dieses Bemühen ist darauf zurückzuführen, daß vor der 12. AMG-Novelle alle im Zuge einer klinischen Prüfung am Kranken vorgenommenen Maßnahmen einen persönlichen Nutzen erforderten und nur bei ex ante vorliegendem Nutzen eine Randomisierung überhaupt zulässig war. Die Problematik kann jedoch nicht auf die klinische Prüfung mit Probanden übertragen werden, da eine gesunde Versuchsperson bereits von vornherein keiner (Standard-) Therapie bedarf. Schon deshalb kann die Einbeziehung von Probanden in die Placebokontrollgruppe keinen persönlichen Vorteil für die jeweils betroffene Person begründen.

<sup>119</sup> *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 153.

<sup>120</sup> So *Habemann/Lasch/Goedicke*, Therapeutische Prüfungen an Nichteinwilligungsfähigen im Eilfall, S. 3392. Anderer Ansicht von *Dewitz*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 4.

<sup>121</sup> Zum individuellen Nutzen in der Praxis der klinischen Prüfung: “Marburger Richtlinien zur Forschung mit einwilligungsunfähigen und beschränkt einwilligungsfähigen Personen” vom 27. März 1997, abgedruckt bei *Freund/Heubl*, Forschung mit einwilligungsunfähigen Personen, S. 347, 348; *Walter-Sack/Haefeli*, Qualitätssicherung der pädiatrischen Arzneimitteltherapie durch klinische Studien, S. 454. Laut *Taupitz*, Forschung mit Kindern, S. 117, sei der Eigennutzen für den Betroffenen ohnehin nicht das “Maß aller Dinge”.

<sup>122</sup> Hierzu von *Dewitz*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 4.

<sup>123</sup> Vgl. in diesem Zusammenhang auch den Wortlaut von § 41 Nr. 1 AMG a. F.

### **(3) Ergebnis**

Weder positive Placebowirkungen<sup>124</sup> noch die Einbeziehung in die Placebokontrollgruppe können im Ergebnis als therapeutischer Nutzen im Sinne von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG gewertet werden.

#### **c) Ergebnis**

Die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe kann einen persönlichen Nutzen für den Prüfungsteilnehmer in keinem Falle begründen, da mangels Objektivierbarkeit weder positive noch negative Placeboeffekte bei der Nutzen-Risiko-Analyse berücksichtigt werden dürfen. Die invasive Verabreichung birgt stets objektive Risiken und Belastungen für die Versuchsperson, bei nicht-invasiver Vorgehensweise kann die Placeboapplikation als quasi-risikolos eingestuft werden. Placeboapplikationen in der Kontrollgruppe scheinen den Anforderungen von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG mangels Vorliegens eines persönlichen Nutzens für die betroffene Person nicht zu genügen, so daß die Vorschrift als potentielle Rechtsgrundlage in Frage zu stellen ist. Unter Umständen sind die Anforderungen dann erfüllbar, wenn das Erfordernis des "persönlichen Nutzens" im weiteren oder anderen Sinne verstanden werden darf als vom Gesetzeswortlaut indiziert.

#### **d) Exkurs: Problem des therapeutischen Nutzens beim Probanden**

Es stellt sich die Frage, welche im Zuge einer klinischen Prüfung durchgeführten Maßnahmen dem gesunden Prüfungsteilnehmer überhaupt therapeutisch nutzen können, da dieser, wie bereits erwähnt, mangels Leidens an einem pathologischen Zustand von vornherein keiner Therapie bedarf<sup>125</sup>. Ein persönlicher Nutzen wäre allenfalls im Hinblick auf Diagnostika und Prophylaktika anzunehmen,

<sup>124</sup> Beim Gesunden sind positive Placeboeffekte ohnehin nur denkbar, wenn das Placebo als diagnostisches Hilfsmittel fungiert, da therapeutische Effekte mangels Therapiebedarfs nicht auftreten dürften.

<sup>125</sup> Nach *Martini/Oberhoffer/Welte*, Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung, S. 11, scheidet bei gesunden Versuchspersonen außerhalb der therapeutisch-klinischen Forschung die Möglichkeit und Aussicht, daß der Versuch ihnen unmittelbar gesundheitliche Vorteile bringt, aus.

die bei klinischen Arzneimittelprüfungen mit einwilligungsfähigen Volljährigen jedoch nur einen geringen Anteil ausmachen dürften.

Daher ist es unwahrscheinlich, daß der Gesetzgeber die Vorschrift auf Diagnostika und Prophylaktika beschränken und das Therapeutikum ausschließen wollte. Hiergegen spricht zudem, daß § 40 IV Nr. 1 S. 1 AMG eine Beschränkung auf Prophylaktika und Diagnostika ausdrücklich vornimmt.

Es erscheint zweifelhaft, ob der in § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG vorgesehene “Nutzen für die betroffene Person” mit dem therapeutischen Nutzen im herkömmlichen Sinne gleichgesetzt werden kann. Möglicherweise gibt die Formulierung von § 40 I AMG a. F. über den Umfang und die Bedeutung des Begriffs des therapeutischen Nutzens weitergehenden Aufschluß. Darüber hinaus sind auch die entsprechenden Regelungen der Richtlinie 2001/20/EG zu konsultieren.

#### **b) Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 40 I Nr. 1 AMG a. F.**

Bereits vor der 12. Gesetzesnovelle war für die klinische Prüfung am gesunden Menschen eine Nutzen-Risiko-Analyse vorgesehen. Gemäß § 40 I Nr. 1 AMG a. F. war die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen nur durchführbar, wenn und solange die Risiken, die mit ihr für die Versuchsperson verbunden waren, gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar waren.

Es ist eindeutig, daß die Abwägung vor der Gesetzesnovelle ausschließlich auf die ärztliche Vertretbarkeit der Risiken für den Prüfungsteilnehmer gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde abstellte.

Das Erfordernis eines persönlichen Nutzens für die betroffene Person war demgegenüber im Rahmen der Nutzen-Risiko-Bewertung von § 40 I Nr. 1 AMG a. F. gerade nicht erforderlich. Bei Nutzen-Risiko-Neutralität konnte demnach die klinische Prüfung als zulässig angesehen werden, da risikolose Maßnahmen in jedem Falle ärztlich vertretbar sind. Quasi-risikolose Placebokontrollen dürfen als risiko-

lose Maßnahmen im Sinne des Gesetzes interpretiert werden<sup>126</sup>. Bei einer risikolosen Applikation des Placebos liegt aufgrund des fehlenden Nutzens für den Prüfungsteilnehmer Nutzen-Risiko-Neutralität vor. Klinische Prüfungen mit Probanden, deren Studiendesign quasi-risikolose Placeboapplikationen in der Kontrollgruppe beinhaltet, waren mithin nach § 40 I Nr. 1 AMG a. F. zulässig. Selbst eine Placeboverabreichung, die mehr als quasi-risikolos für die betroffene Person war, konnte hiernach durchgeführt werden, sofern deren Risiken gemessen an der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar war.

### **c) Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG**

Die Formulierung des novellierten § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG knüpft an den Wortlaut von Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG an, wonach eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden darf, wenn insbesondere die vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber dem Nutzen für den Prüfungsteilnehmer und für andere gegenwärtige und zukünftige Patienten abgewogen worden sind. Die einen persönlichen Nutzen für den Prüfungsteilnehmer fordernde Abwägung ist damit ganz im Sinne von Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG ergänzt worden<sup>127</sup>. Eine klinische Prüfung darf gemäß Art. 3 II lit. a) der Richtlinie darüber hinaus nur beginnen, wenn eine Ethikkommission und/oder zuständige Behörde zu der Schlußfolgerung kommt, daß der erwartete therapeutische Nutzen und der Nutzen für die öffentliche Gesundheit die Risiken überwiegen<sup>128</sup>.

### **a) Anwendungsbereich von Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG**

Die Formulierungen “andere Patienten” sowie “therapeutischer Nutzen” lassen zunächst darauf schließen, daß sie sich nur auf den einschlägig kranken

<sup>126</sup> Unter § 2 II. 1. a) aa) (3): “Applikationsform des Placebos” ist ausführlich dargelegt worden, welche Arten der Placeboverabreichung beim einwilligungsfähigen, volljährigen Probanden als quasi-risikolos gelten können.

<sup>127</sup> So auch die Gesetzesbegründung, BT-Drs. 15/2109, S. 30.

<sup>128</sup> Das Votum der Ethikkommission wird innerhalb des Arzneimittelgesetzes insoweit thematisiert, als gemäß § 40 I S. 2 AMG die klinische Prüfung eines Arzneimittels bei Menschen vom Sponsor nur begonnen werden darf, “wenn die zuständige Ethik-Kommission diese nach Maßgabe des § 42 I zustimmend bewertet (...)”.

Prüfungsteilnehmer beziehen. Sollte dies zutreffen, wäre Art. 3 II lit. a) der Richtlinie nicht korrekt ins Arzneimittelgesetz umgesetzt: Die einen persönlichen Nutzen fordernde Nutzen-Risiko-Analyse findet sich dort innerhalb der für die klinische Prüfung mit Probanden geltenden Voraussetzungen des § 40 AMG und hat nicht in den besonderen Voraussetzungen des § 41 AMG, welcher sich auf Patienten bezieht, ihren Niederschlag gefunden.

Eine fehlerhafte Umsetzung könnte auch zu dem verwirrenden Ergebnis geführt haben, daß in § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG für den gesunden Probanden ein persönlicher, also therapeutischer, Nutzen gefordert ist, der in der medizinischen Forschungspraxis allenfalls im Hinblick auf Diagnostika und Prophylaktika vorstellbar ist<sup>129</sup>.

Zur Beurteilung dieses Problemkreises sind weitere Vorschriften der Richtlinie 2001/20/EG heranzuziehen. Maßgeblich ist zum einen die in Art. 2 lit. a) der Richtlinie vorgenommene Definition der “klinischen Prüfung”, zum anderen die Definition des “Prüfungsteilnehmers” in Art. 2 lit. i) der Richtlinie. Die Definition der klinischen Prüfung ist identisch mit der in § 4 XXIII AMG eingeführten Legaldefinition<sup>130</sup>, welche eine Beschränkung der klinischen Prüfung auf kranke Prüfungsteilnehmer keineswegs erkennen läßt. Dies wäre auch widersinnig, da im Arzneimittelgesetz sowohl kranke als auch gesunde Personen als Prüfungsteilnehmer vorgesehen sind.

Gemäß Art. 2 lit. i) der Richtlinie ist “Prüfungsteilnehmer” eine Person, die entweder als Empfänger des Prüfpräparates oder als Mitglied der Kontrollgruppe an einer klinischen Prüfung teilnimmt. Auch diese Definition läßt eine Beschränkung auf Patienten nicht erkennen. Zudem erscheint sie schon deshalb unwahrscheinlich, da in der Arzneimittelprüfpraxis in Phase I der klinischen Prüfung nach Abschluß des präklinischen Teils der Arzneimittelentwicklung die erste Anwendung des Präparates grundsätzlich am gesunden Probanden erfolgt<sup>131</sup>. Es ist nicht er-

<sup>129</sup> Siehe soeben § 2 II. 1. a) aa): “Mögliche Risiken der Placeboverabreichung” [vor § 2 II. 1. a) aa) (1)].

<sup>130</sup> Vgl. oben § 2 I. 2.: “Begriff der klinischen Prüfung” [vor § 2 I. 2. a)].

<sup>131</sup> Dazu bereits oben unter § 2: “Mögliche Rechtsgrundlagen für die Placebokontrolle im AMG” [vor § 2 I]. Bei bestimmten Arzneimitteln wie beispielsweise Krebsmitteln oder auch Arzneimitteln gegen Herzrhythmusstörungen ist es aus Rücksicht auf die Gesundheit der Probanden

sichtlich, daß die Richtlinie 2001/20/EG für die Phase I der klinischen Arzneimittelprüfung keine Gültigkeit entfalten soll, zumal die gesetzlichen Voraussetzungen der §§ 40, 41 AMG auf alle Phasen der klinischen Prüfung Bezug nehmen. Art. 3 II lit. a) der Richtlinie mag zwar unpräzise formuliert sein, bezieht sich jedoch auf die klinische Prüfung sowohl mit Probanden als auch mit Patienten. Damit steht fest, daß die Umsetzung der Richtlinie ins deutsche Arzneimittelgesetz nicht fehlerhaft durchgeführt wurde.

Die nicht ganz klar und eindeutige Formulierung des “Nutzens für den Prüfungsteilnehmer” bzw. des “Nutzens für die betroffene Person” wurde jedoch im Zuge der Novellierung leider kommentarlos in § 40 I AMG übernommen.

#### **b) Begriffe “Nutzen für den Prüfungsteilnehmer”/“therapeutischer Nutzen”**

Die Verwendung der Termini “Nutzen für den Prüfungsteilnehmer” sowie “therapeutischer Nutzen” in Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG indiziert ebenso wie die Ausgestaltung der Nutzen-Risiko-Analyse des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG, das Erfordernis eines persönlichen Nutzens für den Prüfungsteilnehmer. Möglicherweise ist trotz der vermuteten erforderlichen Indikation der jeweiligen Studienmaßnahme nicht ein therapeutischer Nutzen im herkömmlichen Sinne<sup>132</sup>, sondern ein generell zu bestimmender Nutzen gemeint. Anhaltspunkte für diese Annahme könnten die in der Richtlinie 2001/20/EG getroffenen Regelungen bezüglich der klinischen Arzneimittelprüfung bei Minderjährigen und nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen bieten.

Gemäß Nr. 3 der vorangestellten Erwägungen der Richtlinie sollten Minderjährige in der Regel nur dann in klinische Studien einbezogen werden, wenn die begründete Annahme besteht, daß die Verabreichung des Arzneimittels einen unmittelbaren Nutzen für den Patienten hat, der die Risiken überwiegt. Nach Nr. 4 der vorangestellten Erwägungen sollte die Einbeziehung in klinische Prüfungen

---

unter Umständen jedoch nicht vertretbar, diese an ihnen zu prüfen, so daß ausnahmsweise schon in Phase I eine geringe Zahl von Kranken zur klinischen Prüfung herangezogen werden muß.

<sup>132</sup> Zur Definition des persönlichen/therapeutischen Nutzens oben § 2 II. 1. a) bb): “Möglicher Nutzen der Placeboverabreichung”.

bei sonstigen nichteinwilligungsfähigen Personen, z.B. Demenzkranken, psychiatrischen Patienten usw., noch restriktiver erfolgen. Zu prüfende Arzneimittel dürfen an diese Personen nur verabreicht werden, wenn die begründete Annahme besteht, daß der direkte Nutzen für die betroffenen Patienten die Risiken überwiegt. Bei der Gruppe der nichteinwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmer scheint also der “individuelle, direkte Nutzen” eine entscheidende Rolle zu spielen. Dieser indiziert sprachlich einen “persönlicheren” Nutzen als die Begriffe des “Nutzens für den Prüfungsteilnehmer” bzw. des “therapeutischen Nutzens”.

Fraglich ist, ob den Regeln für Nichteinwilligungsfähige im Umkehrschluß entnommen werden kann, daß die in Rede stehenden Termini lediglich auf einen generellen Nutzen zielen und der eigentliche persönliche Nutzen für den Studienteilnehmer durch den Terminus des individuellen, direkten Nutzens umschrieben wird<sup>133</sup>. Dann müßten die anderen Vorschriften der Richtlinie 2001/20/EG, die sich auf die Forschung mit Einwilligungsunfähigen beziehen, einen solchen Umkehrschluß nahelegen.

Gemäß Art. 4 lit. e) der Richtlinie darf eine klinische Prüfung an Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn die klinische Prüfung für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen verbunden ist. Hier wird schon nicht auf den einzelnen Prüfungsteilnehmer, sondern auf die Patientengruppe abgestellt, so daß das Vorliegen eines “individuellen, direkten Nutzen” für den Prüfungsteilnehmer entbehrlich erscheint. Dies spricht gegen die Annahme eines Umkehrschlusses, nach dem möglicherweise der “Nutzen für die betroffene Person” genereller Natur ist.

Nach Art. 5 lit. i) der Richtlinie ist die Einbeziehung von nichteinwilligungsfähigen Volljährigen, die vor Eintritt der Unfähigkeit zur Einwilligung ihre Einwilligung nicht erteilt oder verweigert haben, in eine klinische Prüfung nur dann möglich, wenn die begründete Erwartung besteht, daß die Verabreichung des

<sup>133</sup> Diese Auffassung vertritt jedenfalls *Fischer*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Klinische Prüfung in der Medizin, S. 31. An Einwilligungsfähigen seien daher auch riskante, nicht therapeutische Prüfungen zulässig, wenn Risiken sich nicht vermeiden ließen und der generelle therapeutische Nutzen überwiege, wobei nicht deutlich gemacht wird, was exakt unter diesem Begriff zu verstehen ist.

Prüfpräparates einen Nutzen für den betroffenen Patienten hat, der die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt. Auch diese Formulierung legt keinen Umkehrschluß nahe, da bezüglich des “Nutzens für den Betroffenen” im Verhältnis zu Art. 3 II lit. a) der Richtlinie keine abweichende Formulierung gebraucht wird, sondern die Terminologie sich sinngemäß entspricht. Gegen diese Sichtweise spricht zudem, daß in Art. 3 II lit. a) der Richtlinie bereits Bezug auf den Nutzen für die öffentliche Gesundheit, der dem therapeutischen Nutzen als Parameter gegenübergestellt wird, genommen wird.

Wenn der therapeutische Nutzen nur einen generellen Nutzen beinhaltet, stellt sich die Frage, aus welchen Gründen ihm neben dem “Nutzen für die öffentliche Gesundheit” überhaupt eine eigenständige Bedeutung zukommen sollte. Mit dem “Nutzen für die öffentliche Gesundheit” ist ein möglicher Nutzen für die öffentliche Gesundheit in Form des Gruppens- oder Fremdnutzens gemeint, welcher ohnehin Voraussetzung für die Zulässigkeit einer jeden im Sinne des Arzneimittelgesetzes durchgeführten klinischen Prüfung ist<sup>134</sup>. Bei der Nutzen-Risiko-Abwägung ist, wie bereits sprachlich indiziert wird, der “Nutzen für die öffentliche Gesundheit” ein genereller Nutzen und der “Nutzen für den Prüfungsteilnehmer” ein persönlicher Nutzen.

### **c) Ergebnis**

Die Termini “Nutzen für den Prüfungsteilnehmer” sowie “therapeutischer Nutzen” in Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG sind so zu verstehen, wie es der Wortlaut nahelegt. Es ist nicht lediglich ein “genereller Nutzen” gemeint. Gleiches muß für die in § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG vorgesehene Nutzen-Risiko-Analyse gelten, da der “Nutzen für den Prüfungsteilnehmer” nach dem Vorbild des Art. 3 II lit. a) der Richtlinie ins deutsche Arzneimittelgesetz eingeführt worden ist.

---

<sup>134</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 272.

Vor der Gesetzesnovelle genügte hingegen noch das Vorliegen eines generellen Nutzens in Form der “voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde”<sup>135</sup>. Auch in der novellierten Fassung ist daher unter dem Begriff des “Nutzens für die betroffene Person” ein therapeutischer, nicht lediglich genereller Nutzen zu verstehen. Die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe kann als Humanexperiment keinen persönlichen Nutzen begründen. Nicht-invasive Placeboapplikationen können zwar als quasi-risikolos eingestuft werden, § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG läßt jedoch das bloße Fehlen von Risiken und Nachteilen bei der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht mehr für die Zulässigkeit der klinischen Prüfung am einwilligungsfähigen volljährigen Probanden genügen. Auch die gänzlich risikolose Placeboverabreichung ist daher nach dem Wortlaut von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG als ausgeschlossen zu betrachten.

#### **d) Teleologische Reduktion von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG**

Es ist fraglich, ob die strenge Nutzen-Risiko-Abwägung des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG bei einer quasi-risikolosen Gabe von Placebopräparaten überhaupt zur Anwendung kommen sollte. Bei Placeboapplikationen, die für den Probanden nicht gefährlich sind, erscheint auch das Erfordernis eines persönlichen Nutzens dem Grunde nach nicht erforderlich zu sein. Eine medizinische Maßnahme ist bei fehlendem Risiko immer ärztlich vertretbar. Ihre Zulässigkeit sollte dann nicht vom Vorliegen therapeutischer Vorteile abhängen.

Insofern könnte bei Placeboverabreichungen, die der Risiken und Nachteile für den Probanden entbehren, auf einen persönlichen Nutzen verzichtet werden. Der Verzicht auf den Nutzen bei gegebener Nutzen-Risiko-Neutralität kann mit einem Erst-recht-Schluß begründet werden: Es muß bei positiv ausfallender Nutzen-Risiko-Analyse erlaubt sein, einem gesunden einwilligungsfähigen Volljährigen pharmakologisch wirksame Präparate zu verabreichen. Anderenfalls wäre die klinische Prüfung bei Mitgliedern dieser Personengruppe von vornherein nicht möglich, was im Endeffekt zur Konsequenz hätte, daß die gesamte Phase I der klinischen Prüfung sich als unzulässig erwiese.

---

<sup>135</sup> Siehe oben § 2 II. 1. a) aa) (1): “Risikobegriff”.

Das zu prüfende Arzneimittel birgt aufgrund seiner pharmakologischen Wirksamkeit im Gegensatz zu einem Placebopräparat über die Gefahren der Applikationsform hinaus Gesundheitsrisiken und Nachteile für die betroffene Person, da es objektive und nicht lediglich subjektive<sup>136</sup> unerwünschte Arzneimittelwirkungen hervorrufen kann. Wenn aber die Verabreichung des Verumpräparates gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG grundsätzlich zulässig ist, so sollte es erst recht möglich sein, dem Probanden ein objektiv wirkungsloses Placebopräparat zu verabreichen, soweit die jeweilige Applikationsform als quasi-risikolos im Sinne der gesetzlichen Bestimmungen zu bewerten ist, unabhängig davon, ob die Placebogabe einen therapeutischen Nutzen beinhalten kann.

Bei entsprechender Nutzen-Risiko-Neutralität könnte im Hinblick auf die Nutzen-Risiko-Bewertung der zweite positive Aspekt der Vorschrift, die ärztliche Vertretbarkeit der vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde, als Zulässigkeitsvoraussetzung genügen. Dieser Lösungsansatz entspricht der Terminologie von § 40 I S. 1 Nr. 1 AMG a. F.: hiernach waren Placebogaben bei ärztlich vertretbarem Risiko grundsätzlich zulässig<sup>137</sup>.

Selbst Placeboverabreichungen, die Risiken und Belastungen für den Prüfungsteilnehmer beinhalteten, konnten nach der alten Rechtslage nicht von vornherein als unzulässig qualifiziert werden. Die durch die Neufassung von § 40 AMG erfolgte Umsetzung der Richtlinie sollte mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit nicht einem in dieser Form kaum erforderlichen "Schutz" des Probanden vor einer weitgehend ungefährlichen Placeboverabreichungen dienen.

Der Gesetzgeber wollte offensichtlich durch Einführung der strengen Nutzen-Risiko-Abwägung, welche eindeutige Affinitäten zu Art. 3 II lit. a) der Richtlinie 2001/20/EG aufweist, den Probanden bezüglich der Verabreichung eines pharmakologisch wirksamen und damit möglicherweise für den menschlichen Organismus schädlichen Präparats verstärkt schützen. Die Möglichkeit einer Placeboverabreichung wurde in diesem Zusammenhang allem Anscheine nach nicht berück-

<sup>136</sup> Zu den verschiedenen Erscheinungsformen von Placebo-UAW oben § 2 II. 1. a) aa) (2): "Wirkungsweise des Placebos".

<sup>137</sup> Siehe oben § 2 II. 1. a) aa) (2): "Wirkungsweise des Placebos".

sichtigt. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, daß klinische Prüfungen mit Placebokontrollgruppe in Phase I einer Studie, und nur dort wird in der Regel mit Probanden geforscht, die Ausnahme darstellen<sup>138</sup>.

Zumindest bei quasi-risikoloser Placebogabe erscheint die Nutzen-Risiko-Abwägung nach Maßgabe des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG verfehlt. Es können hier von vornherein weder ein persönlicher Nutzen noch quantifizierbare Risiken ermittelt werden, so daß es bei dem zweiten positiven Aspekt der Norm bleiben kann: Die Risiken und Nachteile für den einzelnen Prüfungsteilnehmer müssen im Falle einer Placeboapplikation nur im Hinblick auf die voraussichtliche Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sein, nicht im Hinblick auf das Vorliegen eines persönlichen Nutzens für den Probanden.

Die “voraussichtliche Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde” muß gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG grundsätzlich kumulativ zum Überwiegen des persönlichen Nutzens gegenüber den Risiken und Nachteilen vorliegen, kann jedoch im Falle der Nutzen-Risiko-Neutralität im Wege der teleologischen Reduktion der Vorschrift ausnahmsweise für sich allein stehen. Der Nutzen-Risiko-Analyse wird insoweit genüge getan.

#### **a) Nr. 16 Deklaration von Helsinki, Fassung 2000**

Für eine dahingehende Auslegung spricht auch die aktuelle Fassung der Deklaration von Helsinki. Die Deklaration von Helsinki ist die wohl bekannteste Deklaration des Weltärztebundes<sup>139</sup>. Sie normiert als umfassendes und spezifisches Regelwerk standesrechtliche Vorgaben für die medizinische Forschung am Menschen. Die Deklaration von Helsinki ist kein rechtverbindliches Dokument<sup>140</sup>. Trotzdem kommen ihre Maßstäbe in vielen Ländern der Welt zur Anwendung. In

<sup>138</sup> Vgl. dazu oben § 2 II. 1: “Gesunde, einwilligungsfähige Volljährige, § 40 I AMG” [vor § 2 II. 1. a)].

<sup>139</sup> World Medical Association, WMA.

<sup>140</sup> Es handelt sich bei der Deklaration von Helsinki nicht um eine Rechtsnorm, Art. 2 EGBGB. Allerdings beeinflusst die Deklaration von Helsinki beispielsweise das deutsche Schuldrecht, etwa was den Standard, den Beweis und hierbei insbesondere den Anscheinsbeweis angeht. Dazu *Deutsch*, Klinische Versuche nach aktuellen Regeln im In- und Ausland im Lichte der Deklaration von Helsinki (Fassung Oktober 2000), in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 69.

der biomedizinischen Forschung ist ihr Einfluß auf die ärztliche Ethik nach wie vor unbestritten<sup>141</sup>.

In Nr. 16 der Deklaration heißt es:

*“Every medical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks und burdens in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. This does not preclude the participation of healthy volunteers in medical research. The design of all studies should be publicly available.”*

Nr. 16 entspricht in S. 1 nahezu wörtlich Nr. I S. 5 a. F.:

*“Jedem medizinischen Forschungsvorhaben am Menschen sollte eine sorgfältige Abschätzung der vorhersehbaren Risiken und Belastungen {dies ist neu} im Vergleich zu dem voraussichtlichen Nutzen für die Versuchsperson oder andere Personen vorausgehen.”*

An dieser Stelle wird auf das Erfordernis einer Nutzen-Risiko-Analyse unter Berücksichtigung des persönlichen Nutzens für den Prüfungsteilnehmer hingewiesen. Die Vorschrift ist extensiver formuliert als das deutsche Arzneimittelgesetz und die Richtlinie 2001/20/EG, da sie nicht die ärztliche Vertretbarkeit der Risiken und Belastungen gegenüber dem Nutzen für die betroffene Person fordert, sondern demgegenüber lediglich eine “Abschätzung” derselben gegeneinander verlangt. Darüber hinaus sind die in Nr. 16 der Deklaration neu eingefügten S. 2 und 3 zu beachten:

*“Dies schließt die Teilnahme von gesunden Freiwilligen an medizinischer Forschung nicht aus. Das Design aller Studien sollte öffentlich verfügbar sein.”<sup>142</sup>*

Hier wird im Zusammenhang mit der das Forschungsvorhaben betreffenden Nutzen-Risiko-Abschätzung ausdrücklich statuiert, daß auch Gesunde, denen durch

<sup>141</sup> Dazu ausführlich *Klinkhammer*, Deklaration von Helsinki, S. B 332.

<sup>142</sup> Zur Neufassung von Nr. 16 der revidierten Deklaration von Helsinki detailliert *Taupitz*, Deklaration von Helsinki, S. 281.

die Teilnahme an einer klinischen Prüfung in den meisten Fällen kein persönlicher Nutzen zukommen wird<sup>143</sup>, als Prüfungsteilnehmer in Betracht kommen.

#### **b) Art. 16 Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates<sup>144</sup>**

Lange Zeit war die Deklaration von Helsinki auf internationaler Ebene das einzige – einigermaßen – umfassende und spezifische Regelwerk zur medizinischen Forschung am Menschen. Sie hat Konkurrenz bekommen. Als konkurrierendes Dokument<sup>145</sup> kann die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates gelten, welche im Gegensatz zur Deklaration von Helsinki ein völkerrechtlicher Vertrag ist.

Die Bundesrepublik Deutschland gehört bislang nicht zu den Unterzeichnerstaaten der Konvention, die durch einen Beitritt in Deutschland Gesetzeskraft erlangen würde<sup>146</sup>. Ihre Vorschriften sind aber insoweit beachtenswert, als es sich um ein ausführliches europäisches Regelwerk zur biomedizinischen Forschung handelt, ein Beitritt der Bundesrepublik Deutschland nach wie vor diskutiert wird und im Ergebnis nicht ausgeschlossen erscheint.

Die Formulierung des Art. 16 der Konvention könnte für die Möglichkeit einer teleologischen Reduktion von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG sprechen. Art. 16 MRB normiert die Grundbedingungen eines zulässigen Forschungsvorhabens am Menschen. Auch dort findet sich das Erfordernis der Nutzen-Risiko-Abwägung, welche im Gegensatz zu dem einen therapeutischen Nutzen fordernden § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG so abgefaßt ist, daß ein “angemessenes Verhältnis von Nutzen und

<sup>143</sup> Ein persönlicher Nutzen für den Probanden kommt nur in Betracht, wenn diesem ein Prophylaktikum oder ein Diagnostikum appliziert wird. Dazu oben § 2 II. 1. b): “Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 40 I Nr. 1 AMG a. F.”.

<sup>144</sup> Die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates wird im Folgenden als Menschenrechtskonvention bezeichnet oder mit “MRB” abgekürzt werden. Die MRB wird in anderen Publikationen auch als Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates bezeichnet und dann häufig als MRÜ-Biomed. abgekürzt.

<sup>145</sup> *Klinkhammer*, Deklaration von Helsinki, S. B 331, m. w. N.: Die Menschenrechtskonvention sei das “kommende Grundgesetz biomedizinischer Forschung im europäischen Raum”.

<sup>146</sup> Schon bei der Verabschiedung der Konvention durch das Ministerkomitee des Europarates am 19. November 1996 enthielt sich Deutschland der Stimme, um einer innerstaatlichen Diskussion nicht vorzugreifen, dazu *Taupitz/Brewe/Schelling*, in: *Taupitz, Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates*, S. 409, m. w. N.

Risiko” für den einwilligungsfähigen Forschungsteilnehmer<sup>147</sup> genügt. Ein individueller Nutzen wird demgegenüber nicht als Zulässigkeitsvoraussetzung genannt. Placebokontrollierte Forschungsvorhaben mit Probanden sind daher bei angemessenem Nutzen-Risiko-Verhältnis gemäß Art. 16 MRB zulässig.

### c) Ergebnis

Angesichts dieses Befundes sollte eine teleologische Reduktion des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG insofern in Betracht gezogen werden, als bei vorliegender Nutzen-Risiko-Neutralität nur der zweite Teil ihrer Voraussetzungen, die ärztliche Vertretbarkeit der vorhersehbaren Risiken und Nachteile gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde, vorliegen muß.

Trotz des zunächst ermittelten Ergebnisses, wonach die Verabreichung von Placebopräparaten nicht den Anforderungen der Nutzen-Risiko-Analyse des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG genügt, kann durch teleologische Reduktion der Norm von der Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen am Gesunden ausgegangen werden. Ein derartiges Vorgehen sollte jedenfalls dann zulässig sein, wenn sich die Placeboapplikation im Rahmen der Risikoanalyse als quasi-risikolos erweist. § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG kann nach erfolgter teleologischer Reduktion Rechtsgrundlage für eine Placeboverabreichung bei der klinischen Prüfung sein.

### e) Einwilligung nach Aufklärung gemäß §§ 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG

Gemäß § 40 I S. 3 Nr. 3 a) AMG muß die betroffene Person volljährig und in der Lage sein, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und ihren Willen hiernach auszurichten<sup>148</sup>. Nach § 40 I S. 3 Nr. 3 b) AMG

<sup>147</sup> Auch die Menschenrechtskonvention unterscheidet zwischen einwilligungsfähigen und einwilligungsunfähigen Personen, wobei für die Forschung mit letzteren zusätzlich zu den Vorschriften des Art. 16 die in Art. 17 aufgeführten Bedingungen gelten, auf die bei der Bewertung placebokontrollierter klinischer Prüfungen an Einwilligungsunfähigen noch ausführlich eingegangen wird.

<sup>148</sup> Die Bestimmung, die betroffene Person müsse die Fähigkeit aufweisen, Wesen, Bedeutung und Tragweite eines Eingriffs zu erfassen, entspricht im Übrigen der gängigen Definition der Einwilligungsfähigkeit. Zum Begriff der Einwilligungsfähigkeit ausführlich *Amelung*, Über die Einwilligungsfähigkeit Teil 1, S. 525-558 und Über die Einwilligungsfähigkeit Teil 2, S. 821-833.

muß sie nach § 40 II S. 1 aufgeklärt worden sein und schriftlich eingewilligt haben, soweit in § 40 IV oder in § 41 nichts Abweichendes bestimmt ist. Damit sind Aufklärung und Einwilligung grundsätzlich unverzichtbar<sup>149</sup>.

Die Einwilligung nach Aufklärung ist die zweite zentrale Voraussetzung für die Zulässigkeit der klinischen Prüfung. Sie ist im Arzneimittelgesetz ganz bewußt hinter der Nutzen-Risiko-Abwägung angesiedelt worden, wobei diese Reihenfolge einen gewissen Paternalismus widerspiegelt, der für das kontinental-europäische Rechtsdenken charakteristisch ist<sup>150</sup>. Der Grundsatz des Erfordernisses der Einwilligung nach Aufklärung gilt auch für die Teilnehmer, die nach erfolgter Randomisierung Placebos erhalten, da die Kontrollgruppe Teil der klinischen Prüfung ist<sup>151</sup>.

### a) Aufklärung

Gemäß § 40 II S. 1 AMG ist die betroffene Person durch einen ärztlichen respektive zahnärztlichen Prüfer über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung sowie über ihr Recht aufzuklären, die Teilnahme an der klinischen Prüfung jederzeit zu beenden; ihr ist eine allgemein verständliche Aufklärungsunterlage auszuhändigen. Die Aufklärung muß in einem Gespräch erfolgen<sup>152</sup>. Eigens für die klinische Prüfung entwickelte Formblätter haben lediglich unterstützende Funktion. Sie können dem Arzt das persönliche Gespräch nicht abnehmen<sup>153</sup>. In der Aufklärung hat der Arzt Kenntnisse über die entscheidungsrelevanten Tatsachen zu vermitteln, so daß der Prüfungsteilnehmer in die Lage versetzt wird, über das Ob und Wie des Eingriffs eigenverantwortlich zu entscheiden<sup>154</sup>.

<sup>149</sup> Vgl. *Kloesel/Cyran*, AMG-Kommentar, § 40 AMG, Anm. 4; *Sander*, AMG-Kommentar, Erl. § 40 AMG, S.17.

<sup>150</sup> *Deutsch*, Klinische Versuche nach aktuellen Regeln im In- und Ausland im Lichte der Deklaration von Helsinki (Fassung Oktober 2002), in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz*, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 62. Anders ist dies beispielsweise im amerikanischen Arzneimittelrecht geregelt, welches von einem voll mündigen Prüfungsteilnehmer ausgeht, welcher die Risiken einer klinischen Prüfung stets und im vollen Umfang zu erfassen in der Lage ist. Der "informed consent" genießt dort Priorität, die Nutzen-Risiko-Abwägung ist dagegen zweitrangig. Vgl. zum Ganzen *Taupitz*, Deklaration von Helsinki, S. 282.

<sup>151</sup> Siehe oben § 2 I. 2. c): "Ergebnis zum Begriff der klinischen Prüfung", und § 2 I. 3.: "Ergebnis zum Regelungsbereich der §§ 40, 41 AMG".

<sup>152</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 779.

<sup>153</sup> Hierzu *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 123.

<sup>154</sup> *Möller*, Rechtliche Aspekte der Placeboanwendung, S. 69. Ähnlich *Gillet*, Bioethics in the

Die Aufklärung hat eine doppelte Zielrichtung: einerseits soll sich die betroffene Person ein Bild von der Prüfung als solcher, das heißt ihren Zielen, ihren Risiken, Nachteilen sowie den Bedingungen ihrer Durchführung machen<sup>155</sup>, andererseits soll er über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt werden, um dann seine schriftliche Einwilligung zu erteilen. An dieser Stelle dürfte die Information im Vordergrund stehen, was die Versuchsteilnahme für ihn persönlich bedeuten wird.

Die Begriffe “Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Prüfung” sind nicht streng voneinander abgrenzbar sondern greifen ineinander über. Orientierungspunkt sollen die von der Rechtsprechung entwickelten Grundsätze zur Aufklärung bei der ärztlichen Heilbehandlung sein, auch wenn im Bereich der klinischen Prüfung von Arzneimitteln noch weiter zu differenzieren ist<sup>156</sup>. Die Aufklärung bei der Arzneimittelprüfung hat mindestens so weit zu gehen wie bei der Arzneimitteltherapie. In erster Linie ist der Patient darüber zu informieren, daß es sich um die klinische Prüfung eines Arzneimittels handelt und mit der Teilnahme Gefahren verbunden sind<sup>157</sup>. Auch die Behandlungsunsicherheit muß als Ausgangspunkt der Studie dargestellt werden<sup>158</sup>. Nicht aufzuklären ist hingegen über die chemische Substanz, die Stoffgruppe und über Zahl, Art und pharmakologische Bedeutung der durchgeführten Vorprüfungen, da der Prüfungsteilnehmer als Laie in der Regel ohnehin nicht den hierfür erforderlichen Sachverstand besitzen wird. Wesentlicher Gegenstand der Aufklärung ist das Studiendesign der geplanten klinischen Prüfung.

Handelt es sich um eine placebokontrollierte klinische Studie, die grundsätzlich doppelblind und randomisiert durchgeführt wird, so ist dem Probanden in verständlicher Weise zu erklären, daß er aufgrund einer Zufallszuteilung entweder

---

Clinic, S. 107: “*Information and consent documents should allow ordinary people to make reasonable choices on the basis of well-worded information*”.

<sup>155</sup> Fischer, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin, Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 31.

<sup>156</sup> Die Rechtsprechung hat bei der Heilbehandlung die Aufklärung auf wesentliche Umstände und typische Gefahren begrenzt und ausgesprochen, daß sie nicht mit der Genauigkeit eines medizinischen Kollegs zu erfolgen habe, vgl. dazu die Ausführungen bei Staak/Uhlenbruck, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 182.

<sup>157</sup> Hinsichtlich der Risiken und möglichen Komplikationen muß “*im Großen und Ganzen*” über die für einen “*verständigen Patienten*” bedeutsamen, wesentlichen Risiken informiert werden, Schreiber, Notwendigkeit und Grenzen rechtlicher Kontrolle der Medizin, S. 46.

<sup>158</sup> Deutsch/Spickhoff, Medizinrecht, Rdnr. 780.

der Versuchs- oder der Kontrollgruppe zugeordnet wird, und daß weder er noch der Arzt wissen, welcher Gruppe er angehört<sup>159</sup>. Zudem muß erläutert werden, daß er unter Umständen keinen persönlichen Nutzen aus der Teilnahme an der Studie ziehen kann. Es muß insbesondere hervorgehoben werden, daß die Möglichkeit seiner Aufnahme in die Kontrollgruppe besteht, in der Placebos und nicht pharmakologisch wirksame Substanzen verabreicht werden<sup>160</sup>. Die Aufklärung muß sich bei einem doppelblinden Studiendesign darauf beziehen, daß dem Prüfungsteilnehmer entweder das zu prüfende Arzneimittel oder alternativ ein Placebo gegeben wird.

Zur Aufklärung gehört eine für den Laien gut verständliche Beschreibung der Durchführung der klinischen Prüfung, wobei auch begleitende Untersuchungen wie beispielsweise regelmäßige Blutentnahmen, angesprochen werden sollten. Der Proband ist auf Risiken und bereits bekannte Nebenwirkungen des zu prüfenden Arzneimittels hinzuweisen, wobei eine Aufklärung im Übermaß jedoch verhindert werden sollte<sup>161</sup>. Weiterhin muß auf den gemäß §§ 40 I S. 3 Nr. 8, 40 II AMG bestehenden Versicherungsschutz und darauf hingewiesen werden, daß die Einwilligung gemäß § 40 II S. 3 AMG jederzeit schriftlich oder mündlich widerrufen werden kann, ohne daß dem Teilnehmer dadurch irgendwelche Nachteile entstehen dürfen<sup>162</sup>.

<sup>159</sup> Gillet, Bioethics in the Clinic, S. 106: *“The first requirement is absolute honesty about the treatment proposed and the structure of the trial. (...) In a placebo-controlled study, the patient should understand that the surgery may be “real” or “sham” and the nature of the placebo condition”*.

<sup>160</sup> Die Zuteilung zur Kontrollgruppe dürfte einem Gesunden, der sich in der Regel keinen therapeutischen Vorteil von der Teilnahme an einer klinischen Studie erhoffen wird, im Zweifelsfalle lieber sein, als die Zuteilung zur Verumgruppe.

<sup>161</sup> *“Man braucht dem potentiellen Prüfungsteilnehmer keine Angst zu machen”* dazu Deutsch/Spickhoff, Medizinrecht, Rdnr. 780.

<sup>162</sup> Sander, AMG-Kommentar, Erl. § 40 AMG, S. 17. Deutsch/Spickhoff halten hingegen den Hinweis auf die Probandenversicherung und die Obliegenheiten nicht für zwingend notwendig: Deutsch/Spickhoff, Medizinrecht, Rdnr. 800. Mit dem wirksamen Widerruf verliert der Arzt ex nunc die Berechtigung, Eingriffe in die körperliche Integrität des Prüfungsteilnehmers vorzunehmen. In diesem Falle muß der Arzt aus medizinischer Sicht zunächst klären, ob der sofortige Abbruch von Experiment – oder Therapie – ohne Schädigung für die Versuchsperson überhaupt möglich ist, was bei der Verabreichung eines Placebopräparates jedoch stets der Fall sein dürfte. Vgl. zum Ganzen Staak/Weiser, Klinische Prüfung von Arzneimitteln – Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 52.

## b) Einwilligung

Die Einwilligung des Betroffenen ist das zentrale Kriterium zur Wahrung seines verfassungsrechtlich geschützten Selbstbestimmungsrecht<sup>163</sup>. Neben der Nutzen-Risiko-Abwägung wird sie von allen Regelwerken verlangt, die die klinische Prüfung am Menschen thematisieren.

In Übereinstimmung mit Art. 16 V in Verbindung mit Art. 5 des Menschenrechtsübereinkommens zur Biomedizin des Europarates ist gemäß §§ 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG ein medizinischer Versuch nur dann zulässig, wenn die Versuchsperson ihre Einwilligung hierzu erteilt hat, nachdem sie durch einen Arzt über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung aufgeklärt worden ist. Die Regelung des Arzneimittelgesetzes entspricht damit auch den Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG bezüglich des Beginns und der Durchführung der klinischen Prüfung. Gemäß Art. 3 II lit. b) und d) der Richtlinie darf eine klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn der Prüfungsteilnehmer hinreichend aufgeklärt worden ist und eingewilligt hat<sup>164</sup>. Die Deklaration von Helsinki thematisiert die Frage der Freiwilligkeit und Aufklärung in Nr. 20 und 22 sogar gleich zweimal, was offenbar ihre Bedeutung hervorheben soll<sup>165</sup>. Alle genannten Spezialvorschriften verlangen eine Schriftform der Einwilligung, die sich zum – später ggf. erforderlichen – Beweis der Einwilligungserteilung aber ohnehin empfiehlt<sup>166</sup>.

Die Einwilligung ist gemäß § 40 I S. 3 Nr. 3 a) AMG grundsätzlich nur wirksam, wenn der Proband volljährig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, also einwilligungsfähig ist<sup>167</sup>. Die Vorschrift unterscheidet sich von § 40 II Nr. 1 AMG a. F., wonach die Einwilligung nur wirksam war, wenn die Person, die sie

<sup>163</sup> *Taupitz/Brewe/Schelling*, in: *Taupitz, Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin*, S. 420, m. w. N.

<sup>164</sup> Und die Einwilligung ohne Nachteil jederzeit widerrufen kann, Art. 3 II lit. e) der Richtlinie 2001/20/EG.

<sup>165</sup> Die Tatsache, daß die Einwilligung der Versuchsperson erst in Grundsatz Nr. 20 angesprochen wird, nachdem in zehn vorhergehenden Bestimmungen die grundlegenden Prinzipien objektiver und verfahrensförmiger Gesichtspunkte thematisiert wurden, spiegelt erneut den für das kontinental-europäische Rechtsdenken charakteristischen Paternalismus wider.

<sup>166</sup> *Taupitz*, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Klinische Prüfung in der Medizin*, S. 146.

<sup>167</sup> Zur Definition der Einwilligungsfähigkeit oben § 2 II. 1. b): "Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 40 I Nr. 1 AMG a. F.".

abgibt, geschäftsfähig und in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung einzusehen und ihren Willen hiernach zu bestimmen<sup>168</sup>. Nach der alten Fassung war Geschäftsfähigkeit des Prüfungsteilnehmers erforderlich, ein Kriterium, das innerhalb von §§ 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG n. F. nun nicht mehr erwähnt wird.

Der Versuchsvertrag als solcher<sup>169</sup> setzt ebenso wie der Heilbehandlungsvertrag eine rechtsgeschäftliche Willenserklärung voraus und erfordert daher Geschäftsfähigkeit, die Einwilligung in die jeweilige Versuchsmaßnahme verlangt demgegenüber Einwilligungsfähigkeit, welche eigenen Regeln unterliegt: Einwilligungsfähig ist, wer Wesen, Bedeutung und Tragweite der Maßnahme jedenfalls in groben Zügen erfassen, das Für und Wider der Maßnahme abwägen und sich nach der gewonnenen Einsicht bestimmen kann, wobei es hier auf die Umstände des Einzelfalles ankommen soll<sup>170</sup>. Die Definition entspricht inhaltlich der in § 40 II Nr. 1 AMG a. F. verwendeten Formulierung, womit dort neben der Geschäftsfähigkeit auch die Einwilligungsfähigkeit des Prüfungsteilnehmers erforderlich war. Jene vor der 12. Novelle vom Arzneimittelgesetz ausdrücklich geforderte Zweispurigkeit<sup>171</sup> läßt sich mit der bei der klinischen Prüfung typischen Kombination von vertraglicher und höchstpersönlicher Ebene erklären.

Fraglich erscheint, weshalb sie nicht mehr in dieser Form existiert. Zur Aufhebung der Geschäftsfähigkeit als Wirksamkeitserfordernis der Einwilligung wird in der Gesetzesbegründung keine Stellung bezogen. Auch wurde sie nicht in der Diskussion im Ausschuß für Gesundheit und Soziale Sicherung zum Gesetzentwurf

<sup>168</sup> Vgl. zur alten Rechtslage das Urteil des BayOLG vom 12. Dezember 1989: “§ 40 I Nr. 2 und II Nr. 1 AMG (Anm. d. Verf.: a. F.) beinhalten somit ein grundsätzliches Verbot, die klinische Prüfung von Arzneimitteln bei Personen durchzuführen, die nicht geschäftsfähig sind. Gegen diese strafbewehrte Norm verstößt, wer bei geschäftsunfähigen oder beschränkt geschäftsfähigen Personen Arzneimittelprüfungen durchführt, ohne daß die besonderen Voraussetzungen des § 41 Nr. 3 (a. F.) vorliegen.” Abgedruckt bei Sander, Entscheidungssammlung zum Arzneimittelrecht, § 40 AMG. Die Auffassung des BayOLG dürfte in dieser Form nicht mehr als uneingeschränkt richtig zu bewerten sein, da die Geschäftsfähigkeit nach der neuen Fassung des Arzneimittelgesetzes keine Voraussetzung mehr für die wirksame Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Prüfung darstellt.

<sup>169</sup> Zum Experimentvertrag *Biermann*, Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 304, der diesen Vertrag auch als sogenannten “Arzneimitteltestvertrag” bezeichnet.

<sup>170</sup> *Taupitz*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Klinische Prüfung in der Medizin, S. 146. Ähnlich auch die strafrechtliche Definition der Einwilligungsfähigkeit, z.B. BGHSt 4, 88, 90; 5, 362 f.; 8, 35, 37; 23, 1 ff; ebenso BGH NJW 1969, S. 1582, 1583.

<sup>171</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 781.

der Bundesregierung, 50. Sitzung am 28. Januar 2004, erörtert. Die Änderung könnte damit zu erklären sein, daß im Medizinrecht und in der Medizinethik die Einwilligungsfähigkeit grundsätzlich unabhängig von der Geschäftsfähigkeit oder der Volljährigkeit der von dem Eingriff betroffenen Person bestimmt wird<sup>172</sup>.

Insofern sollte die Wirksamkeit der Einwilligung von der Einwilligungsfähigkeit der betroffenen Person abhängen und nicht von ihrer Geschäftsfähigkeit. Die Wirksamkeit des Versuchsvertrages ist demgegenüber zwar von der Geschäftsfähigkeit des Prüfungsteilnehmers abhängig, jedoch ist sie gerade aufgrund der beschriebenen Zweispurigkeit getrennt von der Wirksamkeit der Einwilligung zu betrachten. Dieser Besonderheit wird durch die Neufassung von §§ 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG n. F. Rechnung getragen.

Bei der Einwilligung in die Placeboverabreichung im Rahmen der klinisch kontrollierten Studie ist problematisch, daß der Prüfungsteilnehmer nicht konkret in die Verabreichung oder die Nichtverabreichung der vom Studiendesign alternativ vorgesehenen Präparate einwilligen kann: im Zeitpunkt der Aufklärung und Einwilligung steht noch nicht fest, welchem Therapiearm er zugeordnet wird. Die Randomisierung erfolgt erst nach Erteilung der Einwilligung.

Der Proband kann, sofern die Aufklärung ordnungsgemäß erfolgt ist, in die alternative Behandlung oder Nichtbehandlung wirksam einwilligen, sofern die sonstigen Grenzen wissenschaftlicher Versuche nicht überschritten werden<sup>173</sup>. Er hat dann den gleichen Kenntnisstand wie der Arzt beim Doppelblindversuch, von dem auch nicht verlangt wird, daß er nichts von der Möglichkeit der Placeboanwendung weiß.

Ein psychisches Einflußmoment, welches sich unter Umständen wegen des Zweifels an der Wirksamkeit sogar bei den Teilnehmern auswirken kann, die das zu prüfende Arzneimittel erhalten, wird nicht zu eliminieren sein. Der ahnungslose Prüfungsteilnehmer ermöglicht daher unter Umständen eine gegenüber dem Aufgeklärten wirksamere Kontrolle. Bei der klinischen Prüfung ist die Einwilligung

---

<sup>172</sup> Vgl. *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 2 und Fn. 3.

<sup>173</sup> *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 46.

nach Aufklärung, auch wenn sie die Effizienz der Studie beeinträchtigen kann, nach den heute in der medizinischen Forschung geltenden Maßstäben jedoch grundsätzlich unverzichtbar.

### **c) Ergebnis**

Die Einwilligung nach Aufklärung ist auch im Hinblick auf eine möglicherweise erfolgende Placeboapplikation zwingend erforderlich. Sind die eben dargestellten Anforderungen an Aufklärung und Einwilligung einschließlich der Besonderheiten beim kontrollierten klinischen Versuch erfüllt, so kann der Proband gemäß § 40 I S. 3 Nr. 3 und § 40 II AMG wirksam in die alternative Verabreichung des Placebos einwilligen. Für die Wirksamkeit der Einwilligung ist genügend, aber auch erforderlich, daß der Prüfungsteilnehmer sich sowohl für den Fall mit der Teilnahme einverstanden erklärt, daß er das zu prüfende Arzneimittel erhält, als auch für den Fall, daß er als Zugehöriger der Kontrollgruppe Placebopräparate verabreicht bekommt.

### **f) Ergebnis**

Placebokontrollierte klinische Prüfungen an einwilligungsfähigen volljährigen Probanden sind unüblich und werden daher selten durchgeführt. Nach der neuen Gesetzeslage sind sie zulässig, wenn die Darreichungsform des Placebos sich als risikofrei erweist und eine in diesem Falle mögliche teleologische Reduktion von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG vorgenommen wird, durch welche auf das Vorliegen eines persönlichen Nutzens für die betroffene Person verzichtet wird. Darüber hinaus muß als zweite zentrale Voraussetzung über die mögliche Zuteilung zur Placebokontrollgruppe aufgeklärt werden und eine insofern alternative Einwilligung erteilt werden. § 40 I AMG n. F. kann taugliche Rechtsgrundlage für Placeboapplikationen in der Kontrollgruppe sein.

## 2. Kranke, einwilligungsfähige Volljährige, § 41 I S. 1 AMG

Fraglich ist, inwieweit § 41 I S. 1 AMG, der die Forschung mit volljährigen einwilligungsfähigen Patienten regelt, Placebokontrollen zuläßt. Auch hier ist auf das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Analyse und die alternative Einwilligung des Patienten abzustellen. Gemäß § 41 I S. 1 AMG findet auf eine klinische Prüfung bei einer volljährigen Person, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, § 40 I-III AMG mit folgender Maßgabe Anwendung:

*1. Die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels muß nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben dieser Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, oder*

*2. sie muß für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie der an der klinischen Prüfung teilnehmende Patient, mit einem direkten Nutzen verbunden sein.*

### a) § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG

Geht man davon aus, daß bei der klinisch kontrollierten Prüfung<sup>174</sup> die Placeboverabreichung nicht indiziert ist, so scheint die Prüfung eines Arzneimittels gegen Placebo zumindest der Vorschrift des § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG zu widersprechen<sup>175</sup>. Die medizinische Indikation gilt an dieser Stelle mangels Erwähnung des allgemeineren Begriffs der “klinischen Prüfung” aber nur für das zu prüfende Arzneimittel, nicht für die Kontrollmaßnahme. Ein Placebo kann nicht zu prüfendes Arzneimittel im Sinne der Begriffsbestimmungen des Arzneimittelgesetzes sein<sup>176</sup>, so daß insoweit § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG für die Placebokontrolle nicht maßgeblich ist.

<sup>174</sup> Die Placebogabe ist zwar grundsätzlich als Heilversuch möglich, vgl. *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1182, 1186. Sie dürfte aber, insbesondere beim kontrollierten Versuch, die Ausnahme bilden, da es hier in erster Linie um den Ausschluß, nicht um die Nutzbarmachung des psychologischen Effekts geht. Siehe auch oben § 2 I 1.: “Arzneimittelbegriff”.

<sup>175</sup> Nach *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 47, soll dies auch im Hinblick auf die Standardmedikation gelten.

<sup>176</sup> Siehe oben § 2 I 1.: “Arzneimittelbegriff”.

**b) § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG**

Möglicherweise ergibt sich die rechtliche Zulässigkeit der Placeboverabreichung aus § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG. Fraglich ist, worauf sich das Wort “sie” in § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG bezieht. Es bestehen zwei Möglichkeiten: Einerseits könnte direkt an die in § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG gebräuchliche Terminologie angeknüpft werden, im Rahmen derer nur die “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels” erwähnt wird.

Sollte dies zutreffen, wäre die Möglichkeit der Placebokontrolle auf der Grundlage von § 41 I AMG nicht eröffnet. Andererseits könnte in diesem Zusammenhang auf den in § 41 I S. 1 AMG verwendeten Begriff der “klinischen Prüfung”, der die Placebokontrolle beinhaltet, Bezug genommen werden. In diesem Falle würde § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG als Rechtsgrundlage für die Placeboverabreichung in Betracht kommen. Die sprachliche Ungenauigkeit der Vorschrift läßt sich gerade nicht durch eine weitergehende Analyse der Grammatik auflösen. Insoweit kann keine eindeutige Klarstellung herbeigeführt werden.

Unter Umständen kann der Wortlaut von § 41 II S. 1 Nr. 1 und Nr. 2 a) AMG, die Voraussetzungen der klinischen Prüfung am kranken Minderjährigen normieren, als Auslegungshilfe herangezogen werden. § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG ist identisch mit § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG. Auch dieser bezieht sich nur auf “das zu prüfende Arzneimittel” und kann daher nicht zum Verständnis von § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG beitragen.

Gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG muß alternativ zu § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG die klinische Prüfung für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein, womit diese Vorschrift nahezu wortgleich § 40 I S. 1 Nr. 2 AMG entspricht, mit der Abweichung, daß hier anstelle des Wortes “sie” explizit der Terminus der klinischen Prüfung verwendet wird.

Bereits die Strukturgleichheit der Normen spricht dafür, daß in § 40 I S. 1 Nr. 2 AMG mit dem Wort “sie” die klinische Prüfung in ihrer Gesamtheit und nicht le-

diglich die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels gemeint ist. Es ist in Anbetracht dessen kein vernünftiger Grund ersichtlich, weshalb § 40 I S. 1 Nr. 2 AMG enger zu verstehen sein sollte als § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG. Auch der Gesetzesbegründung läßt sich eine derartige Einschränkung nicht entnehmen. § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG bezieht sich auf den Begriff der klinischen Prüfung, welcher Maßnahmen sowohl in der Verum- als auch in der Kontrollgruppe beinhaltet, so daß die Norm Rechtsgrundlage für eine Placeboanwendung sein kann.

#### **a) Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 41 I S. 1 Nr. 2 i. V. m. § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG**

§ 41 I S. 1 Nr. 2 AMG modifiziert die Grundnorm des § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG dahingehend, daß anstelle eines persönlichen Nutzens für den Prüfungsteilnehmer ein direkter Nutzen für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden, gegeben sein muß. Die Möglichkeit derartiger gruppennütziger Forschung mit Patienten ist erst durch die 12. AMG-Novelle ins Arzneimittelgesetz eingeführt worden.

Vorher war die klinische Prüfung beim Kranken gemäß § 41 Nr. 1 AMG a. F. nur zulässig, wenn ein individueller, also therapeutischer Nutzen<sup>177</sup> für die betroffene Person ersichtlich war. Ein therapeutischer Nutzen lag zumindest dann vor, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels der Behandlung der Krankheit der Versuchsperson diente<sup>178</sup>. Die Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit Patienten konnte folglich nicht anhand von § 41 AMG a. F. bestimmt werden, da dort nur auf die "Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels", nicht auf die "klinische Prüfung" Bezug genommen wurde. Dies könnte sich durch die Einführung der grundsätzlichen Zulässigkeit gruppennütziger Forschung mit kranken Prüfungsteilnehmern geändert haben. § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG könnte taugliche Rechtsgrundlage für die Placebokontrolle bei klinischen Prüfungen mit Patienten sein.

<sup>177</sup> Dahinter stand die Intention, daß kranke Menschen in der Regel schutzwürdiger sind als gesunde Menschen.

<sup>178</sup> Riedel, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 2.

## **(1) Gruppennutzen**

Gruppennutzen ist der von einem Forschungsvorhaben zu erwartende medizinische Vorteil der Gruppe, welcher ein Forschungsteilnehmer aufgrund seines Alters und/oder seiner Erkrankung angehört. In diesem Zusammenhang ist klarzustellen, daß die gruppennützige Forschung aus Sicht der betroffenen Person fremdnützig ist. Sie erfolgt nicht aus Gründen der Therapie, sondern ausschließlich zum Zweck des Erkenntnisgewinns<sup>179</sup>.

Kranke Prüfungsteilnehmer, die der Kontrollgruppe zugeteilt sind und dort Placebopräparate erhalten, haben keinen persönlichen Nutzen aufgrund ihrer Teilnahme an Studie. Insoweit gilt nichts anderes als für die klinische Prüfung mit Probanden<sup>180</sup>. Im Rahmen von § 41 I Nr. 2 AMG wird, anders als bei § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG, auch kein persönlicher Nutzen für die betroffene Person gefordert, sondern lediglich ein Gruppennutzen. Soweit im Sinne von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG die Risiken und Nachteile ärztlich vertretbar sind, ist die klinische Prüfung bei Vorliegen eines Gruppennutzens rechtlich durchführbar. Die Zulässigkeit einer für den Prüfungsteilnehmer nicht eigennützigen Placeboapplikation erscheint auf der Grundlage von § 41 I Nr. 2 AMG grundsätzlich möglich.

## **(2) Besondere Risiken der Placebokontrolle beim Patienten**

Bei der klinischen Prüfung mit Patienten sind die unspezifisch auftretenden Placebo-UAW ebensowenig in die objektive ex-ante Risikobewertung einzu beziehen wie bei Forschungsvorhaben am Probanden. Auch bei der Risikobewertung der unterschiedlichen Applikationsformen gelten für den kranken Prüfungsteilnehmer die gleichen Maßstäbe wie für den Gesunden. Beachtlich ist, daß auch risikoträchtige Arten der Placebodarreichung nicht von vornherein unzulässig sind, da aufgrund des Genügens eines Gruppennutzens im Hinblick auf die jeweilige Studienmaßnahme keine Nutzen-Risiko-Neutralität vorliegen muß.

<sup>179</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 269.

<sup>180</sup> Vgl. oben § 2 II. 1. a) aa): "Mögliche Risiken der Placeboverabreichung", vor § 2 II. 1. a) aa) (1).

Insofern können bei entsprechender Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde und Gruppennutzen auch invasive Verabreichungen des Placebos ärztlich vertretbar sein. Dies dürfte sogar regelmäßig der Fall sein, da angesichts heutiger medizinischer Standards auch die Infusion oder die Injektion eines Stoffes bei einer erwachsenen Person grundsätzlich keine unzumutbaren Risiken und Belastungen mit sich bringen wird.

Beim kranken Prüfungsteilnehmer liegt die Problematik der ärztlichen Vertretbarkeit einer placebokontrollierten Studie dementsprechend auch nicht so sehr beim potentiellen Risiko der Placeboapplikation, sondern vielmehr darin, daß dem Patienten im Zuge der reinen Placebokontrolle gegebenenfalls ein wirksames Medikament vorenthalten wird.

Als Risiko sind in diesem Zusammenhang die speziell mit der unter Vorenthaltung oder Entziehung eines pharmakologisch wirksamen Medikaments durchgeführte Placebokontrolle verbundene Wahrscheinlichkeit, kausale körperliche und / oder seelische Schäden zu erleiden, sowie die damit gegebenenfalls verbundenen einhergehenden Belastungen in Form von Schmerzen oder verstärkten Krankheitssymptomen zu verstehen<sup>181</sup>.

#### **(a) Vorenthaltung des zu prüfenden Arzneimittels**

Fraglich ist, ob ein ärztlich nicht vertretbares Risiko darin bestehen kann, daß die Teilnehmer der Placebogruppe im Gegensatz zu den Prüfungsteilnehmern, die der Verumgruppe zugeordnet sind, nicht das zu prüfende Arzneimittel erhalten. Hierbei muß vorrangig berücksichtigt werden, daß das zu prüfende Arzneimittel abhängig vom Phasenverlauf der klinischen Prüfung noch nicht oder zumindest noch nicht vollständig und umfassend auf seine Verträglichkeit und Wirksamkeit hin getestet worden ist.

---

<sup>181</sup> In Anlehnung an die Definition des Risikos einer Studienteilnahme, hierzu von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 281.

Diese Parameter zu ermitteln, ist ja gerade erst der Zweck der Studie<sup>182</sup>. Wenn sich das neue Medikament im Laufe der Studie als wirksam erweist, hätten einerseits die Prüfungsteilnehmer in der Kontrollgruppe retrospektiv das wirksame Medikament nicht erhalten. Ohne eine solche Studie, die erst den Beweis der Wirksamkeit geliefert hat, würde andererseits aber auch in Zukunft zahllosen Patienten von ihren Ärzten das nicht mit Sicherheit wirksame Medikament vorenthalten werden<sup>183</sup>. Solange ein Mittel sich noch im Stadium der Prüfung befindet, ist damit gerade gesagt, daß seine Wirkung noch nicht bewiesen ist, und solange kann auch noch keine Verpflichtung bestehen, es einem Kranken zu verabreichen<sup>184</sup>. Problematisch ist in diesem Zusammenhang, wenn eine Prüfung voranschreitet und sich dabei die für eine therapeutische Wirkung des zu prüfenden Arzneimittels sprechenden Argumente häufen<sup>185</sup>. Möglicherweise darf dann nicht der grundsätzlichen Erprobung wegen dem Patienten das noch nicht ganz sicher bewiesene Mittel versagt werden.

Es muß hier im Hinblick auf die Schwere der Erkrankung differenziert werden: Bei leichten Erkrankungen wird die Vorenthaltung des zu prüfenden Arzneimittels unter Umständen noch zu verantworten sein, aber keinesfalls in Lagen, die lebensgefährlich sind oder lebensgefährlich werden können<sup>186</sup>. In letzteren Fällen gibt es zur Entschärfung dieses Problems die Möglichkeit einer sequentiellen Statistik, die den Abbruch einer Studie zum frühestmöglichen Zeitpunkt ermöglicht, wenn der Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen gerade signifikant geworden ist<sup>187</sup>. Eine kontrollierte Studie beinhaltet im Endeffekt das kleinstmögliche Risiko, welches gegenüber dem sehr viel höheren Risiko, eine sichere Therapie wegen der unterbliebenen Prüfung nicht durchzuführen, gerechtfertigt sein kann<sup>188</sup>.

<sup>182</sup> Siehe oben § 2 I. 2.: "Begriff der klinischen Prüfung".

<sup>183</sup> So auch *Gugler*, in: Kleinsorge/Steichele/Sander, *Klinische Prüfung von Arzneimitteln. Methodik und Rechtsgrundlagen*, S. 21, m. w. N.

<sup>184</sup> *Martini/Oberhoffer/Welte*, *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*, S. 15.

<sup>185</sup> *Martini/Oberhoffer/Welte*, *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*, S. 15.

<sup>186</sup> *Martini/Oberhoffer/Welte*, *Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung*, S. 15.

<sup>187</sup> *Gugler*, in: Kleinsorge/Steichele/Sander, *Klinische Prüfung von Arzneimitteln. Methodik und Rechtsgrundlagen*, S. 21.

<sup>188</sup> *Hasskarl*, in: Kleinsorge/Hirsch/Weißbauer, *Forschung am Menschen*, S. 74.

Zudem erscheint es nicht vertretbar, eine Behandlungsmethode für eine große Zahl von Patienten zu empfehlen, solange der Nutzen dieser Behandlung sich noch nicht als genügend gesichert erwiesen hat<sup>189</sup>, was in der Regel erst nach Abschluß oder zumindest erst nach längerer Laufzeit der klinischen Prüfung der Fall sein wird. Darüber hinaus sind auch die Risiken der Verabreichung des Verums, insbesondere dessen potentielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen, zu berücksichtigen. Möglicherweise werden durch die Applikation des zu prüfenden Arzneimittels gravierendere Risiken begründet als bei Nichtverabreichung. Immerhin handelt es sich bei dem zu prüfenden Arzneimittel um ein Präparat, dessen Nebenwirkungen im Zeitpunkt der klinischen Prüfung noch nicht vollständig absehbar sind. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte kann das Risiko der reinen Placebokontrolle jedenfalls grundsätzlich nicht darin gesehen werden, daß den Mitgliedern der Kontrollgruppe das Verumpräparat vorenthalten wird<sup>190</sup>. Anders kann dies nur zu beurteilen sein, wenn keine Standardmedikation vorhanden ist, sich das zu prüfende Arzneimittel während einer klinischen Studie als therapeutisch wirksam erweist und die betroffenen Person an einer schwerwiegenden bzw. sogar lebensbedrohlichen Krankheit leidet<sup>191</sup>.

### **(b) Vorenthaltung einer vorhandenen Standardmedikation**

Ein ärztlich unvertretbares Risiko könnte darin bestehen, daß den Patienten der Kontrollgruppe bei ausschließlicher Behandlung mit Placebos eine wirksame Standardbehandlung vorenthalten wird. In diesem Falle muß ein gesichertes und erprobtes Behandlungsverfahren für die Krankheit, an der der Prüfungsteilnehmer leidet, existieren. Andernfalls läge lediglich eine "Vorenthaltung" des zu prüfenden Arzneimittels vor, welche nicht in die Risikobewertung einzubeziehen ist. Manchmal kann es Schwierigkeiten bereiten, die Standardbehandlung zu ermitteln.

<sup>189</sup> Neuhaus, in: Helmchen/Winau, Versuche mit Menschen, S. 130 und Fn. 36.

<sup>190</sup> Jordan, Zur strafrechtlichen Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien, S. 95, bezeichnet die Vorenthaltung des zu prüfenden Arzneimittels demgegenüber sogar gänzlich als "rechtlich irrelevant".

<sup>191</sup> Siehe soeben.

Der medizinische Standard repräsentiert den jeweiligen Stand (natur-) wissenschaftlicher Erkenntnisse und ärztlicher Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat<sup>192</sup>. In Anbetracht des raschen medizinischen Fortschritts ist nicht immer eindeutig, wo der jeweilige ärztliche Behandlungsstandard anzusiedeln ist. Als allgemeingültiger Maßstab können zunächst die sogenannten “Leitlinien”<sup>193</sup>, welche für praktizierende Mediziner jeder Fachrichtung bestimmt sind und Behandlungsempfehlungen enthalten<sup>194</sup>, herangezogen werden.

Ergibt die Konsultation der Leitlinien kein zufriedenstellendes Ergebnis, das heißt es bestehen Unklarheiten bzw. Unsicherheiten bezüglich des Standards, ist die einschlägige internationale Fachliteratur zu Rate zu ziehen und in Zweifelsfällen ein Fachgutachter zu bestellen.

#### **(a) Bisherige Auffassungen**

Die Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit behandlungsbedürftigen Patienten, im Rahmen derer eine bereits erprobte und gesicherte Standardmedikation vorenthalten wird, ist in der Vergangenheit bereits diskutiert worden.

Im Hinblick auf die rechtliche Bewertung derartiger Forschungsvorhaben hat im Ergebnis bislang weitgehend Einigkeit bestanden, wobei die Argumentationsweisen zum Teil differieren.

---

<sup>192</sup> *Quaas/Zuck*, Medizinrecht, § 75 Rdnr. 24.

<sup>193</sup> Zu finden unter [www.leitlinien.de](http://www.leitlinien.de).

<sup>194</sup> Die “Leitlinien” sind nicht zwingend einzuhalten, sie bieten jedoch Anhaltspunkte für eine Behandlung nach neuestem wissenschaftlichen Erkenntnissen. Für den Arzt wird die Beachtung dieser Empfehlungen insbesondere im Schadensfall relevant, da er sich dann auf die richtige Anwendung der Leitlinien berufen kann.

## [1] Darstellung der unterschiedlichen Meinungen

Nach Ansicht *Horbachs*<sup>195</sup> können bei der Wahl einer angemessenen Vergleichsbehandlung keine starren Regeln angewendet werden. Von Fall zu Fall sei zu entscheiden, ob eine bewährte Standardtherapie, ein neues Konkurrenzpräparat oder ein Placebo zum Vergleich in Frage kommen<sup>196</sup>. Wann welche Methode gewählt wird, könne nicht katalogisiert werden. Die Wahl einer Vergleichstherapie mit entsprechender Behandlungsindikation sei eng mit der Frage verknüpft, ob dabei einem Teil der Patienten die bestmögliche Behandlung vorenthalten bliebe. Bei allem Vorwissen müsse sicher sein, daß den zu vergleichenden Behandlungen nach dem derzeitigen Erkenntnisstand die gleiche Wertigkeit beizumessen ist. Ein Vergleich des zu prüfenden Arzneimittels gegen Placebo komme nur in ganz besonders gelagerten therapeutischen Situationen vor. Direkt stoffbedingte, unerwünschte Nebenwirkungen seien von einem Placebopräparat nicht zu erwarten<sup>197</sup>, mangels pharmakologischer Wirksamkeit könne es im Verhältnis zum wirksamen Verumpräparat aber keine “bessere Behandlung” für den Patienten sein<sup>198</sup>, es gelte lediglich zu überlegen, ob die Placeboapplikation gegebenenfalls die ungefährlichere Variante der klinischen Prüfung ist.

Auch *Burow* und *Lüllmann*<sup>199</sup> sind der Auffassung, daß die Entscheidung darüber, ob ein Placebo, ein Arzneimittel, namentlich die Standardmedikation oder ein weiteres neues Präparat, oder beides zum Vergleich herangezogen wird, von verschiedenen Faktoren abhängt. Die wichtigsten seien die zugrundeliegende Krankheit, die bereits zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten und nicht zuletzt auch das mit der Prüfung verfolgte Ziel. Bei lebensbedrohlichen Erkran-

<sup>195</sup> *Horbach*, Biometrische Fragen des kontrollierten klinischen Versuchs, in: Kleinsorge/Hirsch/Weißbauer, Forschung am Menschen, S. 62.

<sup>196</sup> Ähnlich *Staib*, Klinische Prüfung – Methodik und Planung, in: Hasford/Staib, Arzneimittelprüfungen und Good Clinical Practice, S. 161.

<sup>197</sup> Anders *Gauler/Weihrauch*, Placebo, S. 35, nach denen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des Placebos identisch mit echten Arzneimittelwirkungen sind und keineswegs nur subjektive, sondern vielmehr objektivierbare Symptome hervorzurufen in der Lage sind.

<sup>198</sup> Anders *Biermann*, Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 383, der unter anderem darauf abstellen will, daß Placeboverabreichungen dank ihrer positiven Auswirkungen bei einem Teil der Patienten, den sogenannten Placeboreaktoren, durchaus eine Art Heilwirkung zu entfalten in der Lage sind. Dieser Ansatz ist meines Erachtens nach unzutreffend, da Placebos in der klinischen Prüfung nicht ob ihrer potentiellen Fähigkeit zur Linderung krankheitsbedingten Leidens, sondern als reiner Wirksamkeitsnachweis eingesetzt werden. Insofern kann diese mögliche positive Wirkung des Placebos nicht als Argument für eine “bessere Behandlung” verwendet werden.

<sup>199</sup> *Burow/Lüllmann*, Gesetzliche Regelung der Arzneimittelprüfung, S. 25.

kungen dürfe die Testsubstanz nur mit der besten zur Verfügung stehenden Behandlung verglichen werden. Die Verwendung von Placebos könne in solchen Fällen nur dann gerechtfertigt sein, wenn keine sichere Therapie zur Verfügung stehe<sup>200</sup>.

*Hasskarl*<sup>201</sup> hingegen ist der Meinung, die Placeboanwendung sei aus rechtlicher Sicht dann gesichert, wenn sie aus ärztlicher Sicht im konkreten Falle vertretbar ist, wobei dieser Ansatz auf der Linie der Formulierung von § 40 I Nr. 1 AMG a. F.<sup>202</sup> liegt. Die Vorschriften der EG-Richtlinie “Normen und Protokolle” gingen von der Regel der Placeboprüfung aus, wobei die Kommission der EG es im Zusammenhang mit dem EG-Vorschlag zur Förderung hochtechnologischer Arzneimittel<sup>203</sup> für erforderlich gehalten habe, den Änderungsvorschlägen für die Richtlinie flankierende Maßnahmen an die Seite zu stellen: Sie schreibe bei der klinischen Arzneimittelprüfung für periphere arterielle Durchblutungsstörungen die Placeboverwendung sogar ausdrücklich vor. Die Einbeziehung eines kranken Teilnehmers in einen Placeboversuch sei generell nur denkbar, wenn dadurch solche Arzneimittel vorübergehend in Fortfall kommen, deren Weglassung für den Krankheitsverlauf ohne wesentlichen Einfluß ist; bei Blindversuchen sei die Verwendung von Placebopräparaten gegenüber den Standardpräparaten grundsätzlich subsidiär<sup>204</sup>. Die Anwendung des Placebos komme nur hilfsweise in Betracht, wenn eine gesicherte Standardbehandlung entweder nicht zur Verfügung stehe oder aus besonderen Gründen, die allein der Arzt beurteilen kann, im konkreten Falle nicht angezeigt sei<sup>205</sup>.

<sup>200</sup> Die Verabreichung von sogenannten aktiven Placebos, das heißt von Präparaten, die eine Substanz enthalten, welche bei mangelnder pharmakologischer Wirksamkeit ganz bewußt die bei dem zu prüfenden Arzneimittel bekannten Nebenwirkungen hervorruft, könne demgegenüber in keinem Falle gerechtfertigt werden, dazu *Burow/Lüllmann*, aaO. Zur Problematik des Einsatzes des aktiven Placebopräparats ausführlich *Müller-Oerlinghausen*, in: Hippius u.a., Das Placebo-Problem, S. 87, 89, der diesbezüglich von einem “unreinen Placebo” bzw. einem “Nocebo” spricht. *Lienert* bezeichnet solche Präparate als “schmutzige Placebos”, *Benkert* verwendet den Begriff der “Pseudoplacebos”, *beide* in: Hippius u. a., Das Placebo-Problem, Diskussion, S. 92.

<sup>201</sup> *Hasskarl*, in: Kleinsorge/Hirsch/Weißbauer, *Forschung am Menschen*, S. 74.

<sup>202</sup> Zum Teil kann diesbezüglich auch auf § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG n. F. verwiesen werden, von der Erforderlichkeit des persönlichen Nutzens einmal abgesehen.

<sup>203</sup> BT-Drs. 10/2525.

<sup>204</sup> *Hasskarl/Kleinsorge*, *Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht*, S. 42.

<sup>205</sup> *Hasskarl/Kleinsorge*, *Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht*, S. 42.

Wenn eine Standardtherapie zur Behandlung der Krankheit des Studienteilnehmers bekannt ist, darf das zu prüfende Arzneimittel nach Auffassung von *Gugler* stets nur gegen diesen Standard getestet werden<sup>206</sup>. Hier sei der Vergleich mit einem Placebo unethisch, wobei dieser Grundsatz insbesondere für Tumorpatienten gelte, bei denen innerhalb von klinischen Prüfungen das zu prüfende Arzneimittel stets nur gegen eine Standardtherapie, niemals gegen ein Placebopräparat zu testen sei<sup>207</sup>.

*Kohlhaas* vertritt demgegenüber die Meinung, der reine Placeboversuch sei ausschließlich dann unzulässig, wenn es *lege artis* geboten gewesen wäre, dem Patienten sogleich ein wirksames Mittel zu geben, der Arzt dies gleichzeitig aufgrund seiner Diagnose erkennen mußte und infolge der Nichtverabreichung des wirksamen Mittels und der Verabreichung des Placebos eine Verlängerung der Krankheit oder eine Schädigung am Körper eingetreten sei<sup>208</sup>.

Auch nach *Biermann* liegt das wesentliche Problem der rechtlichen Beurteilung des Entzugs der Standardbehandlung darin, daß dem Kranken möglicherweise eine notwendige Heilbehandlung vorenthalten wird, wodurch die Gefahr der Verzögerung oder sogar der Verschlechterung des Heilungsprozesses bestehen kann<sup>209</sup>. Die absolute Grenze könne neben einem tödlichen Risiko durch die Vorenthaltung der Therapie bereits dann anzusetzen sein, wenn dem Patienten durch die Placeboverabreichung der Verlust einer Therapiechance drohe. Anders hingegen liege der Fall, bei dem ein Therapieerfolg lediglich "hinausgeschoben" werde<sup>210</sup>.

Ähnlich sieht dies *Sander*<sup>211</sup>, nach dessen Auffassung ein bekanntes medizinisch indiziertes Arzneimittel niemals auf eine solche Weise vorenthalten werden darf, daß sich die Heilungschancen des an der klinischen Prüfung teilnehmenden Pati-

<sup>206</sup> *Gugler*, in: Kleinsorge/Steichele/Sander, Klinische Prüfung von Arzneimitteln. Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 21, m. w. N.

<sup>207</sup> *Gugler*, in: Kleinsorge/Steichele/Sander, Klinische Prüfung von Arzneimitteln. Methodik und Rechtsgrundlagen, S. 22.

<sup>208</sup> *Kohlhaas*, Medizin und Recht, S. 104.

<sup>209</sup> *Biermann*, Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 382. Auch hier ist Voraussetzung, daß das "wirksame Mittel" als erprobte und bewährte Standardbehandlung zur Verfügung steht.

<sup>210</sup> *Biermann*, Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 383.

<sup>211</sup> *Sander*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr. 5.

enten verringern<sup>212</sup>. Daraus ergebe sich zwingend, daß der Patient durch den Verzicht auf die Behandlung keinen krankheitsbedingten Schädigungen ausgesetzt werden darf<sup>213</sup>.

Möglicherweise muß aber im Zusammenhang mit der reinen Placebokontrolle beachtet werden, daß beim Vergleich des Verums mit einem geprüften und akzeptierten Standard aufgrund der zu erwartenden geringeren Differenz gegebenenfalls eine wesentlich größere Patientenzahl in die klinische Prüfung einbezogen werden muß als beim Placeboversuch, um statistisch signifikante Unterschiede nachzuweisen<sup>214</sup>. Unter Umständen ist der durch die Verwendung der wirksamen Kontrollsubstanz entstehende Mehraufwand ethisch nicht unbedingt gerechtfertigt; vielmehr könnte eine Placebokontrolle in solchen Fällen ethisch eher zu vertreten sein als etwa die Verabreichung des Standardpräparates<sup>215</sup>. Dagegen spricht jedenfalls die nach dem Arzneimittelgesetz vorzunehmende Nutzen-Risiko-Abwägung, die ihrerseits den Maßstäben der konkreten Risikoanalyse folgt.

Einzubeziehen sind vorrangig die Risiken “für die betroffene Person”, also für den einzelnen Prüfungsteilnehmer. Es kann bei der Bewertung der ärztlichen Vertretbarkeit dementsprechend nicht darauf ankommen, ob bei einem Studiendesign mit Standardkontrollgruppe möglicherweise mehr Personen randomisiert und den Risiken der klinischen Prüfung ausgesetzt werden als beim Studiendesign mit Placebokontrollgruppe. Vielmehr müssen die Risiken und Nachteile für jeden potentiellen Studienteilnehmer individuell bestimmt werden. Anhand des Einzelfalls ist die Zulässigkeit klinische Prüfung zu bestimmen.

---

<sup>212</sup> Damit wird zugleich zugestanden, daß der Therapieerfolg im Übrigen aufgeschoben werden darf.

<sup>213</sup> *Sander*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr. 5; so auch *Schreiber*, in: *Hippius u.a.*, Das Placebo-Problem, S. 11, 13:

<sup>214</sup> Diesen Aspekt beleuchten insbesondere *Gauler/Weihrauch*, Placebo-ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 45.

<sup>215</sup> So *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 45. Nach Auffassung der Autoren ist eine Placebokontrolle auch dann eher zu vertreten als die Standardbehandlung, falls diese eine im Verhältnis zu ihrem Nutzen zu hohe UAW-Rate hat; zudem müsse die Wirksamkeit des Standardpräparates gesichert sein. Da die Standardtherapie als bereits zugelassenes Arzneimittel bereits selbst der klinischen Arzneimittelprüfung unterzogen worden ist, wird eine solche Situation in aller Regel nicht vorliegen. Es bleibt dabei: Existiert eine zugelassene Standardbehandlung und ist die Erkrankung nicht nur als geringfügig anzusehen, so muß das neue Präparat gegen diese Standardbehandlung getestet werden.

Eine gleichermaßen “quantitative Abwägung” von Risiken und Nachteilen für die gesamte Studienpopulation kann den Anforderungen der Nutzen-Risiko-Analyse gerade nicht genügen, mögen auch bei der Bestimmung des Nutzens allgemeine Erwägungen einfließen dürfen. Aus strafrechtlicher Sicht kann durch die Placebo-behandlung in der Kontrollgruppe eine Körperverletzung nach § 223 StGB in Form der Gesundheitsbeschädigung vorliegen, wenn sich durch das Unterbleiben einer wirksamen Therapie der Krankheitszustand verschlimmert oder zumindest der Heilungsprozeß verlängert wird<sup>216</sup>. Auch eine körperliche Mißhandlung kommt in Betracht, wenn die Schmerzen des Patienten nicht gelindert werden. Ursache der Verletzung ist in der Regel ein Unterlassen<sup>217</sup>, nicht ein positives Tun, da der Schwerpunkt der Vorwerfbarkeit in der Nichtverabreichung einer wirksamen Therapie liegt<sup>218</sup>.

## [2] Fazit des Meinungsbildes

Placebokontrollierte klinische Prüfungen zeigen, daß es medizinische Forschungsvorhaben in Grenzbereichen gibt, in denen sich die grundlegende Trennlinie zwischen therapeutischem und nicht-therapeutischem Experiment nicht immer klar und eindeutig ziehen läßt<sup>219</sup>. Die Entscheidung über die Zulässigkeit der reinen Placebokontrolle ist grundsätzlich am Einzelfall zu treffen, doch auch hier können einige allgemeine Grundsätze vermerkt werden: Insbesondere gilt, daß in die Nutzen-Risiko-Abwägung der fehlende Nutzen für die Mitglieder der Kontrollgruppe einfließen muß. Daher sind rein placebokontrollierte Studien nur möglich, wenn die Heilungschancen der Prüfungsteilnehmer in der Placebogruppe nicht verringert werden und kein Patient durch den Verzicht auf ein wirksames Medikament einen Schaden erleidet.

<sup>216</sup> *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 14, insofern anders als die oben dargestellte Auffassung von *Sander*, eine bloße Verzögerung des Heilungsprozesses sei unschädlich.

<sup>217</sup> *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 54 f.; *Kohlhaas*, Medizin und Recht, S. 104; *Samson*, Strafbarkeit klinischer Arzneimittelprüfung, S. 1182, 1184.

<sup>218</sup> Nach *Fincke*, Arzneimittelprüfung-Strafbare Versuchsmethoden, S. 31, soll es auf die Unterscheidung zwischen aktivem Tun und Unterlassen im Ergebnis nicht ankommen. Ebenso *Jordan*, Zulässigkeit placebokontrollierter Therapiestudien, S. 37. Die strafrechtliche Problematik der klinischen Prüfung mit Placebo-Kontrollgruppe soll hier im Übrigen nicht weiter vertieft werden.

<sup>219</sup> Zum Teil wird bestritten, daß es “*therapeutische Experimente*” überhaupt geben kann, da der Begriff von Grund auf widersprüchlich sei, so beispielsweise *Maio*, Ethik und Theorie des minimalen Risikos in der medizinischen Forschung, S. 22, m. w. N.

Die vorherrschende Meinung geht insgesamt dahin, daß bei minimalen Risiken, also etwa bei Versuchen gegen Kopfschmerzen oder Schlaflosigkeit, und bei Erkrankungen, für die es noch keine erprobte Standardbehandlung gibt, Placebos eingesetzt werden dürfen. Sobald jedoch eine anerkannte und wirksame Medikation existiert, ist der Einsatz von Placebos in der klinischen Prüfung rechtlich nicht zulässig, da dann die Risiken für den Prüfungsteilnehmer ärztlich nicht vertretbar sind<sup>220</sup>. Immer dann, wenn die Möglichkeit einer Standardbehandlung besteht, sollte jedenfalls die Beweislast, daß die Standardbehandlung nicht besser als ein Placebo wirkt, beim Forschungsleiter liegen<sup>221</sup>. Im Zweifel soll eine Placebokontrolle nicht stattfinden dürfen<sup>222</sup>.

### **(b) Deklaration von Helsinki**

Fraglich ist, ob sich auch die Deklaration von Helsinki, welche ethische standesrechtliche Vorgaben für die Forschung am Menschen enthält, in diesem Sinne äußert und entsprechende Vorgaben für placebokontrollierte klinische Prüfungen enthält.

#### **[1] Fassung von 2000/Klarstellung zu Punkt 29 aus dem Jahre 2002**

Möglicherweise gilt im Hinblick auf die Durchführung klinischer Prüfungen nach §§ 40, 41 AMG die Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von Oktober 2000, geändert von der 52. Generalversammlung des Weltärztebundes Edinburgh, Schottland, als Maßstab für die Zulässigkeit klinischer Forschungsvorhaben<sup>223</sup>.

<sup>220</sup> Dabei sei von der Placebowirkung, das heißt einer dem zu prüfenden Arzneimittel irgendwie ähnlichen Auswirkung des Placebos, wie sie manchmal stattfindet, einmal abgesehen. *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 679.

<sup>221</sup> Dazu *Rothmann/Michels*, *The Continuing Unethical Use of Placebo Controls*, S. 394 f., 397.

<sup>222</sup> Zusammenfassend *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 679 und 680, m. w. N.

<sup>223</sup> Die Deklaration von Helsinki entfaltet nicht automatisch in ihrer aktuellsten Fassung Gültigkeit, da sie gerade keine rechtsverbindlichen Regeln enthält. Es findet die jeweilige Fassung Anwendung, auf die Bezug genommen wird.

Zur Thematik der Verabreichung einer bereits getesteten Standardbehandlung beziehungsweise der Verabreichung von Placebos in den Kontrollgruppen heißt es gegenwärtig in Punkt 29 der englischen Fassung der Deklaration von Helsinki von 2002:

*“The benefits, risks, burdens and effectiveness of a new method should be tested against those of the best current prophylactic, diagnostic, and therapeutic methods. This does not exclude the use of placebo, or no treatment, in studies where no proven prophylactic, diagnostic or therapeutic methods exist.”*

Nr. 29 verbindet damit in abgewandelter Form Nr. II S. 2 a. F. Und Nr. II S. 3 a. F.:

*“Die Vorteile, Risiken, Belastungen und Wirksamkeit eines neuen Verfahrens sollten gegen diejenigen des derzeit besten prophylaktischen, diagnostischen und therapeutischen Verfahrens abgewogen werden. Dies schließt den Gebrauch von Placebos ebensowenig aus wie das Unterlassen der Behandlung, sofern kein erprobtes prophylaktisches, diagnostisches oder therapeutisches Verfahren existiert.”*

Dabei muß, wie im Zusammenhang mit der Wirkung des Placebopräparates bereits ausführlich erörtert worden ist, von möglichen Placeboeffekten, das heißt dem getesteten Arzneimittel irgendwie ähnlichen positiven oder negativen Auswirkungen des Placebos, wie sie manchmal stattfinden, abgesehen werden.

Nr. II S. 2 a. F. lautete:

*“Die mit der Anwendung eines neuen Verfahrens verbundenen möglichen Vorteile, Risiken und Störungen des Befindens sollten gegen die Vorzüge der bereits bestehenden diagnostischen und therapeutischen Methoden abgewogen werden.”*

Nr. II S. 3 a. F. lautete:

*“Bei jedem medizinischen Versuch sollten alle Patienten – einschließlich diejenigen einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe – die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten. Dies schließt nicht die Verwendung von reinen Placebos bei Versuchen aus, für die es kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren gibt.”*

Vergleichsobjekt der Forschung soll, wie bereits in der Fassung von 1996 statuiert worden ist, das beste verfügbare Verfahren sein<sup>224</sup>. Eine Placebogabe in der Kontrollgruppe soll hierbei nach wie vor nur dann zulässig sein, wenn ein erprobtes Verfahren, also eine vorhandene und verfügbare Standardmedikation, nicht existiert. Insofern hat sich gegenüber der früheren Fassung keine Änderung ergeben. Gleichwohl wird gerade dieser Teil in der im Jahre 2002 eingeführten “Note of Clarification” zu Punkt 29 der Deklaration von Helsinki aufgegriffen. Diese in der deutschen Fassung als “Klarstellung” bezeichnete Erweiterung wurde vom Vorstand der World Medical Association beschlossen<sup>225</sup>, “um die Interpretationsspielräume zu Punkt 29 der Deklaration zu erweitern”<sup>226</sup>.

In der Note of Clarification” heißt es gegenwärtig:

*“Der Weltärztebund bekräftigt hiermit seine Position, daß bei der Verwendung von placebokontrollierten Versuchen mit extremer Sorgfalt vorgegangen werden muß und daß diese Methode generell nur angewendet werden sollte, wenn es keine erprobte Therapie gibt. Selbst wenn es eine Therapie gibt, kann ein placebokontrollierter Versuch unter den folgenden Bedingungen ethisch vertretbar sein:*

<sup>224</sup> Es bleibt hier wie in der alten Fassung offen, ob dieses erprobte Verfahren konkret oder abstrakt, also beispielsweise in anderen Ländern oder Kliniken, verfügbar sein muß. Trotz dieser Unklarheit scheint dem Patienten zunächst ausreichender Schutz gewährt zu werden.

<sup>225</sup> Dies ist insoweit problematisch, als der Vorstand des Weltärztebundes lediglich Empfehlungen abgeben kann, während eine Änderung der Deklaration nur von der Plenarversammlung vorgenommen werden darf. Taupitz vermutet, daß der Wunsch des Weltärztebund-Vorstandes “nach einer heimlichen Inhaltsänderung – noch dazu von einem Gremium, das die Deklaration selbst nicht beschlossen hat – zur Note of Clarification geführt hat”, so zitiert bei Klinkhammer, Deklaration von Helsinki, S. B 331.

<sup>226</sup> So der Dezernent in der Bundesärztekammer Kloiber auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin, Köln, Januar 2002. Nachweis bei Taupitz, Note of Clarification, S. B 332.

*-wenn seine Verwendung aus zwingenden und wissenschaftlich begründeten methodischen Gründen erforderlich ist, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer prophylaktischen, diagnostischen oder therapeutischen Methode<sup>227</sup> festzustellen;*

*oder*

*-wenn eine prophylaktische, diagnostische oder therapeutische Methode bei einer nicht schwerwiegenden Krankheit erprobt wird und die Patienten, die die Placebos erhalten, nicht der zusätzlichen Gefahr eines ernsten oder irreversiblen Schadens ausgesetzt werden. Alle anderen Bestimmungen der Deklaration von Helsinki müssen befolgt werden, insbesondere die Notwendigkeit einer entsprechenden ethischen und wissenschaftlichen Überprüfung.”*

Alternativ zwingende methodische Gründe oder das Fehlen des Risikos eines schweren oder irreversiblen Nachteils für den Prüfungsteilnehmer sollen danach eine klinische Prüfung mit reiner Placebokontrolle rechtfertigen können. Dies bedeutet, daß das Risiko eines schweren oder irreversiblen Nachteils dann eingegangen werden darf, wenn zwingende methodische Gründe dies erforderlich machen, und daß weniger schwere oder reversible Nachteile auch aus nicht zwingenden methodischen Gründen in Kauf genommen werden dürfen<sup>228</sup>. Beide Formen der Gefährdung des Patienten sollen nunmehr gerade auch dann zulässig sein, wenn anstelle der Placeboverabreichung ein bereits erprobtes Prophylaktikum, Diagnostikum oder Therapeutikum zur Verfügung stünde.

Der Hintergrund hierfür scheint offenbar die Forderung insbesondere aus den USA zu sein, die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit eines neuen Arzneimittels oder Verfahrens grundsätzlich in placebokontrollierten klinischen Versuchen zu testen<sup>229</sup>.

<sup>227</sup> Anmerkung: in einem *placebokontrollierten* Versuch.

<sup>228</sup> Etwas anders *Deutsch*, *Klinische Versuche nach aktuellen Regeln im In- und Ausland im Lichte der Deklaration von Helsinki (Fassung Oktober 2000)*, in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand*, S. 67. Er versteht die Regelung dahingehend, daß den Patienten, die Placebos bekommen, kein zusätzliches Risiko eines schweren oder irreversiblen Nachteils drohen darf.

<sup>229</sup> So *Taupitz*, *Note of Clarification*, S. B 332; *Wachenhausen*, *Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen*, S. 186. Im Wesentlichen hat sich in der Neufassung der Deklaration von Helsinki von 2000 aber die konservative Haltung der europäischen Länder durchgesetzt, welche die Unterscheidung in therapeutische und nichttherapeutische Versuche beibehalten wollte und

So forderte beispielsweise die amerikanische “Food and Drug Administration”<sup>230</sup> für die Arzneimittelzulassung in der Therapie akuter peptischer Ulzera<sup>231</sup> placebo-kontrollierte Studien, obgleich hochwirksame Kontrollpräparate vorhanden sind. Auch wurde in den USA das Medikament Dideoxyinosin, das die HIV-Replikation verlangsamt, rigoros an AIDS-Kranken in doppelblinden Studien gegen Placebo getestet, obgleich eine Placebokontrolle bei der Medikamententestung gegen AIDS wegen der Todesgefahr für den Patienten aus medizinischer Perspektive an sich nicht vertretbar sein dürfte<sup>232</sup>. Demgegenüber hat in Europa das “Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte”<sup>233</sup> nach Vorliegen der ersten kontrollierten Studien zu Krankheiten mit unter Medikamentenzug möglichem letalen Ausgang<sup>234</sup> den Placebogebruch im kontrollierten klinischen Versuch als unethisch und nicht akzeptabel eingestuft<sup>235</sup>.

Dies zeigt die erheblichen Unterschiede zwischen den Anforderungen amerikanischer und europäischer Zulassungsbehörden bezüglich Studiendesign und (Nicht-)Vertretbarkeit placebokontrollierter Studien. Es wird deutlich, daß die “Klarstellung” zu Punkt 29 der Deklaration von Helsinki auf die weitaus rigorosere und für den Patienten gefährlichere Anwendungspraxis der Vereinigten Staaten zugeschnitten ist und nicht auf die bislang in Europa vorherrschende, weit moderatere Praxis. Die Durchführung placebokontrollierter klinischer Prüfungen nach Maßgabe der aktuellsten Fassung der Deklaration ist nach derzeitiger Auffassung in Europa und Deutschland ethisch, medizinisch und juristisch nicht vertretbar.

---

auch die medizinische Vertretbarkeit in den Vordergrund gestellt hat, vgl. *Deutsch*, Klinische Versuche nach aktuellen Regeln im In- und Ausland im Lichte der Deklaration von Helsinki (Fassung Oktober 2000), in: *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz*, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 67.

<sup>230</sup> FDA.

<sup>231</sup> “Peptische Ulzera”/“Ulcus Pepticum”: Durch Einwirkung von Salzsäure und Pepsin entstandenes unspezifisches Geschwür in Abschnitten des Verdauungstrakts, die mit Magensaft in Berührung kommen; häufig als pylorusnahes *Ulcus ventriculi* oder *Ulcus duodeni*; auch als peptische Erosionen bei Refluxösophagitis oder als Anastomosenulkus, Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, S. 1872; vgl. auch “Zollinger-Ellison-Syndrom”, Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, S. 1990. Bei der akuten Ulzera handelt es sich um ein Spontanes Auftreten von Geschwürbildungen im Magen-Darm-Trakt. Bei fehlender Behandlung verursachen die Geschwüre dauerhafte Schädigungen beim Erkrankten und können bei ungünstigem Krankheitsverlauf sogar zum Tode führen.

<sup>232</sup> *Gauler/Weihrauch*, Placebo-Ein wirksames und ungefährliches Medikament S. 47.

<sup>233</sup> BfArM, bzw. “European Agency for the Evaluation of Medicinal Products”, EMEA.

<sup>234</sup> So beispielsweise für Antazida, H<sub>2</sub>-Blocker, Protonenpumpenhemmer und M<sub>1</sub>-Antagonisten, vgl. die Darstellung bei *Gauler/Weihrauch*, Placebo – Ein wirksames und ungefährliches Medikament? S. 40.

<sup>235</sup> Dazu *Gauler/Weihrauch*, Placebo – Ein wirksames und ungefährliches Medikament? S. 40.

## [2] Alte Fassung von 1996

Insofern erscheint insbesondere bezüglich des Maßstabes der Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen die Anwendung der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996, die im Hinblick auf Placebostudien weitaus restriktivere Regelungen beinhaltet, angemessener. Die Deklaration von Helsinki, welche in ihrer älteren Fassung von Oktober 1996 in Somerset West, Republik Südafrika, von der 48. Generalversammlung des Weltärztebundes angenommen wurde, statuiert in Abschnitt II Nr. 3:

*“In any medical study, every patient – including those of the control group, if any – should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method. This does not exclude the use of inert placebo in studies where no proven diagnostic or therapeutic method exists.”*

Die Festlegung in S. 1, daß alle Patienten einschließlich derjenigen einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe die beste erprobte Behandlung erhalten sollen, kann in dieser Form nicht wörtlich genommen werden. Dies ergibt sich bereits daraus, daß das beste Verfahren durch die klinische Prüfung gerade erst ermittelt werden soll. Voraussehbarerweise werden nicht beide Therapiearme, das heißt sowohl Verum- als auch Kontrollgruppe, gleichermaßen das beste Verfahren erhalten.

Zudem erhalten die Prüfungsteilnehmer der Verumgruppe, bei denen das zu prüfende Arzneimittel angewendet wird, in keinem Falle die beste erprobte Behandlung, da das neue Medikament eben noch keine entsprechende Überprüfung erfahren hat. Einmal davon abgesehen sollte wohl bereits in S. 1 angedeutet werden, was dann in Abschnitt II Nr. 3 S. 2 der alten Fassung eindeutig ausgedrückt wird, daß nämlich eine Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe nur dann zulässig ist, wenn kein erprobtes diagnostisches oder therapeutisches Verfahren existiert. Diese Formulierung liegt damit ganz auf der Linie der bislang vorherrschenden Ansicht in der medizinrechtlichen Literatur, die eine reine Placebokontrolle bei vorhandener Standardmedikation als unzulässig erachtet. Fraglich ist, ob der Grundsatz der Deklaration des Weltärztebundes in der Bundesrepublik Deutschland auch nach der 12. AMG-Novelle noch hinreichend beachtet wird.

### [3] Richtlinie 2001/20/EG

Möglicherweise läßt sich die Frage nach Anwendbarkeit und Anwendung der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996, mithin auch die Frage nach der Zulässigkeit einer Vorenthaltung der Standardmedikation im Rahmen von §§ 40, 41 AMG, in Ansehung der Richtlinie 2001/20/EG beantworten.

Hierbei ist zunächst festzustellen, daß sich eine ausdrückliche Regelung dieses Problemkreises, ebenso wie auch innerhalb des Arzneimittelgesetzes, nicht finden läßt. Es könnte in diesem Zusammenhang von Bedeutung sein, daß die Richtlinie 2001/20/EG in ihrem Erwägungsgrund (2) Bezug auf die Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996 nimmt, die bei Vorhandensein eines erprobten Verfahrens die reine Placebokontrolle nicht zuläßt. Es stellt sich die Frage, wie dieser Bezug zu interpretieren ist.

In Erwägungsgrund (2) S. 2 der Richtlinie heißt es:

*“Die anerkannten Grundsätze für die Durchführung klinischer Prüfungen am Menschen stützen sich auf den Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin, wie beispielsweise in der Erklärung von Helsinki in der Fassung von 1996 ausgeführt wird.”*

Es kann davon ausgegangen werden, daß es sich nicht um eine regulatorisch einzubeziehende rechtliche Verweisung handelt, sondern um einen Hinweis auf die in der klinischen Forschung auch bislang schon garantierte Menschenwürde<sup>236</sup>. Für die Bewertung der Zulässigkeit ausschließlich placebokontrollierter Forschungsvorhaben am Patienten, insbesondere bei grundsätzlich verfügbarer Standardtherapie, hilft der Verweis daher nicht weiter.

---

<sup>236</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 283.

#### [4] Richtlinie 2005/28/EG

Etwas anderes gilt jedoch im Hinblick auf die Vorschriften der Richtlinie 2005/28/EG vom 8. April 2005 zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte<sup>237</sup>.

Zunächst wird dort in Erwägungsgrund (2) statuiert:

*“Mit den Grundsätzen und Leitlinien der guten klinischen Praxis soll sichergestellt werden, daß die Durchführung klinischer Prüfungen von Prüfpräparaten, wie sie in Art. 2 Buchstabe d der Richtlinie 2001/20/EG definiert werden, auf dem Schutz der Menschenrechte und der Würde des Menschen gründet.”*

Auch dies allein bedeutet zwar noch nicht, daß zwingend die Deklaration von Helsinki etwa in ihrer Fassung von 1996 zur Anwendung käme. Jedoch stellt weiterhin Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG klar:

*“Klinische Prüfungen werden gemäß den ethischen Grundsätzen der “Deklaration von Helsinki” über die Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes von 1996 durchgeführt.*

Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG stellt nunmehr ausdrücklich klar, daß die klinische Forschungspraxis in Europa der sogenannten “Klarstellung” der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 2002 und damit den aus den USA herrührenden Prinzipien einer erleichterten Zulassung placebokontrollierter klinischer Prüfungen gerade nicht folgen soll.

Diese eindeutige Festlegung war längst überfällig; sie beseitigt in begrüßenswerter Weise die durch die Richtlinie 2001/20/EG entstandenen Unklarheiten im Hinblick auf die Zulässigkeit (rein) placebokontrollierter klinischer Prüfungen, welche nach Umsetzung in der 12. AMG-Novelle in gleicher Weise im deutschen

<sup>237</sup> ABl. EG L Nr. 91, S. 13-19.

Recht bestehen. Der Inhalt von Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG wurde auch nach Verstreichenlassen der Umsetzungsfrist am 29. Januar 2006 jedenfalls im Rahmen der AMG-Vorschriften noch nicht berücksichtigt. Auch liegt diesbezüglich noch kein entsprechender Gesetzentwurf vor<sup>238</sup>. National ist diese Verspätung ungünstig<sup>239</sup>: Sie verlängert die Anwendung des bisherigen Rechts der §§ 40 ff. AMG, im Rahmen derer Unklarheiten hinsichtlich der Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit unter Umständen enthaltenem Entzug der Standardbehandlung bestehen. Allerdings ist zu beachten, dass jedenfalls in § 1 II S. 2 der Verordnung über die Ethikkommission etwa des Landes Berlin vom 10. Januar 2006<sup>240</sup> statuiert wird, dass die Ethikkommission „*die Deklaration von Helsinki über die ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes von 1996*“ berücksichtigt. Durch den Verweis auf diese Fassung der Deklaration ist sichergestellt, dass die Ethikkommission des Landes Berlin bei ihrer Entscheidung über die Zulassung einer klinischen Prüfung nach §§ 40, 41 AMG bei Vorhandensein eines erprobten Verfahrens Studien mit reiner Placebokontrolle nicht zulassen wird.

Dies ist jedoch nicht in jedem Bundesland gewährleistet. So sieht etwa § 1 II der Verordnung über die Ethikkommission des Landes Bremen<sup>241</sup> vor, dass die Ethikkommission „*die Revidierte Deklaration von Helsinki in ihrer jeweils geltenden Fassung berücksichtigt*“. Die Verordnung über Ethikkommissionen des Landes Sachsen-Anhalt<sup>242</sup> vom 19. Dezember 2006 erwähnt die Deklaration von Helsinki sogar überhaupt nicht<sup>243</sup>. Insofern ist eine Berücksichtigung der Grundsätze der

<sup>238</sup> Stand: 1. September 2006. Es wurde insoweit lediglich im Rahmen der 14. AMG-Novelle durch die Änderung von § 14 IV AMG eine neue Klarstellung eingefügt, die in Art. 9 II der Richtlinie 2005/28/EG begründet ist. Damit wurde die Umkennzeichnung von Prüfpräparaten außerhalb der Betriebsstätte des pharmazeutischen Unternehmers um die Möglichkeit der Änderung des Verfallsdatums erweitert. Voraussetzung hierfür ist, daß nur solche Prüfpräparate umgekennzeichnet werden dürfen, die in der betroffenen Prüfstelle selbst zur Anwendung kommen.

<sup>239</sup> Zu den nachteiligen Folgen der verspäteten Umsetzung von EU-Richtlinien *Pestalozza*, Die klinische Prüfung von Arzneimitteln, S. 3374. Die dortigen Ausführungen beziehen sich auf die verzögerte Umsetzung der Richtlinie 2001/20/EG, die schließlich mit der 12. AMG-Novelle ins nationale Recht transformiert wurde.

<sup>240</sup> GVBl. des Landes Berlin, 62. Jahrgang Nr. 2 (20. Januar 2006), S. 26.

<sup>241</sup> GBl. des Landes Bremen vom 28. November 1996, S. 347; zuletzt geändert durch Verordnung vom 25. Januar 2006 (Bremer GBl. S. 55).

<sup>242</sup> GVBl. des Landes Sachsen Anhalt, 2005, S. 755.

<sup>243</sup> Dort wird allerdings auf Art. 6 II der Richtlinie 2005/28/EG verwiesen, der indessen keine Vorgaben zur Anwendbarkeit der Deklaration von Helsinki enthält, sondern die Aufbewahrung von Dokumenten regelt.

Deklaration in ihrer Fassung von 1996 gerade nicht im gesamten Bundesgebiet gewährleistet.

Die soeben angedeutete Uneinheitlichkeit des Landesrechts und das Schweigen des Arzneimittelgesetzes führen zu der Frage, ob die national nicht umgesetzten Vorschriften der Richtlinie jedenfalls seit dem Ende der Umsetzungsfrist (29. Januar 2006) unmittelbar anwendbar sind<sup>244</sup>.

Im Gegensatz zu europarechtlichen Verordnungen sind EU-Richtlinien in der Regel transformationsbedürftig: Sie sollen, um innerstaatliche Verbindlichkeit zu entfalten, von den Mitgliedstaaten in nationale Rechtsformen – zum Beispiel Gesetze oder Verordnungen – umgesetzt werden<sup>245</sup>. Dafür wird den Mitgliedstaaten in den Richtlinien eine Umsetzungsfrist eingeräumt, die zwischen wenigen Monaten und eineinhalb bis zwei Jahren (Regelfall) variieren kann<sup>246</sup>.

Details der Anforderungen an die korrekte Umsetzung von Richtlinien hat der Europäische Gerichtshof in seiner Judikatur formuliert. Hiernach ist es *“unerlässlich, daß das fragliche nationale Recht tatsächlich die vollständige Anwendung der Richtlinie durch die nationale Behörde gewährleistet, daß die sich aus diesem Recht ergebende Rechtslage hinreichend bestimmt und klar ist und daß die Begünstigten in die Lage versetzt werden, von allen ihren Rechten Kenntnis zu erlangen und diese gegebenenfalls vor den nationalen Gerichten geltend zu machen”*<sup>247</sup>.

<sup>244</sup> Nach der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes kann den Mitgliedstaaten vor Ablauf der Frist für die Umsetzung einer Richtlinie nicht zur Last gelegt werden, daß sie die Maßnahmen zu deren Umsetzung in innerstaatliches Recht noch nicht erlassen haben, so beispielsweise EuGH, Slg. 1997 I, 7411. Daher besteht die allgemeine Verpflichtung der gemeinschaftsrechtskonformen Auslegung des nationalen Rechts erst mit dem Ablauf der Umsetzungsfrist, vgl. EuGH NJW 2006, S. 2468, vorliegend also ab dem 30. Januar 2006.

<sup>245</sup> Für die Umsetzung von EU-Richtlinien besteht eine Wahlfreiheit hinsichtlich der Form und auch hinsichtlich der Mittel, mithin sowohl der anzuwendenden Rechtstechnik als auch der wirtschafts- und sozialpolitischen Methode. Oberste Richtschnur für das den Mitgliedstaaten insofern eingeräumte Ermessen muß aber stets die Effektivität der gewählten Form und der entsprechenden Mittel sein, dazu ausführlich *Fischer/Köck/Karollus*, Europarecht, Rdnr. 1264, 1265.

<sup>246</sup> *Fischer/Köck/Karollus*, Europarecht, Rdnr. 1267.

<sup>247</sup> Ständige Rechtsprechung, vgl. exemplarisch EuGH, Slg. 2001 I, 3541.

Unter bestimmten Voraussetzungen kann nach der Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes auch eine europäische Richtlinie jedenfalls zugunsten von Privaten gegenüber dem Staat unmittelbare Wirkung in den Mitgliedstaaten entfalten, nämlich dann, wenn diese trotz Fristablaufs noch nicht in nationales Recht umgesetzt worden ist und die Richtlinienbestimmung inhaltlich unbedingt und hinreichend genau ist, um im Einzelfall angewendet zu werden<sup>248</sup>.

An dieser Rechtsprechung ist nach der hier vertretenen Auffassung problematisch, daß mit der Befürwortung einer unmittelbaren Anwendbarkeit von europäischen Richtlinien die Unterschiede zwischen Richtlinien und Verordnungen der Kommission<sup>249</sup>, denen stets und ohne Umsetzungsakt eine unmittelbare Wirkung in den einzelnen Mitgliedstaaten zukommt, zunehmend abgebaut werden. Da eine tiefergehende Diskussion dieser Problematik den Rahmen der Arbeit sprengen würde, soll insofern die Frage nach der Zulässigkeit einer unmittelbaren Geltung von EU-Richtlinien im Ergebnis offenbleiben.

Die endgültige Klärung dieser Frage ist hier im Übrigen auch nicht zwingend notwendig:

Denn ohnehin ergibt sich nach der ständigen Rechtsprechung des Europäischen Gerichtshofes aus Art. 249 III des EG-Vertrages in Verbindung mit der betreffenden Richtlinie, daß bei einem Verstreichen der Umsetzungsfrist die nationalen Gerichte in den Mitgliedstaaten, an die die Richtlinie gerichtet ist, bei der Anwendung des innerstaatlichen Rechts dieses so weit wie möglich im Lichte des Wortlauts und des Zwecks der Richtlinie auslegen müssen, um das in ihr festgelegte Ergebnis zu erreichen<sup>250</sup>. Der Grundsatz der richtlinienkonformen Auslegung verlangt insoweit, daß die nationalen Gerichte unter Berücksichtigung des gesamten nationalen Rechts und unter Anwendung ihrer Auslegungsmethoden alles tun, was

<sup>248</sup> EuGH, Slg. 1990 I, 3343 und 4156 (4158). Zu dieser Problematik auch EuGH NJW 2006, S. 2468. Siehe insgesamt *Jarass*, Voraussetzungen der innerstaatlichen Wirkung des EG-Rechts, S. 2422.

<sup>249</sup> Detailliert zu den Unterschieden von europäischen Verordnungen und Richtlinien *Degenhard*, Voraussetzungen der unmittelbaren Wirkung von EG-Richtlinien, S.11.

<sup>250</sup> Vgl. u. a. EuGH, Slg. 1997 I, 7411; Slg. 2004 I, 8835; EuGH NJW 2006, S. 2468. Dies ist insbesondere von der Praxis der nationalen Gerichte auch einhellig angenommen worden: Die richtlinienkonforme Auslegung gehört heute zu den allgemein anerkannten Auslegungsgrundsätzen, hierzu insbesondere *Degenhard*, Voraussetzungen der unmittelbaren Wirkung von EG-Richtlinien, S. 28, 29, mit zahlreichen Nachweise aus Rechtsprechung und Literatur.

in ihrer Zuständigkeit liegt, um die volle Wirksamkeit der Richtlinie zu gewährleisten und zu einem Ergebnis zu gelangen, das mit dem der von der Richtlinie verfolgten Zweck übereinstimmt<sup>251</sup>.

Dies soll insbesondere dadurch gewährleistet werden, daß sie die diesem Zweck am besten entsprechende Auslegung der nationalen Rechtsvorschriften wählen und damit zu einer mit den Bestimmungen dieser Richtlinie vereinbaren Lösung gelangen. Diese sogenannte Pflicht zur gemeinschaftsrechtskonformen Auslegung betrifft das gesamte nationale Recht, unabhängig davon, ob es vor oder nach der Richtlinie, um die es geht, erlassen worden ist<sup>252</sup>. Die Pflicht der Mitgliedstaaten, alle zur Erreichung des durch die Richtlinie vorgeschriebenen Zieles erforderlichen Maßnahmen zu treffen, obliegt allen Trägern öffentlicher Gewalt in den Mitgliedstaaten einschließlich der Gerichte im Rahmen ihrer Zuständigkeiten<sup>253</sup>.

Eine gemeinschaftsrechtskonforme Interpretation der Vorschriften über klinische Prüfungen des deutschen Arzneimittelgesetzes hinsichtlich Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG erscheint vorliegend jedenfalls rechtlich möglich: §§ 40, 41 AMG schließen die Anwendung der Deklaration von Helsinki von 1996 nicht aus, sondern lassen die Anwendbarkeit einer bestimmten Fassung dieser Deklaration des Weltärztebundes vielmehr offen. Auch konkludent läßt sich den AMG-Regelungen nicht entnehmen, welche der ethischen Berufsgrundsätze – insbesondere etwa solche, die von denen der Fassung von 1996 abweichen – im Detail Gültigkeit entfalten sollen.

Daher besteht auch keine eindeutige Divergenz zwischen dem einschlägigen EU-Richtlinienrecht und dem nationalen Recht, im Rahmen derer jedoch der Frage nach der unmittelbaren Wirkung einer Richtlinie erst maßgebliche Bedeutung zukommt<sup>254</sup>. Die gemeinschaftsrechtskonforme Auslegung der nationalen arzneimittelrechtlichen Normen der §§ 40, 41 AMG führt unweigerlich zur Beachtung des Inhalts der Richtlinie 2005/28/EG, deren ausdrücklicher Verweis ihres Art. 3 II

<sup>251</sup> EuGH, Slg. 2004 I, 8835.

<sup>252</sup> Vgl. u. a. EuGH, Slg. 1990 I, 4135; Slg. 2004 I, 8835. Unter Bezugnahme hierauf auch EuGH NJW 2006, S. 2467.

<sup>253</sup> EuGH, Slg. 1997 I, 7411; Slg. 2004 I, 8835.

<sup>254</sup> Hierzu *Degenhard*, Voraussetzungen der unmittelbaren Wirkung von EG-Richtlinien, S. 28, m. w. N.

auf die Anwendung der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996 bei klinischen Prüfungen am Menschen klar und eindeutig ist.

Insofern sind im Rahmen der Auslegung der §§ 40, 41 AMG im Sinne einer richtlinienkonformen Interpretation über Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG die Grundsätze der Deklaration von Helsinki von 1996 anzuwenden, aus denen sich ergibt, daß die Vorenthaltung einer wirksamen Standardbehandlung bei reiner Placebogabe grundsätzlich unzulässig ist. Dieser Grundsatz muß mithin auch im Rahmen der deutschen Vorschriften über die Zulässigkeit klinischer Prüfungen gelten.

#### **[5] Landesrecht**

Bis zur Gesetzesnovelle konnte zumindest in den Bundesländern, die durch ihre – länderspezifische – Berufsordnung der Ärzte Bezug auf die Deklaration von Helsinki in der Fassung von 1996 nahmen, die Vorenthaltung einer verfügbaren Standardmedikation nicht zulässig sein. Die Ärztekammern Bayern, Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Nordrhein und Rheinland-Pfalz verwiesen in ihrer Berufsordnung jedenfalls auf die Fassung der Deklaration von Helsinki von 1996, Baden-Württemberg und Bremen erwähnten die Deklaration ohne Fassungsbezeichnung. Die übrigen Kammern bezogen sich in ihrer Berufsordnung überhaupt nicht auf die Deklaration von Helsinki.

Von den Delegierten des Deutschen Ärztetages 2002 wurde die Deklaration von Helsinki, die bisher berufsrechtlich verankert war, aus der Berufsordnung gestrichen. Sie sollte in die Verfahrensordnung der Ethikkommissionen aufgenommen werden, „da sie nach Auffassung der Berufsordnungsgremien keine originären berufsrechtlichen Pflichten normiert, sondern die Arbeit der Ethikkommission regelt“<sup>255</sup>. Die Deutschen Ärztetage 2003 und 2004 verabschiedeten hingegen in der (Muster-) Berufsordnung wieder einen Hinweis auf die Deklaration von Helsinki ohne Präzision der aktuellen Fassung. Dieser wurde letztlich durch § 15 IV MBO-Ä eingefügt.

---

<sup>255</sup> Dazu Richter/Bussar-Maatz, Deklaration von Helsinki, S. A 730.

Die Vorschrift lautet nunmehr:

*„Ärztinnen und Ärzte beachten bei der Forschung am Menschen die in der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes niedergelegten ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen“.*

Mit Ausnahme der Landesärztekammer Brandenburg haben zwischenzeitlich alle Ärztekammern der Länder die Vorschrift des § 15 IV MBO-Ä in ihr Satzungsrecht übernommen<sup>256</sup>. In diesem Zusammenhang sind auch wiederum die Vorschriften der Verordnungen über die Ethikkommissionen der Länder, die teilweise Bezug auf die Deklaration von Helsinki nehmen, beachtlich. Ist dort Genaueres hinsichtlich der anwendbaren Fassung, so etwa wie in Berlin die Berücksichtigung der Deklaration in ihrer Fassung von 1996 oder wie in Bremen die Berücksichtigung der jeweils aktuellsten Fassung<sup>257</sup>, bestimmt, so gelten allein diese Vorgaben. Die Berufsordnungen der Ärztekammern erlangen insoweit nur untergeordnete Bedeutung, da die landesspezifischen Regelungen über die Ethikkommission bezüglich der Beurteilung und Durchführung klinischer Prüfungen spezieller sind.

An der in das Satzungsrecht der einzelnen Ärztekammern der Länder übernommenen verweisenden Regelung des § 15 IV MBO-Ä ist insgesamt bemerkenswert, daß nunmehr die ausdrückliche Nennung der jeweiligen Revisionen der Deklaration entfallen ist. Dies ist insoweit problematisch, als der Normadressat anhand der Regelung nicht eindeutig erkennen kann, welche Fassung der Deklaration von Helsinki gemeint ist. Das Problem stellt sich demgegenüber nicht, wenn, wie etwa im Rahmen der Verordnung über die Ethikkommission des Landes Bremen<sup>258</sup>, vorgesehen ist, dass die Revidierte Deklaration von Helsinki in ihrer jeweils geltenden Fassung Anwendung finden soll. In diesem Fall ist hinreichend bestimmt, auf welche Vorschriften im Einzelnen verwiesen wird.

<sup>256</sup> Vgl. stellvertretend § 15 IV BerlBO-Ä. Maßgeblich ist allerdings in Berlin wegen ihrer Spezialität die Vorschrift des § 1 II der Verordnung über die Ethikkommission des Landes Berlin, die auf die Deklaration in ihrer Fassung von 1996 Bezug nimmt. Die Berufsordnung der Landesärztekammer Brandenburg soll ebenfalls angepaßt werden, dazu *Straßburger*, Die Inkorporation der Deklaration von Helsinki in das Berufs- und Standesrecht, S. 463, Fn. 24, unter Bezugnahme auf eine am 1. Dezember 2005 eingeholte Auskunft.

<sup>257</sup> Siehe soeben unter § 2 II. 2. b) aa) (2) (b) (bb) [4].

<sup>258</sup> Siehe soeben unter § 2 II. 2. b) aa) (2) (b) (bb) [4].

Eine Verweisungsnorm genügt dem verfassungsrechtlich verankerten Bestimmtheitsgrundsatz nur dann, wenn sie in hinreichendem Maße erkennen läßt, auf welche Vorschriften im Einzelnen Bezug genommen wird<sup>259</sup>. Die Vereinbarkeit mit dem Bestimmtheitsgrundsatz kann hinsichtlich der in Rede stehenden Verweisung zumindest ernsthaft in Frage gestellt werden<sup>260</sup>. Die Bundesärztekammer sieht stets diejenige Fassung der Deklaration von Helsinki als die jeweils gültige an, die zuletzt vom Weltärztebund publiziert und von der Bundesärztekammer übersetzt und herausgegeben wird<sup>261</sup>.

Diese Auffassung ist jedoch spätestens seit dem Erlaß der Richtlinie 2005/28/EG, die ausdrücklich auf die Anwendung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996 verweist, nicht mehr zu tolerieren. Sie widerspricht dem Willen des europäischen Richtliniengebers, dem spätestens mit der noch zu erfolgenden Umsetzung der in Art. 3 II Richtlinie 2005/28/EG enthaltenen Regelung ausdrücklich zum Tragen kommen wird.

Vorher müssen die im deutschen Recht weitestgehend noch nicht umgesetzten Vorschriften der benannten Richtlinie seit dem 30. Januar 2006 im Rahmen der richtlinienkonformen Auslegung berücksichtigt werden. In diesem Sinne findet trotz Nichterwähnung der jeweils anzuwendenden Fassung innerhalb der Musterberufsordnung für Ärzte sowie den Berufsordnungen der Länder die Deklaration von Helsinki von 1996 Anwendung.

Wie im vorigen Abschnitt dargestellt worden ist, bestimmen nunmehr teilweise die neuen Verordnungen über die Ethikkommissionen der Länder, die auf der Grundlage der (Landes-) Gesetze zur Errichtung von Ethikkommissionen erlassen worden sind, ausdrücklich die Anwendung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996.

<sup>259</sup> BVerfGE 5, 25, 31; 8, 274, 302; 22, 330, 346; 47, 285, 311; 83, 130, 145. Der Bestimmtheitsgrundsatz leitet sich aus dem in Art. 20 III GG verankerten Rechtsstaatsprinzip ab; *Schnapp*, in: von Münch/Kunig, Grundgesetz-Kommentar, Art. 20 Rdnr. 28 f.

<sup>260</sup> Auf die Verfassungsmäßigkeit der betreffenden Verweisungsnormen soll hier im Einzelnen nicht eingegangen werden. Vgl. zu einem möglichen Verstoß gegen den verfassungsrechtlichen Bestimmtheitsgrundsatz ausführlich *Straßburger*, Die Inkorporation der Deklaration von Helsinki in das Berufs- und Standesrecht, S. 465, 466. Des Weiteren werden dort die Vereinbarkeit der Regelungen mit dem Demokratie- und Rechtsstaatsprinzip sowie dem Publikationsgrundsatz thematisiert, aaO, S. 466-469.

<sup>261</sup> *Richter/Bussar-Maatz*, Deklaration von Helsinki, A 730.

So lautet § 1 II der Verordnung über die Ethikkommission des Landes Berlin vom 10. Januar 2006<sup>262</sup>, welcher bereits auszugsweise zitiert wurde:

*“Die Ethik-Kommission legt ihrer Arbeit die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes und der GCP-Verordnung zugrunde. Sie berücksichtigt die Deklaration von Helsinki über die Ethischen Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen des Weltärztebundes von 1996 sowie sonstige Regelungen der Weltgesundheitsorganisation und europäische Richtlinien sowie Leitlinien und Anleitungen der Europäischen Kommission (EudraLex-The Rules Governing Medicinal Products in the European Union).”*<sup>263</sup>

Möglicherweise können auch derartige Regelungen des Landesrechts die Auslegung des Bundesrechts beeinflussen bzw. unter Umständen sogar – zulässigerweise – davon abweichen.

Gemäß Art. 31 GG gilt zunächst der Grundsatz: “Bundesrecht bricht Landesrecht”. Es handelt sich hierbei nicht um eine Kompetenz-, sondern um eine Kollisionsnorm<sup>264</sup>. Fraglich ist, ob hier überhaupt eine echte Normenkollision vorliegt. Dies wäre dann der Fall, wenn die Vorschriften des AMG als Bundesrecht und die landesrechtlichen Verordnungen über die Ethikkommissionen sowie das (Landes-) Berufsrecht miteinander unvereinbar sind<sup>265</sup>. Vorliegend enthält das Bundesrecht in Form des Arzneimittelgesetzes keine ausdrückliche Regelung bezüglich der Anwendung einer bestimmten Fassung der Deklaration von

<sup>262</sup> GVBl. Berlin, 62. Jahrgang Nr. 2 (20. Januar 2006), S. 26.

<sup>263</sup> Eine Regelung mit Verweis auf die Richtlinie 2005/28 EG findet sich etwa in § 2 II der Verordnung über Ethikkommissionen zur Bewertung klinischer Prüfungen von Arzneimitteln (Ethik-Kom-VO LSA) des Landes Sachsen-Anhalt vom 19. Dezember 2005, GVBl. LSA, S. 755: *“Die Ethik-Kommission erfüllt die Aufgaben, die einer Ethik-Kommission gemäß § 42 I des Arzneimittelgesetzes, den §§ 8 und 10 der GCP-Verordnung vom 9. August 2004 (BGBl. I S. 2081) sowie Art. 6 II der Richtlinie 2005/28/EG der Kommission vom 8. April 2005 (ABl. EU Nr. L 91 S. 13) zur Festlegung von Grundsätzen und ausführlichen Leitlinien der guten klinischen Praxis für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate sowie von Anforderungen für die Erteilung einer Genehmigung zur Herstellung oder Einfuhr solcher Produkte zugewiesen sind.”* Hier entfällt allerdings der ausdrückliche Verweis auf die Deklaration von Helsinki gänzlich, siehe hierzu bereits im vorangehenden Abschnitt.

<sup>264</sup> Allgemeine Ansicht, vgl. nur BVerfGE 26, 116 (135); 36, 342 (363); 96, 345 (364); 98, 145 (159); Maunz, in: Maunz/Dürig, Grundgesetz-Kommentar, Art. 31 Rdnr. 1; Gubelt, in: von Münch/Kunig, Grundgesetz-Kommentar, Art. 31 Rdnr. 1.

<sup>265</sup> Die Notwendigkeit, Normenkollisionen zu lösen, ergibt sich daraus, daß im Bundesstaat sowohl der Gesamtstaat als auch die Gliedstaaten eigene Staatsgewalt besitzen, so daß beide Recht setzen dürfen, welches miteinander gegebenenfalls unvereinbar sein kann, Gubelt, in: von Münch/Kunig, Grundgesetz-Kommentar, Art. 31 Rdnr. 1.

Helsinki des Weltärztebundes auf die Durchführung der klinischen Prüfung, einige Bestimmungen der Länder hingegen sehen explizit die Anwendung der Deklaration in ihrer Fassung von 1996 vor.

§§ 40-42 AMG bestimmen nicht ausdrücklich die Anwendung der aktuellsten – oder einer sonstigen – Fassung der Deklaration von Helsinki vor. Auch steht der Inhalt dieser Vorschriften jedenfalls nach ihrem Wortlaut einer Anwendbarkeit der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996 nicht entgegen. Die Vorschriften des Landesrechts, die die Anwendung der Deklaration von 1996 vorsehen, sind daher nicht als kollidierende Normen zu den bundesrechtlichen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes, sondern – zumindest bis zur Umsetzung der Richtlinie 2005/28/EG – vielmehr als eine Konkretisierung des Bundesrechts zu verstehen. Dies muß insbesondere in Anbetracht der Tatsache gelten, daß die europäische Richtlinie 2005/28/EG, welche in Art. 3 II ebenfalls die Anwendung der Grundsätze der Deklaration von Helsinki von 1996 bestimmt, bereits bis einschließlich 29. Januar 2006 innerhalb der nationalen arzneimittelrechtlichen Vorschriften hätte umgesetzt werden müssen beziehungsweise die Umsetzung nunmehr zumindest in absehbarer Zeit zu erwarten ist.

Von einer inhaltlichen Abweichung der betreffenden Vorschriften voneinander ist daher nicht zwingend auszugehen. Es liegt keine Unvereinbarkeit von Bundes- und Landesrecht vor, da das Landesrecht hier die bundesrechtlichen Vorschriften lediglich inhaltlich ausgestaltet. Insofern stellt sich in der Form auch nicht die Frage, ob das entsprechende Landesrecht ausnahmsweise vom Bundesrecht abweichende Bestimmungen enthalten darf.

## **[6] Bewertung**

Durch die im Jahre 2002 eingefügte “Klarstellung” zu Punkt 29 der Deklaration wird das Wohl der Prüfungsteilnehmer in kaum zu verantwortender Weise dem wissenschaftlichen Erkenntnisgewinn untergeordnet. Indirekt wird dies sogar zugegeben: Die Einführung der “Note of Clarification” wurde zum Teil damit gerechtfertigt, daß aus Sicht der Forscher die Vorgaben der Deklaration von Helsinki

häufig die Grundlagenforschung behinderten; zudem wurde das eigentliche Prinzip des Dokuments kritisiert, nämlich daß das Interesse der Wissenschaft und der Gesellschaft niemals Vorrang vor den Erwägungen haben soll, die das Wohlbefinden der Versuchsperson betreffen<sup>266</sup>.

Stattdessen soll nach der aktuellsten Fassung der Deklaration offensichtlich der Dienst an der Gemeinschaft in Form des Wissen(schaft)szuwachses dem Individualwohl der Prüfungsteilnehmer vorangestellt werden. Den Teilnehmern in der Placebokontrollgruppe dürfen im Sinne der Klarstellung zu Punkt 29 der Deklaration unter Umständen erhebliche Risiken zugemutet werden, die bei der Behandlung mit einer vorhandenen Standardmedikation möglicherweise vermieden werden könnten.

Diese “Auslegung” ist mit dem eigentlichen Wortlaut von Punkt 29 der Deklaration von Helsinki und auch mit dessen Sinn und Zweck, nämlich dem bestmöglichen Schutz des kranken Prüfungsteilnehmers bei der klinischen Prüfung, nicht zu vereinbaren.

Sie widerspricht auch der bislang in Deutschland herrschenden Auffassung, nach der grundsätzlich gegen eine anerkannte Methode zu testen ist und davon nur dann abgewichen werden darf, wenn es um mindere Leiden geht, die so wenig ausgeprägt sind, daß die Applikation eines reinen Placebos keine besonderen Gefahren für den Patienten zur Folge hat<sup>267</sup>. Über derartige Fälle geht die “Note of Clarification” deutlich hinaus. Sie enthält einen weiteren Schritt auf dem bereits von der Neufassung der Deklaration von Helsinki aus dem Jahre 2000 eingeschlagenen Weg, den sozialen “benefit” gegenüber dem individuellen Nutzen für den am Forschungsvorhaben teilnehmenden Patienten in den Vordergrund zu rücken.

Anders als in den USA hat der Vergleich mit Placebos bei gleichzeitiger Vorenthaltung einer wirksamen Standardtherapie in Deutschland grundsätzlich Ausnahmecharakter, und dieser Ausnahmecharakter muß im Sinne der Richtlinie

<sup>266</sup> So die Begründung des Dezernenten in der Bundesärztekammer *Kloiber* auf der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmazeutische Medizin, Köln, Januar 2002. Nachweis bei *Taupitz*, Note of Clarification, S. B 332.

<sup>267</sup> Siehe oben § 2 II. 2. b) aa) (2) (b) (aa) [2]: “Fazit des Meinungsbildes”.

2005/28/EG, welche in Art. 3 II ausdrücklich auf die Anwendbarkeit der Deklaration von Helsinki in ihrer Fassung von 1996 verweist, bei einem Vergleich mit einem Placebo auch weiterhin erhalten bleiben<sup>268</sup>.

### (c) Die “Erwartungen” des Deutschen Bundestages

Interessant sind auch die Ausführungen des Deutschen Bundestages zur Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen in seiner Entschließung vom 2. April 2004<sup>269</sup>:

*“Der Deutsche Bundestag erwartet, daß*

*- bei jeder klinischen Prüfung alle Teilnehmer auch weiterhin die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten, wobei die Verwendung von Placebos in den Fällen nicht ausgeschlossen ist, für die es kein erprobtes diagnostisches und therapeutisches Verfahren gibt oder sofern dies nach guten klinischen Praxis erforderlich ist und das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung nicht negativ beeinflusst,*

*- ...”.*

Das Testen gegen Placebos soll danach anscheinend auch bei vorhandener Standardmedikation zulässig sein, sofern das Ergebnis der Nutzen-Risiko-Abwägung keine negative Beeinflussung erfährt. Die Vorenthaltung einer verfügbaren Standardmedikation wird aber für Studienpatienten stets ein erhöhtes Risiko beinhalten, es sei denn, er bedürfte von vornherein keiner Behandlung. Es wird in der medizinischen Praxis kaum jemals vorkommen, daß ein Kranker überhaupt nicht behandlungsbedürftig ist. Daher wird eine Vorenthaltung der verfügbaren Standardtherapie die Nutzen-Risiko-Analyse grundsätzlich negativ beeinflussen<sup>270</sup>. Dies ist im Zuge der Formulierung der “Erwartungen” des Deutschen Bundestages

<sup>268</sup> Zur Notwendigkeit des Ausnahmecharakters *Wachenhausen*, *Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen*, S. 186.

<sup>269</sup> BT-Drs. 15/2849.

<sup>270</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, *Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung*, S. 285.

offenbar übersehen worden. Zudem ist zu bemerken, daß der Bundestag nicht für die Äußerung von Erwartungen, sondern für die Schaffung hinreichend bestimmter Gesetze zuständig ist<sup>271</sup>.

Seine mit deutlichem Bezug zu Punkt 29 der revidierten Deklaration von Helsinki formulierte “Erwartungshaltung” hätte modifiziert und als zwingende Vorschrift ins Arzneimittelgesetz eingeführt werden können. Dies hätte im Gegensatz zu den für das geltende Arzneimittelrecht bedeutungslosen “Erwartungen” wenigstens irgendeinen Nutzen beinhaltet.

Die “Erwartungen” des Bundestages zeigen, daß die Problematik der Zulässigkeit placebokontrollierter Forschung bei der Kreation der 12. AMG-Novelle keineswegs ausgeklammert worden sind. Umso bedauernswerter und enttäuschender ist, daß keine entsprechenden Vorschläge in den Gesetzentwurf aufgenommen worden sind. Die Möglichkeit der Placebokontrolle muß nach wie vor den nicht auf die Placeboverabreichung zugeschnittenen Vorschriften der §§ 40-42 AMG entnommen werden. In Anbetracht der Tatsache, daß das Arzneimittelgesetz als einziges nationales Regelwerk die Zulässigkeit der klinischen Prüfung am Menschen regelt, sind die gesetzgeberischen Versäumnisse des Bundestages, die zur Rechtsunsicherheit im Bereich placebokontrollierter Forschungsvorhaben weiterhin beigetragen haben, nicht nachvollziehbar<sup>272</sup> und schon gar nicht billigenswert.

Im Übrigen widerspricht diese Stellungnahme des Deutschen Bundestages, die sich sprachlich doch recht eng an den Formulierungen von Punkt 29 der revidierten Deklaration von Helsinki orientiert, den zumindest in Europa vorherrschenden Grundsätzen bezüglich der Zulässigkeit von (reinen) Placebostudien, die in der Deklaration in ihrer Fassung von 1996 verankert sind.

---

<sup>271</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 285. So auch der Bundestagsabgeordnete *Hüppe* (CDU), Plenarprotokoll 15/103, S. 9371.

<sup>272</sup> Ob diese Versäumnisse mit einer Berücksichtigung der Interessenlage der pharmazeutischen Industrie zu begründen sind, deren Konzerne die Hauptsponsoren klinischer Prüfungen stellen und der bei eindeutiger Rechtslage zur Placeboforschung der Standort Deutschland unattraktiver erscheinen könnte, oder auf gesetzgeberischen Unvermögen beruht, kann und soll hier dahinstehen.

Mithin steht die durch den Bundestag formulierte Erwartungshaltung auch der Vorschrift des Art. 3 II der Richtlinie 2005/28/EG entgegen, der ausdrücklich die Anwendung der Ethischen Grundsätze des Weltärztebundes in der Fassung von 1996 vorsieht. Da die Bestimmungen dieser Richtlinie zumindest in absehbarer Zeit durch eine erneute Novellierung in das AMG integriert werden müssen, ist die Formulierung der “Erwartungen” durch den deutschen Bundestag, denen ohnehin keine rechtliche Bedeutung zugesprochen werden kann, als für die klinische Praxis – und im Übrigen auch sonst – gegenstandslos zu betrachten. Es darf im Übrigen erwartet werden, daß eine umfassende Umsetzung der Richtlinie 2005/28/EG im Bereich der Arzneimittelforschung zu einer Harmonisierung führen wird.

#### **(d) Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates**

Möglicherweise lassen sich auch den Vorschriften der Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates Hinweise zur Zulässigkeit der Placeboforschung entnehmen. Die MRB enthält wie das Arzneimittelgesetz und die Richtlinie 2001/20/EG keine expliziten Vorgaben für placebokontrollierte Forschungsvorhaben. Zur Bewertung der Zulässigkeit solcher Vorhaben soll auf Art. 16 der Konvention abgestellt werden, welcher die Grundbedingungen eines zulässigen Forschungsvorhabens am Menschen festlegt.

Die MRB differenziert nicht zwischen Patienten und Probanden. Gemäß Art. 16 MRB muß ein “angemessenes Verhältnis von Nutzen und Risiko” für den einwilligungsfähigen<sup>273</sup> Forschungsteilnehmer gegeben sein. Die Vorschrift indiziert damit weder das Erfordernis eines individuellen Nutzens für den Prüfungsteilnehmer noch den von § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG nunmehr ausdrücklich vorgesehenen Gruppennutzen.

---

<sup>273</sup> Auch die Menschenrechtskonvention unterscheidet zwischen einwilligungsfähigen und einwilligungsunfähigen Personen, wobei für die Forschung mit letzteren zusätzlich zu den Vorschriften des Art. 16 die in Art. 17 aufgeführten Bedingungen gelten, auf die im Rahmen der Bewertung placebokontrollierter klinischer Prüfungen an Einwilligungsunfähigen noch ausführlich eingegangen werden soll.

Die Placebokontrolle erscheint hiernach weitgehend zulässig zu sein. Maßnahmen, die den Patienten übermäßig und unverhältnismäßig gefährden, sind von Art. 16 MRB jedoch nicht gedeckt, da das Risiko in diesem Falle unangemessen hoch ist. Im Hinblick auf den Entzug der Standardmedikation in der Placebokontrollgruppe führt die von Art. 16 MRB vorgesehene Nutzen-Risiko-Analyse zu Ergebnissen, die denen der vorherrschenden Ansicht im deutschen Rechtsraum vergleichbar ist: eine verfügbare wirksame Standardbehandlung darf nicht vorenthalten werden, wenn es sich um eine schwerwiegende Erkrankung handelt<sup>274</sup> und der Patient daher durch die Nichtbehandlung gefährdet wird.

Aus rein wissenschaftlichen Gründen<sup>275</sup> darf demnach kein schwerer oder irreversibler Nachteil für den Forschungsteilnehmer riskiert werden, wie etwa die “Note of Clarification” der Deklaration von Helsinki gestattet. Denn das Inkaufnehmen eines derart evident hohen Risikos, welchem aufgrund der Zuteilung des Patienten zur Placebogruppe von vornherein kein Nutzen gegenübersteht, kann dem von Art. 16 MRB geforderten angemessenen Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht genügen. Die reine Placebokontrolle ist gemäß Art. 16 MRB nicht ausgeschlossen, ihre Zulässigkeit muß aufgrund des erforderlichen “angemessenen Nutzen-Risiko-Verhältnisses” aber auf Fälle beschränkt werden, im Rahmen derer keine Standardbehandlung verfügbar ist oder nur leichte Erkrankungen vorliegen, deren Nichtbehandlung vertretbar erscheint.

### **(e) Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung**

Auch das Zusatzprotokoll zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin<sup>276</sup> über biomedizinische Forschung vom 25. Januar 2005 sagt jedenfalls nichts Ausdrückliches über die Zulässigkeit von (rein) placebokontrollierten klinischen Prüfungen. Gemäß Art. 6 I des Zusatzprotokolls darf Forschung für das

<sup>274</sup> Dies gilt wiederum nur dann, wenn ein bereits erprobtes diagnostisches, prophylaktisches oder therapeutisches Verfahren existiert und auch verfügbar ist.

<sup>275</sup> Oder, wie es in der “Klarstellung” heißt, aus “zwingenden und wissenschaftlich begründeten methodischen Gründen”, vgl. dazu oben § 2 II. 2 b) aa) (2) (b) (bb) [2]: “Fassung der Deklaration von Helsinki von 2000/Klarstellung zu Punkt 29 von 2002”.

<sup>276</sup> Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates/MRB.

menschliche Lebewesen nicht mit Risiken und Belastungen verbunden sein, die im Mißverhältnis zum möglichen Nutzen der Forschung stehen. Dieser Grundsatz wird in Art. 6 II S. 1, welcher sich auf Forschung bezieht, deren erwartete Ergebnisse für die Gesundheit des Forschungsteilnehmers nicht von unmittelbarem Nutzen sind, noch modifiziert. Solche Forschung ist danach *“zudem nur zulässig, wenn sie für den Forschungsteilnehmer höchstens ein vertretbares Risiko und eine vertretbare Belastung mit sich bringt”*. Es handelt sich hierbei um eine nähere Bestimmung der Zulässigkeit fremdnütziger Forschungsvorhaben, welchen auch die ausschließlich placebokontrollierte klinische Arzneimittelprüfung zuzuordnen ist.

Daß die Risiken und Belastungen bei einem fremdnützigen Vorhaben *“vertretbar”* sein müssen, entspricht im Wesentlichen der in Art. 16 MRB zugrundegelegten Forderung nach einem angemessenen Verhältnis von Nutzen und Risiko der Forschung. Mithin dürfen fremdnützige Placeboverabreichungen bei klinischen Prüfungen gemäß Art. 6 II S. 1 des Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung dann durchgeführt werden, wenn deren Risiken und Belastungen vertretbar sind. Daher ist hier, ebenso wie im Hinblick auf die Vorschrift des Art. 16 MRB, eine Beschränkung der reinen Placebokontrolle auf solche Fälle vorzunehmen, im Rahmen derer keine Standardbehandlung verfügbar ist oder nur leichte Erkrankungen vorliegen, deren Nichtbehandlung – aus ärztlicher Sicht – vertretbar erscheint.

#### **(f) Bewertung**

Im Endeffekt muß das Risiko für Studienpatienten möglichst gering gehalten werden, sofern ein therapeutischer Nutzen nicht zu erwarten ist<sup>277</sup>, so daß die placebokontrollierten klinische Prüfungen im Ergebnis nicht per se, aber in vielen Fällen unzulässig sind. Die Vorenthaltung einer erprobten Therapie dürfte über das für den Patienten bestehende Gesundheitsrisiko hinaus weitere Probleme mit sich bringen: Sie widerspricht dem gesetzlichen Anspruch eines gesetzlich Versicherten aus § 27 I S. 1 SGB V, die jeweils medizinisch notwendige Behandlung zu erhalten.

<sup>277</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 283.

Dieser Anspruch geht mit der Verpflichtung des Arztes einher, seinem Patienten die notwendige Behandlung zukommen zu lassen, wobei Gleiches aufgrund des Behandlungsvertrages gilt, der die Grundlage der Garantenpflicht des Arztes für das leibliche Wohl des Patienten ist und ihn verpflichtet, die notwendige Behandlung *lege artis* vorzunehmen<sup>278</sup>.

### **(c) Ergebnis**

Bei klinische Prüfungen mit volljährigen Patienten ist in der Regel weder der Akt der Placeboapplikation noch die Vorenthaltung des zu prüfenden Arzneimittels ein ärztlich nicht vertretbares Risiko. Ein derartiges Risiko, welches die rechtliche Unzulässigkeit der klinischen Prüfung zur Folge hat, kann aber in der Vorenthaltung einer bereits erprobten, wirksamen und verfügbaren Standardbehandlung liegen.

### **(3) Ergebnis**

Die Vertretbarkeit des Risikos eines Arzneimittelentzuges richtet sich nach der Schwere der Erkrankung, im Ergebnis also danach, ob die Gefahr einer Schädigung des Patienten durch die Nichtbehandlung besteht. Gegebenenfalls kann das Bereithalten der Standardmedikation genügen, sofern sie im Notfall noch rechtzeitig angewendet werden kann, was nur anhand der Umstände des Einzelfalls zu beurteilen ist.

Meines Erachtens sollte es für die Beurteilung der ärztlichen Vertretbarkeit aber nicht so sehr auf die Möglichkeit einer Patientenrettung im Notfall, sondern auf die Möglichkeit einer konstanten medizinischen (Not-) Versorgung ankommen, und dies nicht nur im Falle einer potentiellen Körperbeschädigung durch die Nichtbehandlung, sondern auch im Hinblick auf zu erwartende Schmerzen und die dadurch bedingte seelische Mehrbelastung des Kranken.

<sup>278</sup> *Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, Oktober 2004, S. 285.* Fehlt es von vornherein an einer erprobten Therapie, so entfällt die Pflicht aus dem Behandlungsvertrag, da weder neue Gefahren begründet noch Schutzmöglichkeiten entzogen werden, dazu *Hasskarl/Kleinsorge, Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht, S. 42.*

**b) Einwilligung nach Aufklärung gemäß § 41 I S. 1 i. V. m. §§ 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG**

Im Hinblick auf Einwilligung und Aufklärung des Patienten über die rein placebokontrollierte Studie gelten die zum Probanden entwickelten Grundsätze<sup>279</sup>. Beim Patienten bestehen insofern Besonderheiten, als er im Gegensatz zum Probanden an einer Krankheit leidet, deren Nichtbehandlung unter Umständen negative Folgen hat. In diesem Zusammenhang ist fraglich, ob eine Einwilligung des Kranken in den Verzicht auf die Standardbehandlung bei Randomisierung in die Placebokontrollgruppe als zulässig erachtet werden kann. Auch beim kranken Prüfungsteilnehmer ist die "alternativen Einwilligung nach alternativer Aufklärung"<sup>280</sup> möglich.

Wann ein Placebo konkret verabreicht wird, braucht nicht mitgeteilt zu werden, wenn der Patient mit der vorübergehenden Nichtbehandlung ebenso einverstanden wäre wie mit jeder anderen in Betracht gezogenen Behandlung. Gerade die Aufklärung über die Randomisation hat beim kranken Studienteilnehmer einen besonderen Stellenwert.

Die im Recht der Heilbehandlung anerkannte Möglichkeit, daß der Patient dem Arzt die Behandlungsauswahl überläßt<sup>281</sup>, beinhaltet nicht die Einwilligung in eine Zufallsbehandlung, sondern beruht auf der Vorstellung, daß der Arzt wisse, was im konkreten Fall die beste Behandlung sei und diese anwenden werde.

Daher muß im Zusammenhang mit der Randomisation deutlich gemacht werden, daß es nicht der behandelnde Arzt ist, der die Therapie unter besonderer Berücksichtigung individueller Besonderheiten des Patienten gestaltet, sondern die Behandlung nach Zufall, eventuell sogar unter der Vernachlässigung therapeutischer Bedürfnisse des Patienten, ausgewählt wird<sup>282</sup>.

<sup>279</sup> Vgl. dazu oben § 2 II. 1. e): "Einwilligung nach Aufklärung gemäß § 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG".

<sup>280</sup> Siehe oben § 2 II. 1. e) bb): "Einwilligung".

<sup>281</sup> *Biermann*, Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 192.

<sup>282</sup> *Biermann*, Arzneimittelprüfung am Menschen, S. 192.

### (1) Problem des Behandlungsverzichts

Einem mündigen Patienten steht bei der ärztlichen Heilbehandlung grundsätzlich frei, eine an sich indizierte medizinische Behandlung abzulehnen<sup>283</sup>. Er kann zur Hinnahme medizinischer Maßnahmen nicht gezwungen werden, auch dann nicht, wenn sie die einzige Möglichkeit zur Rettung seines Lebens sind. Möglicherweise läßt sich die Zulässigkeit des Behandlungsverzichts auf die Einwilligung in die Nichtbehandlung im Rahmen einer placebokontrollierten Studie übertragen.

Eine vergleichbare Situation besteht insoweit, als der informierte, mündige Patient trotz Leidens an einer behandlungsbedürftigen Krankheit sehenden Auges auf eine bestehende Behandlungsalternative verzichtet. Darüber hinaus sind aber erhebliche Differenzen zwischen der Behandlungsverweigerung bezüglich eines Heileingriffs und der Einwilligung in die Placebo-Nichtbehandlung bei der klinischen Prüfung ersichtlich: Beim freiwilligen Verzicht im Zusammenhang mit der Heilbehandlung erfolgt die Nichtbehandlung ausschließlich im Eigeninteresse des Patienten<sup>284</sup>.

Bei der Arzneimittelerprobung bleibt die Nichtbehandlung demgegenüber stets Humanexperiment, sie ist ein Fall der Aufopferung, die nicht um jeden Preis für fremde Zwecke anerkannt werden darf<sup>285</sup>. Mag der Patient im Falle des Heilversuchs für sich auch eine vital indizierte Behandlung aufgeben dürfen, so ist zweifelhaft, ob mit derselben Begründung Dritte berechtigt werden können, dies in derartiger Weise zu fremden Zwecken auszunutzen, etwa also im Doppelblindversuch nach purem Zufall Therapie und Nichtbehandlung auszuteilen<sup>286</sup>.

Fraglich ist, ob der Patient durch die Einwilligung zur Teilnahme an einer klinischen Studie rechtswirksam auf seinen gesetzlichen und vertraglichen Behand-

<sup>283</sup> Sofern ihm die Notwendigkeit der Behandlung bzw. die Folgen der Nichtbehandlung nicht vor-enthalten wurden. Zum *“informed refusal”* etwa Deutsch, *Entwicklungen des Arztrechts und der Arzthaftung*, S. 714.

<sup>284</sup> Auch, wenn die Nichtbehandlung möglicherweise einem objektiven ärztlichen Interesse nicht entspricht, handelt der Patient stets im subjektiven Eigeninteresse.

<sup>285</sup> *Biermann*, *Arzneimittelprüfung am Menschen*, S. 383.

<sup>286</sup> Diesbezügliche Bedenken werden geäußert bei *Fincke*, *Strafbare Versuchsmethoden*, S. 97. Ebenso *Schreiber*, in: *Helmchen/Winau, Versuche mit Menschen*, S. 20.

lungsanspruch verzichten und dadurch den Arzt von seiner Behandlungspflicht und seinem ärztlichen Heilauftrag befreien kann<sup>287</sup>. Der Arzt sollte guten Gewissens bei der Einwilligung des Patienten sagen können, daß er nicht weiß, welche die bessere Behandlung ist. Der Patient darf zwar eine medizinische Behandlung ablehnen, doch ist der Arzt ungeachtet dessen dazu verpflichtet, ihm die Behandlung zu empfehlen. Er darf ihm nicht dazu raten, den Erhalt der angezeigten Medikation dem Zufall zu überlassen<sup>288</sup>.

In diesem Kontext ist zusätzlich problematisch, daß durch die Teilnahme an einer klinischen Arzneimittelprüfung das Arzt-Patienten-Verhältnis negativ beeinflusst werden kann: Der Patient, der sich aufgrund seines Krankheitszustandes in ärztliche Behandlung begibt, vertraut darauf, durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung zumindest nicht schlechter gestellt zu werden als im Falle seiner Nichtteilnahme<sup>289</sup>. Dies von der zufälligen Zuweisung in die Verum- oder Kontrollgruppe abhängig zu machen, dürfte diesem Vertrauen nicht gerecht werden. Das Risiko und die Belastung einer studienbedingten Nichtbehandlung kann vom Patienten selbst kaum ausreichend eingeschätzt werden, so daß er insoweit auf die Erläuterungen des Prüfers im Rahmen der Aufklärung angewiesen ist, der bzw. dessen Abteilung an seiner Studienteilnahme ein – nicht zuletzt auch finanzielles – Interesse hat<sup>290</sup>. Die absolute Grenze einer zulässigen Einwilligung sollte zumindest dort liegen, wo die Placeboverabreichung nach der Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG als ärztlich unvertretbar einzustufen wäre<sup>291</sup>.

<sup>287</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 284.

<sup>288</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 285.

<sup>289</sup> Und er sollte im Übrigen auch weiterhin darauf vertrauen dürfen.

<sup>290</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 286.

<sup>291</sup> Dann wäre die Placebokontrolle bereits mangels eines Überwiegens des (Gruppen-) Nutzens gegenüber den Risiken für den Patienten als rechtlich unzulässig anzusehen. Nicht ganz zutreffend ist daher die Annahme, daß mit der Einverständniserklärung die „*ethische Bürde*“ des Risikos des Entzuges der Standardbehandlung direkt an den Patienten weitergereicht wird, so aber *Gauler/Weihrauch*, Placebo – ein wirksames und ungefährliches Medikament? S. 45, zumal die Nutzen-Risiko-Abwägung im Arzneimittelgesetz vor dem „informed consent“ angesiedelt worden ist.

## **(2) Exkurs: Wegfall des Arztvorbehalts**

Abschließend soll auf die Problematik des Wegfalls des Arztvorbehalts hingewiesen werden. Gemäß § 4 XXV AMG n. F. ist es nunmehr zulässig, daß ein Nichtarzt Prüfer<sup>292</sup> der klinischen Prüfung eines Arzneimittels ist. Ein Nichtarzt ist aber weder gesetzlich noch vertraglich zur Behandlung des Patienten verpflichtet, und er unterliegt nicht dem ärztlichen Heilauftrag. Außerdem gelten für ihn von vornherein keine standesrechtlichen Regeln.

Auch bei Vorenthaltung der Standardbehandlung bestünde insoweit kein Konflikt mit den ethischen Berufsgrundsätzen des Arztes, wobei diesem Umstand durch die Voraussetzung der ärztlichen Aufklärung gemäß § 40 II S. 1 HS 1 AMG nur unzureichend Rechnung getragen wird: Der aufklärende Arzt ist nach der gesetzlichen Konstruktion nur ein weisungsunterworfenener Erfüllungsgehilfe des Prüfers, welcher wiederum dem Sponsor gegenüber vertraglich verpflichtet ist, den Prüfplan zu erfüllen<sup>293</sup>.

### **c) Ergebnis**

§ 41 I S. 1 Nr. 2 AMG kann Rechtsgrundlage für eine Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe sein. Es sind auch Applikationsformen zulässig, welche ein Risiko für den Patienten beinhalten, soweit diese im Verhältnis zum erwarteten Gruppennutzen ärztlich vertretbar sind. Auch die Vorenthaltung einer erprobten und wirksamen Standardbehandlung ist möglich, sofern es sich um eine leichte Erkrankung handelt. Ist keine Standardmedikation verfügbar, kann die reine Placebokontrolle auch bei ernsthafteren Erkrankungen zulässig sein, aber nur dann, wenn dem Patienten hierdurch keine schweren oder irreversiblen Nachteile drohen. In diesem Falle wären unter Umständen Heilversuche mit pharmakologisch wirksamen Präparaten außerhalb der klinischen Prüfung geboten.

<sup>292</sup> Oder Hauptprüfer oder Leiter.

<sup>293</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 286.

### 3. Kranke, vorübergehend nicht einwilligungsfähige Volljährige, § 41 I S. 2 und 3 AMG

Gemäß § 41 I S. 2 AMG darf eine Behandlung, die ohne Aufschub erforderlich ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern, umgehend erfolgen, wenn die Einwilligung wegen einer Notfallsituation nicht eingeholt werden kann. Allerdings ist gemäß § 41 I S. 3 AMG die Einwilligung zur weiteren Teilnahme einzuholen, sobald dies möglich und zumutbar ist. Es ist dort mithin der Fall geregelt, dass die Einwilligung des nach der Systematik des Gesetzes<sup>294</sup> offenbar einwilligungsfähigen und volljährigen Patienten wegen einer Notfallsituation nicht eingeholt werden kann. Auf einwilligungsunfähige Personen kann sich § 41 I S. 2 und 3 AMG im Übrigen schon sprachlogisch nicht beziehen, da diese grundsätzlich keine Einwilligung erteilen können<sup>295</sup>.

Der Notfall, der schwierig zu definieren ist, ist gekennzeichnet durch die Elemente der Überraschung, der Plötzlichkeit, des Unvorbereitenseins und der Unvorhersehbarkeit<sup>296</sup>. Der Notfallpatient als solcher wird in Anlehnung an die Rettungsdienstgesetze der Länder als eine natürliche Person definiert, bei der die Anwendung medizinischer Maßnahmen zur Abwendung eines schweren Gesundheitsschadens oder seines Todes unverzüglich erfolgen muss<sup>297</sup>.

Nach § 41 I S. 2 und 3 AMG wird über die Behandlung von Notfallpatienten hinaus auf diese Weise auch eine eigennützige Arzneimittelprüfung mit diesen ermöglicht. Insoweit soll unter Umständen von dem Erfordernis der informierten Einwilligung gemäß § 40 I S. 3 Nr. 3 b) und c) AMG abgewichen werden können. Zugleich wird das Erfordernis der Einholung der Einwilligung des Notfallpatienten in diese Vorgehensweise nach Möglichkeit und Zumutbarkeit zur gesetzlichen Pflicht gemacht<sup>298</sup>. Entscheidend ist dabei, dass § 41 I S. 2 und 3 AMG als Ausnahmevorschrift eng ausgelegt werden muss, so dass die durch sie für zunächst entbehrlich erklärte Einwilligung nur die des einwilligungsfähigen volljährigen

<sup>294</sup> In den Gesetzesmaterialien findet sich nichts Weiterführendes zu den Notfallsituationen.

<sup>295</sup> Vgl. hierzu auch von Dewitz, *Klinische Arzneimittelprüfungen mit Notfallpatienten*, S. 245.

<sup>296</sup> Näher zum Begriff des Notfalls *Deutsch/Spickhoff*, *Medizinrecht*, Rdnr. 483.

<sup>297</sup> Vgl. statt vieler § 2 II S. 2 RettungsdienstG LSA vom 11. November 1993, GVBl. S. 699.

<sup>298</sup> *Von Dewitz*, *Klinische Arzneimittelprüfungen mit Notfallpatienten*, S. 245.

Patienten, nicht aber die seines gesetzlichen Vertreters sein kann<sup>299</sup>. Abzulehnen ist im Übrigen die Auffassung, § 41 I S. 2 und 3 AMG berechtige zur Einbeziehung von einwilligungsunfähigen und/oder minderjährigen Personen ohne vorherige Einwilligung ihres gesetzlichen Vertreters in eine klinische Arzneimittelprüfung<sup>300</sup>. Dies widerspricht aber einerseits bereits dem klaren Wortlaut der Vorschrift, andererseits auch der Systematik des Gesetzes<sup>301</sup>. Es bleibt mithin dabei, dass § 41 I S. 2 und 3 AMG restriktiv zu verstehen und auszulegen ist.

#### 4. Minderjährige, §§ 40 IV, 41 II S. 1 Nr. 2 AMG

An zwei Stellen spricht das Arzneimittelgesetz die klinische Prüfung mit Minderjährigen ausdrücklich an: in § 40 IV AMG bezüglich gesunder und in § 41 II AMG bezüglich kranker Minderjähriger.

Minderjährig ist nicht nur das beschränkt geschäftsfähige Kind bis zur Vollendung des 18. Lebensjahres, sondern, wie sich aus § 106 BGB ergibt, auch das geschäftsunfähige Kind unter sieben Jahren. Die Minderjährigkeit beginnt gemäß § 1 BGB mit der Vollendung der Geburt, wobei in diesem Zeitpunkt zugleich die Rechtsfähigkeit eines Menschen begründet wird. Der Zustand der Minderjährigkeit endet gemäß § 2 BGB mit der Vollendung des 18. Lebensjahres.

Unter den Voraussetzungen von §§ 40 IV, 41 II AMG dürfen daher grundsätzlich auch Kleinkinder und Säuglinge in eine klinische Prüfung einbezogen werden<sup>302</sup>. Die Entwicklung von Arzneimitteln ist für die Pädiatrie außerordentlich wichtig, da bei Säuglingen, Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen ganz erhebliche klini-

<sup>299</sup> Hierzu ausführlich von *Dewitz*, *Klinische Arzneimittelprüfungen mit Notfallpatienten*, S. 246-248.

<sup>300</sup> So aber *Spickhoff*, *Forschung an nicht einwilligungsfähigen Notfallpatienten*, Vortrag Sommer-tagung des Arbeitskreises medizinischer Ethikkommissionen, 9.-10. Juni 2006 in Berlin, abrufbar im Internet unter <http://www.ak-med-ethik-komm.de>

<sup>301</sup> Zur Frage der Vereinbarkeit einer derartigen Interpretation mit der Richtlinie 2001/20/EG ausführlich von *Dewitz*, *Klinische Arzneimittelprüfungen mit Notfallpatienten*, S. 246-250.

<sup>302</sup> Hingegen ist im Arzneimittelgesetz nicht die Zulässigkeit eines Experiments am Foetus geregelt. Dieser ist nach bürgerlichem Recht zwar nicht rechtsfähig, es können aber gleichwohl dem sich aus dem Foetus entwickelnden Kind nach der Geburt gegebenenfalls Schadensersatzansprüche wegen Körper- oder Gesundheitsverletzungen zustehen. Daraus, daß das Arzneimittelgesetz diesen Bereich nicht regelt, kann weder geschlossen werden, derartige Versuche seien grundsätzlich erlaubt, noch, daß sie grundsätzlich unzulässig sind. Zur Problematik des Experiments am Foetus etwa *Deutsch*, *Das Recht der klinischen Forschung am Menschen*, S. 86.

sche und pharmakologische Besonderheiten bestehen<sup>303</sup>. Die bei klinischen Studien an Volljährigen gesammelten Erfahrungen sind nicht zuletzt wegen altersspezifischer biologischer und psychologischer Besonderheiten nicht auf Minderjährige übertragbar.

Einige wichtige biologische Gründe sind folgende Unterschiede zwischen Erwachsenen und Kindern und sogar zwischen Kindern verschiedener Altersstufen: die Volumina der verschiedenen Verteilungsräume für Medikamente; die Wachstumsdynamik von Organen und Organsystemen; die Nieren- und Leberfunktion; der allgemeine Stoffwechsel und die Membranpermeabilität, schließlich die aktiven und passiven Austauschprozesse an biologischen Grenzen sowie die Rezeptorenempfindlichkeit, um nur einige zu nennen<sup>304</sup>.

Dies bedeutet, daß, solange keine altersgegliederten kontrollierten Studien in verschiedenen Altersklassen durchgeführt worden sind, die Frage von Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Behandlungsmethode bei Kindern als unbeantwortet gelten muß. Betroffen ist hierbei nicht nur die Entwicklung von Therapeutika, sondern auch die Entwicklung von Prophylaktika und Diagnostika, da gerade im Kindesalter das Vorbeugen und das frühzeitige Erkennen von Krankheiten besonders bedeutsam sind.

Minderjährige sind nach medizinischer Erkenntnis hochgefährdete und sehr verletzliche Forschungsobjekte, was vor allem mit der bestehenden Gefahr von Langzeitschäden zusammenhängt<sup>305</sup>, so daß für minderjährige Prüfungsteilnehmer unter jeglichen Umständen verschärfte Schutzvorschriften gelten müssen<sup>306</sup>. Das Arzneimittelgesetz ermöglicht unter bestimmten strengen Bedingungen die klinische Prüfung von Arzneimitteln an Minderjährigen, wobei hier ebenso wie bei Forschungsvorhaben mit Volljährigen zwischen Studien mit gesunden und Studien

<sup>303</sup> Hierzu *Taupitz*, Forschung mit Kindern, S. 109, m. w. N.

<sup>304</sup> Eine weitergehende Übersicht findet sich bei *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 128.

<sup>305</sup> *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 19; *Staa/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, 178.

<sup>306</sup> Die Rechtsordnung unterstellt Kinder und Jugendliche an vielen Stellen einem besonderen Schutz, wobei in diesem Zusammenhang insbesondere auf die gesetzlichen Bestimmungen des Jugendrechts, des Jugendschutzes, des Jugendarbeitsschutzes und des Jugendstrafrechts hinzuweisen ist.

mit kranken Personen differenziert wird. Die berechtigte Forderung eines besonderen Schutzes des Minderjährigen ist jedoch gerade im Zusammenhang mit therapeutischer Forschung ambivalent: Für das besonders schutzbedürftige Kind soll einerseits ein zuverlässiges, überprüftes, therapeutisches Verfahren zur Verfügung stehen, andererseits hat der Minderjährige einen besonderen Anspruch darauf, von vermeidbaren Belästigungen und Risiken während klinischer Studien verschont zu bleiben. Fraglich ist, ob nach der neuen Rechtslage placebokontrollierte klinische Prüfungen am Minderjährigen zulässig sind.

#### **a) Gesunde Minderjährige, § 40 IV AMG**

Der besonderen Betrachtung verdient zunächst die Bestimmung des § 40 IV AMG. Es handelt sich hierbei um die Regelung der klinischen Prüfung von Arzneimitteln an gesunden Minderjährigen.

#### **a) § 40 IV Nr. 1 S. 1 AMG**

Gemäß § 40 IV Nr. 1 Satz 1 AMG muß das Arzneimittel zum Erkennen oder zum Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt und die Anwendung des Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um bei dem Minderjährigen Krankheiten zu erkennen oder ihn vor Krankheiten zu schützen.

#### **(1) Diagnostika und Prophylaktika**

Grundvoraussetzung für die klinische Prüfung an Minderjährigen ist also, daß das Arzneimittel zum Erkennen oder Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt ist. Hieraus geht deutlich hervor, daß es sich nicht um die klinische Prüfung von therapeutisch wirksamen Arzneimitteln bei kranken Minderjährigen, sondern ausschließlich um die Prüfung von Diagnostika und Prophylaktika bei gesunden Minderjährigen handelt<sup>307</sup>.

<sup>307</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 788; *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 35; *Sander*, AMG-Kommentar, Erl. § 40 AMG S. 25; *Hasskarl/Kleinsorge*, in: Kleinsorge/Stein-

Die Ermöglichung der Arzneimittelprüfung an gesunden Minderjährigen durch § 40 IV AMG bietet immer wieder Spielraum für Kritik. Dennoch ist es unumgänglich, Minderjährige in den Bereich der klinischen Prüfung miteinzubeziehen, da für bestimmte Arzneimittel eine Prüfung am Erwachsenen nicht ausreicht und darüber hinaus auch die Notwendigkeit von Impfungen<sup>308</sup> in der Pädiatrie zum Wohle des Kindes nicht mehr wegzudenken ist<sup>309</sup>. In der Praxis werden auf der rechtlichen Grundlage dieser Vorschrift demnach auch vorwiegend Impfstoffe zum Einsatz unter prophylaktischen Gesichtspunkten geprüft<sup>310</sup>.

Aus diesen Gründen hat der Gesetzgeber unter engen Voraussetzungen mit der Vorschrift des § 40 IV AMG zugelassen, daß gesunde Minderjährige in die klinische Prüfung von prophylaktischen und diagnostischen Arzneimitteln einbezogen werden können<sup>311</sup>.

## (2) Die medizinische Indikation

Gemäß § 40 IV Nr. 1 S. 2 AMG ist das Arzneimittel angezeigt, wenn seine Anwendung bei dem Minderjährigen medizinisch indiziert ist. Möglicherweise kann nach § 40 IV Nr. 1 AMG eine klinische Arzneimittelprüfung zu rein wissenschaftlichen Zwecken durchgeführt werden.

Die Vorschrift ist im Endeffekt eine Symbiose aus den Bestimmungen von § 40 IV Nr. 1 und 2 AMG a. F., anhand derer die Zulässigkeit von Humanexperimenten bei Minderjährigen in der Vergangenheit bereits kontrovers diskutiert worden ist.

---

chele/Sander, Klinische Arzneimittelprüfung. Medizinische und rechtliche Grundlagen, S. 36.

<sup>308</sup> Erwähnt sei in diesem Zusammenhang, daß beispielsweise die Poliomyelitis ("Kinderlähmung") durch gezielte Impfungen weitgehend zum Erlöschen gebracht worden ist, wobei dieser Erfolg größtenteils auf einem ethisch und rechtlich nicht unproblematischen "Experimentierkolonialismus" beruhte: zu Versuchszwecken wurden Gruppen von Kindern in anderen Ländern ausgewählt, da in den USA rechtliche Bedenken bestanden. Vgl. die Darstellung bei *Deutsch*, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, S. 83.

<sup>309</sup> Siehe *Deutsch*, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, S. 83; ebenso *Staak/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 178.

<sup>310</sup> *Staak/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 182.

<sup>311</sup> So die Intention, die der damalige Ausschuß für Jugend, Familie und Gesundheit mit der Regelung des § 40 IV AMG verwirklichen wollte, dazu *Schmidt-Elsaesser*, Medizinische Forschung an Kindern und Geisteskranken, S. 137. Vgl. auch die Gesetzesbegründung, BT-Drs. 7/5091, S. 17.

Zum Teil ist davon ausgegangen worden, § 40 IV Nr. 1 und 2 AMG a. F. erlaubten eine klinische Prüfung ohne potentiell individuellen Nutzen an gesunden Minderjährigen<sup>312</sup>.

Sollte dies zutreffen, wäre die Placebokontrolle als reines Humanexperiment auf der Grundlage von § 40 IV Nr. 1 AMG n. F., der mit § 40 IV Nr. 1 und 2 AMG a. F. inhaltlich identisch ist, gegebenenfalls rechtlich möglich. Anlaß zu einer derartigen Vermutung könnte die systematische Stellung der Bestimmung im Gesetz bieten: Indem sie § 40 AMG und nicht § 41 AMG eingegliedert wurde, ist unter Umständen auch bei minderjährigen Probanden die Durchführung einer klinischen Prüfung zu rein wissenschaftlichen Zwecken möglich.

Dies erscheint jedoch bereits im Hinblick auf die durch die 12. AMG-Novelle erfolgte Modifikation von § 40 I AMG zweifelhaft: § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG n. F. fordert nunmehr zusätzlich zur Vertretbarkeit der Risiken und Nachteile gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde einen individuellen Nutzen für die betroffene Person. In Anbetracht des speziellen Nutzensefordernisses, welches eine fremdnützige Forschung nicht ohne weiteres zuläßt, darf nicht mehr ohne weiteres von der grundsätzlichen Zulässigkeit des Humanexperiments beim gesunden volljährigen Prüfungsteilnehmer ausgegangen werden. Dies gilt auch insoweit, als die gesetzgeberische Konstruktion des 40 I S. 3 Nr. 2 AMG n. F. nicht ganz gelungen erscheint<sup>313</sup>.

Im Übrigen spricht hiergegen der eindeutige Wortlaut von § 40 IV Nr. 1 AMG. Danach wird nicht nur verlangt, daß das Arzneimittel zum Erkennen und Verhüten von Krankheiten bei Minderjährigen bestimmt ist, sondern daß außerdem die Anwendung zu einem dieser beiden Zwecke bei dem Minderjährigen, das heißt also speziell bei der Versuchsperson, angezeigt sein muß<sup>314</sup>.

<sup>312</sup> So *Deutsch*, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, S. 45, 48; *Hasskarl/Kleinsorge*, Arzneimittelprüfung/Arzneimittelrecht, S. 34; *Sander*, AMG-Kommentar, Erl. 18 zu § 40 AMG; *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 19, 20, der gleichzeitig § 40 IV AMG als eine "mißglückte Bestimmung" bezeichnet; *Staak/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 177, 179.

<sup>313</sup> Das Problem ist durch die bei risikoloser Placeboverabreichung als zulässig erachtete teleologische Reduktion der Vorschrift gelöst worden, siehe oben § 2 II. 1. d): "Teleologische Reduktion von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG".

<sup>314</sup> *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 35; *Kloesel/Cyran*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 24; *Staak/Weiser*, Klinische Arzneimittelprüfung – Methodik und Rechtsgrundla-

Die persönliche Indikation und die Ermöglichung der klinischen Prüfung am gesunden Minderjährigen widersprechen sich unter Umständen nur scheinbar<sup>315</sup>.

Nicht ganz eindeutig ist in diesem Kontext, wie der Begriff der Indiziertheit im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung der in § 40 IV Nr. 1 AMG bestimmten Arzneimittel ausgefüllt werden muß.

*Eser* vertritt hinsichtlich der Indikation die Ansicht, daß es sich nicht um eine positive, sondern um eine negative Indikation handeln müsse<sup>316</sup>. Eine Indikation gemäß § 40 IV AMG wäre demnach bereits dann zu bejahen, wenn Erkrankungen nicht nachgewiesen, sondern mit Sicherheit ausgeschlossen werden. *“Für Kinder muß daher auch schon die erhoffte Bestätigung der Vermutung an einer bestimmten Krankheit nicht zu leiden, ein Prüfverfahren im Sinne von § 40 IV AMG indizieren können.”*<sup>317</sup>

*Schmidt-Elsaesser* schließt sich dieser Sichtweise im Ergebnis zwar an, er differenziert jedoch hierbei jeweils zwischen Diagnostika und Prophylaktika<sup>318</sup>. Die Auslegung des Indiziertheitsbegriffs sei abhängig von § 41 I S. 1 Nr. 1, AMG, welcher in gleicher Weise das Erfordernis der persönlichen Indikation zum Ausdruck bringe. § 40 IV Nr. 1 AMG beziehe sich nur auf Diagnose- und Vorsorgeversuche, nicht jedoch auf rein wissenschaftliche Versuche, da deren Anwendung bei dem Probanden nicht angezeigt sei<sup>319</sup>.

Nach Auffassung von *Wachenhausen* soll es demgegenüber überhaupt nicht darauf ankommen, ob es sich um eine positive oder um eine negative Indikation handelt; entscheidend sei vielmehr, ob die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels, sei es Diagnostikum oder Prophylaktikum, einen persönlichen Nutzen für den betroffenen gesunden Minderjährigen erbringen kann<sup>320</sup>.

---

gen, S. 54.

<sup>315</sup> Ebenso *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 139.

<sup>316</sup> *Eser*, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 225.

<sup>317</sup> *Eser*, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 225.

<sup>318</sup> *Schmidt-Elsaesser*, Medizinische Forschung an Kindern und Geisteskranken, S. 141, 142.

<sup>319</sup> *Schmidt-Elsaesser*, Medizinische Forschung an Kindern und Geisteskranken, S. 138. Ebenso argumentiert auch *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 35.

<sup>320</sup> *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 141.

Damit schließe § 40 IV S. 1 Nr. 1 AMG ausdrücklich die Arzneimittelprüfung zu rein wissenschaftlichen – also fremdnützigen – Zwecken, aus<sup>321</sup>.

Möglicherweise kann eine Entscheidung des Meinungsstreits auf sich beruhen, soweit es um die Applikation von Placebos in der Kontrollgruppe geht. Zwar handelt es sich bei derartigen Placeboverabreichungen durchaus um rein wissenschaftliche Experimente, und es geht im dargestellten Streit auch um die Frage, ob wissenschaftliche Experimente rechtlich zulässig sind. Jedoch verwendet § 40 IV S. 1 Nr. 1 AMG ausschließlich den Begriff der “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels”, welchem die Placebokontrolle von vornherein nicht unterfällt<sup>322</sup>.

### **(3) Ergebnis**

§ 40 IV S. 1 Nr. 1 AMG n. F. erfaßt mithin nicht die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe. Eine Entscheidung des Streits, ob auf der Basis dieser Vorschrift rein wissenschaftliche Versuche an minderjährigen Probanden zulässig sind, kann vorliegend dahinstehen. Die Vorschrift des § 40 IV S. 1 Nr. 1 AMG kann nicht Rechtsgrundlage für die Durchführung placebokontrollierter klinischer Prüfungen sein.

#### **b) § 40 IV Nr. 4 HS 1 AMG i. V. m. § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG**

Als Rechtsgrundlage kommt aber möglicherweise § 40 IV Nr. 4 AMG HS 1 in Betracht. Hiernach darf die klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist. Insoweit erfolgt eine Modifikation der von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG vorgeschriebenen Nutzen-Risiko-Abwägung, welche die Anforderungen an die Zulässigkeit der klinischen Prüfung verschärft. Die Placebokontrolle wird als wesentlicher Bestandteil der Arzneimittelprüfung vom Begriff der klinischen Prüfung<sup>323</sup> erfaßt, so daß sie auch dem Anwendungsbereich von § 40 IV Nr. 4 AMG unterfällt.

<sup>321</sup> *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 141.

<sup>322</sup> Siehe oben § 2 I 1: “Arzneimittelbegriff”.

<sup>323</sup> Siehe oben § 2 I 2. c): “Ergebnis” (zum Begriff der klinischen Prüfung).

Fraglich ist, ob beim gesunden Minderjährigen die Placeboapplikation in der Kontrollgruppe den den besonderen Anforderungen des § 40 IV Nr. 4 AMG HS 1 an die klinische Prüfung genügt. Aufgrund des Verweises in § 40 IV AMG gilt auch für die minderjährigen Prüfungsteilnehmer das Erfordernis eines Überwiegens des persönlichen Nutzens gegenüber den Risiken im Sinne von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG. Die Vorschrift darf, sofern Nutzen-Risiko-Neutralität gegeben ist, teleologisch reduziert werden: Auf einen persönlichen Nutzens für den Prüfungsteilnehmer darf beim Fehlen von Risiken verzichtet werden<sup>324</sup>. Zu prüfen ist beim gesunden einwilligungsfähigen Volljährigen dann nur noch die ärztliche Vertretbarkeit der Risiken und Nachteile für den Probanden gegenüber der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde, wobei die ärztliche Vertretbarkeit bei (quasi-) risikolosen Maßnahmen in der Regel gegeben ist.

### **(1) Teleologische Reduktion**

Es stellt sich die Frage, ob auch bei der klinischen Prüfung mit gesunden Minderjährigen eine dementsprechende teleologische Reduktion vorgenommen werden darf. Dann müßte im Verhältnis zur Nutzen-Risiko-Neutralität beim einwilligungsfähigen Volljährigen eine vergleichbare Situation gegeben sein. Zweifel an der Vergleichbarkeit bestehen hier aufgrund der besonderen Schutzwürdigkeit minderjähriger Prüfungsteilnehmer<sup>325</sup>, die sich bereits in der Formulierung von § 40 IV Nr. 4 AMG niederschlägt:

*“Die klinische Prüfung darf nur durchgeführt werden, wenn sie für die betroffene Person mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden ist; sowohl der Belastungsgrad als auch die Risikoschwelle müssen im Prüfplan eigens definiert und vom Prüfer ständig überprüft werden.”*

In diesem Zusammenhang darf nicht außer Acht gelassen werden, daß beim Fehlen von Belastungen oder vorhersehbaren Risiken die Voraussetzungen der Vorschrift in jedem Falle erfüllt sind. Ist eine derartige Situation gegeben, wird die

<sup>324</sup> Vgl. oben § 2 II. 1. a) bb): “Möglicher Nutzen der Placeboverabreichung”.

<sup>325</sup> Dazu *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 19, und *Staak/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 178.

Risikoschwelle der “möglichst wenigen Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken” sogar unterschritten. In diesem Falle sollte auch bei der minderjährigen Probanden eine teleologische Reduktion von § 40 I S. 3 Nr. 2 i. V. m. § 40 IV Nr. 4 AMG zulässig sein.

### **(a) Risiken der Placeboapplikation**

Fraglich ist, ob beim minderjährigen Probanden die potentiellen Risiken der Placebogabe den Risiken vergleichbar sind, die im Zusammenhang mit der Applikation des Placebopräparats beim einwilligungsfähigen volljährigen Prüfungsteilnehmer ermittelt worden sind<sup>326</sup>. Mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen des Placebos sind bei einem Minderjährigen in diesem Zusammenhang ebensowenig wie beim Volljährigen zu berücksichtigen<sup>327</sup>, da die Wirkungsweise von Placebopräparaten nicht objektivierbar ist.

Hieran vermag auch das Alter der Prüfungsteilnehmers nichts zu verändern. Placebowirkungen dürfen daher auch bei Minderjährigkeit nicht in die Nutzen-Risiko-Analyse einbezogen werden. Bezüglich der Wirkungsweise des Placebos besteht damit Nutzen-Risiko-Neutralität, welche die teleologische Reduktion von i. V. m. § 40 I S. 3 Nr. 2 i. V. m. § 40 IV Nr. 4 AMG HS 1 AMG zulassen würde.

Möglicherweise beinhaltet der Applikationsakt des Placebos beim Minderjährigen im Verhältnis zum einwilligungsfähigen Volljährigen erhöhte Risiken und Belastungen. Für die letztgenannte Personengruppe gilt, daß invasive Placeboverabreichungen nicht als risikofrei, die übrigen Applikationsformen als in der Regel quasi-risikolos einzustufen sind.

Im Hinblick auf die Placeboverabreichung beim Minderjährigen könnte die Risikobewertung anders ausfallen. Beim Abwägen der Risiken und Belastungen einer

<sup>326</sup> Siehe oben § 2 II. 1. a) aa): “Mögliche Risiken der Placeboverabreichung”.

<sup>327</sup> Jedenfalls gilt dies insoweit, als es sich bei den Kontrollsubstanzen nicht um “unreine” Placebos, also dergestaltete Substanzen handelt, die zwar pharmakologisch unwirksam sind, jedoch die unerwünschten Arzneimittelwirkungen des zu prüfenden Arzneimittels hervorrufen sollen. Von der Verwendung solcher Präparate soll hier jedoch nicht ausgegangen werden. Zum sogenannten “Halo-Effekt“ ausführlich *Gauler/Weihrach*, Placebo – Ein wirksames und ungefährliches Medikament?, S. 37.

Maßnahme müssen hier als altersspezifische Besonderheiten das besonders intensive Erlebnis von Schmerzen, die besondere Angst nicht nur vor Schmerzen, sondern auch vor unbekanntem Geräten, der Schmerz einer Trennung vom Elternhaus bei gegebenenfalls notwendiger stationärer Aufnahme und das Risiko erst nach längerer Zeit manifester Schäden berücksichtigt werden<sup>328</sup>.

Das Legen einer Infusion durch Einführung einer Kanüle in die Vene oder die mittels einer Spritze vorgenommene Injektion des Placebos ist demnach auch bei einem Minderjährigen stets als Risiko zu bewerten. In diesem Falle kann durchaus auch die Grenze der möglichst gering zu haltenden vorhersehbaren Belastungen überschritten werden.

Dies dürfte insbesondere bei intravenösen Applikationen im Kleinkindesalter von ca. zwei bis vier Jahren gelten, da die Venen bei Minderjährigen dieser Altersgruppe in der Regel kaum ausgeprägt sind und das Einführen einer Kanüle starke Schmerzen verursachen kann. Auch die perorale Einnahme von Placebopräparaten ist keineswegs als per se quasi-risikolos zu bewerten. Im Gegenteil birgt die Tablettenverabreichung bei kleineren Kindern erhebliche Aspirationsrisiken, die sowohl anatomischer als auch psychischer Natur sein können<sup>329</sup>. Ab einem Alter von schätzungsweise 10 Jahren dürfte die Darreichung des Placebos als Tablette, Kapsel oder Dragee unterhalb der vom Gesetz geforderten Risiko- und Belastungsschwelle anzusiedeln sein, nicht jedoch wie beim einwilligungsfähigen Volljährigen als stes quasi-risikolos gelten. Das potentielle Risiko nimmt hier ab, je näher die Grenze der Volljährigkeit heranrückt. Als quasi-risikolos im Sinne des Gesetzes kann meines Erachtens nur das Auftragen einer Salbe oder einer flüssigen Lösung bewertet werden, da hierdurch für einen normal konstituierten Minderjährigen keine quantifizierbaren Risiken begründet und darüber hinaus weder Schmerzen noch Angstzustände hervorgerufen werden dürften.

---

<sup>328</sup> *Olbing*, Kontrollierte klinische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 131.

<sup>329</sup> Zu nennen sind hier der bei Kindern noch um einiges kleinere Rachenraum sowie altersspezifische verstärkte Erstickungsängste, wobei diese verstärkten Belastungen mit fortschreitendem Alter in der Regel abnehmen.

## **(b) Ergebnis**

Bei der Personengruppe der Minderjährigen ist die Bewertung von möglichen Risiken und Belastungen der Placeboverabreichung insgesamt noch stärker an den Einzelfall gebunden als bei den volljährigen einwilligungsfähigen Teilnehmern. Denn bei der Risikobeurteilung kommt es vorrangig auf den Entwicklungsstand des Minderjährigen an, für dessen Beurteilung das Alter eine entscheidende, wenn auch nicht in jedem Falle ausschlaggebende Rolle spielt.

Sind durch den Applikationsakt Risiken oder Belastungen zu erwarten, liegt keine Nutzen-Risiko-Neutralität vor, so daß dann auch § 40 I S. 3 Nr. 2 i. V. m. § 40 IV Nr. 4 AMG HS 1 AMG nicht teleologisch reduziert werden darf. Eine placebo-kontrollierte klinische Prüfung ist in diesem Falle unzulässig. Ergibt eine Nutzen-Risiko-Analyse hingegen Neutralität der beiden Parameter, so dürfte der gesunde Minderjährige im Hinblick auf die Placebogabe nicht schutzwürdiger sein als der gesunde und einwilligungsfähige Volljährige<sup>330</sup>.

Eine teleologische Reduktion erscheint zwar nicht von vornherein ausgeschlossen, diese Konstellation ist beim Minderjährigen aber nur im Ausnahmefall, nämlich bei Auftragen des Placebopräparats auf die Hautoberfläche, gegeben.

## **(2) Ergebnis**

§ 40 IV Nr. 4 AMG kann in Verbindung mit § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG in teleologisch reduzierter Form ausnahmsweise Rechtsgrundlage für die Durchführung von placebokontrollierten klinischen Prüfungen sein<sup>331</sup>.

<sup>330</sup> Wobei die grundsätzlich erhöhte Schutzbedürftigkeit und Schutzwürdigkeit minderjähriger Probanden selbstverständlich nicht in Frage gestellt werden darf und soll.

<sup>331</sup> Obgleich die Durchführbarkeit eines Humanexperiments am gesunden Minderjährigen anhand der Vorschrift des § 40 IV Nr. 1 AMG umstritten ist, siehe oben § 2 II. 3. a) aa) (2): "Medizinische Indikation".

### c) Subsidiaritätsprinzip, § 40 IV Nr. 2 AMG

Die klinische Prüfung darf gemäß § 40 IV Nr. 2 AMG am Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn sie an Erwachsenen oder wenn andere Forschungsmethoden nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft keine ausreichenden Prüfergebnisse erwarten lassen. Vor Beginn der Studie ist zu prüfen, ob das Arzneimittel nicht ebenso gut an Volljährigen getestet werden kann. Die klinische Prüfung mit gesunden Minderjährigen ist demzufolge gegenüber derjenigen mit Volljährigen subsidiär<sup>332</sup>. Es ist hierbei auch zu berücksichtigen, daß alle Personen bis zum Alter von 18 Jahren als minderjährig gelten. Soll die klinische Prüfung daher bei Minderjährigen stattfinden, deren Altersgrenze sich zwischen 16 und 18 Jahren befindet, so muß überprüft werden, ob die klinische Prüfung nicht auch an volljährigen Personen durchgeführt werden kann. Je näher ein Minderjähriger an die Grenze zur Volljährigkeit rückt, desto stärker ist der Subsidiaritätsgrundsatz zu beachten.

### d) Einwilligung nach Aufklärung, § 40 IV Nr. 3, II AMG

Bezüglich Einwilligung und Aufklärung ergeben sich gemäß § 40 IV Nr. 3, II AMG im Verhältnis zu den beim einwilligungsfähigen Volljährigen geltenden Grundsätzen einige Besonderheiten.

#### (1) Einwilligung des gesetzlichen Vertreters, § 40 IV Nr. 3 S. 1 AMG

Die Einwilligung in die klinische Prüfung wird bei minderjährigen Probanden gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 1 AMG durch den gesetzlichen Vertreter abgegeben, nachdem er entsprechend § 40 II AMG aufgeklärt worden ist. Gesetzliche Vertreter des Minderjährigen sind Vater und Mutter in gleicher Weise, da gemäß § 1626 I BGB jeder Elternteil die Personensorge ausübt<sup>333</sup>. In der Regel haben daher die Eltern

<sup>332</sup> *Deutsch*, in *Deutsch/Lippert*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 21; *Kloesel/Cyran*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Anm. 25; *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 18, umschreibt die erforderliche Subsidiarität in der Form, daß die klinische Prüfung von Arzneimitteln "gerade am Minderjährigen erforderlich" sein muß.

<sup>333</sup> Die elterliche Personensorge kann hierbei von beiden Elternteilen nur gemeinsam ausgeübt werden. Hierzu BGH MedR 1989, 81. Bei gegebenenfalls auftretenden Meinungsverschieden-

ihre Einwilligung in die Teilnahme ihres Kindes an der klinischen Prüfung zu erteilen. Steht einem Elternteil das alleinige elterliche Sorgerecht zu, so ist dieser allein zur Einwilligung berechtigt und entsprechend ärztlich aufzuklären. Eine Vertretung des einen durch den anderen Elternteil ist ausgeschlossen, da die Einwilligung schriftlich abgegeben werden muß. Insoweit besteht ein Unterschied zur Einwilligung in den regulären Heileingriff<sup>334</sup>. Für die Aufklärung des gesetzlichen Vertreters gelten im Übrigen die bereits dargelegten Grundsätze<sup>335</sup>.

## **(2) Einwilligung des einwilligungsfähigen Minderjährigen, § 40 IV Nr. 3 S. 4 AMG**

Das Arzneimittelgesetz berücksichtigt in § 40 IV Nr. 3 S. 4 AMG darüber hinaus die Möglichkeit, daß der Minderjährige bereits selbst in der Lage ist, Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Prüfung zu erkennen und seinen Willen hiernach auszurichten, also einwilligungsfähig ist. Zur Frage, wann einer Person die Einwilligungsfähigkeit fehlt, nimmt die herrschende Auffassung in der Rechtsprechung und Literatur wie folgt Stellung:

*“Nichteinwilligungsfähig ist, wer etwa in Folge von Minderjährigkeit oder Krankheit jeweils im konkreten Einzelfall außerstande ist, alle für die Einwilligung maßgeblichen Umstände zu erfassen, diese sodann zu verarbeiten und zu bewerten und darauf aufbauend eine Entscheidung zu treffen.”*<sup>336</sup>

Die Einwilligungsfähigkeit ist mithin weder eine allgemeine noch dauerhafte persönliche Eigenschaft, sondern stets einzelfallbezogen und im Hinblick auf das jeweilige Forschungsvorhaben zu ermitteln<sup>337</sup>.

---

heiten müssen die Eltern stets versuchen, sich zu einigen (§ 1627 BGB).

<sup>334</sup> *Staa/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, 183.

<sup>335</sup> Siehe oben unter § 2 II. 1. e): “Einwilligung nach Aufklärung gemäß §§ 40 I S. 3 Nr. 3, 40 II AMG”.

<sup>336</sup> Nachweis bei *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission-, 913.

<sup>337</sup> *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission-, 913.

Zur Feststellung der Einwilligungsfähigkeit hat der Arzt im Einzelfall zu prüfen, ob die Person fähig ist<sup>338</sup>:

*-einen bestimmten Sachverhalt zu verstehen, dies gilt insbesondere im Hinblick auf das Ziel des Vorhabens, Verfahren, Beeinträchtigungen, Risiken und Alternativen,*

*-diese Informationen in angemessener Weise zu verarbeiten,*

*-sie nachvollziehbar und nicht durch Krankheit oder geistige Unreife verzerrt zu bewerten<sup>339</sup>, und*

*-auf dieser Grundlage von Verständnis, Verarbeitung und Bewertung den eigenen Willen zu bilden und zu äußern.*

Bei einem Minderjährigen wird häufig die Situation vorliegen, daß altersbedingt noch nicht die erforderliche Einsichtsfähigkeit zur Einwilligung in einen (Forschungs-) Eingriff gegeben ist. Feste Altersgrenzen lassen sich für die Einwilligungsfähigkeit Minderjähriger nicht angeben, da die Unterschiede im Entwicklungsstand und die jeweilige Form des Eingriffs zu stark variieren können. Die herrschende Meinung geht davon aus, daß für gewöhnliche medizinische Heileingriffe Minderjährige im Alter von über 16 Jahren im Zweifel einwilligungsfähig sind, im Alter von unter 14 Jahren dagegen regelmäßig von Einwilligungsunfähigkeit auszugehen ist<sup>340</sup>.

Richtigerweise sollten diese Grundsätze im Ansatz auch für die Beteiligung an Forschungsmaßnahmen gelten. Dementsprechend nennt der Gesetzentwurf zur 12.

<sup>338</sup> Die nachfolgende Auflistung findet sich bei *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission-, 913.

<sup>339</sup> Wobei es nach Auffassung von *Taupitz/Fröhlich* nicht darauf ankommen kann, ob es sich um eine “vernünftige” oder “überzeugende” Bewertung handelt, selbst verständlich habe jeder Patient und Proband das Recht, “unvernünftig zu sein”, vgl. *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission-, 913, Fn. 13. Im Hinblick auf die Einwilligung eines Minderjährigen erscheint dies jedoch äußerst zweifelhaft.

<sup>340</sup> Dazu *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: Jugendliche ab ca. 14 bis 16 Jahren sind in der Regel einwilligungsfähig und sollen zusätzlich neben der erforderlichen Einwilligung des gesetzlichen Vertreters, einwilligen. Um feste Altersgrenzen handelt es sich hierbei allerdings nicht, siehe *Schönke/Schröder*/, StGB-Kommentar, Vorb. §§ 32 ff. StGB Rdnr. 40.

Novelle des Arzneimittelgesetzes bezüglich der Einwilligung in die Teilnahme an einer klinischen Prüfung das 16. Lebensjahr als vermutete Grenze zur Einwilligungsfähigkeit<sup>341</sup>. Von der medizinrechtlichen Literatur wird dieser Zeitpunkt zum Teil noch weiter nach vorn verlagert<sup>342</sup>. Entscheidend ist im Endeffekt nicht das Vorliegen einer vermuteten Altersgrenze, sondern die Feststellung, ob der Minderjährige aufgrund seiner persönlichen Fähigkeiten im konkreten Einzelfall sein Selbstbestimmungsrechts auszuüben in der Lage ist.

Liegt Einwilligungsfähigkeit vor, so gibt der Minderjährige gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 4 AMG selbst eine schriftliche Einwilligungserklärung ab. Dies kann zur Folge haben, daß er seine Einwilligung verweigert, auch wenn die Eltern bereits zugestimmt haben. Hier zeigt sich, daß die Fremdbestimmung durch den gesetzlichen Vertreter von der Fähigkeit zur Selbstbestimmung abgelöst werden kann: Ohne wirksame Einwilligung des einwilligungsfähigen Minderjährigen fehlt eine für die rechtliche Zulässigkeit der klinischen Prüfung erforderliche Voraussetzung<sup>343</sup>.

Anders als bei der Heilbehandlung, im Rahmen derer die Einwilligung des Minderjährigen unter bestimmten Voraussetzungen genügen kann<sup>344</sup>, fordert das Arzneimittelgesetz für den Bereich der Arzneimittelforschung eine Kumulation der Zustimmungen des Minderjährigen selbst und seiner gesetzlichen Vertreter<sup>345</sup>.

<sup>341</sup> BT-Drs. 15/2101, S. 31.

<sup>342</sup> *Deutsch*, in *Deutsch/Lippert*, AMG-Kommentar, § 40 AMG Rdnr. 21, geht beispielsweise davon aus, daß der Zeitpunkt der Einwilligungsfähigkeit in der Regel bereits mit 12 Jahren erreicht sein wird.

<sup>343</sup> Eine Ablehnung der Eltern gilt selbstverständlich auch dann, wenn der Minderjährige der klinischen Prüfung zustimmt. Zu diesem Problemkreis *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, *Ethische Probleme in der Pädiatrie*, S. 133. Im Zusammenhang mit der Vorschrift des § 40 IV Nr. 4 AMG a. F. ist zum Teil vertreten worden, daß die Zustimmung der Eltern jedenfalls dann nicht erforderlich sei, wenn ein einwilligungsfähiger Minderjähriger die Einwilligung in die Teilnahme an der klinischen Prüfung erteile. Die gesetzliche Regelung stehe einer derartigen Interpretation nicht entgegen, so *Staak/Uhlenbruck*, *Problematik neuer Arzneimittel beim Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht*, 183. Nach der 12. AMG-Novelle durch welche in § 40 IV AMG nunmehr die ausdrückliche Kumulation der Einwilligungserklärungen des einwilligungsfähigen Minderjährigen und seines gesetzlichen Vertreters eingeführt wurde, ist diese Auffassung nunmehr als hinfällig zu betrachten.

<sup>344</sup> Mit den Worten des BGH ist dies dann der Fall, wenn der Minderjährige *“nach seiner geistigen und sittlichen Reife die Bedeutung und Tragweite des Eingriffs und seiner Gestattung zu ermessen vermag”*, BGHZ 29, 33.

<sup>345</sup> Die Einwilligung bei der klinischen Prüfung mit Minderjährigen ist ein gesetzlich geregelter Sonderfall. Daher kann aus der geforderten Voraussetzung der Kumulation nicht etwa für den Bereich der Heilbehandlung geschlossen werden, daß der Minderjährige für die Einwilligung auch bei Vorliegen von Einwilligungsfähigkeit zusätzlich der Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters bedarf. Von Teilen der Lehre wird dies allerdings vertreten, vgl. *Schmitt*, in: Münchener Kommentar zum BGB, Vor § 104 BGB Rdnr. 89, m. w. N.

Dies ist mit der Abweichung des Versuchs vom Standard und der besonderen Gefährlichkeit von unerprobten Arzneimitteln zu begründen. Auch die Zweispurigkeit von Erklärung zum Vertragsabschluß über die Studienteilnahme einerseits und Einwilligung des Betroffenen in die Behandlung mit einem neuartigen Arzneimittel andererseits wird zur gesetzlichen Festlegung der Kumulation der Einwilligungserklärungen beigetragen haben. Letztlich kann eine Begründung dahinstehen, da die Rechtslage nunmehr eindeutig ist.

### **(3) Mutmaßlicher Wille des Minderjährigen, § 40 IV Nr. 3 S. 2 AMG**

Gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 2 AMG muß die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen, soweit dieser feststellbar ist. Die Norm entspricht damit der des Art. 4 lit. a) Richtlinie 2001/20/EG<sup>346</sup>. Sie kann sich denklogisch nur auf nichteinwilligungsfähige Minderjährige beziehen, da gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 4 AMG für die Wirksamkeit der Einwilligung erforderlich ist, daß der einwilligungsfähige Minderjährige neben seinem gesetzlichen Vertreter einwilligt. Insofern kann der mutmaßliche Wille dort nicht maßgeblich sein.

Die Zulässigkeit einer fremdnützigen Maßnahme wie der Placebokontrolle bestimmt sich durch die stellvertretende Entscheidung des gesetzlichen Vertreters<sup>347</sup> unter Beachtung des – mutmaßlichen – Willens des Kindes entsprechend seinem Entwicklungsstand<sup>348</sup>. Es muß überprüft werden, ob das Kind, wenn es hierzu in der Lage wäre, einer Teilnahme an der fremdnützigen Maßnahme zustimmen würde oder nicht<sup>349</sup>.

<sup>346</sup> Daß die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters dem mutmaßlichen Willen des Minderjährigen entsprechen muß, war im Gesetzentwurf zunächst nicht vorgesehen. Die Aufnahme einer dahingehenden Regelung erfolgte dann aber doch, dem Vorschlag der Sachverständigen *Riedel* entsprechend. Vgl. hierzu *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 7.

<sup>347</sup> Wobei später zu klären sein wird, inwieweit die stellvertretende Einwilligung des gesetzlichen Vertreters in eine fremdnützige Forschungsmaßnahme als verfassungsrechtlich zulässig anzusehen ist.

<sup>348</sup> *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 6.

<sup>349</sup> *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 6. Fraglich bleibt jedoch, ob derartige Mutmaßungen zu Lasten des einwilligungsunfähigen minderjährigen Prüfungsteilnehmers überhaupt angestellt werden dürfen.

#### (4) Aufklärung des Minderjährigen, § 40 IV Nr. 3 S. 3 AMG

Gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 3 AMG ist der Minderjährige vor Beginn der klinischen Prüfung über die Prüfung, die Risiken und den Nutzen aufzuklären, soweit dies im Hinblick auf sein Alter und seine geistige Reife möglich ist. In der Frage, bis zu welchem Alter herunter noch nicht einwilligungsfähige Minderjährige in einfacher Weise aufgeklärt und um ihre Zustimmung – ”assent” – zu der von den Eltern gegebenen Einwilligung – ”consent” – gebeten werden sollen, gehen die Meinungen auseinander. Zum Teil wird das siebente Lebensjahr als Grenze genannt, zum Teil wird aber auch vertreten, daß diese Maßnahme erst von einem Alter zwischen zehn und zwölf Jahren an erforderlich ist<sup>350</sup>.

Dabei ist zu beachten, daß die Gefahr, einen Minderjährigen beim Aufklärungsgespräch entweder zu überfordern oder zu unterschätzen, besonders hoch ist. Es muß eine Anpassung von Art und Ausmaß der Aufklärung an den Entwicklungsstand und die individuelle Persönlichkeitsstruktur der betroffenen Person erfolgen, wobei dies eine große Erfahrung im Umgang mit Minderjährigen sowie eine sorgfältige und individuelle Abstimmung mit dem gesetzlichen Vertreter voraussetzt<sup>351</sup>. Dementsprechend wurde durch die Gesetzesnovelle § 40 IV Nr. 3 S. 3 HS 1 AMG eingefügt, wonach der aufklärende Prüfer ”im Umgang mit Minderjährigen erfahren” sein muß. Gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 3 HS 2 AMG muß es zudem beachtet werden, wenn der Minderjährige erklärt, nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen zu wollen oder dies in sonstiger Weise zum Ausdruck bringt. Möglicherweise läßt der Terminus der ”Beachtung des entgegenstehenden Willens” dem Prüfer zuviel Spielraum.

Für die Beurteilung dessen ist maßgeblich, welche Bedeutung dem Begriff des ”Beachtens” im Einzelnen zukommen soll. ”Beachten” bedeutet meines Erachtens nach weniger, als daß bei zum Ausdruck gebrachtem entgegenstehenden Willen des Minderjährigen die klinische Prüfung per se nicht durchgeführt werden darf. Vielmehr wird durch die Formulierung der Vorschrift nahegelegt, die Pflicht zur

<sup>350</sup> Eine Übersicht bietet *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 133, m. w. N.

<sup>351</sup> *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 132, 133.

Beachtung im Sinne einer Kenntnisnahme, nicht im Sinne einer wirklichen Respektierung zu verstehen.

Angemessen erscheint dies indes nicht. Denn sollte der aufzuklärende Minderjährige, dem ein gewisses geistiges Verständnis bezüglich der klinischen Prüfung ja ganz offensichtlich zugetraut wird, ohnehin keinen direkten Einfluß auf seine Studienteilnahme nehmen können, so wäre die vom Arzneimittelgesetz vorgesehene Aufklärung des nicht einwilligungsfähigen Minderjährigen eine nicht ernstzunehmende Floskel.

Wird der nicht einwilligungsfähige Minderjährige aufgeklärt und dadurch zumindest konkludent um die Zustimmung zur Einwilligung seiner Eltern gebeten, dann sollte seine Entscheidung auch dann respektiert werden, wenn sie anders ausfällt als die der Eltern<sup>352</sup>. In diesem Sinne sollte der geäußerte oder sonst zum Ausdruck gebrachte negative Wille als Zulässigkeitshindernis für die klinische Prüfung angesehen werden. Ein Forschungsvorhaben durchzuführen, mit dem die betroffene Person erkennbar nicht einverstanden ist, erscheint unvertretbar, insbesondere dann, wenn es uneigennützig Maßnahmen beinhaltet.

§ 40 IV Nr. 3 AMG sollte daher entweder umformuliert respektive zumindest so ausgelegt werden, daß das Beachten des entgegenstehenden Willens des einwilligungsunfähigen Minderjährigen im Sinne einer Respektierung verstanden wird. Bei erkennbar entgegenstehendem Willen der betroffenen Person sollte die Einwilligung des gesetzlichen Vertreters nicht wirksam erteilt werden können.

### **e) Ergebnis**

Es ist festzustellen, daß die Durchführung placebokontrollierter klinischer Prüfungen am gesunden Minderjährigen zwar nicht gemäß § 40 IV S. 1 Nr. 1 AMG, wohl aber gemäß § 40 IV Nr. 4 AMG. HS in Verbindung mit § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG in teleologisch reduzierter Form zulässig sein kann.

<sup>352</sup> So auch *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 133.

Da die teleologische Reduktion der Vorschrift Nutzen-Risiko-Neutralität erfordert, welche bei Placebogaben an Minderjährige nur in den seltensten Fällen gegeben ist, dürfte die Zulässigkeit des klinisch kontrollierte Placeboversuchs beim gesunden Minderjährigen die Ausnahme darstellen<sup>353</sup>.

### **b) Kranke Minderjährige, § 41 II S. 1 AMG**

Möglicherweise gilt im Hinblick auf die Zulässigkeit der placebokontrollierten Studie mit minderjährigen Patienten etwas anderes. Die besonderen Voraussetzungen der klinischen Prüfung mit kranken Minderjährigen sind in § 41 II AMG geregelt.

Die Vorschrift bezieht sich wohl vorrangig auf die klinische Arzneimittelprüfung von Therapeutika. Denn es geht in § 41 II S. 1 AMG ausdrücklich um die klinische Prüfung mit kranken Minderjährigen, die mithin einer Therapie bedürfen. § 40 IV AMG, welcher Vorgaben für die klinische Prüfung mit gesunden Minderjährigen normiert, dürfte hingegen vorrangig Studien erfassen, im Rahmen derer Diagnostika und Prophylaktika auf ihre Unbedenklichkeit und Wirksamkeit hin überprüft werden.

Die vor der 12. AMG-Novelle umstrittene Frage, ob § 40 IV AMG und § 41 AMG in Bezug auf kranke Minderjährige zusammenwirken können<sup>354</sup>, ist durch die eindeutige Formulierung des Arzneimittelgesetzes nunmehr entschieden wor-

<sup>353</sup> Placebokontrollierte Studien mit Probanden, ob volljährig oder minderjährig, finden ohnehin nur in absoluten Ausnahmefällen statt, da in Phase I der klinischen Prüfung in der Regel reine Verträglichkeitsprüfungen vorgenommen werden. Dazu ausführlich oben § 2 II. 1.: “Gesunde, einwilligungsfähige Volljährige, § 40 I AMG”, vor § 2 II. 1. a): “Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG”.

<sup>354</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 788, gehen beispielsweise davon aus, daß man im Einzelfall die Regelung aus dem Zusammenspiel beider Bestimmungen zu finden haben wird; Anders *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 144, 145, die für die klinische Prüfung von Arzneimitteln beim kranken Minderjährigen ausschließlich § 41 AMG zur Anwendung kommen lassen will, ohne daß die Bestimmungen des § 40 IV AMG hinzugezogen werden. Nach *Rieger*, Klinische Prüfung und die Wertordnung des Grundgesetzes, S. 114, soll das in § 40 IV AMG vorgesehene Subsidiaritätsprinzip bei der klinischen Prüfung minderjähriger Kranker dazu führen, daß klinische Prüfungen nur bezüglich typischer Kinderkrankheiten möglich seien, die Prüfung von Arzneimitteln für andere Krankheiten aber gerade an diesem Prinzip der Nachrangigkeit scheitere. § 40 IV AMG sei daher im Hinblick auf die klinische Prüfung beim Kranken nicht anwendbar. Begründet wird diese Auffassung damit, daß kranke Minderjährige nicht weniger schutzbedürftig seien als gesunde Minderjährige.

den: Gemäß § 41 II S. 1 findet § 40 I bis IV AMG auf eine klinische Prüfung an einem Minderjährigen, der an einer Krankheit leidet, mit den Maßgaben von § 41 II S. 1 Nr. 1, 2 a) bis d) Anwendung. § 40 IV AMG ist mithin auch im Rahmen des § 41 II AMG anwendbar.

#### **a) § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG**

Möglicherweise kann § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG als taugliche Rechtsgrundlage für eine im Zuge der klinischen Prüfung vorgenommenen Placeboanwendung dienen. Gemäß § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG muß die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt sein, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern. Die Vorschrift entspricht exakt § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG, der die Voraussetzungen einer klinischen Prüfung mit volljährigen Patienten normiert. Ebenso wie § 41 I S. 1 Nr. 1 AMG kann auch § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG aufgrund der Formulierung der “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels” auf die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe keine Anwendung finden, da diese hiervon nicht erfaßt wird<sup>355</sup>.

#### **b) § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG**

Eine mögliche Rechtsgrundlage für die Placeboanwendung kann sich nur aus § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG ergeben. Alternativ zu § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG normiert § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG weitere besondere Voraussetzungen, bei deren kumulativem Vorliegen die klinische Prüfung mit kranken Minderjährigen zulässig ist. § 41 II S. 1 Nr. 2 a) bis d) setzt im Gegensatz zu § 41 II S. 1 Nr. 1 AMG keine medizinische Indikation im Hinblick auf die Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels voraus. Es wird nicht der Begriff des “zu prüfenden Arzneimittels”, sondern der der “klinischen Prüfung” verwendet. Insofern könnte die Vorschrift Rechtsgrundlage für eine Placeboapplikation in der Kontrollgruppe sein<sup>356</sup>.

<sup>355</sup> Siehe oben § 2 II. 2. a): “§ 41 I S. 1 Nr. 1 AMG”.

<sup>356</sup> In diesem Zusammenhang ist zu beachten, daß gemäß § 41 II S. 2 AMG die Vorschrift des § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG nicht für Minderjährige gilt, für die nach Erreichen der Volljährigkeit § 41 III AMG Anwendung finden würde, die also als einwilligungsunfähig gelten.

**(1) Nutzen-Risiko-Abwägung, § 41 II S. 1 Nr. 2 a), d) i. V. m. § 40 I S. 3 Nr.2 AMG**

Gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG muß die klinische Prüfung für die Gruppe der Patienten, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person, mit einem direkten Nutzen verbunden sein. Fraglich ist, ob auf der Basis dieser Vorschrift – wie bei den kranken einwilligungsfähigen Volljährigen gemäß § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG – gruppennützige Forschungsvorhaben<sup>357</sup> nunmehr auch mit kranken Minderjährigen ermöglicht werden.

**(a) Gruppennutzen/Art. 4 lit. e) Richtlinie 2001/20/EG**

§ 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG verlangt keinen direkten Nutzen für den einzelnen Minderjährigen, sondern lediglich einen Nutzen für die Patientengruppe, die an der gleichen Krankheit leiden wie die betroffene Person. Diese Formulierung ist identisch mit derjenigen in § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG, nach dem klinische Prüfungen mit bloßem Gruppennutzen zulässig sein können. § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG ist in Anlehnung an Art. 4 lit. e) der Richtlinie 2001/20/EG ausgestaltet worden, wonach die klinische Prüfung eines Humanarzneimittels mit Kindern möglich ist, wenn diese für die Patientengruppe, der das Kind angehört, einen direkten medizinischen Vorteil erwarten läßt und mit nur möglichst geringen Risiken verbunden ist. Nach Erwägungsgrund (3) der Richtlinie soll ein unmittelbarer Nutzen für die minderjährigen Prüfungsteilnehmer in der Regel vorliegen.

Dieser Grundsatz wird jedoch insoweit eingeschränkt, als die wissenschaftliche Erprobung auch ohne das Vorliegen eines persönlichen Nutzens zulässig sein kann<sup>358</sup>. Dies kommt auch durch das Genügenlassen des Gruppennutzens in § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG und Art. 4 lit. e) der Richtlinie deutlich zum Ausdruck. Ferner ist es nach Erwägungsgrund (3) erklärtes Ziel der Richtlinie, Kinder als besondere psychische und physische Gruppe vor den Risiken nicht ausreichend geprüf-

<sup>357</sup> Hinsichtlich des Begriffs des Gruppennutzens soll auf die oben angestellten Ausführungen verwiesen werden, vgl. § 2 II. 2. c) aa): “Gruppennutzen”.

<sup>358</sup> *Fischer*, in *Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz*, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 33, und *Rosenau*, Klinische Prüfung von Humanarzneimitteln nach der neuen europäischen Richtlinie, S. 94, 100.

ter Humanarzneimittel zu schützen. Dies könnte, umgekehrt formuliert, bedeuten, daß auch klinisch kontrollierte Arzneimittelprüfungen in diesem Bereich gefördert werden sollen<sup>359</sup>. Dafür spricht, daß ein direkter Nutzen für die Gesamtheit aller Prüfungsteilnehmer, nicht notwendigerweise für die in jedem Therapiearm, erforderlich sein soll<sup>360</sup>. Bei einem dahingehenden Verständnis werden vor allem Placeboapplikationen in der Kontrollgruppe möglich, bei denen weder eine medizinische Indikation noch ein persönlicher Nutzen für den einzelnen Prüfungsteilnehmer feststellbar sind<sup>361</sup>.

Trotzdem ist Art. 4 lit. e) der Richtlinie 2001/20/EG<sup>362</sup> vereinzelt so interpretiert worden, daß ein “direkter Nutzen für den betroffenen Minderjährigen” erforderlich sei<sup>363</sup>.

Im Sinne einer derartigen Auslegung des Gruppennutzens wird der direkte Nutzen für die Patientengruppe mit einem direkten Nutzen für den jeweils betroffenen Studienteilnehmer gleichgesetzt und damit das Vorliegen einer Ausnahmeregelung für klinische Prüfungen ohne direkten Nutzen generell verneint. Dagegen spricht bereits der klare und eindeutige Wortlaut von Art. 4 lit. e) Richtlinie 2001/20/EG und § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG, denn dort wird weder eine persönliche Indikation noch sonst ein persönlicher Nutzen für die betroffene Person gefordert. Bereits die sprachliche Fassung der in Rede stehenden Vorschriften verbietet damit die Forderung nach einem persönlichen Nutzen für den kranken minderjährigen Prüfungsteilnehmer.

<sup>359</sup> Dementsprechend wird nach der Begründung des Gesetzentwurfes eine “Erweiterung der Möglichkeiten der klinischen Prüfung” bei Minderjährigen um zusätzliche Untersuchungen zur Qualitätssicherung von Arzneimitteln für Kinder als unerlässlich angesehen. *Fischer*, in Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 33, und *Rosenau*, Klinische Prüfung von Humanarzneimitteln nach der neuen europäischen Richtlinie, S. 94, 100.

<sup>360</sup> *Taupitz*, Forschung mit Kindern, S. 109, 111.

<sup>361</sup> Denn Zweck der Placebogabe ist es regelmäßig nicht, dessen Wirksamkeit zu prüfen und nachzuweisen, sondern diejenige des Verumpräparates. *Fischer*, in Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 33, 34, statuiert in diesem Zusammenhang hingegen lediglich, daß die Indikation und der Nutzen einer Placeboverabreichung “für die Empfänger meistens problematisch sind”. Indikation oder Nutzen bei Placeboapplikationen in der Kontrollgruppe sind jedoch nicht problematisch, sondern schlicht überhaupt nicht gegeben.

<sup>362</sup> Diese Auffassung kann im Grundsatz auf § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG übertragen werden, da dieser den gleichen Sinngehalt aufweist wie Art. 4 lit. e) Richtlinie 2001/20/EG.

<sup>363</sup> *Wölk*, Medizinische Forschung an einwilligungsunfähigen Personen, S. 387, 400.

Des weiteren führte die dem Wortlaut entgegengesetzte Auslegung zu einer meines Erachtens nach unzulässigen Verquickung der an sich klar definierbaren und definierten Nutzensbegriffe. Zudem stünde eine derartige Auslegung im Widerspruch zu der in Erwägungsgrund (3) der Richtlinie ausdrücklich erlaubten Möglichkeit, die wissenschaftliche Erprobung eines Medikaments bei Minderjährigen gegebenenfalls auch ohne das Vorliegen eines persönlichen Nutzens zu gestatten<sup>364</sup>. Das Vorliegen eines Gruppennutzens kann damit unter Umständen auch bei minderjährigen Patienten für die Rechtmäßigkeit der klinischen Prüfung genügen<sup>365</sup>.

Die Möglichkeit der gruppennützigen Forschung mit dieser Personengruppe ist, ebenso wie beim volljährigen Patienten gemäß § 41 I S. 1 Nr. 2 AMG, im Hinblick auf die klinische Arzneimittelprüfung von Therapeutika erst durch die 12. AMG-Novelle in das Arzneimittelgesetz eingeführt worden. Die Einführung des Gruppennutzens in das Gesetz hatte folgende Gründe: die Kinderheilkunde war aus rechtlicher Sicht vor der AMG-Novelle in erheblichem Umfang auf die Anwendung von nicht für Kinder geprüften und nicht für Kinder zugelassenen Arzneimitteln im sogenannten "Off-label-use" angewiesen<sup>366</sup>.

In diesem Zusammenhang ist beachtenswert, daß bereits seit längerer Zeit in verschiedenen europäischen Ländern – und auch in Deutschland mit Zustimmung von öffentlich-rechtlichen Ethikkommissionen und in nicht unproblematischer Weise entgegen der alten Rechtslage – placebokontrollierte klinische Prüfungen

<sup>364</sup> Zumindest dieser Widerspruch wird von *Wölk*, Medizinische Forschung an einwilligungsunfähigen Personen, S. 387, 400. zwar erkannt, hindert ihn jedoch nicht daran, Art. 4 lit. e) der Richtlinie 2001/20/EG kontrapunktisch zu verstehen. Seine Bedenken bezüglich der Einführung gruppennütziger Forschung mit Minderjährigen sind durchaus berechtigt. Zu klären ist hier aber vielmehr die verfassungsrechtliche Zulässigkeit der Einführung einer gruppennützigen Forschung mit minderjährigen Patienten; eine den Gruppennutzen verneinende, dem Gesetz aber gänzlich entgegenstehende Interpretation der Vorschriften ist in der Form hingegen nicht zulässig.

<sup>365</sup> Vorausgesetzt, daß deren weitere Anforderungen erfüllt sind. Es ist aber nicht mehr das Vorliegen eines persönlichen, das heißt therapeutischen Nutzens, erforderlich.

<sup>366</sup> Zur Problematik des Off-label-uses und insbesondere im Hinblick auf das Leistungsrecht der Krankenversicherung, vgl. die Bemerkung der Sachverständigen *Nahnauer*, Bundesverband der Betriebskrankenkassen, im Ausschuß für Gesundheit und Soziale Sicherung, Protokoll der 50. Sitzung des Ausschusses für Gesundheit und Soziale Sicherung am 28. Januar 2004, S. 40, zu finden unter: [http://webarchiv.bundestag.de/archive/2007/0108/ausschuesse/archiv15/a13/a13a\\_anhoerungen/50\\_Sitzung/t-Protokoll.pdf](http://webarchiv.bundestag.de/archive/2007/0108/ausschuesse/archiv15/a13/a13a_anhoerungen/50_Sitzung/t-Protokoll.pdf)

bei Minderjährigen durchgeführt worden sind<sup>367</sup>. Trotz dieser faktischen Möglichkeiten hat sich das Problem des Off-label-uses bislang noch nicht signifikant verbessert<sup>368</sup>. Es ist bemerkenswert, daß die “Rote Liste” bei 73 % der für pädiatrische Indikationen in Frage kommenden Medikamente nach wie vor keine Dosisangaben für die Anwendung bei Kindern enthält<sup>369</sup>. Wie sich die medizinische Praxis im Bereich der klinischen Forschung bei Minderjährigen auf der Grundlage des neuen Arzneimittelgesetzes in Zukunft entwickeln wird, bleibt indes abzuwarten<sup>370</sup>.

### **(b) Individueller Nutzen gemäß § 41 AMG a. F./Begleitnutzen**

Gemäß § 41 Nr. 1 AMG a. F.<sup>371</sup> durfte die klinische Prüfung nur durchgeführt werden, wenn die Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern<sup>372</sup>. Hieraus wurde das Erfordernis eines individuellen Nutzens auch für diejenigen Prüfungsteilnehmer abgeleitet, die durch Randomisierung der Kontrollgruppe zugeteilt waren<sup>373</sup>.

<sup>367</sup> Zur Rechtslage hinsichtlich der fremdnützigen Forschung mit Nichteinwilligungsfähigen im europäischen Vergleich: *Fischer/Kluth/Lilie*, Ansätze für eine Stärkung der Patientenrechte im deutschen Recht, S. 147.

<sup>368</sup> Statistiken reichen von 39 % im ambulanten bis zu 70 % im stationären Bereich, vgl. hierzu *von Dewitz*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 6, m. w. N.

<sup>369</sup> *Gladtke*, Ethische Probleme der klinischen Pharmakologie in der Pädiatrie, S. 2, 5.

<sup>370</sup> Es ist strittig, worin die Ursache für die mangelhafte klinische Prüfung und Zulassung von Arzneimitteln für Kinder liegt. Als Hauptursache wurde vielfach der zu kleine Absatzmarkt von Kinderarzneimitteln im Verhältnis zu den hohen Kosten klinischer Studien und dem daraus resultierenden mangelnden Interesse der Pharmazeutischen Industrie an der Zulassung derartiger Arzneimittel angesehen, nicht aber die zu enge gesetzliche Grundlage der alten Fassung des Arzneimittelgesetzes. Hieran könnte auch die Neufassung des Gesetzes nichts ändern. Dazu *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 8, 9. Nach ihrer Ansicht kann offen bleiben, welche der beiden genannten Gründe ausschlaggebend für die Situation auf dem Markt der Kinderarzneimittel sind.

<sup>371</sup> In § 41 a. F. wurden nicht, wie nach der Novelle, in einem Abs. 1 die Anforderungen an die klinische Prüfung beim volljährigen und in Abs. 2 diejenigen der Prüfung am minderjährigen Patienten geregelt. Vielmehr galt § 41 Nr. 1 unter den Voraussetzungen des § 41 Nr. 2 bis 4 auch für Geschäftsunfähige, beschränkt Geschäftsfähige und Einwilligungsunfähige, mithin also auch für Minderjährige.

<sup>372</sup> § 41 Nr. 1 AMG a. F. entspricht damit exakt §§ 41 I S. 1 Nr. 1, II S. 1 Nr. 1 AMG n. F.

<sup>373</sup> *Pestalozza*, Die klinische Prüfung von Arzneimitteln, S. 3375; *Rehmann*, AMG-Kommentar, § 41 AMG Rdnr. 2; *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 153; vgl. auch die Stellungnahme des *Kommissariats der deutschen Bischöfe* – Katholisches Büro in Berlin – zum Gesetzentwurf der 12. AMG-Novelle, S. 4.

Die Bestimmung eines individuellen Nutzens in der Kontrollgruppe brachte zumindest dann Schwierigkeiten mit sich, wenn dort ausschließlich Placebopräparate verabreicht wurden, da an den Mitgliedern der Kontrollgruppe insoweit ein reines Humanexperiment vorgenommen wurde.

Die Begründung eines nach der alten Fassung von § 41 Nr. 1 AMG erforderlichen individuellen Nutzens fiel dementsprechend phantasievoll aus: Bereits die Tatsache der Teilnahme an der klinischen Prüfung mit ihrer gegenüber einer “gewöhnlichen” Standardtherapie intensiveren medizinischen und persönlichen Betreuung bringe gesundheitliche Vorteile für die Versuchsperson mit sich, die die Einbeziehung in die klinische Prüfung rechtfertigten<sup>374</sup>. Zudem erbringe eine kontrollierte therapeutische Studie durch den Vergleich mit einem Placebo<sup>375</sup> am sichersten den Nachweis der Überlegenheit der neuen Therapie, wobei von diesem Nachweis zumindest mittelbar auch die Kontrollgruppe profitiere, indem sie später die nachgewiesenen “bessere” Therapie erhalte<sup>376</sup>. Alle Prüfungsteilnehmer kämen darüber hinaus früher als die Allgemeinheit nach Beendigung der Studie in den Genuß des zu prüfenden Arzneimittels, wenn es sich als wirkungsvoller gegenüber der Standardmedikation oder als überhaupt wirkungsvoll gegenüber der Nichtbehandlung, also Placeboverabreichung, erwiesen habe<sup>377</sup>.

Zum Teil wurde sogar behauptet, daß bereits die Chance für den Prüfungsteilnehmer, in die Verumgruppe, in der das zu prüfende Arzneimittel verabreicht wird, eingeteilt zu werden, als ein individueller Vorteil und somit persönlicher Nutzen für die betroffene Person anzusehen sei<sup>378</sup>, ein potentieller

<sup>374</sup> Im einzelnen wurde bereits die intensive Zuwendung, die das Kind durch die Einbeziehung in die Maßnahmen der klinischen Prüfung erfährt, wurde zum Teil als ein individueller Nutzen bzw. Vorteil zur Legitimation notwendiger klinischer Prüfungen angesehen. Dazu *Olbing*, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 131.

<sup>375</sup> Oder auch mit der bekannten Standardmedikation.

<sup>376</sup> So *Wachenhausen*, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 153.

<sup>377</sup> So *Habemann/Lasch/Goedicke*, Therapeutische Prüfungen an Nichteinwilligungsfähigen im Eilfall, S. 3392. Andere Ansicht: *von Dewitz*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: “Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes”, S. 4.

<sup>378</sup> Zum individuellen Nutzen in der Praxis der klinischen Prüfung: “Marburger Richtlinien zur Forschung mit einwilligungsunfähigen und beschränkt einwilligungsfähigen Personen” vom 27. März 1997, abgedruckt in: *Freund/Heubl*, Forschung mit einwilligungsunfähigen Personen, S. 347, 348; *Walter-Sack/Haefeli*, Wirksamkeitsnachweis für neue medizinische Behandlungsmethoden, S. 454. Laut *Taupitz*, Forschung mit Kindern, S. 117, sei der Eigennutzen für den Betroffenen ohnehin nicht das “Maß aller Dinge”.

eigener Nutzen des Prüfungsteilnehmers also bereits vor der Randomisierung bestehe<sup>379</sup>.

Auch die “Zentrale Kommission zur Wahrung ethischer Grundsätze in der Medizin und ihren Grenzgebieten” bei der Bundesärztekammer<sup>380</sup> hatte sich in einer im Februar 1997 verabschiedeten Stellungnahme “Zum Schutz nichteinwilligungsfähiger Personen in der medizinischen Forschung” zu dieser Thematik geäußert<sup>381</sup>.

Im Rahmen dieser Stellungnahme wurde unter anderem angenommen, die Einbeziehung in die Placebokontrollgruppe sei zwar kein individueller Heilversuch, befinde sich jedoch “an der Schnittstelle zwischen therapeutischer und nichttherapeutischer Forschung”<sup>382</sup>. Zwar seien solche Versuche sowohl rechtlich als auch ethisch weitaus problematischer als die individuellen Heilversuche, da sie keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen begründeten, jedoch könnten sie den beteiligten Patienten immerhin im weiteren Verlauf ihrer Krankheit oder bei einem späteren Wiederauftreten der Krankheit nützen. Insbesondere die kontrollierten Therapiestudien mit Placebothherapie<sup>383</sup> könnten für alle in die Prüfung Einbezogenen einen wenigstens mittelbaren Nutzen erbringen<sup>384</sup>.

Es wird mithin davon ausgegangen, daß placebokontrollierte klinische Prüfungen wegen des möglichen individuellen Nutzens zumindest auch im objektiven Interesse der in die Forschung Einbezogenen liegen. Da die Forschungsmaßnahme allerdings weder ausschließlich noch konkret auf ihre Interessen ausgerichtet sei, erfordere die Einbeziehung Einwilligungsunfähiger besondere Schutzkriterien<sup>385</sup>.

<sup>379</sup> Hierzu von *Dewitz*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung: “Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes”, S. 4.

<sup>380</sup> Kurz: Zentrale Ethikkommission.

<sup>381</sup> Abgedruckt in DÄBl. 1997, S. A-1011 ff.

<sup>382</sup> Vgl. *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission –, S. 914.

<sup>383</sup> Wobei der Begriff der “Placebothherapie” nach Auffassung der Verfasserin im Zusammenhang mit der Placebokontrolle bei klinischen Prüfungen nicht angebracht ist, da es sich hierbei gerade um eine Nichtbehandlung des Patienten handelt.

<sup>384</sup> *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission –, S. 914.

<sup>385</sup> *Taupitz/Fröhlich*, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission –, S. 914.

Tatsächlich vermag keines der angeführten Argumente einen potentiellen individuellen Nutzen für den einzelnen Minderjährigen zu begründen. Bei genauerer Betrachtung des angeblichen “Nutzens für den Prüfungsteilnehmer” wird deutlich, daß damit nicht der von § 41 AMG a. F. geforderte Eigennutzen, sondern eine Form des “Begleitnutzens” beschrieben wird. Der Begleitnutzen ist vom Eigennutzen klar und deutlich abzugrenzen<sup>386</sup>.

Der Annahme, ein bloßer Begleitnutzen könne bereits als individueller Nutzen im Sinne des Arzneimittelgesetzes angesehen werden, stand bzw. steht bereits das Gesetz selbst entgegen, wenn es beispielsweise in §§ 40 IV Nr. 1, 41 I Nr. 1, II Nr. 1 AMG n. F. oder auch § 41 Nr. 1 AMG a.F. eine subjektive Indikation fordert<sup>387</sup>. Ferner dürfte im Zeitalter und Bereichen vorhandener Hochleistungsmedizin und Maximalversorgung nur schwerlich eine signifikante Qualitätssteigerung der notwendigen Behandlung aufgrund eines allein durch die Studienteilnahme erreichbaren reinen Begleitnutzens gegeben sein<sup>388</sup>. Das Genügenlassen des Begleitnutzens als individueller Nutzen war nach der alten Rechtslage erforderlich, um kontrollierte klinische Studien bei Minderjährigen überhaupt zu ermöglichen<sup>389</sup>, da zumindest in der Placebokontrollgruppe ein individueller Nutzen für die Prüfungsteilnehmer verneint werden mußte.

Es wird deutlich, daß durch eine Aufweichung des Begriffs des individuellen Nutzens Umgehungsversuche der strengen Vorschriften des Arzneimittelgesetzes erfolgten. Derartige Umgehungsversuche wurden durch die alte Fassung des Arzneimittelgesetzes im Endeffekt aber geradezu provoziert, und sie waren darüber hinaus auch nicht unvorhersehbar<sup>390</sup>.

<sup>386</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 269.

<sup>387</sup> Höfling/Demel, Forschung an Nichteinwilligungsfähigen, S. 540, 541. Die Autoren diskutieren an dieser Stelle, ob ein individueller Nutzen schon darin erblickt werden kann, daß der an einer klinischen Prüfung Teilnehmende besser betreut und versorgt wird, als dies ohne seine Versuchsteilnahme der Fall wäre. Zutreffenderweise wird das Vorliegen eines individuellen Nutzens in solchen Fällen jedoch mit dem Hinweis auf den entgegenstehenden Wortlaut des Arzneimittelgesetzes abgelehnt.

<sup>388</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 269.

<sup>389</sup> “Läßt man Versuche an Kindern überhaupt nicht zu, so werden sie im Gewande der Therapie vorgenommen werden”, Deutsch, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, S. 83.

<sup>390</sup> Wobei diese Umstände nicht dem Gesetzgeber anzulasten sind, Pestalozza, Die klinische Prüfung von Arzneimitteln, S. 3375.

Einerseits ist es in Anbetracht der vor der Gesetzesnovelle praktizierten Umgehungsversuche und mithin zur Förderung der Rechtssicherheit und eines erhöhten Schutzniveaus für minderjährige Versuchspersonen grundsätzlich begrüßenswert, daß durch die Neufassung von § 41 AMG die gruppennützige Forschung auch mit minderjährigen Patienten in engen Grenzen auf rechtlicher Grundlage ermöglicht wird, anstatt sie mit dem überdehnten Begriff eines individuellen Nutzens zu legitimieren, der sich in der Praxis häufig nur als Begleitnutzen darstellt. Andererseits ist fremdnützige Forschung mit zumindest einwilligungsunfähigen Minderjährigen verfassungsrechtlich äußerst problematisch, worauf im Rahmen der verfassungsrechtlichen Überprüfung von §§ 40, 41 AMG ausführlich eingegangen wird. Fremdnützige Placeboverabreichungen erscheinen auf der Grundlage der einfachgesetzlichen Norm des § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG, welcher keinen individuellen Nutzen für den Prüfungsteilnehmer fordert, nunmehr auch bei kranken Minderjährigen grundsätzlich durchführbar<sup>391</sup>.

### **(c) Zusätzliche Anforderungen gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG**

Fraglich ist, ob eine rein placebokontrollierte klinische Prüfung für die Personengruppe der minderjährigen Patienten zusätzlich vorgesehenen strengen Anforderungen des § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG genügt<sup>392</sup>. Zusätzlich zu den bereits anhand der beim volljährigen Patienten entwickelten Grundsätze zur Zulässigkeit einer reinen Placebokontrolle<sup>393</sup> müssen hier auch die Modifizierungen des Gesetzes beachtet werden. Beispielsweise darf gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG die Forschung für die betroffene Person nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung verbunden sein.

<sup>391</sup> Dies sagt jedoch noch nichts über die im Endeffekt entscheidende verfassungsrechtliche Zulässigkeit solcher Vorhaben aus.

<sup>392</sup> Auch § 41 II S. 1 Nr. 2 b) und c) enthalten verschärfte Anforderungen. Gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 b) AMG, der im Rahmen einer Gesamtbetrachtung ebenfalls zu berücksichtigen ist, muß die Forschung für die Bestätigung von Daten, die bei klinischen Prüfungen an anderen Personen oder mittels anderer Forschungsmethoden gewonnen wurden, unbedingt erforderlich sein. Gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 c) AMG muß sich die Forschung auf einen klinischen Zustand beziehen, unter dem der betroffene Minderjährige leidet. Dies bedeutet, daß die klinische Arzneimittelprüfung in einem direkten Zusammenhang mit der Erkrankung des Minderjährigen stehen muß, was bei der klinischen Prüfung am volljährigen, einwilligungsfähigen Kranken nicht gefordert wird. Im Hinblick auf die Zulässigkeit von Placeboverabreichungen in der Kontrollgruppe kommt diesen Vorschriften jedoch keine herausgestellte Bedeutung zu, so daß sie hier nicht weiter behandelt werden soll.

<sup>393</sup> Siehe oben § 2 II. 2. b) aa) (2) (b): "Vorenthaltung der vorhandenen Standardmedikation".

Dort ist über die Festsetzung der besonderen Risiko- und Belastungsgrenze hinaus gleichzeitig eine gesetzliche Definition des unbestimmten Rechtsbegriffs der Minimalität von Risiken und Belastungen erfolgt.

Es wird damit eine bei der Nutzen-Risiko-Abwägung zu beachtende Risiko- und Belastungsgrenze festgelegt, wobei diese noch restriktiver formuliert ist als die für gesunde Minderjährige geltende Vorschrift des § 40 IV Nr. 4 AMG<sup>394</sup>.

### **(a) Minimales Risiko/minimale Belastung**

Die Forschung weist gemäß der in § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG vorgenommenen Legaldefinition ein nur minimales Risiko auf, wenn nach Art und Umfang der Intervention zu erwarten ist, daß sie allenfalls zu einer sehr geringfügigen und vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person führen wird; sie weist eine minimale Belastung auf, wenn zu erwarten ist, daß die Unannehmlichkeiten für die betroffene Person allenfalls vorübergehend auftreten und sehr geringfügig sein werden. Durch die Aufnahme dieser Bestimmung in das Arzneimittelgesetz ist wiederum eine Bestimmung von Art. 4 der Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt worden. Dort heißt es:

*“Zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen darf die klinische Prüfung am Minderjährigen nur durchgeführt werden, wenn...*

*g) die Klinischen Prüfungen so geplant sind, daß sie unter Berücksichtigung der Erkrankung und des Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind; sowohl die Risikoschwelle als auch der Belastungsgrad müssen eigens definiert und ständig überprüft werden.”*

Durch die Einleitungsworte von Art. 4 “zusätzlich zu allen relevanten Einschränkungen” wird insbesondere auf die in Art. 3 II lit. a) und c) der Richtlinie genann-

<sup>394</sup> Vgl. zu § 40 IV Nr. 4 AMG oben § 2 II. 3. a) bb): “§ 40 IV Nr. 4 i. V. m. § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG”.

ten Voraussetzungen Bezug genommen<sup>395</sup>. Nach der Begründung zu § 41 II S. 1 Nr. 2 S. 1 und 2 AMG<sup>396</sup> sind

*“folgende medizinische Maßnahmen..., beispielsweise als allenfalls minimal risikant und minimal belastend einzustufen: Messen, Wiegen, Befragen, Beobachten, Auswerten von Speichel-, Urin- und Stuhlproben, Auswerten bereits gewonnener Blutproben, zusätzliche Entnahme einer geringen Menge an Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, funktionsdiagnostische Untersuchungen wie EEG und EKG sowie Kapillarblutentnahmen, soweit dies für die Arzneimittelprüfung erforderlich ist. Eine Blutentnahme durch Punktion einer peripheren Vene erfüllt diese Voraussetzungen nicht generell. Das Vorliegen eines minimalen Risikos und einer minimalen Belastung ist in jedem Einzelfall zu prüfen. Bei Wiederholungen in kurzen Zeitabständen kann die zulässige Risiko- und Belastungsschwelle überschritten sein.”*

Das Wort “beispielsweise” stellt klar, daß der vorstehende Katalog der medizinischen Maßnahmen nicht abschließend ist. Auch hier sind im Sinne von Art. 4 lit. g) der Richtlinie 2001/20/EG das Entwicklungsstadium und die Erkrankung bei der Beurteilung des Risikos und der Belastungen zu berücksichtigen. Dem Minderjährigen dürfen durch die Einbeziehung in eine placebokontrollierte klinische Studie insgesamt nicht zu große Risiken entstehen<sup>397</sup>. Dieser nunmehr ausdrücklich geregelten Bestimmung entspricht die bereits vor der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes herrschende Ansicht in der rechtsmedizinischen Literatur<sup>398</sup>, die auf einer Linie mit der Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates liegt<sup>399</sup>. Zu beachten ist, daß die möglichen Risiken für einen Minderjährigen sich

<sup>395</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, Oktober 2004, S. 288.

<sup>396</sup> BT-Drs. 15/2849, S. 61, insoweit wurde einem Vorschlag der Enquete-Kommission “Ethik und Recht der modernen Medizin”, 15. Legislaturperiode, gefolgt.

<sup>397</sup> Vgl. zum Nutzen-Risiko-Verhältnis bei placebokontrollierten, randomisierten Studien mit synthetisch hergestellten Wachstumshormonen bei Kindern aus der Sicht eines Institutional Review Board (IRB)/Nebraska: Prentice u.a. Can children be enrolled in a placebo-controlled randomized clinical trial of synthetic growth hormone, S. 6, 7.

<sup>398</sup> Dazu Deutsch, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, S. 86; Taupitz/Fröhlich, Medizinische Forschung mit nichteinwilligungsfähigen Personen – Stellungnahme der zentralen Ethikkommission –, S. 916; Wachenhausen, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 147.

<sup>399</sup> Vgl. Art. 17 II MRB: “Exceptionally and under the protective conditions prescribed by law, where the research has not the potential to produceresults of direct benefit to the health of the person concerned, such research may be authorised subject to the conditions laid down in

von denjenigen für einen Erwachsenen unterscheiden, wobei neben der Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels in der Verumgruppe oder einem Entzug der Standardmedikation in der Kontrollgruppe auch die für die Durchführung der klinischen Prüfung in beiden Gruppen regelmäßig erforderlichen Begleituntersuchungen, insbesondere Blutuntersuchungen, mit einbezogen werden müssen<sup>400</sup>.

Die verstärkte Beachtung eines möglicherweise mehr als geringen Risikos bei Blutuntersuchungen hat sich auch in der Begründung zu § 41 II S. 1 Nr. 2 S. 1 und 2 AMG niedergeschlagen, in der zwischen dem Auswerten bereits gewonnener Blutproben, der Entnahme einer geringen Menge Blut aus einem bereits vorhandenen Venenzugang, Kapillarblutentnahmen und der Blutentnahme durch Punktion einer peripheren Vene differenziert wird.

Nicht nur die Art und Weise der Blutentnahme, sondern unter Umständen auch die Menge des zu entnehmenden Blutes kann beispielsweise gerade bei der klinischen Prüfung an einem Frühgeborenen ein besonderes Risiko und eine außerordentliche Belastung des Frühgeborenen darstellen<sup>401</sup>. Auch andere denkbare – z.B. röntgenologische – Untersuchungen können sich unter Umständen auf den kindlichen Organismus ganz anders auswirken als auf den erwachsenen. Daher sind auch diese Gesichtspunkte im Rahmen der Nutzen-Risiko-Analyse genau zu untersuchen und zu bewerten.

Beim Abwägen der Risiken und der Belastung des kranken Minderjährigen müssen darüber hinaus, wie auch beim gesunden Minderjährigen, die jeweils gegebenen altersspezifischen Besonderheiten berücksichtigt werden<sup>402</sup>. Im Zusammenhang mit der Randomisierung in eine doppelblinde Studie mit einem Therapeutikum bei minderjährigen Patienten ist zu beachten, daß sich die Risiken und die Belastungen für alle Prüfungsteilnehmer von vornherein nur als minimal erweisen

---

*paragraph 1... and to the following additional conditions:... the research entails only minimal risk and minimal burdens for the individual concerned."*

<sup>400</sup> Wachenhausen, Klinische Prüfung an Einwilligungsunfähigen, S. 147, m. w. N.

<sup>401</sup> Gladtko, Ethische Probleme der klinischen Pharmakologie in der Pädiatrie, S. 3. Demgegenüber werden Blutentnahmen auch bei Kindern von Schmidt-Elsaesser, Medizinische Forschung an Kindern und Geisteskranken, S. 116, generell als "risikoarme Maßnahmen" bezeichnet, was im Hinblick auf die soeben angestellten Betrachtungen als zu undifferenziert erscheint.

<sup>402</sup> Olbing, Kontrollierte therapeutische Studien bei Kindern, in: Müller/Olbing, Ethische Probleme in der Pädiatrie, S. 131. Vgl. dazu bereits oben § 2 II. 3. a): "Gesunde Minderjährige, § 40 IV AMG" für die klinische Prüfung mit minderjährigen Probanden.

dürfen, da niemand *ex ante* unterscheiden kann, ob der einzelne Teilnehmer der Verum- oder der Kontrollgruppe zugeordnet ist<sup>403</sup>.

### **(b) Risiken/Belastungen durch die Placebokontrolle**

Fraglich ist nun, ab welchem Punkt Placebokontrollen im Rahmen der klinischen Prüfung unter Berücksichtigung dieser Kriterien die Grenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung überschreiten.

Zunächst einmal darf bei einem kranken Minderjährigen bereits die Art und Weise der Verabreichung des Placebopräparates nur ein minimales Risiko und eine minimale Belastung für ihn aufweisen. Diesbezüglich kann zunächst auf die Grundsätze verwiesen werden, welche bezüglich der Placeboapplikation beim gesunden Minderjährigen erarbeitet worden sind<sup>404</sup>. Hiernach ist die invasive Placeboapplikation im Zweifel als unzulässige, die gesetzlich geforderte Grenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung überschreitende Maßnahme zu qualifizieren, wohingegen die Placebogabe in Salben- oder Tropfenform als grundsätzlich zulässig angesehen werden kann. Für das Risiko der Placeboverabreichung in Tablettenform ist ausschließlich auf das Entwicklungsstadium des jeweiligen Minderjährigen abzustellen. Bei kleineren Kindern kann die Risikogrenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung bei Tablettenapplikationen unter Umständen durchaus überschritten werden.

Wie bereits erörtert worden ist, müssen bei der Nutzen-Risiko-Analyse hingegen nicht potentielle unerwünschte “Arzneimittel”wirkungen des Placebopräparates berücksichtigt werden, da diese in aller Regel rein subjektiv erfolgen, das heißt im Sinne der vorzunehmenden *ex-ante*-Betrachtung nicht objektivierbar sind. Für klinisch kontrollierte Studien mit kranken Minderjährigen kann sich indes nichts anderes ergeben. Im Rahmen der Überprüfung potentieller Risiken für den kranken volljährigen Prüfungsteilnehmer ist darüber hinaus ermittelt worden, daß auch die Vorenthaltung des zu prüfenden Arzneimittels sich in nicht als Risiko oder als Be-

<sup>403</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 290.

<sup>404</sup> Siehe oben § 2 II. 3. a) bb) (1) (a): “Risiken der Placeboapplikation”.

lastung für die betroffene Person erweisen kann<sup>405</sup>, wobei für kranke Minderjährige das Gleiche gilt.

Als mögliches Risiko für den Kranken ist unabhängig von Alter und Einwilligungsfähigkeit die Vorenthaltung einer wirksamen und verfügbaren Standardmedikation zu berücksichtigen. Die Zulässigkeit eines Entzuges der Standardmedikation ist im Hinblick auf volljährige Patienten bereits ausführlich erörtert worden<sup>406</sup>. Bei minderjährigen Patienten muß in diesem Zusammenhang zusätzlich zu den bereits ermittelten Grundsätzen die Grenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung berücksichtigt werden.

Fraglich ist, inwieweit eine placebokontrollierte Studie mit kranken Minderjährigen durchgeführt werden darf, für die das Studiendesign eine Vorenthaltung der Standardmedikation vorsieht.

Ist eine Standardtherapie verfügbar, so darf bei schwerwiegenden Erkrankungen keinesfalls eine reine Placebokontrolle erfolgen, da diese in jedem Falle die Grenze des zulässigen minimalen Risikos und der minimalen Belastung überschreiten würde<sup>407</sup>. Möglicherweise kann bei leichteren Erkrankungen trotz vorhandener und verfügbarer Standardmedikation eine rein placebokontrollierte Arzneimittelprüfung in Erwägung gezogen werden. Hierbei ist insbesondere zu berücksichtigen, daß es nach der Legaldefinition des minimalen Risikos allenfalls zu einer sehr geringfügigen und nur vorübergehenden Beeinträchtigung der Gesundheit der betroffenen Person kommen darf. Bei einer Krankheit, die behandlungsbedürftig ist, dürfte zumindest eine längere Vorenthaltung der Standardtherapie mehr als nur sehr geringfügige Beeinträchtigungen für die betroffene Person mit sich bringen, auch dann, wenn es sich nicht um eine schwere Erkrankung handelt. Daher ist sicher, daß derartige Studien allenfalls über einen Zeitraum von wenigen Tage oder Wochen durchgeführt werden können.

<sup>405</sup> Siehe oben § 2 II. 2. b) aa) (2) (a): "Vorenthaltung des zu prüfenden Arzneimittels".

<sup>406</sup> Siehe oben zusammenfassend § 2 II. 2. b) aa) (2) (c): "Ergebnis" (zu den besonderen Risiken der Placebokontrolle beim Patienten).

<sup>407</sup> Bereits bei einwilligungsfähigen Volljährigen sind derartige klinische Arzneimittelprüfungen als unzulässig anzusehen, vgl. oben § 2 II. 2. b) aa) (2) (b): "Vorenthaltung der vorhandenen Standardmedikation".

Ist keine wirksame und erprobte Standardmedikation vorhanden, was bei den Minderjährigen ungleich häufiger der Fall sein dürfte als bei den Volljährigen<sup>408</sup>, erscheint die Zulässigkeit der reinen Placebokontrolle wenigstens bei schwereren Erkrankungen unter den zu berücksichtigenden Aspekten des minimalen Risikos und der minimalen Belastung zweifelhaft. Jedenfalls dann, wenn ein individueller Heilversuch außerhalb der klinischen Prüfung in Betracht kommt, welcher den Minderjährigen voraussichtlich weniger gefährdet als die Nichtbehandlung in der Kontrollgruppe, ist von der Unzulässigkeit der rein placebokontrollierten klinischen Prüfung mit minderjährigen Patienten auszugehen.

Im Ergebnis ist im Falle schwerwiegender Krankheiten von der grundsätzlichen Unzulässigkeit rein placebokontrollierter Forschungsvorhaben auszugehen. Bei leichteren Erkrankungen kann Placebo-Nichtbehandlung ausnahmsweise zulässig sein, sofern sie nur über einen kurzen Zeitraum hinweg erfolgt. Ist keine Standardmedikation verfügbar, muß gegebenenfalls ein individueller Heilversuch der Teilnahme an der klinischen Prüfung vorgezogen werden.

## **(2) Ergebnis**

Einer Placebokontrolle bei gleichzeitigem Entzug der Standardmedikation werden bei der klinischen Arzneimittelprüfung mit minderjährigen Patienten trotz der grundsätzlichen Ermöglichung gruppennütziger Forschung durch die strenge Nutzen-Risiko-Abwägung enge Grenzen gezogen. Bei schwereren Erkrankungen kommt ein derartiges Studiendesign von vornherein nicht in Betracht, unabhängig davon, ob eine wirksame Standardmedikation verfügbar ist oder nicht<sup>409</sup>. Es erscheint auch bei leichteren Erkrankungen zumindest zweifelhaft, ob bei ordnungsgemäßer Beachtung der minimalen Risiko- und Belastungsgrenze den Patienten in der Placebokontrollgruppe eine verfügbare Standardmedikation vorenthalten werden kann. Die Vorenthaltung des Medikaments darf sich jedenfalls nur über einen

<sup>408</sup> Vgl. dazu oben § 2 II. 3. b) bb) (1) (a): "Gruppennutzen/Art. 4 lit. e) Richtlinie 2001/20/EG". 73 % der für die Gruppe der Minderjährigen zugelassenen Medikamenten weisen nach der Roten Liste keine Dosierungsangaben auf.

<sup>409</sup> Die Zulässigkeit eines solchen Vorgehens ist – trotz der "Note of Clarification" zu Punkt 29 der revidierten Deklaration von Helsinki – vorliegend auch für kranke Volljährige verneint worden. Diesbezüglich ergab sich die Unzulässigkeit jedoch nicht derart eindeutig aus dem Arzneimittelgesetz, sondern aus der zusätzlichen Berücksichtigung allgemeiner Grundsätze.

kurzen Zeitraum erstrecken<sup>410</sup>. Das Placebo darf nicht als Infusion oder Injektion verabreicht werden. Die Tablettenapplikation kann sich ebenfalls als unzulässig erweisen.

### c) Dispositionsbefugnis des gesetzlichen Vertreters

Im Zusammenhang mit der klinischen Prüfung von Arzneimitteln am kranken Minderjährigen war stets umstritten, inwieweit der gesetzliche Vertreter, zur Disposition über die Teilnahme an einem Humanexperiment – wie auch der reinen Placebokontrolle im Rahmen klinischer Prüfungen – befugt sind.

Zum Teil wurde die Auffassung vertreten, daß der Sorgeberechtigte grundsätzlich auch in die Teilnahme an einem Humanexperiment wirksam einwilligen kann. Die Zulässigkeit einer solchen Entscheidungskompetenz des Sorgeberechtigten mit der Notwendigkeit von Humanexperimenten auch an Einwilligungsunfähigen begründet wurde<sup>411</sup>. Humanexperimente würden das Risiko für die Kinder in ihrer Gesamtheit reduzieren, wenn die zu erprobende Methode im Humanexperiment an Kindern angewandt werde, zudem würden im Falle eines Verbots von Humanexperimenten an Minderjährigen diese im Übrigen als Heilversuche getarnt durchgeführt werden<sup>412</sup>.

Diesbezüglich ist vermittelnd statuiert worden, daß ein entscheidendes Kriterium für die Zulässigkeit des Humanexperiments am Einwilligungsunfähigen die Höhe des gesundheitlichen Risikos sei, das mit der Teilnahme am Experiment verbunden sei<sup>413</sup>. Als objektive Leitlinie wurde vorgeschlagen, bei fremdnütziger Forschung am Minderjährigen nur bis zur Grenze einer “minimalen Gefahr” zu ge-

<sup>410</sup> Noch weiter geht *von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 291. Nach seiner Auffassung überschreitet die Vorenthaltung einer Standardmedikation im Rahmen einer rein placebokontrollierten Studie das erlaubte Maß des minimalen Risikos und der minimalen Belastung im Sinne des § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG aufgrund der damit in der Kontrollgruppe regelmäßig einhergehenden Gesundheitsgefährdung. Daher soll sie bei Minderjährigen überhaupt nicht zulässig sein.

<sup>411</sup> So beispielsweise *Eser*, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 225.

<sup>412</sup> *Schmidt-Elsaesser*, Medizinische Forschung an Kindern und Geisteskranken, S. 114, 115, m. w. N.

<sup>413</sup> *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 37 f.; *Eser*, Kontrollierte Arzneimittelprüfung in rechtlicher Sicht, S. 218, 226.

hen<sup>414</sup>. Dieses Konzept bedeute einen Fortschritt, erlaube es doch notwendige Versuche und sichere gleichzeitig den besonders schutzbedürftigen, minderjährigen Versuchspersonen einen notwendigen Schutz vor Mißbrauch und Übermaß<sup>415</sup>.

Demgegenüber ist von den Vertretern einer kontroversen Auffassung behauptet worden, daß der Sorgeberechtigte in die Teilnahme an einem Humanexperiment nicht wirksam einwilligen könne; Humanexperimente seien, zumindest wenn sie den Tatbestand der Körperverletzung im Sinne von § 223 StGB erfüllen, unzulässig und darüber hinaus auch strafbar<sup>416</sup>. Die Vornahme eines Humanexperiments diene unter keinen Umständen dem Kindeswohl, da es für das Kind ohne einen konkreten therapeutischen – und diagnostischen – Nutzeffekt sei. Es sei nicht entscheidend, ob durch das Experiment zumindest die Gefahr bleibender Schäden körperlicher oder auch psychischer Art bestehe, da auch unterhalb dieser Schwelle die Einwilligung des Sorgeberechtigten nicht wirksam und das Experiment am uneinsichtsfähigen Minderjährigen daher nicht zulässig sei.<sup>417</sup>

Letzterer Auffassung erscheint durch die Neufassung von § 41 AMG die Grundlage entzogen zu sein. § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG läßt, wenn auch in engen Grenzen, eine gruppennützige Forschung am Minderjährigen – und damit das umstrittene Humanexperiment – explizit zu<sup>418</sup>. Zudem gelten aufgrund des durch die 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes eingeführten Verweises nunmehr die Grundsätze über Aufklärung und Einwilligung gemäß § 40 IV Nr. 3 S. 1, II AMG<sup>419</sup>.

<sup>414</sup> *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 37.

<sup>415</sup> So *Deutsch*, Das Recht der klinischen Forschung am Menschen, S. 86. Dieser Überlegung entspricht im Übrigen auch die Einführung von § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG, wonach die Forschung für die betroffene Person nur mit einem “minimalen Risiko” bzw. einer “minimalen Belastung” verbunden sein darf. Auf die weiteren Argumente der Befürworter, so beispielsweise das Recht der Eltern auf eine altruistische Erziehung ihres Kindes, soll hier nicht weiter eingegangen werden. Vgl. dazu die Darstellung bei *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 37, der für risikoarme wissenschaftliche Versuche außerhalb des Arzneimittelsektors plädiert.

<sup>416</sup> *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 21.

<sup>417</sup> *Schimikowski*, Experiment am Menschen, S. 22.

<sup>418</sup> Auf die verfassungsrechtliche Beurteilung und die Problematik dieser Regelung wird im Rahmen der Arbeit noch ausführlich eingegangen werden. An dieser Stelle soll sie daher noch nicht angesprochen werden.

<sup>419</sup> Gemäß § 41 Nr. 4 AMG a. F. genügte noch die alleinige Einwilligung des gesetzlichen Vertreters. Dahinter stand die Idee, daß die Eltern des Minderjährigen im Rahmen von § 41 AMG – im Gegensatz zu § 40 IV AMG – Entscheidungen zum Wohle des Kindes trafen, da der Einsatz des neuen Arzneimittels möglicherweise das Leben des Kindes retten oder aber seine Gesundheit wiederherstellen konnte. Da mit der Novellierung von § 41 AMG jedoch die gruppennützige Forschung mit Minderjährigen eingeführt wurde, ist die Änderung hin zur kumulativen Ein-

In Anbetracht der Neufassung von § 41 AMG sind weder die Zulässigkeit des Humanexperiments mit minderjährigen Patienten noch die Dispositionsbefugnis des gesetzlichen Vertreters grundsätzlich in Frage zu stellen.

#### **d) Ergebnis**

Aufgrund der durch die 12. AMG-Novelle erfolgten Modifizierung von § 41 AMG sind gruppennützige Forschungsvorhaben mit kranken Minderjährigen in engen Grenzen zulässig<sup>420</sup>, wobei hiervon auch die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe bei gleichzeitigem Entzug der Standardmedikation umfaßt wird. Eine Entziehung der Standardmedikation ist wegen der Voraussetzungen des minimalen Risikos und der minimalen Belastung bei Minderjährigen nur bei geringfügigen Erkrankungen in Betracht zu ziehen.

#### **c) Vergleich mit den Vorschriften der MRB**

Möglicherweise läßt die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates ebenso wie Art. 4 lit. e) Richtlinie 2001/20/EG und § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG n. F. die gruppennützige Forschung mit Minderjährigen zu. Das Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates differenziert, anders als das Arzneimittelgesetz, nicht explizit zwischen Volljährigen und Minderjährigen, sondern zwischen Einwilligungsfähigen und Einwilligungsunfähigen. Es erfolgt demgegenüber aber keine Differenzierung zwischen Patienten und Probanden.

---

willigung nur als konsequent anzusehen.

<sup>420</sup> Auch vor der Gesetzesnovelle wurde bereits die Auffassung vertreten, daß risikoarme wissenschaftliche Versuche an Kindern vorgenommen werden können. In diesem Zusammenhang ist insbesondere auch darauf hingewiesen worden, daß die Eltern nichteinwilligungsfähiger Kinder in wissenschaftliche Versuche einwilligen können, soweit damit nur geringfügige Unannehmlichkeiten und Schmerzen, nicht aber gesundheitliche Risiken verbunden sind, vgl. dazu *Fischer*, Medizinische Versuche am Menschen, S. 38, und *Staa/Uhlenbruck*, Problematik neuer Arzneimittel am Minderjährigen aus rechtsmedizinischer Sicht, S. 183. Auch hier ist wiederum das Motiv des "minimalen Risikos" und das einer "minimalen Belastung" zu erkennen.

### a) Einwilligungsunfähige Minderjährige

Sowohl Art. 6 MRB als auch Art. 17 MRB sind dem Schutze einwilligungsunfähiger Personen zu dienen bestimmt, was sich bereits aus den Überschriften zu Art. 6 MRB "Schutz einwilligungsunfähiger Personen" und zu Art. 17 MRB "Schutz von Einwilligungsunfähigen bei Forschungsvorhaben" ergibt. Die Vorschriften finden daher auf einwilligungsunfähige, nicht jedoch auf einwilligungsfähige Minderjährige Anwendung. Gemäß Art. 6 I MRB darf vorbehaltlich Art. 17 und Art. 20 MRB ein Eingriff an einer einwilligungsunfähigen Person nur zu ihrem unmittelbaren Nutzen vorgenommen werden. Dem Einwilligungsunfähigen muß demnach aus dem Eingriff ein therapeutischer Vorteil erwachsen. Art. 6 MRB regelt die allgemeine Zulässigkeit des ärztlichen Eingriffs am Einwilligungsunfähigen<sup>421</sup>. Gemäß Art. 6 II MRB darf, soweit ein Minderjähriger nach dem Gesetz nicht fähig ist, in einen Eingriff einzuwilligen, dieser nur mit Einwilligung seines gesetzlichen Vertreters, einer gesetzlich vorgesehenen Behörde oder Person oder eines gesetzlich vorgesehenen Gremiums vorgenommen werden. Art. 17 der Konvention regelt demgegenüber die Zulässigkeit eines Forschungsvorhabens am Einwilligungsunfähigen und umfaßt damit alle im Zuge einer klinischen Prüfung in Betracht kommenden Maßnahmen. Gemäß Art. 17 I lit. ii) MRB müssen die Forschungsergebnisse potentiell für die Gesundheit des Betroffenen von wirklichem und unmittelbarem Nutzen sein.

Es wird deutlich, daß nach Art. 17 I MRB ein Humanexperiment am Einwilligungsunfähigen nicht zulässig ist, da kein Nutzen für die Gesundheit des Teilnehmers am Forschungsvorhaben begründet werden kann. Die Vorschrift bezieht sich offensichtlich auf die therapeutische Forschung mit potentielltem Eigennutzen für den Prüfungsteilnehmer.

Demnach ist die placebokontrollierte klinische Arzneimittelprüfung auf der Basis von Art. 17 I MRB nicht durchführbar. Möglicherweise ist die reine Placeboapplikation in der Kontrollgruppe gemäß Art. 17 II der Konvention zulässig. Gemäß Art. 17 II MRB kann in Ausnahmefällen sowie nach Maßgabe der gesetzlich vor-

---

<sup>421</sup> Beispielsweise die Verabreichung der Standardbehandlung außerhalb von Forschungsvorhaben im individuellen Heilversuch.

geschriebenen Schutzbestimmungen auch Forschung zugelassen werden, die potentiell nicht von unmittelbarem Nutzen für die Gesundheit des Betroffenen ist, unter den in Art. 17 I MRB genannten und den nachfolgenden zusätzlichen – kumulativen – Voraussetzungen zugelassen werden:

*-die Forschung hat zum Ziel, durch eine spürbare Verbesserung des wissenschaftlichen Verständnisses für den Zustand, die Krankheit oder die Störung der Person dazu beizutragen, letztlich Ergebnisse zu erreichen, die geeignet sind, dem Betroffenen oder anderen Personen, die sich in der gleichen Altersstufe befinden oder die an der gleichen Krankheit oder Störung leiden oder sich in dem gleichen Zustand befinden, zu nutzen*

*-die Forschung geht für den Betroffenen nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung einher.*

Art. 17 II lit. i) MRB weist eine eindeutige Parallele zu Art. 4 lit. e) der Richtlinie 2001/20/EG und § 41 II S. 1 Nr. 2 AMG auf: auch hier wird für die Zulässigkeit fremdnütziger Forschungsmaßnahmen auf einen spezifischen Gruppennutzen abgestellt. Placebogaben bei gleichzeitigem Entzug der Standardbehandlung können nach dieser Vorschrift zulässig sein, da alle Maßnahmen der kontrollierten klinischen Arzneimittelprüfung zumindest einen potentiellen Nutzen für die Patientengruppe des Prüfungsteilnehmers begründen. Das Forschungsvorhaben darf nur mit einem minimalen Risiko und einer minimalen Belastung für die betroffene Person verbunden sein, was den Voraussetzungen des § 41 II S. 1 Nr. 2 d) AMG entspricht.

Einem möglichen Entzug der Standardtherapie werden auch hier von vornherein enge Grenzen gezogen. Für die rechtliche Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen ergibt sich unter Berücksichtigung der Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates kein im Verhältnis zu den bisherigen Erkenntnissen abweichendes Ergebnis<sup>422</sup>.

<sup>422</sup> Jedenfalls nicht, was die placebokontrollierte klinische Prüfung mit minderjährigen Patienten betrifft. Allein gruppennützige Forschungsvorhaben mit nicht einwilligungsfähigen minderjährigen Probanden werden von Art. 17 II MRB nicht erfaßt, da die Forschung auf die Verbesserung des wissenschaftlichen Verständnisses für den Zustand, die Krankheit oder die Störung der betroffenen Person gerichtet sein muß und der minderjährige Proband an einer Krankheit

## **b) Einwilligungsfähige Minderjährige**

Für die klinische Prüfung mit einwilligungsfähigen Minderjährigen findet offensichtlich Art. 16 MRB Anwendung, da die strengen Anforderungen des Art. 17 II MRB nur für Forschungsvorhaben mit einwilligungsunfähigen Personen gelten. Als Maßstab für die Nutzen-Risiko-Abwägung gilt hier lediglich Art. 16 lit. ii) MRB, demgemäß die Risiken, die für die Person entstehen könnten, in keinem Mißverhältnis zum potentiellen Nutzen der Forschung stehen dürfen. Die in Art. 17 II MRB vorgesehene Grenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung kommt nicht zur Anwendung, so daß die Möglichkeit einer Placebokontrolle im Verhältnis zu Art. 17 I MRB um einiges erleichtert ist.

Gemäß Art. 16 MRB sind fremdnützige Forschungsvorhaben mit einwilligungsfähigen gesunden und kranken Minderjährigen zulässig, sofern die verhältnismäßig geringen Anforderungen der Nutzen-Risiko-Analyse erfüllt werden, der Prüfungsteilnehmer gemäß Art. 16 V MRB seine nach Art. 5 MRB erforderliche Einwilligung ausdrücklich und spezifisch erteilt hat und diese urkundlich festgehalten ist. Bei Einwilligungsfähigkeit des Minderjährigen ist hier im Gegensatz zu der Bestimmung in § 40 IV Nr. 3 AMG<sup>423</sup> keine kumulative Einwilligungserklärung des gesetzlichen Vertreters für die Wirksamkeit der Einwilligung erforderlich.

## **c) Ergebnis**

Die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates enthält bezüglich der Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit Minderjährigen im Verhältnis zu den Vorschriften der Richtlinie 2001/20/EG und des Arzneimittelgesetzes einige Abweichungen. Bei Forschungsvorhaben mit einwilligungsfähigen Minderjährigen sind in den letztgenannten Regelwerken wesentlich strengere Schutzvorschriften zu beachten da dort stets die Grenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung gilt.

---

nicht leidet.

<sup>423</sup> Dazu ausführlich oben § 2 II. 3. a) dd) (2): "Einwilligung des einwilligungsfähigen Minderjährigen, § 40 IV Nr. 3 S. 4 AMG".

Zudem ist die klinische Arzneimittelprüfung am gesunden Minderjährigen im deutschen Arzneimittelrecht nur mit Diagnostika und Prophylaktika sowie medizinischer Indikation des zu prüfenden Arzneimittels zulässig, wohingegen Art. 16 MRB diese Voraussetzungen nicht verlangt. Auch sorgt die nach dem Arzneimittelgesetz erforderliche kumulative Einwilligung des betroffenen Minderjährigen und seines gesetzlichen Vertreters für ein besseres Schutzniveau. Im Gegensatz dazu besteht für einwilligungsunfähige Minderjährige nach den Vorschriften des Menschenrechtsübereinkommens ein im Verhältnis zum Arzneimittelgesetz und der Richtlinie erhöhtes Schutzniveau insoweit, als fremdnützige Forschungsvorhaben mit gesunden Mitgliedern dieser Personengruppe nicht in Betracht gezogen werden. Darüber hinaus wird die gruppennützige Forschung mit einwilligungsunfähigen kranken Minderjährigen nicht wie in der Richtlinie 2001/20/EG und im AMG als grundsätzlich zulässig, sondern als grundsätzlich unzulässig erachtet: Fremdnützige Forschungsvorhaben sind gemäß Art. 17 II MRB nur in Ausnahmefällen durchführbar.

#### **d) Parallelen von MRB und AMG**

Sowohl die Menschenrechtskonvention zur Biomedizin des Europarates als auch das novellierte Arzneimittelgesetz, in dem die Bestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt worden sind, lassen mit jeweils unterschiedlichem Schutzniveau gruppennützige Forschung mit Minderjährigen zu. In diesem Zusammenhang ist nochmals aufzugreifen, daß die Bundesregierung das Übereinkommen bis heute nicht gezeichnet hat. Im Rahmen der gesellschaftlichen Debatte über den Beitritt wurde unter anderem kritisiert, daß die MRB die gruppen- bzw. rein fremdnützige Forschung mit Einwilligungsunfähigen in engen Grenzen zuläßt<sup>424</sup>.

Daher könnten Bedenken bestehen, ob Deutschland sich insoweit nicht zwiespältig verhält. Denn trotz der damaligen Diskussion um die grundsätzliche Einfüh-

---

<sup>424</sup> Ausgangspunkt der Auseinandersetzung um die Biomedizin-Konvention war der Nürnberger Kodex, den die Richter des NS-Ärzteprozesses 1947 mit ihrem Urteilsspruch als moralisches Fundament für das Arzt- Patienten-Verhältnis in der medizinischen Forschung verankerten. Dessen zentraler Satz lautet: *“Die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson ist unbedingt erforderlich”*.

rung der gruppennützigen Forschung durch die Konvention ist diese nunmehr im AMG ausdrücklich zugelassen. Allerdings bestehen die Vorbehalte gegen die Ratifizierung der MRB wohl vorwiegend darin, dass negative Wirkungen der Konvention denkbar sind, und zwar jeweils da, wo der Schutzbereich des deutschen Rechts bereits über die Schutzwirkung der Konvention hinausgeht<sup>425</sup>.

Die hohen Standards könnten so unter Umständen dadurch gefährdet werden, daß eine Abwanderung der Forschung auch innerhalb des Einzugsgebietes der Konvention befürchtet wird, wenn die Regelungen in Deutschland deutlich über das Schutzniveau der Konvention hinausgehen. Insoweit könnte, so wird argumentiert, diese negative Signalwirkung<sup>426</sup> dazu führen, daß das Schutzniveau in Deutschland sukzessive reduziert wird. Im Übrigen ist die Gruppennützigkeit durch die Richtlinie 2001/20/EG im Gemeinschaftsrecht ausdrücklich legitimiert. Deutschland war insofern zu einer Umsetzung der Richtlinie verpflichtet, deren Vorgaben zur gruppennützigen Forschung dementsprechend in das AMG integriert wurden. Die gemeinschaftsrechtliche Legitimation solcher Forschungsvorhaben ist insoweit unabhängig von den Entwicklungen im Rahmen des Europarates zu betrachten. Es schadet daher nicht, dass einerseits die gruppennützige Forschung mit auch einwilligungsunfähigen Minderjährigen durch das AMG nunmehr zugelassen wird, andererseits aber Deutschland die MRB bis heute nicht gezeichnet hat.

### e) Ergebnis

Insgesamt läßt sich feststellen, daß placebokontrollierte klinische Prüfungen nach der 12. AMG-Novelle sowohl bei gesunden als auch bei kranken Minderjährigen unabhängig von ihrer Einwilligungsfähigkeit nach den Vorschriften des Arzneimittelgesetzes rechtlich zulässig sein können. Die Gestattung placebokontrollierter klinischer Prüfungen bei der besonders schutzwürdigen Personengruppe der Kinder und Jugendlichen liegt insoweit ganz auf der Linie der MRB, welche fremdnützige Forschungsvorhaben an Minderjährigen ebenfalls gestattet.

<sup>425</sup> *Taupitz/Brewe/Schelling*, in: Taupitz, Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates, S. 485.

<sup>426</sup> So *Taupitz/Brewe/Schelling*, in: Taupitz, Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates, S. 485.

Placeboversuche sind bei gesunden Minderjährigen gemäß § 40 IV Nr. 4 AMG in Verbindung mit § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG in teleologisch reduzierter Form ausnahmsweise zulässig, wobei placebokontrollierte klinische Prüfungen bei dieser Personengruppe in der Regel unüblich sind. Bei kranken Minderjährigen ist die placebokontrollierte klinische Arzneimittelprüfung gemäß § 41 II S. 1 Nr. 2 a) AMG durch die Einführung des Gruppennutzens in das Arzneimittelgesetz nunmehr explizit zulässig<sup>427</sup>, sofern die weiteren in § 41 II S. 1 Nr. 2 b) bis d) genannten strengen Voraussetzungen, insbesondere die für den Entzug der Standardmedikation entscheidende Grenze des minimalen Risikos und der minimalen Belastung, erfüllt sind.

### **5. § 41 III AMG: Kranke einwilligungsunfähige Volljährige**

Möglicherweise sind placebokontrollierte klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen nach der 12. Novelle des Arzneimittelgesetzes nunmehr ebenfalls als rechtlich zulässig zu erachten. Einwilligungsunfähige Volljährige sind ebenso wie minderjährige Prüfungsteilnehmer besonders schutzwürdig, da sie für ihr Handeln und für sich selbst keine bzw. nicht die volle Verantwortung übernehmen können und insoweit auf die Entscheidungen ihres gesetzlichen Vertreters angewiesen sind. Der Schutz dieser Personengruppe geht bei Forschungsvorhaben nach dem Arzneimittelgesetz sogar noch weiter als der für Minderjährige: Klinische Prüfungen mit einwilligungsunfähigen volljährigen Probanden sind im Rahmen der §§ 40, 41 AMG nicht ausdrücklich vorgesehen.

Geregelt ist in § 41 III AMG ausschließlich die Zulässigkeit klinischer Arzneimittelprüfungen mit Patienten dieser Personengruppe.

Eine Analogie im Hinblick auf Forschungsvorhaben mit einwilligungsunfähigen Probanden etwa zu § 40 IV AMG, der – zumindest bei einer dahingehenden entsprechenden Auslegung – auch placebokontrollierte klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen gesunden Minderjährigen bei Diagnostika und Prophylakti-

<sup>427</sup> Nach Auffassung von *Lippert*, Die klinische Prüfung von Arzneimitteln nach der 12. Novelle zum AMG, S. 51, besteht für die Befürworter dieser Regelung trotz dessen *„kein Grund zum Jubeln.“* Als Spezialregelung sei der Rechtsgedanke des § 41 II AMG n. F. *„nicht verallgemeinerungsfähig“*.

ka in engen Grenzen zuläßt, verbietet sich mangels Planwidrigkeit der Regelungslücke.

Durch die Neufassung von § 41 AMG werden nach Auffassung vieler Autoren die Anforderungen an klinische Prüfungen an nicht einwilligungsfähigen Volljährigen gegenüber der alten Fassung des Gesetzes erhöht und präzisiert<sup>428</sup>, wobei in diesem Zusammenhang unter anderem die in § 41 III Nr. 1 AMG geregelten Erfordernisse, “lebensbedrohlicher oder sehr geschwächter Zustand des Betroffenen, Minimierung von Belastung und Risiken und deren Definition im Prüfplan” zitiert werden. Gleichzeitig wird davon ausgegangen, daß die neuen gesetzlichen Regelungen gruppen- bzw. fremdnützige Versuche an volljährigen Einwilligungsunfähigen nicht zulassen<sup>429</sup>. Sollte dies zutreffen, wären placebokontrollierte Forschungsvorhaben mit dieser Gruppe von Prüfungsteilnehmern nicht zulässig, da einem Patienten, der der Placebokontrollgruppe zugeteilt ist, aufgrund allenfalls vorliegender Gruppennützigkeit der Maßnahme hieraus keine persönlichen Vorteile erwachsen können.

In § 41 III AMG kann, im Gegensatz etwa zu der in § 41 I S. 1 Nr. 2, II S. 1 Nr. 2 a) AMG getroffenen Regelung, die Einbeziehung des kranken Studienteilnehmers nicht explizit aufgrund des Vorliegens eines Gruppennutzens erfolgen. Möglicherweise sind placebokontrollierte klinische Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen kranken Volljährigen aber dennoch aufgrund der in § 41 III AMG getroffenen Bestimmungen durchführbar. Als Rechtsgrundlage kommt zunächst die Vorschrift des § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG in Betracht.

<sup>428</sup> *Fischer*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 32, m. w. N.; *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 12; Kommissariat der deutschen Bischöfe, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 6. Kritisch von *Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 276.

<sup>429</sup> So beispielsweise in der Stellungnahme des *Kommissariats der deutschen Bischöfe* zum “Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes”, S. 6. Auch nach *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 12, läßt der Gesetzentwurf fremdnützige Forschung an nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen nicht zu; die Vorschriften würden vielmehr verschärft. Ebenso *Lippert*, Die klinische Prüfung von Arzneimitteln nach der 12. Novelle zum AMG, S. 48, der von einer “*erheblichen Stärkung der Rechte der Prüfungsteilnehmer*” durch die Novelle ausgeht.

### **a) Placeboverabreichung gemäß § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG**

Bei einwilligungsunfähigen Volljährigen ist gemäß § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG zumindest die Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels, also der Wirksubstanz, nur dann möglich, wenn dessen Anwendung nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft angezeigt ist, um das Leben der betroffenen Person zu retten, ihre Gesundheit wiederherzustellen oder ihr Leiden zu erleichtern. Die Gabe der Substanz muß bei der betroffenen Person medizinisch indiziert sein. Die Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe fällt nicht unter den Begriff der “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels”, da, wie bereits im Rahmen der Auslegung von § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG festgestellt worden ist, die Placeboapplikation weder bei Probanden noch bei Patienten in der Kontrollgruppe als Placeboheilversuch angesehen werden kann und das Placebo daher im Rahmen seiner Anwendung als Wirksamkeitskontrollmittel kein Arzneimittel im Sinne der Begriffsbestimmungen des Gesetzes ist<sup>430</sup>. Die Zulässigkeit einer reinen Placeboapplikation in der Kontrollgruppe wird von der in § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG enthaltenen Regelung nicht erfaßt, so daß die Frage an dieser Stelle zunächst offenbleiben muß.

### **b) Placeboverabreichung gemäß § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG**

Möglicherweise ist eine Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe gemäß § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG zulässig. Die im Arzneimittelgesetz verwendete Formulierung ist identisch mit derjenigen des Art. 5 lit. i) der Richtlinie 2001/20/EG. Danach darf die klinische Prüfung mit einwilligungsunfähigen Volljährigen nur durchgeführt werden, wenn die begründete Erwartung besteht, daß der Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates für die betroffene Person die Risiken überwiegt oder keine Risiken mit sich bringt.

### **a) Nutzen-Risiko-Analyse**

Fraglich bleibt zunächst, ob damit die im Sinne von § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG vorzunehmende Nutzen-Risiko-Analyse tatsächlich restriktiver gefaßt wor-

<sup>430</sup> Siehe oben § 2 I. 1: “Arzneimittelbegriff”.

den ist als die gemäß § 41 II Nr. 2 AMG<sup>431</sup> für die klinische Prüfung mit minderjährigen Patienten vorgesehene Abwägung.

### **(1) Entbehrlichkeit des Nutzens bei fehlendem Risiko**

Die Verabreichung nicht indizierter Mittel könnte gemäß § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG generell unzulässig<sup>432</sup> oder wenigstens dann erlaubt sein, wenn sie keinerlei Risiken mit sich bringt<sup>433</sup>. Die Erwägung (4) der Richtlinie 2001/20/EG und der deutsche Wortlaut könnten nahelegen<sup>434</sup>, daß Mittel, die bei dem einzelnen Prüfungsteilnehmer nicht angezeigt sind, auch nicht appliziert werden dürfen. Demgegenüber kann zumindest die 2. Variante des § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG entgegengesetzt verstanden werden. Unter Umständen ist die Vorschrift dahingehend zu interpretieren, daß ohne das Vorliegen eines persönlichen Nutzens für den Prüfungsteilnehmer das Fehlen von Risiken für die Zulässigkeit der klinischen Prüfung genügen kann. In der englischen Fassung von Art. 5 lit. i) der Richtlinie 2001/20/EG, die hier als weitere Auslegungshilfe herangezogen werden soll, heißt es gegenwärtig:

*“There are grounds for expecting that administering the medicinal product to be tested will produce a benefit to the patient outweighing the risks or produce no risk at all.”*

Der englische Wortlaut läßt sich meines Erachtens für die letztgenannte Ansicht anführen. Zum Teil wird der praktische Unterschied der Auffassungen bestritten, da zumindest die Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels niemals risikolos, sondern allenfalls risikoarm sei und angesichts der zumindest diesbezüglich eindeutigen Formulierung in § 41 III Nr. 1 S. 2 die Risikoarmut offensichtlich nicht genügen könne<sup>435</sup>.

<sup>431</sup> Diese Auffassung vertritt *Fischer*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 32.

<sup>432</sup> *Deutsch/Spickhoff*, Medizinrecht, Rdnr. 977; *Rosenau*, Die klinische Prüfung von Humanarzneimitteln nach der neuen europäischen Richtlinie, S. 100.

<sup>433</sup> So *Taupitz*, Forschung mit Kindern, S. 109, 111.

<sup>434</sup> *Fischer*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 32.

<sup>435</sup> *Fischer*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 32.

Im Hinblick auf die “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels”, also die Applikation des pharmakologisch wirksamen Verums, mag dies durchaus zutreffen. Im Rahmen von § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG ist jedoch gerade nicht von einer “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels” die Rede, sondern von der “Anwendung des Prüfpräparates”. Durch die Verwendung des Begriffes “Prüfpräparat” ergibt sich im Verhältnis zur Vorschrift des § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG, in der vom “zu prüfenden Arzneimittel” die Rede ist, eine sprachliche Differenz. Dieser terminologischen Abweichung könnte maßgebliche Bedeutung für die Frage der Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit einwilligungsunfähigen Volljährigen nach dem geltenden Arzneimittelgesetz zukommen.

#### **(a) Bedeutung des Begriffs “Prüfpräparat”**

Möglicherweise beinhaltet der Begriff “Prüfpräparat” eine andere bzw. weitergehende Bedeutung als derjenigen des “zu prüfenden Arzneimittels”. Leider werden innerhalb der medizinischen und auch medizinrechtlichen Fachliteratur diese beiden Begriffe zumeist als austauschbare Synonyme verwendet, so daß sich eine gewisse Beliebigkeit eingestellt hat. Auch dem Arzneimittelgesetz selbst ist an keiner Stelle zu entnehmen, welche Präparate im einzelnen unter den Terminus des “Prüfpräparates” zu subsumieren sind.

Für ein weitergehendes Verständnis der Bedeutung des Begriffes sind die Begriffsbestimmungen der Richtlinie 2001/20/EG hilfreich. Gemäß Art. 2 lit. d) der Richtlinie 2001/20/EG ist das “Prüfpräparat” eine pharmazeutische Form eines Wirkstoffs oder Placebos, die in einer klinischen Prüfung getestet oder als Referenzsubstanz verwendet wird. Der Terminus “Prüfpräparat” kann danach zum einen für die zu prüfende Wirksubstanz – in § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG eindeutig als “zu prüfendes Arzneimittel” bezeichnet –, also das Verum, stehen.

Des weiteren kann hiermit auch eine bereits getestete und zugelassene Standardbehandlung gemeint sein, die in der Kontrollgruppe als Referenzsubstanz eingesetzt wird. Nicht zuletzt, und dieser Umstand ist für die zu klärende Frage der Zulässigkeit einer placebokontrollierten klinischen Prüfung nach § 41 III Nr. 1 S. 2

AMG entscheidend, kann der Begriff des Prüfpräparates auch als Synonym für Placebopräparate verwendet werden. Es wird nicht deutlich, ob in Art. 5 lit. i) Richtlinie 2001/20/EG bzw. in § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG das zu prüfende Arzneimittel, das Standard- oder das Placebopräparat gemeint sind. Gegen die Annahme, der Begriff umfasse an dieser Stelle ausschließlich Verumpräparate, spricht zunächst, daß dann, wie auch an anderer Stelle im Gesetz, der Klarheit halber die Formulierung “zu prüfendes Arzneimittel” hätte verwendet werden müssen<sup>436</sup>. Eine weitergehende grammatikalische Analyse der Norm könnte über die Bedeutung der Begrifflichkeiten weiteren Aufschluß geben.

### **(b) Sprachlicher Bezugspunkt von § 41 III Nr. 1 S. 2 Var. 2 AMG**

Wenn mit dem Terminus “Prüfpräparat” die pharmakologisch wirksame Substanz des zu prüfenden Arzneimittels gemeint ist, so erscheint es im Sinne der ersten Variante des § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG zumindest möglich, daß der “Nutzen seiner Anwendung” dessen Risiken überwiegt. Bei der zweiten Variante ist demgegenüber auf den ersten Blick unklar, worauf die Formulierung “keine Risiken mit sich bringt” Bezug nimmt.

Es gibt hier zweierlei Möglichkeiten: Einerseits könnte sie auf den “Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates” bezogen sein, zum anderen lediglich auf die “Anwendung des Prüfpräparates”. Sollte die erste Möglichkeit zutreffen, so würde dies bedeuten, daß gegebenenfalls auch das pharmakologisch unwirksame Placebopräparat trotz eines nicht vorhandenen Risikos für den Prüfungsteilnehmer einen potentiellen therapeutischen Nutzen beinhalten muß, was nicht möglich ist, sofern das Placebo zum Nachweis der Wirksamkeit des zu prüfenden Arzneimittels verwendet wird.

Ist die in Rede stehende Vorschrift so zu verstehen daß der “Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates keine Risiken mit sich bringen” darf, wäre ausgeschlossen, daß von dem Begriff auch Placebos erfaßt werden. In diesem Zusammenhang

<sup>436</sup> Dieses Argument ist jedoch angesichts sonstiger im neuen Arzneimittelgesetz geschaffener Fehlkonstruktionen zunächst mit Vorsicht zu genießen, man denke beispielsweise an das Erfordernis eines therapeutischen Nutzens für den Probanden, vgl. oben § 2 II. 1 a): “Nutzen-Risiko-Abwägung gemäß § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG”.

wird deutlich, daß ein möglicher Nutzen der Anwendung schon denklogisch keine Risiken mit sich bringen kann. Ein dahingehendes Verständnis der Vorschrift erscheint von vornherein nicht sinnvoll, da vielmehr nur die “Anwendung des Prüfpräparates”, nicht aber der “Nutzen der Anwendung des Prüfpräparates” keine Risiken mit sich bringen kann.

### **(c) Risikofreiheit des Prüfpräparats**

Die Verabreichung des zu prüfenden Arzneimittels birgt ebenso wie die Verabreichung des Standardpräparates grundsätzlich Risiken, da es sich hierbei stets um pharmakologisch wirksame Substanzen handelt. Ein gänzlich fehlendes von objektiven Risiken erscheint allenfalls denkbar, sollten im Rahmen der vorklinischen Prüfung des Verums keine Nebenwirkungen aufgetreten sein, was im Übrigen kaum jemals der Fall sein dürfte, da auch eine geringe unerwünschte Arzneimittelwirkung als – zumindest geringes – Risiko für die Versuchsperson zu qualifizieren wäre.

Gemäß § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG Var. 2 darf jedoch überhaupt kein Risiko gegeben sein. Insofern mag der in der Vorschrift verwendete Begriff “Prüfpräparat” im Sinne von Art. 2 lit. d) der Richtlinie 2001/20/EG zwar theoretisch auch das zu prüfende Arzneimittel und gegebenenfalls vorhandene Standardtherapien umfassen, diese Fallkonstellation dürfte jedoch in Anbetracht der pharmakologischen Wirksamkeit von Verum- und Standardpräparaten, gen Null tendieren. Demgegenüber sind Fälle denkbar, in denen die Verabreichung von Placebos keine meßbaren Risiken für den jeweils betroffenen Prüfungsteilnehmer mit sich bringt. Dabei dürfte es sich jedoch um absolute Einzelfälle handeln: Bei invasiven Verabreichungsformen eines Placebopräparats bleibt bei jeder Gruppe von Prüfungsteilnehmern ein medizinisches Restrisiko bestehen.

Auch die perorale Einnahme eines pharmakologisch unwirksamen Präparats kann bei der Personengruppe der Einwilligungsunfähigen verstärkte Risiken bergen, da das Hinunterschlucken aufgrund mangelnder Steuerungsfähigkeit oder mangelnden Verständnisses der auszuführenden Handlung des nicht einwilligungsfähigen

Patienten im Zweifelsfalle als risikotrchtig eingestuft werden muß. Diese Applikationsform kann mithin nicht als quasi-risikolos im Sinne der Formulierung von § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG gelten. Als (quasi-) risiko- und belastungslos erweist sich wie auch bei den anderen Gruppen von Prüfungsteilnehmern die lokale Applikation einer Salbe oder flüssigen Lösung<sup>437</sup>. Ein Fehlen von Risiken und Belastungen kann unter Umständen auch bei Vorhaben vorstellbar sein, im Rahmen derer über einen nicht zu Studienzwecken gelegten Katheter eine Kochsalzlösung verabreicht wird<sup>438</sup>.

Bei der Analyse von Risiken und Belastungen für den Einwilligungsunfähigen muß im Einzelfall insbesondere auch auf seine psychische Konstitution Rücksicht genommen werden, da diese in der Regel eng mit dem Zustand der Einwilligungsunfähigkeit verknüpft sein wird. Dies schlägt sich auch in der Formulierung von Art. 5 lit. f) der Richtlinie 2001/20/EG nieder, wonach “die Erkrankung und das Entwicklungsstadium der betroffenen Person” zu berücksichtigen sind.

#### **(d) Entzug der Standardmedikation**

Nach dem Wortlaut von § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG wird ausschließlich auf die Gefahren der Verabreichung des Prüfpräparates, nicht auf die Gefahren der klinischen Prüfung in ihrer Gesamtheit abgestellt. Nur die Gabe des Placebos selbst darf keine Risiken und damit auch keine Belastungen mit sich bringen. Die eigentliche Gefahr für die der Placebokontrollgruppe zugeteilten Patienten besteht häufig jedoch nicht in der Zuführung des Placebopräparates, sondern vielmehr in dem Entzug oder der Vorenthaltung einer vorhandenen und wirksamen Standardbehandlung<sup>439</sup>. Diese Tatsache wird durch die sprachliche Fassung des § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG Var.2 jedoch gerade nicht verdeutlicht. Hiernach scheint es nur darauf anzukommen, daß die Applikation der jeweiligen Substanz und somit auch des Placebos keine Risiken mit sich bringen darf, nicht aber die Nichtverabreichung bzw. die Vorenthaltung einer Substanz.

<sup>437</sup> Siehe oben für volljährige Prüfungsteilnehmer § 2 II. 1. a) aa) (3): “Applikationsform des Placebos” und für minderjährige Prüfungsteilnehmer § 2 II. 3. a) bb) (1) (a): “Risiken der Placeboapplikation”.

<sup>438</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 292.

<sup>439</sup> § 2 II. 2. b) aa) (2) (b): “Vorenthaltung der vorhandenen Standardmedikation”.

Möglicherweise gilt im Hinblick auf einen mit der Placebogabe einhergehenden Entzug der Standardmedikation nur die allgemeine Grenze der ärztlichen Vertretbarkeit von Risiken und Nachteilen der klinischen Prüfung für den Prüfungsteilnehmer im Verhältnis zur allgemeinen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde aus § 40 I S. 3 Nr. 2 AMG<sup>440</sup>. Dies hätte zur Folge, daß für kranke nichteinwilligungsfähige Studienteilnehmer der gleiche Maßstab anzulegen wäre wie für gesunde einwilligungsfähige Studienteilnehmer, was nicht sachgerecht erscheint.

In Zusammenhang mit der Nutzen-Risiko-Abwägung ist § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG zu beachten. Hiernach darf die klinische Prüfung für die betroffene Person nur mit möglichst wenig Belastungen und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sein. Diese Regelung ist im Zuge der Umsetzung der europarechtlichen Vorgaben durch den deutschen Gesetzgeber in Anlehnung an Art. 5 lit. f) der Richtlinie 2001/20/EG entstanden. Dort heißt es, daß klinische Prüfungen so geplant sein müssen, daß sie unter Berücksichtigung der Erkrankung des Betroffenen und seines Entwicklungsstadiums mit möglichst wenig Schmerzen, Beschwerden, Angst und anderen vorhersehbaren Risiken verbunden sind. Auch bezüglich einer Vorenthaltung der Standardmedikation, die eine Maßnahme der klinischen Prüfung ist, sind bei klinisch kontrollierten Studien mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen die Erkrankung und das Entwicklungsstadium der betroffenen Person zu berücksichtigen. Insoweit kann die Grenze der möglichst geringen Risiken und Belastungen durchaus erheblich sein. Denn diese wird nicht absolut, sondern relativ zum erwarteten Nutzen bestimmt<sup>441</sup>. Im Hinblick auf die Definition dieser Begriffe und des Inhalts der danach zulässigen klinischen Prüfung mit Placebokontrollgruppe bei gleichzeitigem Entzug der Standardbehandlung kann und soll auf die oben angestellten Ausführungen zur klinischen Prüfung mit Minderjährigen verwiesen werden<sup>442</sup>.

<sup>440</sup> Die ärztliche Vertretbarkeit muß bei jeder klinischen Prüfung gegeben sein, unabhängig davon, ob sie mit Minderjährigen oder Volljährigen, mit Nichteinwilligungsfähigen oder Einwilligungsfähigen, mit Probanden oder Patienten durchgeführt wird.

<sup>441</sup> Von Dewitz, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 293.

<sup>442</sup> Siehe oben § 2 II. 3. b) bb) (1) (c) (aa): “Minimales Risiko/Minimale Belastung” und § 2 II. 3. b) bb) (1) (c) (bb): “Risiken/Belastungen der reinen Placebokontrolle”.

### **(e) Ergebnis**

§ 41 III Nr. 1 S. 2 AMG Var. 2 kann dahingehend verstanden werden, daß die Anwendung des Prüfpräparates bei fehlendem Risiko auch ohne das Vorliegen eines Nutzens zulässig sein soll. Alle in Art. 2 lit. d) Richtlinie 2001/20/EG genannten Präparate, mithin auch die Placebos, deren Verabreichung keinen objektiven Nutzen begründet, können im Sinne § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG Var. 2 unter dem Begriff “Prüfpräparat” zusammengefaßt werden.

Im Hinblick auf die “Anwendung des Prüfpräparates”, also die Anwendung des Verums, des Standardmedikaments oder des Placebos, muß bei fehlendem Risiko weder ein therapeutischer noch ein gruppenspezifischer Nutzen vorliegen. Es ist darüber hinaus auch nicht erforderlich, daß das Präparat bei der betroffenen Person medizinisch indiziert ist.

### **(2) Verzicht auf die “typische” Abwägung des AMG**

Das Gesamtbild, welches das novellierte Arzneimittelgesetz sonst bietet, läßt den Verzicht auf die typische Nutzen-Risiko-Analyse ungewöhnlich erscheinen, da abgesehen von der Vorschrift des § 41 III Nr. 1 S. 2 Var. 2 AMG innerhalb der §§ 40, 41 AMG stets das Vorliegen eines Nutzens für die betroffene Person oder für die Patientengruppe oder die Indiziertheit des zu verabreichenden Mittels vorgesehen ist.

Möglicherweise ist die Vermutung, auf einen Nutzen könne unter Umständen verzichtet werden, durch eine weitergehende Berücksichtigung der Vorschriften der Richtlinie 2001/20/EG zu widerlegen. In Nr. 4 der vorangestellten Erwägungen der Richtlinie wird beispielsweise das Überwiegen eines direkten Nutzens gegenüber den Risiken und Nachteilen für den nichteinwilligungsfähigen Patienten verlangt. Jedoch ergibt sich aus der dort verwendeten Formulierung, daß das Überwiegen eines direkten Nutzens in diesem Zusammenhang nur auf die “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels”, nicht aber auf die “Anwendung des Prüfpräparates” bezogen ist. Dies bedeutet zugleich, daß die Regelung nicht für die

Placeboverabreichung in der Kontrollgruppe gelten kann, da Maßnahmen in der Kontrollgruppe gerade nicht unter den Terminus der “Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels” gefaßt werden können. Es bleibt dabei, daß ein Nutzen, sofern keine Risiken für den Prüfungsteilnehmer ersichtlich sind, gemäß § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG Var. 2 entbehrlich sein kann.

### **b) Einwilligung nach Aufklärung, § 41 III Nr. 2 AMG**

Gemäß § 41 III Nr. 2 AMG wird die Einwilligung durch den gesetzlichen Vertreter oder Bevollmächtigten abgegeben, nachdem er gemäß § 40 II AMG aufgeklärt worden ist. § 40 IV Nr. 3 S. 2, 3 und 5 AMG gilt entsprechend. Insoweit kann auf die oben dargestellten Ausführungen zu Einwilligung und Aufklärung bei der klinischen Prüfung mit Minderjährigen verwiesen werden<sup>443</sup>.

### **c) Problem: Fremdnützige Forschung mit Einwilligungsunfähigen**

§ 41 III Nr. 1 S. 2 AMG eröffnet einen Beurteilungsspielraum hinsichtlich der Zulässigkeit placebokontrollierter Forschung mit nicht einwilligungsfähigen Prüfungsteilnehmern. Somit wird die fremd- bzw. die gruppennützige biomedizinische Forschung mit Einwilligungsunfähigen auf der Ebene klinischer Arzneimittelprüfungen nicht von vornherein ausgeschlossen, wenn sie auch nicht in gleicher Weise wie durch § 41 II Nr. 2 AMG für die Personengruppe der Minderjährigen ausdrücklich zugelassen ist.

Diese Problematik wurde bereits bei der Debatte um den Gesetzentwurf offenbar übersehen, und auch sonst wird die nach dem novellierten Arzneimittelgesetz unter Umständen anzunehmende Zulässigkeit fremdnütziger klinischer Prüfungen mit Einwilligungsunfähigen zumeist nicht wahrgenommen: Nach überwiegender Auffassung lassen die Richtlinie 2001/20/EG und das Arzneimittelgesetz – im Gegensatz etwa zum Menschenrechtsübereinkommen zur Biomedizin des Europarates – überhaupt keine gruppennützige bzw. rein fremdnützige Forschung mit

<sup>443</sup> Vgl. oben § 2 II. 3. a) dd): “Einwilligung nach Aufklärung, § 40 IV Nr. 3 S. 1, II AMG”.

nichteinwilligungsfähigen Volljährigen zu<sup>444</sup>. In diesem Sinne dürfte auch das novellierte Arzneimittelgesetz, in welchem die Richtlinie 2001/20/EG umgesetzt wurde, diese Möglichkeit nicht eröffnen. Die Vertreter dieser Auffassung ziehen aber offensichtlich nicht in Betracht, daß der Begriff “Prüfpräparat” im Sinne der Begriffsbestimmung des Art. 2 lit. d) der Richtlinie 2001/20/EG auch ein Placebo sein kann.

Hingegen ist nach Auffassung des Bundesgesundheitsministeriums und der zuständigen Bundesoberbehörden, dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie dem Paul-Ehrlich-Institut, sowohl der Einsatz von Placebopräparaten als auch die Vorenthaltung der Standardbehandlung – bzw. beides zugleich – bei nicht einwilligungsfähigen Erwachsenen grundsätzlich von der Formulierung “oder keine Risiken mit sich bringt” gedeckt<sup>445</sup>.

Auch sind die Behörden der Auffassung, aus der Verankerung des Gruppennutzens für bestimmte Personengruppen – gemeint sind offenbar Minderjährige und einwilligungsfähige Volljährige – könne nicht gefolgert werden, die Zulässigkeit placebokontrollierter klinischer Prüfungen mit nicht einwilligungsfähigen Volljährigen setze eine Einführung des Gruppennutzens voraus. Auch die rein fremdnützige Forschung mit einwilligungsunfähigen Volljährigen ist damit nach Auffassung der Behörden offenbar nunmehr rechtlich zulässig<sup>446</sup>. In diesem Kontext ist zu beachten, daß die Gesetzgeber der Europäischen Union durch die europäischen Richtlinie grundsätzlich gebunden ist. Gemäß Art. 95 EUV sind aber unter engen Voraussetzungen Abweichungen gestattet. Dies sind solche Abweichungen, wel-

<sup>444</sup> So etwa *Fischer*, in: Deutsch/Schreiber/Spickhoff/Taupitz, Die klinische Prüfung in der Medizin. Europäische Regelwerke auf dem Prüfstand, S. 32, m. w. N. *Riedel*, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 12; Kommissariat der deutschen Bischöfe, Stellungnahme zum Gesetzentwurf der Bundesregierung, S. 6. Kritisch hingegen *von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, Oktober 2004, S. 276.

<sup>445</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 277, der sich auf ein ihm vorliegendes Schreiben des BMGS vom 24. August 2004 bezieht.

<sup>446</sup> *Von Dewitz*, in: von Dewitz/Luft/Pestalozza, Ethikkommissionen in der medizinischen Forschung, S. 277. Der deutsche Gesetzgeber hätte in Anbetracht dessen die Richtlinie nicht in dieser Form umsetzen sollen. Meiner Ansicht nach wäre es vielmehr geboten gewesen, die zweite Variante von § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG “oder keine Risiken mit sich bringt” komplett aus dem Gesetzentwurf zu streichen. Auf die grundsätzliche Problematik der fremdnützigen Forschung mit Einwilligungsunfähigen soll im Rahmen der Überprüfung der Verfassungsmäßigkeit von § 41 II, III AMG näher eingegangen werden.

che ein höheres Schutzniveau ersteben<sup>447</sup>, nicht aber solche, die das durch die Richtlinie geschaffene Schutzniveau herabzusetzen geeignet sind.

Die gänzliche Untersagung fremdnütziger Forschungsvorhaben mit einwilligungsunfähigen Volljährigen erstrebt insgesamt ein höheres Schutzniveau als die Vorgaben der Richtlinie 2001/20/EG. Es wäre daher zulässig gewesen, wenn der deutsche Gesetzgeber den Art. 5 lit. i) der Richtlinie 2001/20/EG nicht in dieser Form ins Arzneimittelgesetz übernommen hätte. Die Zulässigkeit der Einführung placebokontrollierter und somit zumindest "auch- fremdnütziger" klinischer Prüfungen mit Einwilligungsunfähigen gleichsam durch die Hintertür, weil nicht sofort explizit erkennbar, erscheint äußerst zweifelhaft. Bedenklich ist in diesem Zusammenhang insbesondere, daß sowohl das Bundesgesundheitsministerium als auch die Bundesoberbehörden derartige Forschungsvorhaben anscheinend zu billigen, wenn nicht sogar zu befürworten bereit sind.

### **c) Ergebnis**

Nach § 41 III Nr. 1 S. 1 AMG sind placebokontrollierte klinische Prüfungen mit einwilligungsunfähigen Volljährigen als unzulässig anzusehen, da dort nur die Zulässigkeit der Anwendung des zu prüfenden Arzneimittels thematisiert wird und eine medizinische Indikation der Verabreichung desselben erforderlich ist. § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG hingegen kann zumindest in dem Sinne verstanden werden, daß bei einer quasi-risikolosen Placeboverabreichung klinisch kontrollierte Studien, deren Design eine Placebokontrollgruppe vorsieht, auch an einwilligungsunfähigen Volljährigen durchführbar sind. Es bleibt jedoch zu überprüfen, ebenso wie im Hinblick auf die Einführung gruppennütziger Forschung auch mit einwilligungsunfähigen Minderjährigen, geklärt werden, ob ein solches Vorgehen überhaupt verfassungsrechtlich zulässig sein kann.

---

<sup>447</sup> EuGH vom 17.05.1994, Rs. C-41/93 – Frankreich/Kommission – NJW 1994, S. 3341, 3342 Nr. 35 (strenger Grenzwert).

## 6. Ergebnis

Das Arzneimittelgesetz enthält nach seiner 12. Novelle innerhalb der §§ 40, 41 Vorschriften, die trotz Ermangelung einer expliziten Erwähnung von Placebos bzw. placebokontrollierten Forschungsvorhaben dergestalt zulassen, was im Übrigen bezüglich aller innerhalb der Schutzvorschriften erwähnten Gruppen von Personen gilt. Am eindeutigsten ist die Zulässigkeit solcher Vorhaben nach §§ 41 I S. 1 Nr. 2, II S. 1 Nr. 2 a) AMG für die klinische Prüfung mit volljährigen und minderjährigen Patienten, wobei bei den Minderjährigen die zusätzlichen strengen Anforderungen des § 41 II Nr. 2 c), d) AMG beachtet werden müssen.

Bei volljährigen und minderjährigen Probanden kann die placebokontrollierte klinische Prüfung, die in diesem Bereich im Übrigen nur äußerst selten durchgeführt wird, nach teleologischer Reduktion von § 41 I S. 3 Nr. 2 AMG zulässig sein.

Bei gesunden minderjährigen Prüfungsteilnehmern ist in diesem Kontext stets die besondere Schutzvorschrift des § 40 IV Nr. 4 AMG zu berücksichtigen. Auch bezüglich der Gruppe der einwilligungsunfähigen Volljährigen erscheint es im Sinne der eben dargestellten Auslegung zumindest möglich, daß das novellierte Arzneimittelgesetz in § 41 III Nr. 1 S. 2 AMG Placebostudien unter bestimmten Voraussetzungen nunmehr zuläßt.