

## **Antwort**

### **der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Ulrich Oehme, Detlev Spangenberg, Dr. Robby Schlund, weiterer Abgeordneter und der Fraktion der AfD – Drucksache 19/19806 –**

### **Der Einsatz von Misoprostol in der Geburtshilfe**

#### Vorbemerkung der Fragesteller

Anfang des Jahres 2020 wurden mehrere Berichte veröffentlicht, wonach Schwangeren das zur Therapie von Magen- und Duodenalulcera (Zwölffingerdarmgeschwüre) im Handel zugelassene Prostaglandin-E1-Derivat Cytotec® mit dem Wirkstoff Misoprostol zur Geburtseinleitung verabreicht wurde. Das Mittel wurde bereits 2006 in Deutschland vom Markt genommen (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109314/Misoprostol-zur-Geburtseinleitung-Unverzichtbar-und-umstritten>). In der deutschen Geburtshilfe wurde das Präparat stets off-label genutzt (<https://www.br.de/nachrichten/deutschland-welt/medikament-cytotec-in-der-geburtshilfe-fragen-und-antworten,RqSXXkGT>). In der Antwort der Bundesregierung auf die Schriftliche Frage 86 der Abgeordneten Sylvia Gabelmann auf Bundestagsdrucksache 19/17308 verwies die Bundesregierung darauf, dass sie diese Vorfälle prüfe. Die Verantwortung zur Anwendung und damit der Risiken der Off-label-Anwendung liege jedoch in der Verantwortung der Ärzte.

Am 27. November 2017 wurde ein „Rote-Hand-Brief“ des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zu Nebenwirkungen des Medikaments Misodel® versandt (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-misodel.html>). Misodel® enthält wie Cytotec® als Wirkstoff 200 µg Misoprostol, allerdings als Vaginalinsert (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/02/13/gefuehrlich-oder-lebensretter-von-frauen/chapter:2>). Damals warnte bereits das BfArM, dass Misodel® exzessive uterine Tachysystolie auslösen könne, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspräche, selbst wenn das Arzneimittel entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werde (<https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2017/rhb-misodel.html>). Der Pharmahersteller Ferring gab 2019 die Zulassung von Misodel® zurück. Am 16. März 2020 sah sich das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) genötigt, in einem „Rote-Hand-Brief“ ausdrücklich vor der Verwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung zu warnen ([https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.pdf?\\_\\_bl](https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-cytotec.pdf?__bl)

ob=publicationFile&v=3). Unter anderem wird im „Rote-Hand-Brief“ des BfArM (ebd.) vom 16. März 2020 folgendes aufgelistet:

- „Cytotec ist nicht zur Geburtseinleitung zugelassen.
- Cytotec-Tabletten sind nicht für eine Teilung konzipiert, so dass bei Teilung eine korrekte Dosierung nicht gewährleistet werden kann.
- Cytotec ist lediglich zur oralen Einnahme vorgesehen. Die Bioverfügbarkeit bzw. Pharmakokinetik bei anderen Anwendungsarten (z. B. sublingual oder buccal), die den First-Pass-Effekt umgehen, wurde im Rahmen der Zulassung von Cytotec nicht geprüft.
- Auf dem deutschen Markt sind Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen verfügbar, die unter bestimmten Bedingungen für eine Geburtseinleitung am Termin zugelassen sind.“

### Vorbemerkung der Bundesregierung

Das Arzneimittel Cytotec® enthält 200 µg Misoprostol und ist in Deutschland zur Vorbeugung und Behandlung von Magen- und Zwölffingerdarmgeschwüren zugelassen. Aufgrund der wehenstimulierenden Wirkung wird das Arzneimittel auch in der Indikation Geburtseinleitung angewendet. Die Entscheidung darüber, ob ein Arzneimittel im Einzelfall auch in einer Indikation angewendet werden soll, für die es nicht zugelassen ist (sog. Off-Label-Use), obliegt der behandelnden Ärztin oder dem behandelnden Arzt im Rahmen seiner Therapiefreiheit.

Eine Geburtseinleitung ist dann erforderlich, wenn die Fortführung der Schwangerschaft für Mutter und/oder Kind mit größeren Risiken verbunden ist als die eingeleitete Geburt selbst. Die Geburtseinleitung ist damit in vielen Fällen eine notwendige, lebensrettende Maßnahme für Mutter und/oder Kind.

Zahlreiche klinische Studien haben grundsätzlich ein positives Nutzen/Risiko-Verhältnis bei geburtshilflichem Einsatz von Misoprostol belegt. In 16 EU/EWR Mitgliedstaaten ist ein orales misoprostolhaltiges Arzneimittel Augusta® (25 µg Misoprostol) für die Indikation Geburtseinleitung zugelassen.

Am 13. Februar 2020 kam der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) nach europäisch harmonisierter Bewertung des aktuellen europäischen periodischen Sicherheitsberichtes (PSUR) zu misoprostolhaltigen Arzneimitteln in der gastrointestinalen Indikation (auch unter Betrachtung des gynäkologischen Off-Label-Use) zu dem Schluss, dass die Nutzen/Risiko-Bewertung unverändert positiv ist.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat am 16. März 2020 einen Rote-Hand Brief (RHB) zum Off-Label-Use von Cytotec® erstellt und breit in den Fachkreisen verteilt. Er stellt das Risikopotential der Off-Label Use Anwendung von Cytotec® dar und verweist auf mögliche (Handlungs-)Alternativen. Es werden auch Hinweise auf in anderen EU-Mitgliedstaaten zugelassene misoprostolhaltige Arzneimittel gegeben.

Vor diesem Hintergrund werden die Fragen seitens der Bundesregierung wie folgt beantwortet:

1. Wie viele Kliniken verwendeten nach Kenntnis der Bundesregierung Cytotec® im off-label-use für die Geburtseinleitung (bitte pro Jahr nach Anzahl bzw. Prozent der Kliniken im Zeitraum zwischen 2000 und 2019 aufschlüsseln)?

Zahlen zur Anwendung von misoprostolhaltigen Arzneimitteln ergeben sich aus einer Erhebung aus dem Jahr 2013 (Voigt F, Goecke TW, Najjari L et al. 2015, Off-Label use of misoprostol for labor induction in Germany: a national survey. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.11.026>), in der geburtshilfliche Abteilungen in Deutschland zum Off-Label-Use von Misoprostol befragt wurden. Bei einer Teilnahmequote von 69 Prozent gaben 66 Prozent der teilnehmenden 542 Abteilungen an, Misoprostol zur Geburtseinleitung einzusetzen. Eine 2015 bis 2017 durchgeführte Umfrage unter 413 Hebammen im deutschsprachigen Raum ergab ebenfalls einen verbreiteten Einsatz von Misoprostol (Cytotec®; s. Publikation: Schwarz C, Schmidt G, Rath W (2017) Praxis der Geburtseinleitung in Kliniken der deutschsprachigen Länder (D-A-CH Region) aus der Perspektive der Hebamme – quantitative Datenanalyse. Z Geburtshilfe Neonatol 221(S01): E1-E113). Darüber hinausgehende Erkenntnisse liegen der Bundesregierung nicht vor.

2. Was waren nach Kenntnis der Bundesregierung die zehn häufigsten auftretenden schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Cytotec®?

Das BfArM hat eine Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (Stichtag 16. Juni 2020) bzgl. der in Deutschland unter Anwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung in als schwerwiegend klassifizierten Fällen gemeldeten Nebenwirkungen ohne zeitliche Begrenzung durchgeführt. Es wurden auch Fälle erfasst, die nach 2019 gemeldet wurden. Die ganz überwiegende Zahl der Fälle wurde im Zusammenhang mit der Presseberichterstattung zu Cytotec® im Jahr 2020 gemeldet.

In der nachfolgenden Tabelle sind die nach Häufigkeit absteigend sortierten Nebenwirkungen, die in insgesamt 236 als schwerwiegend klassifizierten Fallberichten unter Cytotec®-Anwendung genannt wurden, gelistet, wobei ein Fallbericht mehrere Nebenwirkungen umfassen kann:

<b>Nebenwirkungsbegriff</b>	<b>Alle</b>
<b>Anzahl Fallberichte insgesamt</b>	<b>236</b>
Fetale Exposition während der Schwangerschaft	146
Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation(en) (Off-Label-Use)	81
Fetale Herzfrequenz erniedrigt	71
Mütterliche Exposition während der Schwangerschaft	56
Stark erhöhte Frequenz der Wehen	37
Fetales Distress-Syndrom	26
Exposition während der Schwangerschaft	22
Blutung	21
Vorzeitige Ablösung der Plazenta	18
Riss der Gebärmuttermuskulatur	16

Quelle: EudraVigilance

Es handelt sich bei den in der EudraVigilance Datenbank enthaltenen Berichten sowohl um Spontanmeldungen als auch um Berichte aus systematisierten Untersuchungen, aus Projekten oder aus der Literatur. Es muss beachtet werden, dass es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt, also ein Kausalzusammenhang im Einzelfall nicht sicher belegt ist. Ferner lassen sich auf der Grundlage von Spontanberichten keine Aussagen ableiten, wie häufig eine bestimmte Nebenwirkung unter der Anwendung eines Arzneimittels vorkommt, und auch vergleichende Angaben darüber, wie viel häufiger eine bestimmte Nebenwirkung bei einem Arzneimittel im Verhältnis zu einem anderen Arzneimittel auftritt, sind anhand solcher Berichte kaum möglich. Die hier gegebenen Hinweise gelten entsprechend auch für die ausgewiesenen Fallzahlen in den Antworten zu den Fragen 3 bis 6.

3. Was waren nach Kenntnis der Bundesregierung die zehn häufigsten auftretenden schweren Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Verwendung von Misodel®?

Das BfArM hat eine Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (Stichtag 16. Juni 2020) bzgl. der in Deutschland unter Anwendung von Misodel® zur Geburtseinleitung in als schwerwiegend klassifizierten Fällen gemeldeten Nebenwirkungen ohne zeitliche Begrenzung durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle finden Sie die nach Häufigkeit absteigend sortierten Nebenwirkungen unter Misodel®-Anwendung, die in insgesamt neun als schwerwiegend klassifizierten Fallberichten genannt wurden.

<b>Nebenwirkungsbegriff</b>	<b>Alle</b>
<b>Anzahl Fallberichte insgesamt</b>	<b>9</b>
Riss der Gebärmuttermuskulatur	3
Fetal verlangsamter Herzschlag	2
Sauerstoffmangel des Neugeborenen	2
Erniedrigter Apgar Wert	1
Kaiserschnitt	1
Tod des Fetus	1
Erniedrigter Blutzuckerwert des Neugeborenen	1
Durch Sauerstoffmangel ausgelöste Mangel durchblutung des Gehirns des Neugeborenen mit der Folge neurologischer Defizite (Hypoxisch-ischämische Encephalopathie)	1
Krankhaft veränderter Muskeltonus	1
Krampfanfall des Fetus/Neugeborenen	1
Blutung während/unmittelbar nach der Geburt	1
Vorzeitige Ablösung der Plazenta	1
Lungenblutung	1
Erhöhte Spannung der Gebärmuttermuskulatur	1

Quelle: EudraVigilance

4. Wie oft wurden in den Jahren 2000 bis 2019 Nebenwirkungen an das BfArM in Bezug auf Cytotec® gemeldet, wie oft in Bezug auf Misodel® (bitte nach Anzahl, Art der Nebenwirkung und getrennt nach Jahreszahlen aufschlüsseln)?

Das BfArM hat mittels Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (Stichtag 9. Juni 2020) für Deutschland im Zeitraum von 2000 bis 2019 die folgenden in 15 Fallberichten gemeldeten Nebenwirkungen unter Anwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung, sortiert nach Jahreszahl, Nebenwirkungsbegriff und Anzahl, ermittelt.

Pro Jahr kann eine Nebenwirkung gemäß der Häufigkeit ihres Auftretens mehrfach genannt sein, z. B. bei zweifacher Nennung der Nebenwirkung in einem Jahr trat diese in zwei Berichten in einem Jahr auf.

Jahr	Anzahl Fallberichte	Nebenwirkung
2019	2	Monitoring des Fetus nicht normal (2x) Vorzeitige Ablösung der Plazenta Exposition während der Schwangerschaft Zunahme der Wehen
2018	3	Fetal verlangsamter Herzschlag (2x) Fetale Exposition während der Schwangerschaft
2016	2	Sauerstoffmangel des Neugeborenen Lungenblutung Disseminierte Gerinnselbildung in den Blutgefäßen Blutung nach der Geburt Keine ausreichende Spannung der Gebärmutter(wand)
2014	4	Verabreichung einer nicht korrekten Dosis (des Arzneimittels) Riss der Gebärmuttermuskulatur Blutung Anwendung des Arzneimittels in einer nicht-zugelassenen Indikation Schüttelfrost Extrasystolen (gesonderte Herzschläge außerhalb des regulären Rhythmus) Genitale Blutung Vorzeitige Lösung der Plazenta
2012	1	Fetal verlangsamter Herzschlag Unbestimmte mütterliche Expositionszeit
2009	2	Durch Blutverlust bedingte Blutarmut Arzneimittel ineffektiv bei einer nicht-zugelassenen Indikation Perforation der Harnleiter Riss der Gebärmuttermuskulatur Fetal verlangsamter Herzschlag Sauerstoffmangel des Neugeborenen atmungsbedingte Übersäuerung des Bluts des Neugeborenen
2003	1	Riss der Gebärmuttermuskulatur

Quelle: EudraVigilance

Mittels einer weiteren Recherche in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance (Stichtag 09. Juni 2020) wurden für Deutschland im Zeitraum von 2000 bis 2019 die folgenden in neun Fallberichten gemeldeten Nebenwirkungen unter Anwendung von Misodel® zur Geburtseinleitung, sortiert nach Jahreszahl, Anzahl der Berichte im jeweiligen Jahr und dem Spektrum der darin genannten Nebenwirkungen ermittelt.

Jahr	Anzahl Fallberichte	UAW
2019	1	Fetal verlangsamter Herzschlag Kaiserschnitt
2018	1	Riss der Gebärmuttermuskulatur
2016	4	Blutung während/nach der Geburt Vorzeitige Lösung der Plazenta Sauerstoffmangel des Neugeborenen (2x) Lungenblutung Durch Sauerstoffmangel ausgelöste Mangel durchblutung des Gehirns des Neugeborenen mit der Folge neurologischer Defizite (Hypoxisch-ischämische Encephalopathie) Krankhaft veränderte Muskelspannung Krampfanfall des Fetus/Neugeborenen Erniedrigter Apgar Wert Fetal verlangsamter Herzschlag Erniedrigter Blutzuckerwert des Neugeborenen
2015	2	Erhöhte Spannung der Gebärmuttermuskulatur Riss der Gebärmuttermuskulatur (2x)
2014	1	Tod des Fetus

Quelle: EudraVigilance

- Gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung Zahlen zu Langzeitschäden und Todesfällen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Cytotec® in der Geburtshilfe (wenn ja, bitte für die Jahre 2000 bis 2006 und 2007 bis 2019 nach geschädigten Personen, Neugeborenen, Mutter oder beide und Ursachen für Schäden bzw. Todesfolge aufschlüsseln)?

Basierend auf der zuvor genannten zeitlich nicht begrenzten Recherche, wurden die Fall-Listen in Bezug auf mögliche Langzeitschäden und Todesfälle analysiert. Die ganz überwiegende Zahl dieser Fälle wurde im Zusammenhang mit der Presseberichterstattung zu Cytotec® im Jahr 2020 gemeldet (bis Ende 2019 waren lediglich vier solcher Fälle gemeldet worden). Da es sich um Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen handelt, ist ein Kausalzusammenhang im Einzelfall, wie in der Antwort zu Frage 2 dargelegt, nicht sicher belegt.

#### **Tabelle 1a) Mütterliche Fälle eines möglichen Langzeitschadens**

Nr.	Langzeitschaden	Jahr
1	starke Verwachsungen der Gebärmutter mit Harnblase und umliegenden Gewebe. Dadurch Bewegungsschmerz, starke Schmerzen beim Wasserlassen.	2019
2	bis heute (6 Monate nach Geburt) Trauma, geschwächter Körper, Muskelschwäche, Anämie, blutende Schleimhäute bei Mutter	2019
3	Tägliche Schmerzen in der Gebärmutter seit > 8 Monaten	2019
4	Nach 3,5 Monaten Feststellung von Gebärmutterresten	2019
5	starke Menstruationsschmerzen und ungewöhnlich starke Regelblutungen	2019
6	Hysterektomie	
7	Lange Zeit lokale und starke Schmerzen nach dem Kaiserschnitt im Bereich der Gebärmutter	2018
8	Beckenbodenschaden	2018
9	Kopfschmerzen, Unruhe, hohe Herzfrequenz, Aufmerksamkeitsstörung 6 Monate nach Geburt, Postpartum stress disorder	2018
10	psychisches Trauma und chronische Diarrhoe	2017
11	Vorzeitige Plazentaablösung mit Folgeschäden, Kaiserschnitt bei zweiter Geburt notwendig	2016
12	Hysterektomie	2015

Nr.	Langzeitschaden	Jahr
13	Mutter 10 Tage nach der Geburt (2015) verstorben	2015
14	Tod der Mutter während der Geburt	2015
15	Genesung mit Folgeschäden: anhaltende Abdominalschmerzen	2014
16	fulminantes Hellp-Syndrom, anschließend Kaiserschnitt und verstärkte Nachblutung, derzeit regelmäßig Eisenmangel nachgewiesen	2014
17	Hysterektomie	2013
18	Hysterektomie	2009
19	Andauernde Inkontinenz, Schmerzen	2009
20	Hysterektomie	2005

Quelle: EudraVigilance

**1b) Mütterliche Fälle von ausschließlich Geburtstrauma, postnataler Depression bzw. postnatalem Stresssyndrom teils ohne nähere Angaben der Schadensdauer**

1	Langzeitschaden	Jahr
2	Psychische Probleme der Mutter seit der Geburt	2020
3	Postpartales Stresssyndrom, Trauma	2019
4	Geburtstrauma mit unbekanntem Ausgang	2019
5	Postpartales Stresssyndrom	2019
6	Geburtstrauma	2019
7	psychisches Trauma	2019
8	Perinatale Depression	2019
9	Trauma bei der Mutter bis zu 6 Monate nach Geburt	2018
10	post-traumatic stress disorder	2018
11	Seit 2 Jahren anhaltendes posttraumatisches Stresssyndrom	2018
12	Postpartum stress disorder	2018
13	psychisches Trauma	2016
14	Traumatisierende Geburtserfahrung bei der Mutter	2015
15	Psychische Störungen/Traumata, Postpartum stress disorder	2015
16	Traumata	2015
17	psychisches Geburtstrauma	2014
18	psychisches Trauma	2013
19	Traumata; Postpartum stress disorder	2013
20	Geburtstrauma durch schwere Komplikationen	2012
21	Psychische Störungen und Flashbacks; Postpartum stress disorder	2005

Quelle: EudraVigilance

**Tabelle 2: Kindesfälle**

Nr.	Langzeitschaden	Jahr
1	Kongenitale Hirnschädigung	2020
2	Chronisches Asthma beim Kind	Evtl. 2020
3	Zwei Schlaganfälle. Sohn ist schwerbehindert	2019
4	Hirnschäden: Asphyxie und Schlaganfälle. Starb im Alter von 3 Monaten	2019
5	Anpassungsprobleme	2018
6	Schwere Nervenschädigung in der linken Schulter, Plexus Parese, und ein Jahr lang Physiotherapie	2018
7	kindliche Entwicklungsstörung:	2018
8	Kind behindert	2017

Nr.	Langzeitschaden	Jahr
9	Zahnmineralisationsstörung und Zahnschmerzen an den Milchzähnen	2017
10	Behinderung	2017
11	Todesfall vier Tage nach der Geburt infolge einer Lungenblutung	2016
12	Hemiparese nach Schlaganfall nach Geburt	2016
13	Kind schwerbehindert und entwicklungsverzögert	2016
14	Linksbetonte bilaterale spastische Cerebralparese (Tetraparese), kombinierte Entwicklungsstörung durch Schwierigkeiten im emotional-psychischen Bereich und in der gestörten Sprachentwicklung.	2016
15	Kind entwicklungsverzögert (körperlich + geistig) und schwerbehindert	2016
16	kindliche Entwicklungsstörung	2016
17	Entwicklungsverzögerung starke Irritabilität und eine starke emotionale Unsicherheit	2016
18	Globale Entwicklungsstörung bei einem Zwilling	2016
19	Folgeschäden (NOS) aufgrund von Asphyxie	2016
20	Behinderung/Epilepsie/Entwicklungsverzögert (körperlich und geistig)/Enzephalopathie/Bewegungsstörungen/Spastiken	2016
21	Muskelhypotonie, Konzentrationsschwäche, verzögerte Sprachentwicklung	2015
22	Aufmerksamkeits- und Konzentrationsstörung beim Kind	2015
23	Sprachentwicklungsverzögerung und VED-Syndrom	2015
24	Behinderung	2015
25	Muskelhypotonie/Konzentrationsschwäche/verzögerte Sprachentwicklung	2015
26	Autismusspektrumstörung (ASS)	2015
27	Kind mit fehlendem Muskeltonus, musste als Säugling wegen Überstreckung therapeutisch behandelt werden	2014
28	rechtsseitige Hemiparese mit Durchblutungsstörung und Muskelschwäche beim Kind	2014
29	Entwicklungsstörungen/Sprachprobleme/Konzentrationsprobleme	2014
30	Kind seit Geburt schwerbehindert. Gehirnschaden, Epilepsie, Cerebralparese unklarer Genese	2013
31	Entwicklungsverzögerung, Intelligenzminderung und verbale Dyspraxie	2013
32	Pseudokrupp, sowie diagnostizierte emotionale und seelische Behinderung	2012
33	ADHS	2012
34	Geistigen Behinderung	2011
35	Kind behindert	2011
36	Cerebralparese mit Hemiparese links	2011
37	Asperger-Syndrom	2011
38	Entwicklungsstörung/Behinderung	2011
39	Behinderung	2009
40	Schlaganfall und Hirnschaden beim Kind dadurch schwerst mehrfach behindert	2007
41	Geistige Behinderung, Entwicklungsverzögerung, Tics, Dyspraxie	2006
42	Kongenitale Hirnschädigung (NOS), Blindheit, Epilepsie	2006
43	Kind mit Schwerbehindertengrad 80	Ohne Angabe
44	Hirnschäden/Behinderung	Ohne Angabe

Quelle: EudraVigilance



6. Gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung Zahlen zu Langzeitschäden und Todesfällen im Zusammenhang mit dem Gebrauch von Misodel® in der Geburtshilfe (wenn ja, bitte für die Jahre 2000 bis 2019 nach geschädigten Personen, Neugeborenem, Mutter oder beide und Ursachen für Schäden bzw. Todesfolge aufschlüsseln)?

Zusätzlich zum unter Punkt 5 beschriebenen Todesfall eines Kindes, dessen Mutter sowohl mit Cytotec® als auch mit Misodel® behandelt wurde, verstarb ein Fötus vor der Geburt (2014). Des Weiteren wurde eine mütterliche Genesung mit Folgeschäden im Nachgang einer Uterusruptur berichtet, durch welche der Frau keine weiteren Schwangerschaften mehr möglich waren (2015) sowie ein veränderter Muskeltonus und möglicherweise Entwicklungsverzögerungen eines Neugeborenen (2015) gemeldet.

7. Hat die Bundesregierung Kenntnisse darüber, welche ethischen Gründe bzw. anderen Gründe den Pharmahersteller Pfizer bewogen haben, 2006 Cytotec® vom Markt zu nehmen (vgl. [http://www.misoprostol.org/misoprostol\\_deutsch/](http://www.misoprostol.org/misoprostol_deutsch/)), und wenn ja, welche sind dies?

Der Zulassungsinhaber Pharmacia GmbH (Hersteller Pfizer) hat im Jahr 2010 auf die Zulassung für das in Deutschland zugelassene Arzneimittel Cytotec® 200 verzichtet. Der Zulassungsinhaber war 2010 nicht gesetzlich zur Angabe der Gründe für den Verzicht auf die Zulassung verpflichtet. Deshalb sind der Zulassungsbehörde die Gründe auch nicht bekannt.

8. Hat die Bundesregierung Kenntnisse darüber, welche Gründe den Pharmahersteller Ferring bewogen haben, 2019 die Zulassung von Misodel® zurückzugeben (vgl. Vorbemerkung der Fragesteller), und wenn ja, welche sind dies?

Der pharmazeutische Unternehmer Ferring Arzneimittel GmbH hat auf die Zulassung von Misodel® verzichtet. Es wurden unternehmerische Gründe für den Verzicht angegeben.

9. Hat die Bundesregierung Kenntnisse darüber, ob das Kombinationspräparat Arthotec® forte (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/02/13/gefaehrlich-oder-lebensretter-von-frauen>) im off-label-use eingesetzt wird, und wenn ja, zu welchem Zweck?

Der Bundesregierung sind vier Fälle bekannt, bei denen das Arzneimittel Arthotec® außerhalb der zugelassenen Indikation in Deutschland zur Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs eingesetzt worden war.

10. Warum bekam das Präparat Cytotec® nie eine Zulassung für die Geburtshilfe, obwohl zwei Drittel der deutschen Geburtskliniken, die an einer Befragung im Jahr 2013 teilnahmen (<https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/109314/Misoprostol-zur-Geburtseinleitung-Unverzichtbar-und-umstritten>), dieses Medikament zur Geburtseinleitung verwendeten?

Für das Arzneimittel Cytotec® wurde vom pharmazeutischen Unternehmer für die Indikation „Geburtseinleitung“ kein Antrag auf Zulassung bzw. Antrag auf Indikationserweiterung gestellt.

11. Warum bekam das Präparat Misodel® eine Zulassung in Deutschland, obwohl es als Vaginalinsert die achtfach höhere Dosierung von Misoprostol, wie von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlen, enthalten hat (<https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2020/02/13/gefaehrlich-oder-lebensretter-von-frauen/chapter:2>)?

Misodel® (Misodel Vaginal Delivery System, MVI, 200 µg) wurde 2014 im Rahmen eines dezentralen europäischen Verfahrens (Decentralised Procedure, DCP) auch in Deutschland für die Indikation „MISODEL wird zur Einleitung der Wehen bei Frauen mit unreifer Zervix ab der 37. Schwangerschaftswoche eingesetzt, wenn eine Geburtseinleitung klinisch indiziert ist“ zugelassen.

12. Hatte oder hat die Bundesregierung zu den Nebenwirkungen des off-label-use von Cytotec® in der Geburtshilfe eine Studie in Auftrag gegeben bzw. finanziert?

Wenn ja, wann, und bei welchem Institut (bitte mit Titel bzw. Link der Veröffentlichung angeben)?

Die Bundesregierung hat zu den Nebenwirkungen von Cytotec® im Rahmen der Off-Label-Use Anwendung in der Geburtshilfe keine Studie in Auftrag gegeben bzw. finanziert.

13. Gab es nach Kenntnis der Bundesregierung bereits vor der medialen Aufmerksamkeit im Februar 2020 (<https://www.tagesschau.de/investigativ/br-recherche/geburtseinleitung-medikament-101.html>) Hinweise, dass das Arzneimittel in seiner Off-label-Nutzung zu schweren Nebenwirkungen führen kann?

Wenn ja, wann wurde dies der Bundesregierung bekannt?

Bereits in der Fachinformation von Cytotec® wurde ausführlich darauf hingewiesen, dass der Wirkstoff Misoprostol Uteruskontraktionen und Blutungen hervorrufen kann. Außerdem wurde u. a. auf krankhafte Gebärmutterkontraktionen, Placentaretention, Uterusperforation, Uterusruptur sowie Geburtsschäden als mögliche Nebenwirkungen hingewiesen. Unabhängig davon werden Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Misoprostol im Rahmen von PSUR auf europäischer Ebene regelmäßig überprüft.

14. Hat die Bundesregierung Kenntnisse darüber, ob es bereits in Bezug auf den off-label-use von Cytotec® in der Geburtshilfe zu Verurteilungen bzw. Schmerzensgeldzahlungen kam?

Wenn ja, wann, und wie oft?

Der Bundesregierung liegen keine Kenntnisse über Verurteilungen oder Schadensersatzzahlungen in Bezug auf einen Off-Label-Use von Cytotec® vor.

15. Welche Schlussfolgerungen für ihr Handeln zog die Bundesregierung aus den gemeldeten Fällen von Nebenwirkungen, insbesondere der besonders schwerwiegenden tokolyseresistenten Tachysystolie oder der Hypoxie beim Neugeborenen ([https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/63\\_Misoprostol\\_zur\\_Geburtseinleitung.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/63_Misoprostol_zur_Geburtseinleitung.pdf))?

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zu Misodel® wurde am 22. November 2017 ein sog. Rote-Hand-Brief (RHB) in Deutschland bzw. eine Direct Healthcare

Professional Communication (DHPC) in der EU zirkuliert, um unter anderem auf exzessive uterine Tachysystolie, die möglicherweise nicht auf eine tokolytische Behandlung anspricht, sowie auf eine Aktualisierung der Fachinformation aufmerksam zu machen. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Vermarktung dieses Arzneimittels zwischenzeitlich eingestellt.

Bezüglich Cytotec® verweist die Bundesregierung insbesondere darauf, dass die Anwendung von Cytotec® zur Geburtseinleitung keine zugelassene Indikation („Off-Label-Use“) darstellt. Dennoch hat das BfArM am 16. März 2020 einen weiteren RHB veranlasst. Mit diesem RHB wurde Folgendes hervorgehoben:

- Cytotec® ist nicht zur Geburtseinleitung zugelassen.
- Cytotec®-Tabletten sind nicht für eine Teilung konzipiert.
- Cytotec® ist lediglich zur oralen Einnahme vorgesehen.
- Auf dem deutschen Markt sind Arzneimittel mit anderen Wirkstoffen verfügbar, die unter bestimmten Bedingungen für eine Geburtseinleitung am Termin zugelassen sind.
- In anderen EU-Mitgliedsländern sind misoprostolhaltige Arzneimittel u. a. zur oralen oder zur vaginalen Anwendung für die Geburtseinleitung zugelassen, die unter bestimmten Voraussetzungen für deutsche Patientinnen eingeführt werden können.

Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Misoprostol werden im Rahmen von PSUR auf europäischer Ebene regelmäßig überprüft. Bei der letzten Bewertung wurden keine risikominimierenden Maßnahmen abgeleitet. Der PRAC hat im Januar 2020 im Rahmen der PSUR-Bewertung das Nutzen/Risiko-Verhältnis von Misoprostol in der Indikation zur Geburtseinleitung und den dafür in der EU zugelassenen Arzneimitteln als unverändert (und damit positiv) bewertet. Am 13. Februar 2020 kam der PRAC nach europäisch harmonisierter Bewertung des aktuellen PSUR zu misoprostolhaltigen Arzneimitteln in der gastrointestinalen Indikation (auch unter Betrachtung des gynäkologischen Off-Label-Use) zu dem Schluss, dass die Nutzen/Risiko-Bewertung unverändert (positiv) ist.

16. Gibt es nach Kenntnis der Bundesregierung Zahlen über die Einfuhr misoprostolhaltiger Präparate, die im Ausland für die Geburtshilfe zugelassen sind, nach Deutschland?

Wenn ja, wie haben sich diese seit 2006 entwickelt (bitte nach Jahr und Einfuhrmenge in den Jahren 2009 bis 2019 aufschlüsseln)?

Hierüber liegen der Bundesregierung keine Kenntnisse vor.

17. Welche Kenntnisse hat die Bundesregierung über den Stand der Zulassung des Präparats Augusta® für die Geburtshilfe in Deutschland ([https://www.sggg.ch/fileadmin/user\\_upload/63\\_Misoprostol\\_zur\\_Geburtseinleitung.pdf](https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/63_Misoprostol_zur_Geburtseinleitung.pdf))?

In welcher Applikationsform und Dosis wird es für den deutschen Markt zur Verfügung stehen?

Bei dem Arzneimittel Augusta® handelt es sich um Tabletten, die jeweils 25 µg Misoprostol enthalten. Der Antrag auf Zulassung des Arzneimittels Augusta® in Deutschland ist gestellt und befindet sich in der inhaltlichen Prüfung.

18. Hat die Bundesregierung Kenntnisse darüber, ob noch die Zulassung anderer misoprostolhaltiger Präparate für die Geburtshilfe in Deutschland geplant ist, und wenn ja, welche?

Hierüber liegen der Bundesregierung keine Kenntnisse vor.