

Persönliche PDF-Datei für Brocks J, Uphoff R.

Mit den besten Grüßen von Thieme

www.thieme.de

Stellte der Einsatz von Cyto-
tec in der Geburtshilfe an
sich einen Behandlungsfehler
dar?

ZGN Zeitschrift für
Geburtshilfe und
Neonatologie

2023

10.1055/a-2096-5434

Dieser elektronische Sonderdruck ist nur für die Nutzung zu nicht-kommerziellen, persönlichen Zwecken bestimmt (z. B. im Rahmen des fachlichen Austauschs mit einzelnen Kolleginnen und Kollegen oder zur Verwendung auf der privaten Homepage der Autorin/des Autors). Diese PDF-Datei ist nicht für die Einstellung in Repositorien vorgesehen, dies gilt auch für soziale und wissenschaftliche Netzwerke und Plattformen.

Copyright & Ownership

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Die Zeitschrift *ZGN Zeitschrift für Geburtshilfe und Neonatologie* ist Eigentum von Thieme.

Georg Thieme Verlag KG,
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany
ISSN 0948-2393



Thieme

Stellte der Einsatz von Cytotec in der Geburtshilfe an sich einen Behandlungsfehler dar?

Did the use of Cytotec in obstetrics per se constitute a treatment error?

Autorinnen/Autoren
Johannes Brocks¹, Roland Uphoff²

Institute

- 1 BROCKS Medizinrecht – Kanzlei für Arzthaftung und Geburtsschäden, Hamburg, Germany
- 2 Kanzlei Dr. Roland Uphoff – Fachanwälte für Medizinrecht, Bonn, Germany

Schlüsselwörter

Cytotec, Misoprostol, Geburtshilfe, off-label-use, Arzthaftungsrecht

Key words

Cytotec, misoprostol, obstetrics, off-label-use, liability law

eingereicht 07.03.2023

angenommen nach Revision 18.05.2023

online publiziert 2023

Bibliografie

Z Geburtsh Neonatol

DOI 10.1055/a-2096-5434

ISSN 0948-2393

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Dr. Johannes Brocks
BROCKS Medizinrecht
Weidestraße 132
22083 Hamburg
Germany
Tel.: 040 59350383
jb@brocks-recht.de

ZUSAMMENFASSUNG

Der off-label-use des Medikaments Cytotec (Wirkstoff: Misoprostol) des Herstellers Pfizer ist in Deutschland zur Geburtseinleitung weit verbreitet gewesen. Diese Praxis war und ist rechtlich umstritten. Sie beschäftigt zurzeit eine Vielzahl von Gerichten. In diesem Aufsatz wird der Frage nachgegangen, ob der off-label-use von Cytotec bis zum Markteintritt von Augusta im Jahr 2021 mit dem geschuldeten ärztlichen Standard vereinbar war, oder ob der Einsatz per se einen Behandlungsfehler darstellte. Die Autoren sind zu dieser Frage von der Deutschen Gesellschaft für Perinatale Medizin (DGPM) mit der Erstellung eines Rechtsgutachtens beauftragt worden. Das vollständige Gutachten kann von Mitgliedern der DGPM eingesehen und in forensischen Auseinandersetzungen verwendet werden.

ABSTRACT

The off-label-use of Cytotec from Pfizer (generic name: misoprostol) for labor induction was common practise in German hospitals. In some papers this off-label-use is classified as a treatment mistake that may lead to liability consequences for the physician. This article broaches this issue of malpractice considering German liability and case law.

Einleitung

Das Medikament Cytotec (Wirkstoff: Misoprostol) des Herstellers Pfizer wurde in Deutschland bis 2006 zur Behandlung von Magenschleimhautentzündungen sowie von Geschwüren des Magens und des Zwölffingerdarms vermarktet. Abweichend von dieser Zulassung wurde Cytotec in deutschen Kliniken lange Zeit und teilweise nach wie vor zur Geburtseinleitung verwendet. Ein entsprechendes Zulassungsverfahren hat nie stattgefunden und war auch nie

geplant. Pfizer hat das Medikament in Deutschland 2006 sogar vollständig vom Markt genommen.

Bei dem Einsatz von Cytotec zur Geburtseinleitung handelte es sich deshalb sowohl um einen off-label-use als auch um einen off-license-use. Mit diesem sind insbesondere haftungsrechtliche Unsicherheiten verbunden. Diese Unsicherheiten wurden insbesondere seit Februar 2020 durch eine mediale Aufbereitung der Problematik verstärkt. Hinzu kommen wiederkehrend Veröffentlichungen, die postulieren,

die Behandlung mit Cytotec sei, unabhängig von persönlichen Risikofaktoren und Handhabungsfehlern, behandlungsfehlerhaft gewesen, sodass Schadensersatzansprüche bestünden. Diese Auffassung ist medizinrechtlich nicht haltbar.

Klinische Erfahrungen und Praxis der Cytotec-/Misoprostol-Anwendung in Deutschland

Misoprostol gehört zu den bestuntersuchten Wirkstoffen zur Geburtseinleitung überhaupt. Aufgrund seiner größeren Stabilität bei Licht und höheren Temperaturen ist es in der Anwendung sehr praktikabel. Das zeitliche Intervall von Einleitungsbeginn bis zur Geburt ist kurz und intensiv [1]. Auch die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe bezeichnet oral verabreichtes Misoprostol aktuell als das effektivste Medikament zur Geburtseinleitung bei gleichzeitig geringerem Auftreten von Kaiserschnitten im Vergleich zu Alternativpräparaten wie Oxytocin oder Dinoproston [2]. Die Stellungnahme ist auch in die S2k-Leitlinie Geburtseinleitung 2021 eingeflossen [3].

Praktische Probleme fanden sich vor diesem Hintergrund weniger mit Blick auf das „Ob“ als auf das „Wie“ des Einsatzes von Cytotec, konkret im Bereich der adäquaten Dosierung, sowie der Anwendungsbeschränkung auf qualifiziertes medizinisches Fachpersonal und der risikoadaptierten Überwachung. Teilweise wurden Cytotec-Tabletten händisch geteilt oder in Wasser aufgelöst. Eine solche Praxis ist mit Blick auf die Ungenauigkeit der Stabilität und Wirkstoffkonzentration zu vermeiden gewesen [4].

Darüber hinaus gibt es Berichte aus der klinischen Praxis, dass die nach §§ 630c und 630d sowie 630e BGB geforderte Aufklärung, insbesondere zum off-label-use, nicht hinreichend beachtet wurde.

Haftungsrechtliche Bewertung dieser Praxis

Grundsätzlich kann sich die Haftung der behandelnden Ärzte und Ärztinnen sowie der Krankenhausträger sowohl aus Behandlungs- als auch aus Aufklärungsfehlern ergeben. Dieser Aufsatz befasst sich jedoch ausschließlich mit der Frage, ob der Einsatz von Cytotec bis zum Markteintritt von Augusta im Jahr 2021 einen Behandlungsfehler darstellte.

Der Begriff des Behandlungsfehlers ist nicht legaldefiniert. Der Gesetzgeber hat in § 630a Abs. 2 BGB allerdings festgelegt, dass die geburtshilfliche Behandlung „nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standards zu erfolgen [hat], soweit nicht etwas anderes vereinbart ist“. Andernfalls liegt ein Behandlungsfehler im klassischen Sinne vor [5].

Ob es sich bei der Gabe von Cytotec unabhängig von individuellen Risikofaktoren (z.B. „Z.n. Sectio“) um einen Behandlungsfehler handelt, hängt also davon ab, ob der Einsatz des Medikaments und des Wirkstoffs Misoprostol dem ärztlich anerkannten Standard entsprach. Diese Prüfung führt bei der Diskussion um die Gabe von Cytotec zu Schwierigkeiten. Das liegt allen voran daran, dass verschiedene Stellen vor dem Einsatz von Cytotec in der Geburtshilfe ausdrücklich warnten, gleichzeitig jedoch in einer Vielzahl von Ländern Cytotec zur Geburtseinleitung verwendet wurde und wird. Auch in deutschen Kliniken ist dieser off-label-use von Cytotec/Misoprostol etabliert gewesen.

Nach der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs bestimmt sich der ärztliche Standard nach dem Verhalten, das von „einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der betroffenen Behandlungssituation aus der berufsfachlichen Sicht seines Fachbereichs im Zeitpunkt der Behandlung“ erwartet wird [6]. Mit Blick auf die Misoprostol/Cytotec-Gabe ist die berufsspezifische Sorgfalt in den Fachkreisen der Gynäkologie und Geburtshilfe sowie Neonatologie entscheidend.

Dabei ergibt sich die berufsspezifische Sorgfalt insbesondere aus Richtlinien der Bundesausschüsse der Ärzte und Krankenkassen, Leitlinien der Fachgesellschaften, wissenschaftlichen Veröffentlichungen sowie der „good clinical practice“.

Bei einem off-label-use wird eine Einhaltung des Standards nicht wie sonst vermutet. Das heißt jedoch nicht, dass der off-label-use per se einen Behandlungsfehler begründet [7]. Der zulassungsrechtliche Status definiert den ärztlichen Standard nicht. Vielmehr wird die Zulässigkeit eines off-label-use arzt haftungsrechtlich nach allgemeinen Grundsätzen beurteilt. Der off-label-use kann unter Umständen auch den ärztlichen Standard widerspiegeln, mit der Folge, dass ein unterlassener Einsatz im off-label-use sogar einen Behandlungsfehler darstellen kann [8].

Nach der Rechtsprechung des Bundesgerichtshofs ist ein off-label-use zulässig, wenn er unter sorgfältiger Abwägung der Vor- und Nachteile des nicht zugelassenen Medikaments im Vergleich zu den zugelassenen Substanzen vertretbar ist und medizinisch-sachlich begründet erscheint [9]. Diese Abwägung hat wiederum nach dem anerkannten Stand in der Medizin zu erfolgen [10]. Bei richtiger Indikationsstellung und anschließender Nutzen-Risiko-Abwägung im Einzelfall stand der off-label-use von Cytotec der Einhaltung des ärztlichen Standards also nicht entgegen.

Dies ist auch mit Blick auf die Gebrauchsinformationen und Warnungen von Pfizer bezüglich des Einsatzes von Cytotec bei Schwangeren nicht anders zu bewerten. In der Gebrauchsinformation zu Cytotec heißt es: „Da Misoprostol auch Fehlgeburten verursachen kann, dürfen Sie Cytotec nicht einnehmen, wenn Sie schwanger sind oder gerade keine Empfängnisverhütungsmittel einnehmen.“

Nachdem die Anwendung von Cytotec im off-label-use medial wirksam diskutiert wurde, hat Pfizer zudem am 13.02.2020 eine Pressemitteilung herausgegeben, aus der sich ergibt: „Cytotec ist nicht für die Anwendung zur Einleitung einer Geburt zugelassen. Die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der Zulassung („off-label-use“) wird von Pfizer ausdrücklich nicht unterstützt oder gar beworben“ [11]. Hersteller haben bei solchen Meldungen nicht selten weniger medizinische Aspekte als haftungsrechtliche Fragen und die öffentliche Wahrnehmung ihres Unternehmens im Blick. Ohne entsprechende Hinweise käme z.B. eine Haftung gem. § 84 Abs. 2 S. 2 Nr. 1 AMG in Betracht. Dieser Haftung kann durch entsprechende Warnhinweise und Distanzierungen entgangen werden. Der fachärztliche Standard wird auch deshalb nicht von den Pharmaunternehmen bestimmt, sondern von Ärzten und Ärztinnen [12]. Dass der Hersteller in den Anwenderhinweisen eine Kontraindikation aufgenommen und sich auch in späteren Äußerungen von dem off-label-use distanziert hat, kann die Annahme eines (groben) Behandlungsfehlers durch die Gabe von Cytotec zur Geburtseinleitung nicht begründen [13].

Auch die Rote-Hand-Briefe vom 27.11.2017 und 16.03.2020 haben auf den ärztlichen Standard und die Frage, ob der Einsatz

von Cytotec einen Behandlungsfehler darstellte, keine Auswirkungen. Bei genauer Betrachtung der beiden Rote-Hand-Briefe zeigt sich, dass die dort befindlichen Informationen in der Ärzteschaft bereits umfangreich diskutiert wurden, der Einsatz von Cytotec dennoch Bestandteil des ärztlichen Standards geblieben ist.

Auch die – wenigen – bisherigen Entscheidungen von Gerichten zu der Frage, ob infolge einer Cytotec-Gabe zur Geburtseinleitung Schadensersatzansprüche bestehen, spiegeln die genannten Grundsätze wider. Die Gerichte nahmen in Anlehnung an die Ausführungen der medizinischen Sachverständigen an, dass die Gabe von Cytotec zur Geburtseinleitung grundsätzlich fehlerfrei sei [14]. Behandlungsfehler wurden jedoch für den Fall des Verkennens einer absoluten Kontraindikation (*Z.n. Sectio*) [15] sowie bei unzureichender Aufklärung [16] angenommen. Es gibt bisher keine Gerichtsentscheidung, die eine Haftung allein aufgrund der Gabe von Cytotec (ohne Dosierungsfehler oder Kontraindikation bzw. fehlerhafter Aufklärung) angenommen hat. Solche Entscheidungen sind auch nicht zu erwarten, soweit sich die Behandlung auf einen Zeitraum bis zum Markteintritt von Angusta bezieht.

Fazit und Ausblick

Nach sorgfältiger Aufklärung ist die Einleitung mit Cytotec mit den klinisch etablierten Dosierungsmengen, unter genauer Überwachung und Kontrolle durch qualifiziertes medizinisches Fachpersonal und ohne Vorliegen individueller Risikofaktoren (z.B. „*Z.n. Sectio*“) bis zum Markteintritt von Angusta im Jahr 2021 unter keinen Umständen behandlungsfehlerhaft gewesen. Ein forensisches Risiko besteht für die Geburtskliniken und die Geburtshelferinnen und -helfer aus Sicht der Unterzeichner in diesen Fällen nicht.

Die Rechtsprobleme des off-label-use‘ liegen primär in der ausreichenden und frühzeitig zu erfolgenden Aufklärung und Einwilligung der Patientin. Als standardgemäß kann der Einsatz eines Medikaments außerhalb des Zulassungszweckes vor allem immer dann angesehen werden, wenn sich in der medizinischen Wissenschaft und Praxis ein Konsens darüber entwickelt hat, dass der Einsatz eines Medikaments außerhalb seines Zulassungszwecks in bestimmten Behandlungssituationen für die Patientin Vorteile bietet und vertretbar ist [17]. Das war bei Cytotec bis zum Markteintritt von Angusta der Fall.

Es ist jedoch zu beachten, dass sich die Situation durch den Markteintritt von Angusta (25 Mikrogramm) im Jahr 2021 geändert haben dürfte. Durch dieses Medikament lassen sich Dosierungsmengen, die durch 25 Mikrogramm teilbar sind (z.B. 25, 50), präziser erreichen als durch die Teilung der Cytotec-Tablette. Ob in diesen Fällen (Teilbarkeit durch 25 Mikrogramm) eine Teilung der Cytotec-Tablette, trotz des Markteintritts von Angusta (noch) standardgerecht ist, ist bislang nicht abschließend geklärt. Medizinrechtlich spricht einiges dafür, dass dies nicht der Fall ist [18].

Interessenskonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht

Literatur

- [1] Salzberger H, Maul H. Gutes Misoprostol, böses Misoprostol – oder wie ich es schaffe, ein Medikament mehr als 100-mal teurer zu machen? *Zeitschrift für Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2022; 82: 480–486
- [2] DGGG, Stellungnahme zur Berichterstattung über Cytotec zur Geburtseinleitung, *FRAUENARZT* 2020; 3: 232-233
- [3] Leitlinie zur Geburtseinleitung der DGGG, OEGGG, SGGG, AWMF-Registernummer 015-088, S. 51
- [4] Vgl. Leitlinie zur Geburtseinleitung der DGGG, OEGGG, SGGG, AWMF-Registernummer 015-088, S. 51
- [5] Gem. § 630a Abs. 2 a.E. BGB kann ausnahmsweise eine Negativabweichung vom Standard vereinbart werden. In diesem Fall bildet das Vereinbarte den Prüfungsmaßstab.
- [6] Ständige Rechtsprechung: BGH, Urt. vom 24.02.2015, AZ: VI ZR 106/13
- [7] BGH Urt. vom 27.03.2007, AZ: VI ZR 55/05; Prütting J, Wolk T. Arzthaftungsrechtliche Konsequenzen des Einsatzes von Cytotec im Rahmen der Geburtseinleitung. *GesundheitsRecht* 2022; 12: 749-762
- [8] OLG Köln Urt. vom 30.05.1990, AZ: 27 U 169/87
- [9] OLG Stuttgart Urt. vom 26.07.2011, AZ: 1 U 163/10; OLG Naumburg Urt. vom 11.07.2006, AZ: 1 U 1/06
- [10] Koziánka W, Hußmann N. Neuigkeiten zum off-label-use (Teil 2) – Zu den Entwicklungen in der Rechtsprechung und deren Auswirkungen auf die Praxis. *Pharma Recht* 2006; 11: 487–491; Meyer F, Grunert G. „Off-Label-Use“: Haftungs- und Regressrisiken für Ärzte, Apotheker und Pharmaunternehmen. *Pharma Recht* 2005; 5: 205–207
- [11] <https://www.pfizer.de/presse/meldungen/statement-zu-cytotec%28R%29-fuer-die-anwendung-zur-geburtseinleitung>; Stand: 10.02.2023
- [12] BGH Urt. vom 27.03.2007, AZ: VI ZR 55/05
- [13] Prütting J, Wolk T. Arzthaftungsrechtliche Konsequenzen des Einsatzes von Cytotec im Rahmen der Geburtseinleitung. *GesundheitsRecht* 2022; 12: 749–762
- [14] OLG Köln Urt. vom 13.01.2016, AZ: 5 U 10/15; LG Hamburg Urt. vom 02.06.2016, AZ: 323 O 154/13
- [15] LG Bonn Urt. vom 28.01.2013, AZ: 9 O 266/11
- [16] LG Berlin Gerichtsbescheid vom 02.07.2020, AZ: 6 O 425/12
- [17] Prütting J, Wolk T. Arzthaftungsrechtliche Konsequenzen des Einsatzes von Cytotec im Rahmen der Geburtseinleitung. *GesundheitsRecht* 2022; 12: 749–762; Feige A, Rath W, Schmidt S, Hrsg. *Kreißsaal-Kompodium – Das Praxisbuch für die Geburtshilfe*. Stuttgart: Thieme; 2013: S. 188
- [18] So auch: Prütting J, Wolk T. Arzthaftungsrechtliche Konsequenzen des Einsatzes von Cytotec im Rahmen der Geburtseinleitung. *GesundheitsRecht*. 2022; 12: 749–762