



zEHN
APRIL 2017

RESCRIPTUM

MÜNCHNER STUDENTISCHE
RECHTSZEITSCHRIFT

Schwerpunktthema: Sportrecht

SCHIEDSZWANG IM SPORT

Das Pechstein-Urteil auf Eis gelegt
Derya Heper

VERBUNDDATEI „GEWALTTÄTER SPORT“

Zwischen effektiver Gewaltprävention und informationeller
Selbstbestimmung
Annika Fischer-Uebler

FOLGENREICHE FEHLENTSCHEIDUNG

Zivilrechtliche Haftung der Schiedsrichter in der Fußball-Bundesliga
Marc Castendiek

Gastbeitrag:

DIE 50 + 1 REGEL

Dr. Michael Waxenberger

Reihe: Innovation und Recht

PROMETHEUS, PATENTE UND PLAGIATE

Eine Darstellung der patentrechtlichen Bedeutung des 3D-Drucks
Simon Steurer

BALD ORGANE AUS DEM DRUCKER?

Rechtslage und Regelungsbedarf im Bereich des 3D-Bioprinting
Antonia Horst

Mit weiterführenden Beiträgen der Redaktion

Bald Organe aus dem Drucker?

Rechtslage und Regelungsbedarf im Bereich des 3D-Bioprinting

Antonia Horst*

Das Drucken von mit Zellen angereicherten 3D Strukturen hat bislang keine explizite Regelung erfahren. Es ist deshalb in den bestehenden Rechtsrahmen einzuordnen. Dabei ergeben sich zum einen Subsumtionsschwierigkeiten, als auch Schutzlücken, die es zu schließen gilt.

„For a new heart just click print“¹ – unter solchen oder ähnlich reißerischen Schlagzeilen kann man derzeit über das Phänomen des „Bioprintings“, also des 3D-Drucks von menschlichen Zellen, lesen. Auch wenn die Szenarien einen Laien immer noch futuristisch anmuten, ist dieser Vorgang in Laboren längst zur Wirklichkeit geworden. Die derzeitigen Forschungsergebnisse sind zwar noch nicht reif für die Anwendung in der Klinik. Dennoch schreitet der naturwissenschaftliche Fortschritt schnell voran, wohingegen insbesondere der rechtliche Diskurs dahinter zurückbleibt. Da das 3D-Drucken allerdings keineswegs im rechtsfreien Raum stattfindet, bedarf es nicht zuletzt im Hinblick auf die wirtschaftliche Bedeutung² dieser Technologie einer Evaluierung des rechtlichen Rahmens.

Den Ausgangspunkt des Artikels bildet eine Einführung in die naturwissenschaftlichen und technischen Hintergründe des Tissue Engineerings im Allgemeinen sowie des Bioprintings als Unterform dieses Forschungsfeldes (I.), um eine Grundlage für das Verständnis der Schwierigkeiten einer eindeutigen Zuordnung des Bioprintings in den bestehenden rechtlichen Rahmen zu vermitteln. Dass eine zweifelsfreie rechtliche Einordnung und Regelung nicht nur rechtswissenschaftlich interessant, sondern durchaus in der Praxis erforderlich ist, wird durch die Darstellung der Anwendungsgebiete des Bioprintings belegt. Sodann wird das Bioprinting in den bestehenden Rechtsrahmen eingeordnet (II.). Anhand der gewonnenen Erkenntnisse wird eruiert, inwiefern bestehende Normen einen befriedigenden Interessenausgleich herbeiführen, oder ob noch Regelungslücken und Schutzlücken bestehen, die es zu schließen gilt. Schließlich werden die Ergebnisse in einem Fazit zusammengetragen (III.)

I. Medizinische und technische Grundlagen

Da es für ein Verständnis der Regelungsthematik einer Erfassung der zu Grunde liegenden Materie – zumindest in Grundzügen – bedarf, sollen zunächst das Tissue Engineering und seine Ausprägung in Form des 3D-Bioprintings dargestellt werden.³

1. Naturwissenschaftlicher Begriff des Tissue Engineerings und Bioprintings

Geprägt haben den Begriff des Tissue Engineerings *Langer* und *Vacanti* bereits 1993, als sie es als interdisziplinäres Forschungsfeld umschrieben, das unter Heran-

* Die Verfasserin studiert Rechtswissenschaften an der LMU München und dankt *Prof. Dr. Andreas Spickhoff* für die Durchsicht und die wertvollen Hinweise.

1 *Park*, *Journal of Law, Technology & Policy* (2015), 187 (187).

2 Laut *Ledford*, *Nature* 2015, 250 (273) wurden 2014 537 Millionen US-Dollar mit gedruckten Körperteilen erwirtschaftet.

3 Das Fehlen eines solchen Verständnisses unter den für die Regulierung zuständigen Instanzen wird angeprangert von *Vijayavenkataraman et al.*, *Bioprinting* Vol. 1–2 (2016), 11 (12).

ziehung der Grundsätze des Ingenieurwesens sowie der Naturwissenschaften daran arbeitet, biologische Substitute zu entwickeln, die Gewebefunktionen wiederherstellen, erhalten, oder verbessern können.⁴ Tissue Engineering beschreibt dabei eine Form der regenerativen Medizin, in der aus lebenden Zellen neues Gewebe erschaffen wird, um abgestorbenes zu ersetzen oder krankes zu heilen. Dieses Forschungsfeld auf dem Sektor der Biotechnologie hat in den letzten Jahren große Meilensteine erreicht. Einen solchen stellt das Verfahren des sog. Bioprintings dar.

Das Bioprinting zeichnet sich gegenüber „gewöhnlichen“ 3D-Druckverfahren, bei denen Materialien mithilfe eines 3D-Druckers in dreidimensionalen Formen schichtweise aufgebaut werden, dadurch aus, dass die zu druckenden Materialien um Zellen angereichert werden (sog. „Biotinte“). Dabei wird die gewünschte Form und Stabilität des Materials zuvor in einer computer-aided-design-Datei (CAD-Datei) festgelegt.⁵ Durch diesen Vorgang werden mit Zellen angereicherte Strukturen geschaffen, die durch weitere dynamische Stimulierung und andere biologische und chemische Impulse biologisches Wachstum erfahren, sodass organisierte Gewebe entstehen.⁶ Diese künstlich hergestellten Gewebe sollen in Zukunft anschließend z.B. in der Pharmakologieforschung oder als Transplantate verwendet werden.

2. Technisches Verfahren

Die Schritte im Verfahren des 3D-Bioprintings stimmen im Wesentlichen bzgl. der Erstellung einer CAD-Datei und einer STL-Datei⁷ sowie der Einspeisung der Daten und des anschließenden Ausdrucks mit einem 3D-Druckprozess unter Verwendung herkömmlicher Materialien überein. Im Rahmen des Bioprintings wird die CAD-Datei dabei regelmäßig aus einem Scan, beispielsweise einem MRT⁸ oder einem CT⁹ «übersetzt».¹⁰

Als Tinte werden hauptsächlich Hydrogele¹¹ verwendet,

- 4 Langer/Vacanti, Science Vol. 260 No. 5110 (1993), 920 (920); Kirsten, Netzwerke zwischen Wissenschaft und Technik, 2007, S. 66 f.
- 5 Für die Hintergründe des 3D-Drucks im Allgemeinen s. d. Beitrag von Steurer, in dieser Ausgabe, 54 (55) m.w.N.
- 6 Martin et al., Trends in Biotechnology Vol. 22 (2004), 80 (80 ff.).
- 7 StereoLithography-Datei, die geometrische Informationen dreidimensionaler Datenmodelle beinhaltet.
- 8 MRT steht für Magnetresonanztomografie, ein bildgebendes Verfahren, das auf der Messung von Wasserstoffkernen im Körper basiert und zur Darstellung von Struktur und Funktion der Gewebe und Organe im Körper verwendet wird; Näheres in Dössel, Bildgebende Verfahren in der Medizin, 2016, S. 285.
- 9 CT steht für Computertomografie, ein bildgebendes Verfahren, das auf Röntgenaufnahmen basiert und zur Darstellung von Schnittbildern des Körpers in der Radiologie verwendet wird; näheres in Dössel (Fn. 8), S. 131 ff.
- 10 Es ist daneben natürlich auch i.R.d. Bioprintings möglich, manuell eine CAD-Datei unter Verwendung spezieller Software Programme zu erstellen, oder einen Scan ggf. zu modifizieren. Gleichermaßen werden Scans auch im Rahmen von anderen 3D-Verfahren zur Erstellung einer CAD-Datei verwendet.
- 11 Hydrogele sind hydrophile Polymere mit hohem Wassergehalt und physikalischen Eigenschaften, die der nativen extrazellulären

Matrix ähneln, siehe Annabi et al., Advanced Materials Vol. 26 (2014), 85 (86).

die mit (patientenspezifischen) Zellen angereichert werden. Diese Zellen werden vor dem Druckprozess aus dem Gewebe des Patienten isoliert und mit herkömmlichen Methoden kultiviert, um genügend Zellen für den Druckprozess zur Verfügung zu haben. Je nach Zelltyp und Anwendungsbereich werden 0.5 Millionen¹² bis 2 Millionen¹³ Zellen pro Milliliter Hydrogel benötigt.

Eine große Herausforderung bei der Herstellung einer Biotinte ist es, sowohl den technischen Anforderungen an den Druckprozess als auch den biologischen Anforderungen der jeweiligen Zellen gerecht zu werden. Die Tinte muss die für den Druckprozess benötigten Eigenschaften in Bezug auf beispielsweise ihre Viskosität erfüllen.¹⁴ Gleichzeitig muss das Hydrogel zellkompatibel sein, d.h. die Zellen bzw. deren Stoffwechsel dürfen durch seine Eigenschaften nicht negativ beeinflusst werden oder absterben.

Im Bereich des Bioprintings wird dabei neben dem Tintenstrahldruckverfahren und dem Laserdruck hauptsächlich das Extrusions-basierte Druckverfahren (engl. extrusion-based bioprinting, EBB) benutzt. Bei diesem Verfahren wird die Biotinte pneumatisch, also unter Verwendung von Druckluft, oder mittels eines Extruders¹⁵ aus einer Kartusche Lage für Lage extrudiert.¹⁶ Hierdurch stellt sich die weitere Herausforderung, die Zellen im Zuge des Herausdrückens nicht so stark zu deformieren, dass sie absterben.

So wird Lage für Lage ein dreidimensionales Zellkonstrukt aufgebaut, das sich anschließend durch die Zugabe von Stoffwechselprodukten und gewebsspezifischen Wachstumsfaktoren sowie durch die Anwendung mechanischer und chemischer Impulse *in vitro*¹⁷ zu dem gewünschten Gewebe entwickelt. Denkbar ist auch, die Zellen *in situ*, d.h. direkt an die Stelle, an der sie in den Körper integriert werden sollen, zu drucken und den Gewebewachstumsprozess so in den Körper zu verlegen.¹⁸

3. Anwendungsgebiete

Das Bioprinting lässt sich zum jetzigen Forschungsstand in zwei große Überkategorien einordnen: In die Anwendung in der Pharmakologieforschung und in die Anwendung zu Transplantationszwecken.¹⁹

- 12 Khalil/Sun, Journal of Biomechanical Engineering Vol. 131 (2009), 111002-1 (111002-3).
- 13 Kolesky et al., Advanced Materials Vol. 26 (2014), 3124 (3129).
- 14 Malda et al., Advanced Materials Vol. 25 (2013), 5011 (5018).
- 15 Ein kolben- oder schneckenförmiges Instrument, mit dem dickflüssige Massen unter Druck kontinuierlich aus einer formgebenden Öffnung herausgepresst werden.
- 16 Ozbolat/Hospodiuk, Biomaterials 2016, 321 (322).
- 17 *In vitro* bezeichnet die kontrollierte künstliche Versuchsumgebung außerhalb eines lebenden Organismus.
- 18 Sears et al., Tissue Engineering. Part B, Reviews Vol. 22 (2016), 298 (306).
- 19 Ozbolat et al., Drug Discovery Today Vol. 21 No. 8 (2016), 1257 (1257).

a) Pharmakologieforschung

Bei der Anwendung im Bereich der Pharmakologieforschung könnten mit 3D-gedruckten Geweben neue Arzneimittel schon frühzeitig im Zulassungsprozess an menschlichen Zellen getestet werden. Solche frühzeitigen Versuche direkt mit menschlichem Gewebe kommen zum einen den Tieren zu Gute, die ansonsten für die Tierversuche „benutzt“ würden, zum anderen kann eine frühzeitige Erprobung an menschlichem Gewebe kostspielige präklinische Studien ersetzen.²⁰ Der Vorteil an einer solchen Vorgehensweise stellt sich zum einen in einer immensen wirtschaftlichen Ersparnis dar, zum anderen liefern solche Tests viel passgenauere Ergebnisse, da Tierversuchsstudien angesichts der nur mäßigen Vergleichbarkeit des tierischen mit dem menschlichen Körper keine allzu aussagekräftigen Ergebnisse produzieren.²¹

b) Transplantationsmedizin

Im Bereich der Verwendung mit autologen²² Zellen liegt die große Hoffnung des Bioprintings, nämlich das Drucken vollständiger Organe. Gerade im Hinblick auf den allgegenwärtigen Mangel an allogenen²³ Transplantationsorganen einerseits sowie die hohe Rate an immunologischer Zurückweisung von xenogenen²⁴ Spenderorganen ist die Forschung an gedruckten Organen im wahrsten Sinne des Wortes lebensrettend. Nichtsdestotrotz ist an dieser Stelle darauf hinzuweisen, dass das Bioprinting bislang noch an dem Druck einzelner Gewebearten forscht und insofern der Druck eines funktionstüchtigen, transplantationsfähigen Organs aus dem 3D-Drucker (bislang) noch Zukunftsmusik ist. Dabei lassen sich insbesondere komplexe Organstrukturen, wie beispielsweise die der Leber oder des Herzens, nicht so einfach „drucken“. ²⁵ Zellen automatisiert und mit einer hohen Genauigkeit positionieren zu können²⁶, ist ein großer Fortschritt, nur müssen die positionierten Zellen dann auch in der entsprechenden Weise funktionieren und beispielsweise Giftstoffe filtern oder Blut pumpen. Hierin liegt eine bislang unbewältigte Herausforderung für die Forschung. Auch die Vaskularisierung des Gewebes, also die Durchsetzung des Gewebes mit Blutgefäßen, die für das Überleben der Zellen durch Versorgung von Nährstoffen und den Abtransport von Stoffwechselprodukten essentiell sind, stellt ein noch ungelöstes Problem in der Forschung dar.²⁷

Der Vorteil bei der Verwendung autologer Zellen liegt auf der Hand: Durch die Möglichkeit eines an den Patienten sowohl in Geometrie als auch in Bezug auf die Zellen angepassten (Teil-) Organs sinkt die Gefahr einer Abstoßung des transplantierten Gewebes immens. Gleichzeitig ermög-

licht es ein automatisierter Druck solcher Zellen, Gewebe patientenspezifisch nach Bedarf herzustellen, so dass lange Wartezeiten auf passende Spenderorgane passé wären. Zwar wurde noch kein bio-gedrucktes Konstrukt für die klinische Anwendung zugelassen, dennoch befinden sich einige vielversprechende Anwendungen in verschiedenen Testphasen.²⁸

c) Beispiel für die Anwendung

Ein anschauliches Beispiel für die Forschung mit bio-gedruckten Zellkonstrukten bietet die Firma Organovo (San Diego, USA), die 2016 erstmals Daten aus präklinischen Studien zu 3D-bio-gedruckten menschlichen Lebergeweben präsentierte.²⁹ Dabei hat das Unternehmen in einem Tierversuch 3D-gedruckte menschliche Lebergewebestücke auf Lebern von Mäusen implantiert. Die Intention hinter der Implantation von gedrucktem Lebergewebe liegt laut Organovo zum einen in der Behandlung chronischen Leberversagens sowie zum anderen in der Behandlung angeborener Metabolismusfehler. Auch ist es denkbar, an solchen gedruckten Gewebestücken neue Medikamente testen zu können.

d) Bioprinting zukünftig als „DIY“-Sparte?

Als revolutionär wird an der Technik des 3D-Drucks generell die Möglichkeit der Herstellung des in Frage stehenden Produkts durch den Verbraucher selbst, auch im häuslichen Bereich, gesehen. Ob der 3D-Druck auch im Bereich des Bioprintings im Privatbereich jemals Anwendung finden wird, bleibt abzuwarten.³⁰ Angesichts der Infrastruktur, die das Bioprinting-Verfahren erfordert, sowie der speziellen Vorkenntnisse, derer es bedarf, um die Zellen zunächst zu isolieren und anschließend weder im Druckprozess noch anschließend bei der Entwicklung des Gewebes absterben zu lassen, scheint die Angst vor im Eigenheim gezüchteten Organen selbst angesichts der großen Fortschritte im Bioprinting mehr als unwahrscheinlich.

II. Geltendes Recht

Wenn man das geltende Recht betrachtet, gibt es unzählige Rechtsgebiete, die während der verschiedenen Stufen des Bioprintings tangiert werden. Dazu zählen zunächst Fragestellungen im Zusammenhang mit der Entnahme der Zellen, sowie Sicherheits- und Gesundheitsregulierung, Umweltregularien, Risikoregulierung, Verbraucher- sowie Patientenschutz, datenschutzrechtliche Probleme und Haftungsfragen.

Bzgl. eines rechtlichen Status quo ist zunächst festzustel-

20 Nguyen et al., PLoS One Vol. 11 No. 7 (2016), e0158674.

21 Peng/Unutmaz/Ozbolat, Trends in Biotechnology Vol. 34 (2016), 722.

22 D.h. patienteneigenen Zellen.

23 D.h. menschlichen, jedoch nicht patientenspezifischen Zellen.

24 D.h. Spenderorganen tierischen Ursprungs.

25 Arslan-Yildiz et al., Biofabrication Vol. 8 No. 1 (2016), 014103 (13).

26 Ng et al., Trends in Biotechnology Vol. 34 (2016), 689 (689).

27 Ozbolat, Trends in Biotechnology Vol. 33 (2015), 395 (396).

28 Beispielsweise soll in den nächsten Jahren ein biogedruckter Knorpel in Form eines Ohres transplantationsfähig werden, Savage, Nature 2016, 56 (56 f.).

29 Pressemitteilung der Firma Organovo vom 13.12.2016, <http://ir.organovo.com/phoenix.zhtml?c=254194&p=irol-newsArticle&ID=2229241> (Stand 06.03.2017).

30 Davon ausgehend offensichtlich Tran, North Carolina Journal of Law & Technology 2015, 123 (129), wenn er strenge Regularien fordert, um diese Entwicklung zu unterbinden.

len, dass das Bioprinting selbst bislang nicht explizit geregelt wurde. Somit ist es im Rückgriff auf bestehende Normen zu betrachten und zunächst festzustellen, welche Normen anwendbar sind.

1. Regelungsbeispiel

Da der Bereich des Bioprintings noch ein sehr undifferenziertes Feld mit vielen verschiedenen Anwendungsmöglichkeiten darstellt, muss die Betrachtungsweise des Artikels fokussiert werden. Deshalb wird sich dieser Artikel auf die Regularien, die sich auf ein patientenspezifisches Zellkonstrukt unter Verwendung autologer Zellen beziehen, beschränken. Das zu Grunde gelegte Konstrukt wird dabei unter Verwendung eines Scaffolds³¹ gedruckt. Dieses Beispiel basiert auf der Arbeit einer Forschungsgruppe der ETH Zürich, die, basierend auf klinischen CT-Scans, patientenspezifische Nasen, Ohren und Minisken mit Chondrozyten (Knorpelzellen) druckten.³²

2. Regulierung im deutschen Recht

a) Statusrechtliche Regulierung

Zunächst ist die Einordnung des Bioprintings im Hinblick auf den Status des gedruckten Gewebes innerhalb des bestehenden Systems zu prüfen. Fraglich ist insofern, ob ein „gedrucktes“ Gewebe in Verbindung mit einem Scaffold ein Arzneimittel nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) oder ein Medizinprodukt nach dem Medizinproduktegesetz (MPG) darstellt und inwiefern das Transplantationsgesetz (TPG) auf einen solchen Vorgang Anwendung findet. Die Einordnung hat insbesondere Auswirkungen auf die Auflagen, denen die Herstellung sowie der Marktzugang unterliegen.

aa) Subsumtion unter das MPG

Das MPG geht zurück auf mehrere europarechtliche Richtlinien³³ und verfolgt Ziele des Verbraucherschutzes sowie der Sicherung eines hohen technischen Standards von Medizinprodukten, vgl. § 1 MPG. Die Sicherheit ist dabei das Leitmotiv des MPG.³⁴

Denkbar ist, dass ein gedrucktes Zellkonstrukt verbunden mit einem Scaffold ein Medizinprodukt i.S.d. § 2 Abs. 1 MPG darstellt. Auch wenn es definitorisch möglich wäre, ein solches gedrucktes Produkt als Medizinprodukt zu statuieren, werden Transplantate, Gewebe oder Zellen menschlichen Ursprungs sowie Produkte, die Gewebe oder Zellen menschlichen Ursprungs enthalten oder aus solche Geweben oder Zellen gewonnen wurden, gem. § 2 Abs. 5 Nr. 4 MPG explizit vom Anwendungsbereich des MPG ausgenommen. Folglich handelt es sich bei dem beispielhaft herangezogenen Konstrukt nicht um ein Medizinprodukt im Rahmen des MPG.

31 Zur Unterstützung der geometrischen Organisation der Zellen werden dreidimensionale Trägerstrukturen (engl. scaffold) verwendet, *Hutmacher*, *Biomaterials* 2014, 2529 (2529).

32 *Kesti et al.*, *Advanced Functional Materials* Vol. 25 (2015), 7406 (7406).

33 *Deutsch/Lippert/Ratzel/Tag*, MPG, 2. Aufl. 2010, Einleitung.

34 Ebd.

bb) Subsumtion unter das AMG

Auch das AMG ist bereits in weiten Teilen europarechtlich geprägt. In seinem Mittelpunkt stehen die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit der Arzneimittel, vgl. § 1 AMG. Fraglich ist, ob das beispielhafte Konstrukt ein Arzneimittel i.S.d. § 2 AMG darstellt. Demnach sind Arzneimittel

- (1) [...] Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,
 1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder
 2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder
 - a. die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder
 - b. eine medizinische Diagnose zu erstellen.
- (2) ...

Bei der Bestimmung, ob ein Stoff dieser Definition unterfällt, ist (anders als beim Medizinproduktbegriff des MPG) nicht auf die subjektive Bezeichnung des Herstellers, sondern vielmehr auf die objektive Eignung abzustellen.³⁵ § 4 Abs. 9 AMG konkretisiert dabei den Arzneimittelbegriff dahingehend, dass er nun auch Getherapeutika, somatische Zelltherapeutika oder biotechnologische bearbeitete Gewebeprodukte nach Art. 2 Abs. 1 lit. a ATMP VO³⁶ umfasst. Damit ist das AMG grundsätzlich anwendbar und das mit einem synthetischen Scaffold verbundene Zellkonstrukt rechtlich gesehen ein Arzneimittel.

(1) Ausnahme i.S.d. § 4a Nr. 3 AMG

Möglicherweise könnte das Beispielprodukt jedoch gem. § 4a Nr. 3 AMG vom Anwendungsbereich des AMG ausgenommen sein. Der Ausnahmetatbestand greift bei Gewebe, das innerhalb eines Behandlungsvorgangs einer Person entnommen wird, um auf diese ohne Änderung ihrer stofflichen Beschaffenheit rückübertragen zu werden. Fraglich ist, ob das beispielhafte Bioprinting-Produkt darunter zu subsumieren ist.

Grundsätzlich sind Gewebe nach dem auch hier heranzuziehenden § 1 a Nr. 4 TPG alle aus Zellen bestehenden Bestandteile eines menschlichen Körpers, die keine Organe nach § 1a Nr. 1 TPG sind, einschließlich einzelner mensch-

35 *Rehmann*, AMG, 4. Auflage 2014, § 2 Rn. 2.

36 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vom 13.11.2007.

licher Zellen.³⁷ Insofern könnte, wenn es ausschließlich aus Zellen besteht, grundsätzlich auch ein gedrucktes Zellkonstrukt als „Gewebe“ i.S.d. Vorschrift angesehen werden. Abzulehnen ist die Gewebeeigenschaft jedoch auf jeden Fall bei Verwendung eines Scaffolds. Darüber hinaus ist allerdings bereits die Neuordnung und die Vermehrung³⁸ der Zellen als „Änderung der Beschaffenheit“ anzusehen. Da der Zusatz „ohne Änderung der Beschaffenheit“ den Ausnahmeharakter der Norm unterstreicht, darf die Norm nicht allzu großzügig ausgelegt werden.³⁹ Damit unterfällt das Konstrukt weiterhin dem Anwendungsbereich des AMG.

(2) Einschränkung nach § 4b AMG

Eine Einschränkung des Anwendungsbereichs könnte sich indes aus dem mit der AMG Novelle 2009⁴⁰ eingefügten § 4b AMG ergeben, der für Arzneimittel für neuartige Therapien eine Ausnahme statuiert. § 4b AMG geht zurück auf Art. 28 Nr. 2 der ATMP VO und war national zu regeln.

(i) Anwendungsbereich der Norm

Um dem Anwendungsbereich des § 4b AMG zu unterfallen, müsste das Beispielprodukt ein Produkt der individuellen Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben werden, sowie nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes angewendet werden, § 4b Abs. 1 AMG. Für die Wendung „als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben“ besteht keine Legaldefinition. In Abgrenzung von Fertigarzneimitteln i.S.d. § 4 Abs. 1 AMG ist jedoch davon auszugehen, dass die „individuelle Zubereitung“ gem. § 4b Abs. 1 S. 1 Nr. 1 AMG dann erfolgt, wenn das Produkt nicht schon im Voraus für einen unbestimmten Kreis von Patienten hergestellt wurde.⁴¹

Da bislang noch keine Bioprinting-Produkte für die klinische Anwendung zugelassen sind, müssen hier hypothetische Überlegungen angestellt werden. Es ist jedoch davon auszugehen dass es, wenn ein solches Konstrukt in die Kliniken kommt, nach Verschreibung durch den Arzt patientenspezifisch individuell zubereitet wird. Fraglich ist, ob in einer Herstellung mit dem 3D-Drucker eine „routinemäßige“ Herstellung gesehen werden kann.

Als nicht routinemäßig hergestellt gilt ein Arzneimittel, das in geringem Umfang hergestellt wird und bei dem auf der Grundlage einer routinemäßigen Herstellung Abweichungen im Verfahren vorgenommen werden, die für einzelne Patienten medizinisch begründet sind, vgl. § 4 Abs. 2 AMG, oder das gemäß § 4 Abs. 2 Nr. 2 AMG noch nicht in ausreichender Anzahl hergestellt worden ist, so dass die notwen-

digen Erkenntnisse für die umfassende Beurteilung noch nicht vorliegen.

Die individuelle Erstellung einer CAD-Datei, mit Hilfe welcher ein formspezifisches Konstrukt beladen mit patientenspezifischen Zellen erstellt wird, ist damit wohl kaum als routinemäßig anzusehen. Selbst wenn man indes argumentieren würde, die Abweichungen selbst gehörten zur Routine, da sie nur marginale Unterschiede bzgl. der speziellen Form des Konstrukts oder geringe Änderungen im Herstellungsverfahren mit sich brächten,⁴² wären Bioprinting-Produkte zumindest zu Anfang mangels ausreichender Erkenntnisse nicht „routinemäßig“ hergestellt. Sie unterfielen folglich der sog. Krankenhausaussnahme nach § 4b AMG und wären vom Zulassungsregime des AMG weitgehend befreit.

(ii) Auswirkungen der Ausnahme nach § 4b AMG

Nimmt man also an, dass das dem Artikel zu Grunde gelegte Beispielprodukt unter die Krankenhausaussnahme fielen, so wäre es vom Zulassungsverfahren nach dem 4. Abschnitt des AMG und von den Vorschriften zur Abgabe i.S.d. 7. Abschnitts des AMG und von den Vorschriften zur Abgabe i.S.d. 7. Abschnitts des AMG freigestellt. Dennoch gelten dann Art. 14 Abs. 1 ATMP VO bzgl. der Pharmakovigilanz, d.h. der Arzneimittelsicherheit, und Art. 1 Abs. 1-6 ATMP VO bzgl. der Rückverfolgbarkeit der Arzneimittel. Einer Zulassung bedarf es dann zwar nicht, dennoch müsste das Produkt vom dafür zuständigen Paul-Ehrlich-Institut genehmigt werden, § 4b Abs. 3 S.1 AMG.

c) Anwendbarkeit des TPG

Da das Bioprinting sich mit dem Drucken von Zellen auseinandersetzt, aus denen wiederum Gewebe entstehen, ist es denkbar, das gedruckte Produkt als „Organ“ i.S.d. § 1a Nr. 1 TPG zu bezeichnen. Demnach sind Organe, mit Ausnahme der Haut, alle aus verschiedenen Geweben bestehenden, differenzierten Teile des menschlichen Körpers, die in Bezug auf Struktur, Blutgefäßversorgung und Fähigkeit zum Vollzug physiologischer Funktionen eine funktionale Einheit bilden einschließlich bestimmter Gewebeteile und einzelner Gewebe eines Organs.

Das TPG regelt die rechtlichen Aspekte der Transplantationsmedizin und dient einer größeren Transparenz und Rechtssicherheit in diesem Bereich. Darüber hinaus soll die Spenderbereitschaft nach § 1 Abs. 1 TPG erhöht werden. Anknüpfend an diese Zielsetzung, können schon künstlich hergestellte Organe dem Anwendungsbereich des TPG nicht unterfallen, da das TPG nur Gewebe und Organe menschlichen Ursprungs erfasst.⁴³ Darüber hinaus nimmt § 1a Nr. 1 TPG seit 2009 solche Gewebe, die zur Herstellung von Arzneimitteln für neuartige Therapien im Sinne des § 4 Abs. 9 AMG bestimmt sind, aus dem Organbegriff heraus.

37 Kugel/Müller/Hofmann, AMG, 2. Aufl. 2016, § 4a Rn. 16.

38 Deutsch/Lippert, AMG, 3. Aufl. 2010, § 4a Rn. 11.

39 BT-Drs. 16/5443, S. 56.

40 Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 17.07.2009, BGBl. I S. 1990.

41 So auch Boergen/Jäkel/Spiegel, PharmaR 2008, 357 (363).

42 So wohl zumindest für Tissue Engineering im Allgemeinen Wernscheid, Tissue Engineering, 2012, S. 52 f.

43 Tag, in: Münchener Kommentar, TPG, 2. Aufl. 2013, § 1 Rn. 1; etwas Anderes gilt hingegen für die Entnahme der Zellen sowie die Einwilligung des Spenders, die sich weiterhin nach TPG richten, Wernscheid (Fn. 42), S. 61 f.

d) Fazit

Demzufolge finden das TPG sowie das MPG keine Anwendung auf das beispielhafte Druckprodukt. Denkbar ist die Anwendbarkeit des AMG, wobei fraglich ist, unter welchen Voraussetzungen die Krankenhausausnahme nach § 4b AMG zum Tragen kommt.

3. Europarechtlicher Rahmen

Im Hinblick auf die rasanten Veränderungen und insbesondere die Neuheit, Komplexität und die technische Besonderheit im Bereich der Arzneimittel für neuartige Therapien wurde 2007 in diesem Bereich die ATMP VO erlassen, die auch Auswirkungen auf die Regelung des Bioprintings haben könnte. Die Verordnung hat erstmals eine einheitliche europaweite Regulierung für die Produktklasse der Arzneimittel für neuartige Therapien geschaffen.⁴⁴

Ziel war es dabei, für Patienten Schutz und Sicherheit zu gewährleisten, freien Handel in der EU durch vergleichbare Standards und ein einheitliches Zulassungsverfahren zu sichern und gleichzeitig den medizinischen Fortschritt auf diesem Gebiet nicht zu beeinträchtigen.⁴⁵ Darüber hinaus wurde für Arzneimittel, die dem Anwendungsbereich der ATMP VO unterfallen, ein zentralisiertes Marktzugangsverfahren festgeschrieben, um den freien Warenverkehr innerhalb der EU zu ermöglichen.⁴⁶

Die Verordnung unterscheidet zwischen Gentherapeutika, somatischen Zelltherapeutika und biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukten, Art. 2 Abs. 1 lit. a ATMP VO. Zu klären ist, ob das Bioprinting unter eine dieser Kategorie subsumiert werden kann.

a) Biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte

Definitionsmäßig fällt das Bioprinting am ehesten unter die Kategorie der biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukte, welche gem. Art. 2 Abs. 1 lit. b ATMP VO definiert werden als Produkte, die biotechnologisch bearbeitete Zellen oder Gewebe enthalten oder aus ihnen bestehen und denen Eigenschaften zur Regeneration, Wiederherstellung, oder zum Ersatz menschlichen Gewebes zugeschrieben werden oder die zu diesem Zweck verwendet oder Menschen verabreicht werden. Dabei können die Zellen sowohl *xenogenen* als auch *allogenen* oder *autologen* Ursprungs sein. Das Produkt kann neben den Zellen auch weitere Stoffe wie z.B. Gerüst- oder Bindesubstanzen enthalten. Außerdem können die Zellen und Gewebe sowohl lebensfähig als auch nicht lebensfähig sein.

Gewebe und Zellen gelten laut Art. 2 Abs. 1 lit. c ATMP VO als „biotechnologisch bearbeitet“, wenn sie substanzial bearbeitet wurden, so dass biologische Merkmale, physiologische Funktionen oder strukturelle Eigenschaften, die für die beabsichtigte Regeneration, Wiederherstellung

oder den Ersatz relevant sind, erzielt werden. Dabei ergibt sich aus Anhang I der ATMP VO, welche Verfahren nicht als substanziale Bearbeitungen gelten.

Im Rahmen des Bioprintings ist die substanziale Bearbeitung wohl in der Kultivierung der zuvor in der Biopsie isolierten Patientenzellen zu sehen.⁴⁷ Auch die Neuordnung im Druckprozess selbst oder die Einwirkung auf den Metabolismus der Zelle durch die Bestandteile der Biotinte oder Hinzugabe weiterer Stoffe könnte eine solche substanziale Bearbeitung darstellen.⁴⁸

Andernfalls gelten die Gewebe und Zellen als biotechnologisch bearbeitet, wenn die Zellen oder Gewebe nicht dazu bestimmt sind, im Empfänger im Wesentlichen dieselbe(n) Funktion(en) auszuüben wie im Spender (non-homologous use). Wann Zellen oder Gewebe „dieselben Funktionen“ auszuüben bestimmt sind, wird in der ATMP VO nicht näher bestimmt. Sofern differenzierte Zellen entnommen werden, die kultiviert werden, um danach in die Biotinte eingefügt zu werden, kann wohl davon ausgegangen werden, dass die Zellen „im Wesentlichen dieselbe Funktion“ ausüben, die sie vor der Entnahme ausgeübt haben.⁴⁹ Demzufolge ist das Beispielprodukt, dass aus *autologen* Zellen und einem Scaffold besteht, unter die Definition eines biotechnologisch bearbeiteten Gewebeprodukts subsumierbar.

Dabei ist hinsichtlich der Zell- und Scaffoldkombination zu beachten, dass zusätzlich die Artt. 7 und 8 der ATMP VO Anwendung finden, die spezielle Regeln für sog. „Kombinierte Produkte“ statuieren. Was ein kombiniertes Produkt ist, wird von der ATMP VO nicht definiert.

b) Ausschluss der Anwendbarkeit der ATMP VO

Möglicherweise ist jedoch auch der Anwendungsrahmen der ATMP VO ausgeschlossen, wenn das Produkt der Krankenhausausnahme nach Art. 28 Nr. 2 ATMP VO und damit dem national geregelten § 4b AMG unterfällt. In diesem Falle ist das Produkt von dem in der ATMP VO statuierten zentralisierten Zulassungsverfahren ausgenommen.

c) Fazit

Damit statuiert die ATMP VO, die als EU Verordnung unmittelbar in Deutschland Anwendung findet, weitere Normen, die bei der Zulassung eines Bioprinting Produkts neben dem AMG zu beachten sind, sofern das Produkt nicht vom Anwendungsbereich nach Art. 28 Nr. 2 ATMP VO ausgenommen ist.

4. Haftung für fehlerhafte Bioprinting-Produkte

Sofern es sich nicht um die Folgen eines Arztfehlers handelt, so dass spezielles Arzthaftungsrecht Anwendung findet, ist im Bereich des 3D-Bioprintings – wie in jeder Sparte des 3D-Printings – auch das Haftungsrecht

44 Gassner, StoffR 2005, 120 (120); Deutsch/Lippert, AMG, 3. Auflage 2010, § 4b Rn. 4.

45 Wernscheid (Fn. 42), S. 28.

46 Wernscheid (Fn. 42), S. 29 ff.

47 Houd et al., Regenerative Medicine Vol. 10 (2015), 863 (866).

48 Wernscheid (Fn. 42), S. 54.

49 Fraglich ist diese Bewertung jedoch bei Verwendung von Stammzellen, die noch in verschiedene Zelltypen ausdifferenzieren können, siehe hierzu auch Boergen/Jäkel/Spiegel (Fn. 41), S. 357.

einer Beurteilung zu unterziehen. Durch diese neue Art der Herstellung – weg von der Massenherstellung hin zur „batch-of-one“-Produktion – wird das bestehende System, das auf die Massenproduktion und einen Entwickler, der zugleich Hersteller ist, ausgelegt ist, auf die Probe gestellt. Bislang ging das Produkthaftungsrecht von dem Grundsatz aus, dass derjenige haften soll, der die größtmöglichen Kontroll- und Einflussmöglichkeiten hat, klassisch also der Hersteller. Da im Bereich des Bioprintings jedoch die bzgl. des Haftungsrechts im Bereich des 3D-Drucks so ausschlaggebende Möglichkeit der privaten Erstellung von Druckdateien sowie Druckprodukten nach Ansicht der Verfasserin keine Rolle spielen wird⁵⁰, ist die Situation hier im Vergleich mit anderen 3D-Druck-Bereichen weniger verworren.

Denkbar ist eine Haftung im bestehenden Rechtssystem nach § 823 Abs. 1 BGB oder aus § 1 ProdHaftG, der als Gefährdungshaftung ausgestaltet ist, sodass ein Verschulden des Produzenten nicht nachgewiesen werden muss. Wenn das vorliegende Produkt als Arzneimittel zu klassifizieren ist, verdrängt die Haftung aus dem AMG das allg. Produkthaftungsrecht, § 15 ProdHaftG, sodass spezielle medizinrechtliche Normen des AMG zur Anwendung kommen. Gem. § 15 Abs. 2 ProdHaftG bleibt darüber hinaus eine Haftung aufgrund anderer Vorschriften unberührt.

Das AMG statuiert in § 84 AMG einen als Gefährdungshaftung ausgestalteten Spezialhaftungsbestand. Haftungsadressat ist der pharmazeutische Unternehmer, also derjenige, der das Arzneimittel unter seinem Namen in den Verkehr bringt, der daneben Anwendung finden könnte.

5. Bioprinting im Patentrecht

Im Bereich des geistigen Eigentums muss hinsichtlich des Bioprintings zwischen dem Druckvorgang und dem mit Zellen angereicherten, gedruckten Endprodukt unterschieden werden. Patente werden für Erfindungen aller Gebiete der Technik erteilt, sofern sie neu sind, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und gewerblich anwendbar sind.⁵¹ Ausgenommen sind Computerprogramme so wie ästhetische Formschöpfungen, vgl. § 1 Abs. 3 Nr. 2, 3 PatG.

Dabei ist im Hinblick auf die additive Fertigung unter Verwendung menschlicher Zellen denkbar, einen bestimmten technischen Vorgang, also ein Druckkonzept, patentieren zu lassen sowie das Druckprodukt oder die lebende Tinte selbst. Es ist damit zwischen sog. Erzeugnispatenten und Verfahrenspatenten zu unterscheiden, vgl. § 9 S. 2 PatG. Während sich bei Verfahrenspatenten allein durch das Hinzugeben von Zellen zum Prozess keine rechtlichen Bedenken im Hinblick auf das Patentrecht ergeben, ist für Erzeugnispatente darauf hinzuweisen, dass das deutsche Patentgesetz schon jetzt vorsieht, dass Patente für Erfindungen auch dann erteilt werden, wenn sie ein Erzeugnis, das aus biologischem Material besteht oder dieses enthält, zum Gegenstand haben.

Biologisches Material⁵², das mit Hilfe eines technischen Verfahrens aus seiner natürlichen Umgebung isoliert oder hergestellt wird, kann zudem auch dann Gegenstand einer Erfindung sein, wenn es in der Natur schon vorhanden war, vgl. § 1 Abs. 2 PatG. Somit kann z.B. ein mittels 3D-Druck hergestelltes menschliches Organ als Erzeugnis selbst dann patentiert werden, wenn der Aufbau des gedruckten Organs mit dem Aufbau eines natürlichen Organs identisch ist, vgl. § 1a Abs. 2 PatG.

III. Ergebnisse

Es bleibt festzuhalten, dass die jetzige Regelungslage unübersichtlich ist und erhebliche Rechtsunsicherheit birgt.⁵³ Gerade im Hinblick auf die weitreichenden Möglichkeiten und Chancen, die Innovationen im Bereich des Bioprintings zugeschrieben werden, wäre ein aussagekräftiger Rechtsrahmen wichtig zur Förderung dieses noch jungen Forschungsfeldes.⁵⁴ Die jetzige Situation wird als mögliche Barriere gesehen, Bioprinting tatsächlich in den klinischen Alltag zu integrieren.⁵⁵ Dabei bedarf es angesichts der Tragweite insbesondere der Patienteninteressen und aufgrund der Anwendung von menschlichem Genmaterial einer bioprintingspezifischen Regelung.⁵⁶

Im rechtlichen Diskurs dürfen dabei eben aufgrund der Verwendung menschlicher Genmaterialien ethische und moralische Fragen nicht außer Acht gelassen werden, da die Forschung in diesem Bereich die Grundsatzfrage berührt, wie weit technischer Fortschritt gehen darf.⁵⁷ Bezüglich der Regulierung wird teils der Vorschlag vertreten, das Bioprinting im Ganzen zu verbieten.⁵⁸ Dieser Ansatz geht jedoch nach Auffassung der Autorin zu weit und würde immense Fortschritte im Gesundheitswesen unterbinden.⁵⁹ Es bedarf daher einer differenzierten Betrachtung der betroffenen Interessen: Zum einen gilt es, Patienteninteressen bzgl. der Rechtsgüter des Lebens und der körperlichen Unversehrtheit so gut wie möglich zu schützen. Daneben muss der Wissenschaft ein gewisser Rahmen gewährt werden, in dem geforscht werden kann, um die Anwendbarkeit von Bioprinting zu verbessern und auszuweiten. Neben dem wissenschaftlichen Fortschritt spielen auf dieser Ebene

52 D.h. Material, das genetische Informationen enthält und sich selbst reproduzieren oder in einem biologischen System reproduziert werden kann, § 2a Abs. 3 Nr. 1 PatG.

53 So auch *Wernscheid* (Fn. 42) S. 280, bzgl. der Regelungslage hinsichtlich Tissue Engineering-Produkten im Allgemeinen.

54 Zur Innovationsförderung durch einen entsprechenden Rechtsrahmen *Dahlhaus*, in dieser Ausgabe, 47 (50 f.).

55 *Hourd et al.* (Fn. 47), S. 868.

56 So auch *Bauer et al.*, *International Journal of Computerized Dentistry* Vol. 19 (2016), 293 (293 ff.), im Hinblick auf die ethischen Probleme, die sich im Zusammenhang mit Bioprinting ergeben sowie *Vijayavenkataraman* (Fn. 3), S. 19.

57 Ein Beweis dafür ist die immer wieder entfachte Diskussion um die Bewertung und Regulierung der Stammzellenforschung und deren uneinheitliche Regulierung in verschiedenen europäischen Staaten aufgrund des verschiedenen Moral- und Ethikverständnisses, s.a. *Dahlhaus*, in dieser Ausgabe, 47 (52).

58 So als mögliche Lösung vorgeschlagen von *Tran* (Fn. 30), S. 162.

59 So auch *Bauer et al.* (Fn. 56), S. 293 ff.

50 S.o. I.3.d).

51 *Leupold/Glossner*, 3D Druck, 2016, S. 67.

ne natürlich auch wirtschaftliche Interessen eine Rolle, da, sofern Deutschland einen guten Regulierungsrahmen und Rechtssicherheit für Startups und Universitäten gewährt, es als Standort für diese vielversprechende Technik gestärkt wird. Nicht zu vernachlässigen sind auch die den Anwender betreffenden Regeln, also Ärzte und Krankenhäuser betreffende Regularien. In der Anwendung bedarf es eines klaren rechtlichen Handlungsrahmens, um zweifelsfrei die neuen Techniken ohne Sorge vor Rechtsbrüchen dem Patienten im Sinne eines *from bench to bedside manner* zur Verfügung stellen zu können.

Einer Regulierung bedarf es dabei nach der hier vertretenen Ansicht nicht nur auf nationalem Niveau. Vielmehr gibt es Bedarf für eine internationale Zusammenarbeit um die globale Forschung und Innovation dieser Technologie zu fördern.⁶⁰ Ein erster Schritt in diese Richtung ist sicherlich in der europäischen ATMP VO zu sehen, mit deren Erlass sich der EU Gesetzgeber grundsätzlich für eine Regelung neuartiger Therapien sensibilisiert gezeigt hat.

Als unumgängliche Herangehensweise für die Erfassung der Materie und ihre anschließende Regulierung hat sich im Rahmen der Recherche zu diesem Artikel auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit erwiesen, da es andernfalls schwer möglich erscheint, eine sinnvolle Regelungsstruktur für ein Forschungsfeld, das in sich bereits biologisches sowie biochemisches Wissen mit Ingenieursfertigkeiten vereint, zu etablieren.

60 Ebd.