



universität
wien

MASTER THESIS

Titel der Master Thesis / Title of the Master's Thesis

„Das Spontanmeldesystem von vermuteten
Arzneimitteln Nebenwirkungen in Österreich – was hat die
Pandemie gebracht?“

verfasst von / submitted by

Mag.pharm. Andrea Ball

angestrebter akademischer Grad / in partial fulfilment of the requirements for the degree of
Master of Science (MSc)

Wien, 2023 / Vienna 2023

Studienkennzahl lt. Studienblatt /
Postgraduate programme code as it appears on
the student record sheet:

UA 992 580

Universitätslehrgang lt. Studienblatt /
Postgraduate programme as it appears on
the student record sheet:

Pharmazeutisches Qualitätsmanagement

Betreut von / Supervisor:

Ass.-Prof. Mag. Dr. Verena Pichler

Mitbetreut von / Co-Supervisor:

Mag.pharm. Katharina Weber

Abkürzungsverzeichnis

ADR	adverse drug reaction; unerwünschte Arzneimittelwirkung
AE	adverse event; unerwünschtes Arzneimittelereignis
AGES	Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
AM	Arzneimittel
AMG	Arzneimittelgesetz
BASG	Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
BfArM	Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland
DHPC	direct healthcare professional communication
EM	Educational Material
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur
EU	Europäische Union
EVDBMS	EudraVigilance database management system
EVWEB	EudraVigilance WEB reporting application
EWR	Europäischer Wirtschaftsraum
GVP	Good Pharmacovigilance Practices
GVP	Guideline on Good Pharmacovigilance Practice
HCP	Health Care Professionals, Angehörige der Gesundheitsberufe
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICSR	Individual Case Safety Report (Einzelfallmeldung)
MEA	Medizinmarktaufsicht
NCA	National Competent Authority; nationale Regulierungsbehörde
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
QPPV	Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance
RHB	Rote-Hand-Brief
UAE	unerwünschtes Arzneimittelereignis
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Inhaltsverzeichnis.....	III
1 Begriffsbestimmungen und Einteilung von Nebenwirkungen	1
1.1 Definition Pharmakovigilanz und rechtliche/regulatorische Grundlagen.....	1
1.2 Definition und Einteilung von Arzneimittelnebenwirkungen.....	3
1.2.1 Einteilung nach dem Arzneimittelgesetz.....	4
1.2.2 Klassifizierung von Arzneimittelnebenwirkungen.....	5
1.2.3 Häufigkeitseinteilung von Arzneimittelnebenwirkungen.....	8
2 Methoden.....	9
3 Resultate.....	10
3.1 Pharmakovigilanz vor und nach der Marktzulassung eines Arzneimittels.....	10
3.2 Pharmakovigilanz-Systeme der nationalen Behörden	12
3.2.1 Die österreichische Pharmakovigilanz-Behörde.....	12
3.2.2 Die Meldeverpflichtung für Zulassungsinhaber*innen und Angehörige der Gesundheitsberufe nach Arzneimittelgesetz	13
3.2.3 Erläuterung zum Spontanmeldesystem und zu Einzelfallmeldungen	15
3.2.3.1 Das Spontanmeldesystem in Österreich	15
3.2.3.2 Die vier Minimalkriterien und Follow-up Informationen	16
3.2.3.3 Die Vor- und Nachteile des Spontanmeldesystems	17
3.2.3.4 Gründe für underreporting und mögliche Lösungsansätze	18
3.2.4 Risikominimierende Maßnahmen bei neu erkannten Arzneimittelrisiken	21
3.2.4.1 Direct Healthcare Professional Communication – Die Rote-Hand.....	23
3.2.4.2 Schulungsmaterial für Fachkreise Educational Material – Die Blaue-Hand	24
3.3 EudraVigilanz-System der Europäischen Arzneimittelagentur	25
3.4 Datenbanken zur Veröffentlichung von gemeldeten Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen.....	28
3.5 Daten aus dem österreichischen Spontanmeldesystem und deren Auswertung.....	28
4 Diskussion und Conclusio	35
5 Zusammenfassung.....	37
6 Abstract	39
7 Literaturverzeichnis.....	41
8 Abbildungsverzeichnis.....	44
9 Tabellenverzeichnis	45

10	Anhänge.....	46
10.1	Anhang 1: Patientenmeldung über eine Arzneimittel Nebenwirkung.....	46
10.2	Anhang 2: Meldung über eine Arzneimittel Nebenwirkung für Meldepflichtige	48
10.3	Anhang 3: Impfschema zur Corona-Schutzimpfung.....	50

1 Begriffsbestimmungen und Einteilung von Nebenwirkungen

Im ersten Kapitel dieser Arbeit soll der Begriff Pharmakovigilanz erläutert werden, da keine offizielle Begriffsbestimmung dafür vorhanden ist. Diese Wissenschaft befasst sich mit der Erkennung, Bewertung, Verhütung und Überwachung von vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen (EMA, Guideline on Good Pharmacovigilance Practice, 2012) und ist für das Erkennen und die Neubewertung des Nutzen-Risiko-Profiles von Arzneimitteln (AM) vor und nach deren Marktzulassung essenziell. Zum besseren Verständnis wird auch der Terminus Arzneimittelnebenwirkung aus verschiedenen Blickwinkeln betrachtet und in Zusammenhang mit Pharmakovigilanz gebracht.

1.1 Definition Pharmakovigilanz und rechtliche/regulatorische Grundlagen

Pharmakovigilanz ist ein wichtiger Bereich der Arzneimittelsicherheit, mit dem Hauptziel die Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten und somit das Risiko von unerwünschten Arzneimittelreaktionen für die öffentliche Gesundheit zu minimieren. Um dieses Ziel zu erreichen, gibt es in vielen Ländern rechtliche Vorgaben. Diese regulatorischen Grundlagen umfassen nationale Gesetze, Verordnungen, Leitlinien, sowie internationale Richtlinien der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Eine Auflistung der relevanten Legislativen und Leitlinien wird in Tabelle 1 veranschaulicht.

Auf Grund des Fehlens einer rechtlich bindenden Definition des „Pharmakovigilanz“-Begriffes kann man diesen in Anlehnung an die Guideline on Good Pharmacovigilance Practice (GVP) wie folgt beschreiben: *Pharmakovigilanz* umfasst die Gesamtheit der Maßnahmen und Aktivitäten, die sich mit der Erfassung, der Bewertung, dem Verständnis und der Vorbeugung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen befasst. (EMA, Guideline on Good Pharmacovigilance Practice, 2012)

Die obersten Ziele der europäischen Gesetzgebung, bezugnehmend auf die Arzneimittelüberwachung, sind der Schutz der öffentlichen Gesundheit und die Erhöhung der Sicherheit von Arzneimitteln. Des Weiteren soll auch der freie Verkehr von sicheren Arzneimitteln innerhalb des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) nicht beeinträchtigt werden. (European Publications Office, Richtlinie 2001/83/EG, 2001)

Den rechtlichen Rahmen dieser Wissenschaft in der Europäischen Union und dem Europäischen Wirtschaftsraum bildet vor allem die Verordnung (EU) Nr. 1235/2010 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2010 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur hinsichtlich der

Pharmakovigilanz von Humanarzneimittel. Da Verordnungen in den Mitgliedsstaaten der EU nach einer Wartefrist direkt rechtlich bindend sind, gibt es hierzu weitere Rechtsakte, sogenannte Richtlinien, die den Mitgliedsstaaten ein zu erreichendes Ziel vorgeben. Im Zusammenhang mit der Überwachung von Nebenwirkungen von Arzneimitteln sind dies die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel hinsichtlich der Pharmakovigilanz, ergänzt durch die Richtlinie 2010/84/EU.

Zusätzlich zu den verbindlichen Gesetzen der EU, muss es in jedem Mitgliedsstaat aufbauende und auf die Richtlinien verweisende nationale Gesetze geben. In Österreich ist dies das *Bundesgesetz über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln* – kurz Arzneimittelgesetz (AMG). Im §75 Abschnitt IX zur *Marktüberwachung und Pharmakovigilanz* wird des Weiteren auf die Einhaltung der guten wissenschaftlichen Praxis hingewiesen. (RIS, Fassung 2022)

Dazu hat die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) 2012 und in den darauffolgenden Jahren sogenannte Guidelines on Good Pharmacovigilance Practice (GVP) publiziert. Diese Guidelines bilden die Grundlage der guten wissenschaftlichen Praxis ab und geben konkrete Handlungsanweisungen für Zulassungsinhaber*innen und die zuständigen Behörden vor, welche es erleichtern sollen, die gesetzlichen Vorgaben in die Praxis umzusetzen. (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 15) Die GVP deckt alle national und zentral zugelassenen Arzneimittel ab und gilt als Richtlinie für Zulassungsinhaber*innen, die europäische Arzneimittelagentur sowie die nationalen Arzneimittel-Regulierungsbehörden (NCA). (Scholz, 2015) Diese Regularien sollen die Weiterentwicklung der nationalen Pharmakovigilanz-Systeme und des EudraVigilanz-Systems der EMA fördern, indem sie auf das Konzept der Zusammenarbeit aller nationalen NCAs und einer effizienten Arbeitsteilung setzen. Eine klare und transparente Organisationsstruktur auf nationaler und internationaler Ebene, sowie international zugängliche Websites, die neben der Landessprache, auch in Englisch abgefasst sind, erleichtern den Informationsaustausch zwischen den Behörden, Zulassungsinhaber*innen (Peters, et al., 2021) und in weitester Folge auch für Angehörige der Gesundheitsberufe (Health Care Professionals – HCP) sowie für Patient*innen.

Tabelle 1: Nationale und internationale Gesetze/Handlungsanweisungen

	Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ergänzt durch Verordnung (EU) Nr. 1235/2010	Richtlinie 2001/83/EG ergänzt durch Richtlinie 2010/84/EU	Arzneimittelgesetz	GVP-Module
Bindend	x	(über nationales Recht)	x	
Handlungsanweisung				x
EU/ EWR – Raum	x	x		x
Österreich			x	x

1.2 Definition und Einteilung von Arzneimittelnebenwirkungen

Arzneimittel sind wichtige Bestandteile der modernen medizinischen Therapie. Nach Arzneimittelgesetz Abschnitt I §1 (1) werden sie wie folgt definiert:

„AMG § 1. (1) „Arzneimittel“ sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen, die

1. zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder zur Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krankheiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind, oder

2. 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) als Grundlage für eine medizinische Diagnose zu dienen.“

Arzneimittel können aber auch unerwünschte Wirkungen hervorrufen. Diese reichen von milden Symptomen wie Übelkeit oder Schwindel bis hin zu schwerwiegenden Reaktionen wie Organversagen oder sogar Tod. Um die Sicherheit von Arzneimitteln zu gewährleisten, ist es daher wichtig, Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, zu behandeln oder zu vermeiden. Hierfür ist eine eindeutige Definition und Einteilung hilfreich -dies soll im nächsten Kapitel behandelt werden.

Nebenwirkungen von Arzneimitteln, die zur Anwendung am Menschen bestimmt sind, sind schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. (RIS, Fassung 2022) §1 (1) Bis dahin konnte fälschlicherweise angenommen werden, dass damit nur unerwünschte Reaktionen eines Arzneimittels

bei ordnungsgemäßer Anwendung gemeint sind. Aus Gründen der Klarheit wurde der Begriff „Nebenwirkungen“ in der Richtlinie 2010/84/EU geändert. Damit sind nun auch schädliche und unbeabsichtigte Wirkungen eines Arzneimittels auf Grund von Fehlgebrauch und Missbrauch, sowie bei Medikationsfehlern explizit in die Begriffsbestimmungen mitaufgenommen worden. Der alleinige Verdacht auf eine Arzneimittelnebenwirkung, das heißt zumindest die begründete Möglichkeit, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen einem Arzneimittel und einem unerwünschten Ereignis besteht, sollte ein ausreichender Grund für eine Meldung an die zuständigen nationalen Arzneimittelregulierungsbehörden (NCA – National Competent Authority) sein. Damit geht eine Begriffsänderung einher, wonach bei Pharmakovigilanz-Tätigkeiten immer von „vermuteten Nebenwirkungen“ gesprochen werden sollte. (European Publications Office, Richtlinie 2010/84/EU, 2010)

Diese Erweiterung des Umfangs des Meldewesens trägt wesentlich zur Arzneimittelsicherheit bei, da nun auch Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit Überdosierung, Fehlgebrauch, Anwendungsfehlern oder bei Anwendung von AM im off-label use aufgetreten sind, gemeldet werden müssen. Ein Medikationsfehler kann jedes unerwünschte Ereignis sein, das auf Grund von Fehlern bei der Verordnung, Übertragung, Distribution oder Applikation auftreten kann. Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Anzeichen, Symptom oder jede Krankheit, die in Verbindung mit der Anwendung eines Arzneimittels auftritt, allerdings nicht unbedingt in kausalem Zusammenhang mit diesem gesetzt werden kann, wird als „unerwünschtes Arzneimittelereignis“ bezeichnet („adverse event“ – AE oder UAE) (Stausberg & Hasford, 2010). Im Gegensatz dazu steht der Begriff „unerwünschte Arzneimittelwirkung“ („adverse drug reaction“ -ADR oder UAW), bei welchem die schädliche und unbeabsichtigte Wirkung in direktem Kausalzusammenhang mit der Anwendung bzw. der Einnahme des Arzneimittels gebracht werden kann (Edwards & Aronson, 2000).

1.2.1 Einteilung nach dem Arzneimittelgesetz

Das Arzneimittelgesetz (AMG) definiert eine „schwerwiegende Nebenwirkung eines Humanarzneimittels“ als eine Nebenwirkung, die tödlich oder lebensbedrohend ist, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt oder eine kongenitale Anomalie oder ein Geburtsfehler ist. (RIS, Fassung 2022, S. §2b (2)). Da im österreichischen Arzneimittelgesetz auch die allgemein anerkannten wissenschaftlichen Grundsätze und Anforderungen maßgeblich sind, und die in den von der Europäischen Kommission erstellten Leitlinien über die gute Praxis im Bereich der Pharmakovigilanz, enthalten sind (Erweiterung der Definition aus den GVP (Good Pharmacovigilance Practices) Modulen),

können einige medizinische Ereignisse den / die Patient*in gefährden oder einen medizinischen Eingriff erfordern, um eines der oben genannten Merkmale/Folgen zu verhindern. Solche wichtigen medizinischen Ereignisse sollten ebenso auf nationaler Ebene unter „anderweitig medizinisch bedeutsam“ als schwerwiegend eingestuft werden.

Als „Missbrauch“ wird die beabsichtigte, ständige oder sporadisch übermäßige Verwendung eines Arzneimittels mit körperlichen oder psychischen Schäden als Folge bezeichnet. (RIS, Fassung 2022, S. §2b (5)) Obwohl das österreichische AMG keine weiteren Unterscheidungen vornimmt, gibt es andere Möglichkeiten diese weiter zu klassifizieren oder einzuteilen.

1.2.2 Klassifizierung von Arzneimittelnebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen können in unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden. Eine Methode, die am häufigsten dafür verwendet wird, ist die Klassifikation nach Rawlins und Thompson. Dabei werden zwei Gruppen unterschieden:

- Typ A-Reaktionen (augmented reaction = erweiterte, vermehrte Wirkung): Diese Reaktionen treten dosisabhängig auf und sind auf Grund ihrer pharmakologischen Wirkung vorhersehbar. Sie sind das Ergebnis einer ausgeprägten, überschießenden pharmakologischen Wirkung eines Arzneimittels. Die Inzidenz dieser UAWs ist hoch, ihre Mortalität aber meist niedrig. Als Beispiel hierfür kann das Auftreten von Bradykardie und Hypotonie nach der Gabe von Betablockern genannt werden. (Keller, 2006, S. 4ff.); (Rawlins & Thompson, 1977)
- Typ B-Reaktionen (bizarre reaction = nicht erklärliche Wirkung): Diese UAWs sind aus den bekannten pharmakologischen Eigenschaften eines Präparates nicht abzuleiten. Sie treten unerwartet und dosisunabhängig auf. Oft handelt es sich dabei um allergische oder idiosynkratische Reaktionen, die mit schwerem Verlauf, bleibenden Schäden oder dem Tod des / der Patient*in enden. Die Häufigkeit des Auftretens ist gewöhnlich niedrig. Beispielsweise kann hier die maligne Hyperthermie nach der Gabe von Anästhetika genannt werden. (Keller, 2006, S. 4ff); (Rawlins & Thompson, 1977)

Mit der Erweiterung des Wissenstandes über die Pharmakologie und Pharmakokinetik von Arzneimitteln, wurde auch die Klassifizierung von Nebenwirkungen um vier weitere Klassen C bis F mit charakteristischen Merkmalen ergänzt. (Edwards & Aronson, 2000)

- Typ C-Reaktionen (chronic – chronisch): Sie treten dosis- und zeitabhängig, selten, aber meist in Zusammenhang mit kumulativen Arzneimitteldosen auf (z.B. Hypokaliämie unter Laxantien).
- Typ D-Reaktionen (delayed - zeitabhängig): Diese UAW tritt mit zeitlicher Verzögerung nach Gebrauch einer Substanz auf (z.B. Teratogenität, Karzinogenese).
- Typ E-Reaktionen (end of use – Therapieabbruch): Diese Reaktion entsteht durch das Absetzen des Arzneimittels (z.B. Opiat-Entzugssyndrom).
- Typ F-Reaktionen (failure – unerwartetes Therapieversagen): Verursacht werden diese Reaktionen meist durch Interaktionen zwischen verschiedenen Arzneimitteln und bezeichnen einen unerwarteten Misserfolg der Therapie (z.B. Versagen der Kontrazeption).

Eine zusammenfassende Darstellung der Typ A bis F Reaktionen findet sich in nachfolgender Tabelle 2 nach (Edwards & Aronson, 2000).

Tabelle 2: Klassifikation unerwünschter Arzneimittelwirkungen (vgl. Edwards, Aronson, 2000, S.1256)

Reaktionstyp	Merkmale und Häufigkeit	Beispiele
A – augmented Dosis-abhängig	Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz <ul style="list-style-type: none"> - häufig - vorhersagbar - niedrige Mortalität 	Toxische Effekte: Digoxin, Serotonin Syndrom bei SSRIs Nebenwirkungen: Anticholinerge Effekte bei Antidepressiva
B – bizarre Nicht-Dosis-abhängig	Kein Zusammenhang mit der pharmakologischen Wirkung der Substanz <ul style="list-style-type: none"> - selten - nicht vorhersehbar - hohe Mortalität 	Immunologische Reaktionen: Penicillin Hypersensitivität Idiosynkratische Reaktionen: maligne Hyperthermie
C – chronic Dosis- und zeitabhängig	Zusammenhang mit kumulativer Dosis <ul style="list-style-type: none"> - selten 	Hypokaliämie bei Laxantien
D – delayed zeitabhängig	Tritt mit Verzögerung nach Gebrauch der Substanz auf <ul style="list-style-type: none"> - selten - normalerweise dosisabhängig 	Teratogenität Karzinogenität
E – end of use Therapieabbruch	Tritt bald nach Anwendungsende auf <ul style="list-style-type: none"> - selten 	Opiat-Entzugssyndrom
F – failure Unerwartetes Therapieversagen	Meist verursacht durch Interaktion <ul style="list-style-type: none"> - häufig - dosisabhängig 	Inadäquate Dosierung oraler Kontrazeptiva

Obwohl die gesetzlichen Grundlagen keine genaue Einteilung der Arzneimittelnebenwirkungen vorgeben, ist es trotzdem, vor allem für Angehörige der Gesundheitsberufe – Health Care Professionals (HCP) - wichtig, diese zu kennen. Auch in dem Sinne, dass alle diese Nebenwirkungen verpflichtend an die zuständige Behörde gemeldet werden müssen. Dazu ist es hilfreich die Kausalität und die mögliche Zeitabhängigkeit, die zu vermuteten Nebenwirkungen führen können, zu kennen und deren Wichtigkeit zu erfassen.

1.2.3 Häufigkeitseinteilung von Arzneimittelnebenwirkungen

Pharmaunternehmen sind nach AMG §15 (3) und §16 (2) gesetzlich dazu verpflichtet, in der Fach- und Gebrauchsinformation eines zugelassenen AM die Nebenwirkungen inklusive der Häufigkeitsangaben aufzulisten. Diese Erkenntnisse stammen hauptsächlich von erkannten UAWs aus klinischen Studien vor der Zulassung eines AM. Teilweise muss der / die Zulassungsinhaber*in die Häufigkeitsangabe dieser bekannten UAWs aber während der Marktgängigkeit eines AM infolge von Pharmakovigilanztätigkeiten anpassen und aktualisieren.

Die Häufigkeit von Arzneimittelnebenwirkungen wird in der Regel nach folgender Einteilung vorgenommen und ist zur besseren Veranschaulichung in Tabelle 3 aufgelistet.

- Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten erfahren diese Nebenwirkung (> 10%)
- Häufig: 1 bis 10 von 100 Behandelten erfahren diese Nebenwirkung (1 - 10%)
- Gelegentlich: 1 bis 10 von 1000 Behandelten erfahren diese Nebenwirkung (0,1 – 1%)
- Selten: 1 bis 10 von 10.000 Behandelten erfahren diese Nebenwirkung (0,01 – 0,1%)
- Sehr selten: weniger als 1 von 10.000 Behandelten erfahren diese Nebenwirkung (<0,01%)
- Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Tabelle 3: Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen vgl. (AKdÄ, 2019)

Kategorie	Häufigkeit	Prozent
sehr häufig	≥ 1: 10	>10%
häufig	≥ 1:100; < 1:10	1-10%
gelegentlich	≥ 1:1.000; < 1:100	0,1-1%
selten	≥ 1:10.000; < 1:1.000	0,01-0,1%
sehr selten	≤ 1:10.000	<0,01%
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar	

Nicht bekannte Nebenwirkungen sind in der Regel erst nach der Vermarktungsphase erkennbar, da das AM erst ab hier einem breiten Patient*innenpool verabreicht wird. Wichtig zu beachten ist, dass die Häufigkeitseinteilung nur eine allgemeine Orientierung bietet, da vor allem nach der Vermarktungsphase kaum ermittelbar ist, wie viele Patient*innen tatsächlich das AM einnehmen. Man kann zwar die Zahlen eines verkauften AM eruieren und diese mit den gemeldeten Nebenwirkungen in Korrelation setzen, allerdings lässt sich daraus nicht überprüfen, ob tatsächlich alle Patient*innen das AM auch verwendet haben.

2 Methoden

Die vorliegende Masterarbeit basiert zum Großteil auf der Methodik der Literaturrecherche mit spezifischen Suchbegriffen. Dieser Teil erörtert die regulatorischen Grundlagen für die Wissenschaft der Pharmakovigilanz und dessen Bedeutung in der Post-Marketing Überwachung von Arzneimitteln. Des Weiteren wurde das Spontanmeldesystem zur Meldung von vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen in Österreich beleuchtet und die Vor- und Nachteile dieses Systems herausgearbeitet. Der empirische Teil befasst sich mit der Auswertung und dem Vergleich der Meldedaten aus dem österreichischen Pharmakovigilanz-System, der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit und des Bundesamts für Sicherheit im Gesundheitswesen.

Für die Literaturrecherche wurde hauptsächlich die u:search und u:theses online Suchfunktion der Universitätsbibliothek Wien und die google scholar Webseite verwendet, weiters wurden Fachbücher genutzt. Folgende Schlüsselwörter (unabhängig voneinander und in Kombination miteinander) wurden für die online Suche nach relevanten wissenschaftlichen Publikationen, Artikeln und Dissertationen verwendet: Pharmakovigilanz, Spontanmeldesystem, underreporting, Individual Case Safety Report oder Einzelfallbericht, unerwartete Arzneimittelwirkung und Health Care Professionals. Regulatorische Informationen wurden von den Webseiten folgender Behörden bezogen:

- Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG)
- Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
- European Medicines Agency (EMA)

Im empirischen Teil wurden die Daten aus dem österreichischen Spontanmeldesystem für die Meldung von vermuteten Nebenwirkungen von Arzneimitteln evaluiert. Die Daten wurden aus dem internen Pharos System der AGES gefiltert. Es wurden die Zahlen von je zwei Jahren miteinander verglichen: Die ersten beiden Jahre stellen die „normale“ Meldehäufigkeit dar. Der zweite Jahresvergleich bildet die Meldehäufigkeit nach Verabreichung der ersten Corona-Impfstoffe in Österreich ab.

Zuerst wurden die Gesamtmeldungen, Erstmeldungen und Folgemeldungen von vermuteten Nebenwirkungen zwischen den Jahren 2019 und 2022 ausgewertet und verglichen. Des Weiteren wurden aus diesen Daten Zusammenhänge aus unterschiedlichen Gesichtspunkten, wie zum Beispiel nach Meldehäufigkeit oder nach Melder*in herausgefiltert und evaluiert. Zur besseren Veranschaulichung wurden Grafiken verwendet.

3 Resultate

Im folgenden Hauptteil schränkt die Arbeit die Meldung von vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen auf die Zeit nach deren Markteinführung ein. Des Weiteren folgt ein Blick auf die österreichische Pharmakovigilanz Behörde AGES-MEA/BASG und die gesetzliche Meldeverpflichtung für Zulassungsinhaber*innen und Angehörige der Gesundheitsberufe. Dabei liegt ein besonderes Augenmerk auf dem österreichischen Spontanmeldesystem und den damit verbundenen Vor- und Nachteilen. Außerdem werden mögliche Gründe für das underreporting seitens der Angehörigen der Gesundheitsberufe, trotz ihrer gesetzlichen Meldeverpflichtung, untersucht. Anschließend wird ein Datenvergleich der Einzelfallmeldungen aus dem österreichischen Spontanmeldesystem von je zwei Jahren vor und während der Corona-Pandemie durchgeführt. Die Daten werden nach Meldehäufigkeit und Melder*in vor und nach Einführung der Corona-Impfungen analysiert.

3.1 Pharmakovigilanz vor und nach der Marktzulassung eines Arzneimittels

Die Pharmakovigilanz spielt sowohl vor, als auch nach der Marktzulassung eines AM eine wichtige Rolle. Im folgenden Kapitel werden die Aufgaben und Ziele sowie die Unterschiede der Pharmakovigilanz vor und nach der Marktgängigkeit eines AM näher betrachtet.

Vor der Marktzulassung wird das Sicherheitsprofil mittels klinischer Studien überwacht. Der/die Antragsteller*in muss hierfür ausreichend Daten über die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des AM in der vorgegebenen Indikation vorlegen. (Peters, et al., 2021) Die Population, welche bei klinischen Studien untersucht wird, ist dabei nicht nur in der Anzahl begrenzt. (Fries, 2009, S. 152f.). Auch Kriterien wie Alter, Geschlecht, genetische Varianten, Co-Morbidität und Begleitmedikation, sowie die Dauer der AM-Exposition sind limitiert. (Peters, et al., 2021) Seltene und lang-Zeit UAWs sind daher in der Entwicklungsphase eines AM schwer zu detektieren. (Ribeiro-Vaz, Silva, Santos, & Cruz-Correia, 2016) Der Wissenstand über das gesamte Nebenwirkungsprofil eines AM vor der Marktzulassung ist daher lückenhaft. Dies liegt vor allem auch an der niedrigen Anzahl an Proband*innen während den klinischen Studien. Der Erkenntniszuwachs über UAWs eines AM steigt vor allem durch die Verabreichung des AM an eine breite Basispopulation, in welcher alle Risikogruppen enthalten sind und über die Dauer des AM life-cycles. (Fries, 2009, S. 151); (Wink & Feige, 2011) Abbildung 1 soll die zunehmende Anzahl an Proband*innen und Patient*innen vor und nach der Marktzulassung veranschaulichen.

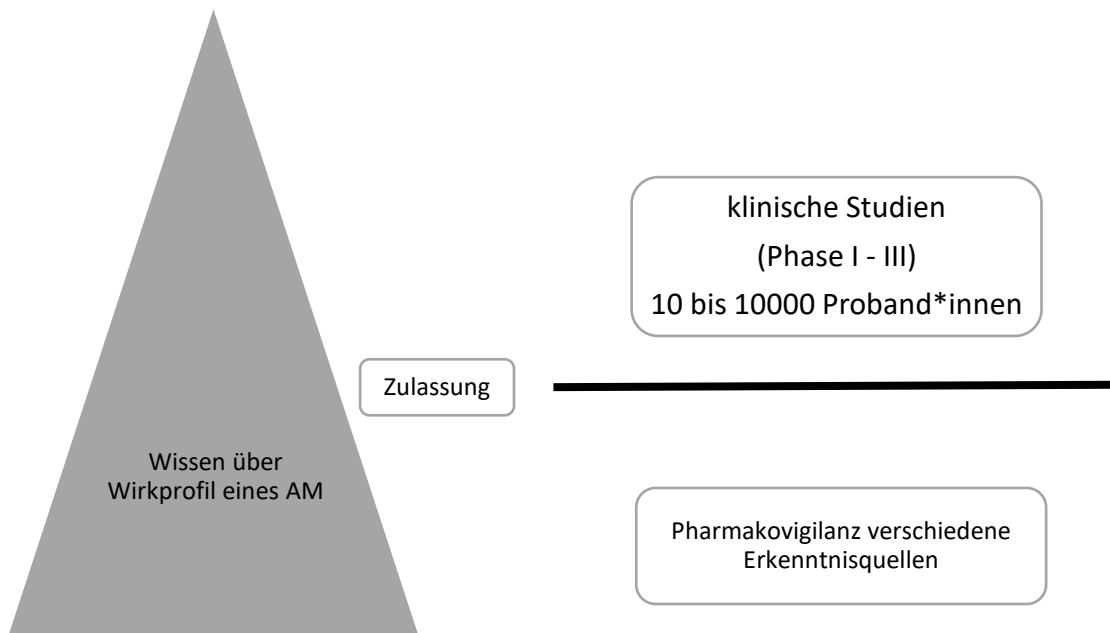


Abbildung 1: Erkenntniszuwachs eines AM im Laufe seines life-cycles (Fries, 2009, S. 153)

Aus diesem Grund sind alle Pharmakovigilanz Tätigkeiten nach der Marktgängigkeit essenziell, um das Nutzen-Risiko-Profil eines AM weiterhin zu überwachen und zu evaluieren. (Fries, 2009, S. 151) Dieses Wissen kann aus unterschiedlichen Quellen generiert werden:

- Analyse und Untersuchung von ICSR - Individual Case Safety Report (Daten aus dem Spontanmeldesystemen)
- Daten aus Studien (klin. Prüfung Phase IV, Anwendungsbeobachtungen, etc.)
- Daten aus aktiven Überwachungssystemen (z.B. Pharmakovigilanz-Zentren; AM, die besonders engmaschig überwacht werden, etc.)
- Wissenschaftliche Literaturrecherche

(Peters, et al., 2021)

3.2 Pharmakovigilanz-Systeme der nationalen Behörden

Laut International Pharmacovigilance Group (IPVG) erfordert ein effektives nationales Pharmakovigilanz-System folgende drei Punkte:

- Ein nationales Meldesystem für vermutete unerwünschte Nebenwirkungen (UAW) – das Spontanmeldesystem.
- Ein System zur Erkennung und Analyse von Signalen.
- Die Implementierung eines effizienten Systems zur Kommunikation von Sicherheitsinformationen an die Öffentlichkeit. (Peters, et al., 2021)

Damit sollen potenzielle Risiken definiert, detektiert und als weitere Konsequenz, zum Schutz der Bevölkerung, minimiert werden.

3.2.1 Die österreichische Pharmakovigilanz-Behörde

In Österreich ist lt. AMG §75b (1) das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) verpflichtet ein Pharmakovigilanz-System zu führen, welches der Sammlung von für die Arzneimittelüberwachung wichtigen Informationen und deren wissenschaftlicher Auswertung und der Teilnahme an Pharmakovigilanz-Aktivitäten der Europäischen Union dient. (RIS, Fassung 2022)

Das Pharmakovigilanz-System des Bundesamtes dient ebenso der Sammlung von Informationen über Risiken von Arzneimitteln, deren wissenschaftliche Auswertung und der Setzung von notwendigen Maßnahmen zur Risikominimierung. (RIS, Fassung 2022) §75b

In Österreich hat mit 02.01.2006 das BASG mit dem Geschäftsfeld Medizinmarktaufsicht der Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES MEA) die Arbeit aufgenommen. Sie ist die nationale Aufsichtsbehörde (NCA) für Arzneimittel, Medizinprodukte, Blut und Gewebe und Partnerin der zuständigen europäischen Aufsichtsbehörden und Agenturen. Explizit ist das Institut Überwachung für die Pharmakovigilanz-Tätigkeiten, also die Arzneimittelsicherheit, in Österreich verantwortlich. Die AGES ist die führende Expertenorganisation zur Risikominimierung auf den Gebieten Gesundheit, Ernährungssicherheit und Verbraucherschutz und deren Mitarbeiter*innen handeln dabei im Auftrag des BASG und übernehmen alle operativen Aufgaben. (BASG, Das schwarze Dreieck, 2023)

Die AGES MEA muss alle vermuteten Nebenwirkungen, die in Österreich aufgetreten sind und ihm zur Kenntnis gebracht werden, erfassen. Damit ist die Eingabe des Falles in eine elektronische Datenbank notwendig. Anhand der erfassten Daten muss überprüft werden, ob die notwendigen Minimalangaben vorhanden sind. Wenn die vier Minimal Kriterien nicht komplett sind, ist die Behörde verpflichtet, durch

Nachverfolgung, die notwendigen Informationen zu vervollständigen. (RIS, Fassung 2022) §75d (1) Erst wenn alle notwendigen Angaben vorhanden sind, ist es den Mitarbeiter*innen der Behörde möglich, den Fall einzustufen und zu evaluieren. Der Fall wird anhand folgender drei Kriterien bewertet:

- seriousness – Schweregrad
- expectedness - Erwartbarkeit
- causality – Ursache-Wirkungs-Beziehung/Zusammenhang

Es wird zwischen schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen (serious) und nicht schwerwiegenden vermuteten Nebenwirkungen (non-serious) unterschieden. Fälle, die als serious bewertet werden, müssen innerhalb von 15 Tagen elektronisch an die Eudravigilanz-Datenbank der EMA übermittelt werden, non-serious Fälle innerhalb von 90 Tagen. (RIS, Fassung 2022) §25d (2)

Die Mitarbeiter*innen der AGES MEA sind verpflichtet, verantwortungsvoll und objektiv jeden Fall zu bearbeiten und das Nutzen-Risiko-Profil jedes Arzneimittels im Auge zu behalten. Das heißt, dass keine individuellen Auswertungen und Kausalitätsbewertungen durchgeführt werden dürfen. Die Mitarbeiter*innen dürfen keine Informationen an Dritte weitergeben und keine Therapieempfehlungen an Patient*innen abgeben. Dem/Der Melder*in von vermuteten Nebenwirkungen wird daher, außer bei fehlenden Angaben, keine Rückmeldung bezüglich des Falles gegeben. Oft wird das als negativ gesehen und kann auch ein Grund dafür sein, dass die Wichtigkeit über Meldungen nicht erkannt wird.

3.2.2 Die Meldeverpflichtung für Zulassungsinhaber*innen und Angehörige der Gesundheitsberufe nach Arzneimittelgesetz

Um das Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels besser erfassen und bewerten zu können, hat die Gesetzgebung verpflichtende Maßnahmen für Zulassungsinhaber*innen und HCPs eingeführt. In diesem Sinne sollten Mitarbeiter*innen von pharmazeutischen Unternehmen, medizinisches oder pharmazeutisches Personal in niedergelassenen Praxen, Kliniken und öffentlichen Apotheken entsprechend der Grundlage des GVP-Moduls VI (collection, management, and submission of reports of suspected adverse reactions to medicinal products) geschult und sensibilisiert werden. Dies soll ihnen helfen, einen Nebenwirkungsfall zu finden und die Notwendigkeit einer Fallmeldung an die zuständige Behörde zu erkennen. Die Meldung sollte zur Sicherheit der öffentlichen Gesundheit ohne Zögern erfolgen. (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 24)

Demnach ist der / die Zulassungsinhaber*in einer Arzneispezialität verpflichtet, ein Pharmakovigilanz-System für jedes seiner Arzneispezialitäten zu installieren. Im Rahmen dieses Systems muss der /die

Zulassungsinhaber*in einen Pharmakovigilanz-Verantwortlichen (Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance – QPPV) einsetzen, die verpflichtende Dokumentation des Systems (Pharmacovigilance System Master File - PSMF) innerhalb von sieben Tagen dem BASG zur Verfügung stellen, ein Risiko-Managementsystem führen, die Maßnahmen zur Risikominimierung überwachen, laufende Aktualisierungen vornehmen und Änderungen im Nutzen-Risiko-Profil eines Arzneimittels ermitteln. (RIS, Fassung 2022) §75i (1) ff

Der Fokus dieser Arbeit soll aber nicht auf das Pharmakovigilanz-Wesen des / der Zulassungsinhaber*in gerichtet werden, sondern auf die bestehende Meldeverpflichtung und – tätigkeit der HCPs. Denn auch für diese besteht lt. AMG eine rechtlich verbindliche Berichterstattung an das BASG, bei Bekanntwerden von vermuteten Nebenwirkungen.

„Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte, Dentisten, Hebammen und.....Apotheker und Gewerbetreibende,.... und Drogisten haben

- 1. vermutete Nebenwirkungen oder*
- 2. vermutete Nebenwirkungen beim Menschen oder*
- 3. das vermutete Ausbleiben der erwarteten Wirksamkeit oder*
- 4. nicht ausreichende Wartezeiten*

von Arzneimitteln, die im Inland aufgetreten sind, und ihnen auf Grund ihrer beruflichen Tätigkeit bekannt geworden sind,..... unverzüglich dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen zu melden.“ (RIS, Fassung 2022) §75g

Weiters muss in der Gebrauchsinformation von jedem Arzneimittel der/die Anwender*in darauf hingewiesen werden, jede unerwünschte Wirkung seinem/r Arzt*in oder Apotheker*in mitzuteilen, die hier nicht explizit angeführt ist. (European Publications Office, Richtlinie 2001/83/EG, 2001) In diesem Sinne sollte der Sachverhalt von einem Angehörigen der Gesundheitsberufe vor der Meldung verifiziert werden. Nichtsdestotrotz werden auch Patient*innen und deren Angehörige dazu aufgefordert Meldungen freiwillig an das BASG abzugeben. (RIS, Fassung 2022) §75h Diese Systeme werden als Spontanmeldesysteme bezeichnet und sind in allen EWR-Mitgliedsstaaten von den NCAs verpflichtend zu führen und zu verwalten.

3.2.3 Erläuterung zum Spontanmeldesystem und zu Einzelfallmeldungen

Als Spontanmeldung wird eine unaufgeforderte (spontane) Meldung von HCPs oder Patient*innen und deren Angehörigen an eine zentrale Arzneimittelbehörde (BASG in AT, BfArM in DE) bzw. an den / die Zulassungsinhaber*in eines Arzneimittels über UAWs nach der Einnahme eines oder mehrerer Arzneimittel verstanden. Der / die Zulassungsinhaber*in ist ebenfalls verpflichtet, die an gemeldeten Einzelfall-Berichte (individual case safety reports - ICRS) an die zuständige Behörde weiterzuleiten. (Fries, 2009, S. 174) Dieses System zielt besonders darauf ab, UAWs nach der Markteinführung eines Produktes zu erfassen, da das Präparat nach der dritten Phase einer klinischen Prüfung einer breiten Bevölkerungsgruppe zugänglich gemacht wird und daraus neue Erkenntnisse bzgl. des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels generiert werden können. (Negi & Yadav, 2022, S. 71ff.) Bei Spontanmeldesystemen handelt es sich um wichtige Frühwarnsysteme zur Erkennung möglicher Änderungen des Nutzen-Risiko-Profiles von AM nach deren Marktzulassung. (Fries, 2009, S. 174).

3.2.3.1 Das Spontanmeldesystem in Österreich

Während HCPs sind verpflichtet sind, können Patient*innen und deren Angehörige vermutete Nebenwirkungen freiwillig an das BASG weiterleiten. Die verschiedenen Möglichkeiten für die Meldung von UAWs befinden sich auf der Homepage des BASG unter: <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/meldewesen/nebenwirkungsmeldung-human>.

Die Meldeoptionen für registrierte Humanarzneimittel sollen hier kurz zusammengefasst werden.

- Online-Formular für Patient*innen (siehe Anhang 1)
- Online-Formular mit Erweiterungen für Angehörige von Gesundheitsberufen (HCPs) (siehe Anhang 2)
- Meldeformular zum Ausdrucken
 - o welches entweder per
 - o Email
 - o Post
 - o Fax

an das Bundesamt weitergeleitet werden kann. (BASG, Nebenwirkungsmeldung human, 2022)

Die telefonische Unterstützung zur schriftlichen Meldung ist hier ebenso angeführt.

Die beiden Formulare zur Meldung einer Arzneimittel-Nebenwirkung für HCPs und Patient*innen unterscheiden sich nur minimal in der Angabe zur Wahrscheinlichkeit des Zusammenhangs der Nebenwirkung mit dem verdächtigen Arzneimittel, welche nur für meldepflichtige Personen möglich ist. Siehe Anhänge 1 und 2.

Zur genaueren Datenerfassung zu Person, Arzneimittel, Melder*in etc. steht das online-Formular auf der Homepage des BASG zur Verfügung. Dort können auch mehrere vermutete Nebenwirkungen gleichzeitig erfasst und gemeldet werden. (BASG, Das schwarze Dreieck, 2023)

3.2.3.2 Die vier Minimal Kriterien und Follow-up Informationen

Wie oben erläutert können Spontanmeldungen aus unterschiedlichen Quellen stammen und sind daher in ihrer Datenqualität stets unterschiedlich. Sie geben die Anwendung eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen wieder und sind zur Erweiterung des Nutzen-Risiko-Profiles von bereits zugelassenen Arzneimitteln besonders wichtig. Oft ist die Datenlage des Meldeberichtes von Einzelfallmeldungen (ICSR) unvollständig, um daraus einen validierten Fallbericht erstellen zu können. Zur Erstellung eines Fallberichtes werden folgende vier Minimal Kriterien vorausgesetzt:

- identifizierbare/r Melder*in (Name, Kontaktdaten)
- identifizierbare/r Patient*in (Initialen, Geschlecht, Geburtsdatum oder Alter)
- unerwünschte Reaktion (Diagnose oder Symptom, schwerwiegend oder nicht schwerwiegend, Beginn bzw. Ende)
- vermutetes Präparat (Name, Indikation, Dosierung, Therapiebeginn, Therapieende, bei Biologika Name und Charge)
(EMA, ICH Topic E 2 D, 2004)

Für die Bewertung und Kausalitätsprüfung seitens der Behörde sind aber oft weitere Angaben – sogenannte Follow-up Informationen- notwendig, die über die Minimalangaben hinausgehen. Die Bestimmungen des Datenschutzes werden bei allen Meldungen beachtet, besonders im Hinblick auf die Anonymität des / der Patient*innen. (Kori-Lindner, 1997)

Die notwendigen Angaben des / der Patient*in müssen das Geschlecht, das Geburtsdatum und die Initialen des Vor- und Nachnamens beinhalten. Letztere dienen vor allem dem Erkennen von Doppelmeldungen ein und desselben Falles. Des Weiteren sollte der vollständige Name des vermuteten Arzneimittels und bei biologischen Arzneimitteln zusätzlich die Chargennummer angegeben werden. (AKdÄ, 2019)

Für die Bewertung und Einstufung des Falles oder des Signals sind zusätzliche Angaben notwendig. Wenn diese nicht selbstständig vom Meldenden eingegeben werden, muss die Behörde diese Informationen im Rahmen der Nachverfolgung einholen. (RIS, Fassung 2022) §75d (1) Dazu sind vor allem Therapiedaten wichtig. Darunter fallen sowohl Angaben zu Dosierung und Indikation des verdächtigen Arzneimittels, als auch Therapiebeginn und -ende. Ebenso sind Angaben zum zeitlichen Abstand zwischen der Einnahme und dem Auftreten der vermuteten Nebenwirkung notwendig. Auch der Verlauf der UAW nach Absetzen des verdächtigen Arzneimittels und der Ausgang der Nebenwirkung erleichtern die Bewertung. Des Weiteren sollten Begleiterkrankungen und etwaige Komedikationen angeführt werden. (AKdÄ, 2019) Diese Follow-up Anfragen erfolgen seitens der AGES meist in schriftlicher Form und werden an die Melder*innen direkt versandt. Diese werden dazu aufgefordert, weitere relevante Informationen, z.B. Blutbefunde und Anamnesebögen, zu übermitteln. Die Notwendigkeit dieser Rückfragen ist vor allem für HCPs nicht ersichtlich, da grundsätzlich Zeitmangel für bürokratische Angelegenheiten herrscht. In der Kommunikation zwischen Behörde und Melder*in sollte daher die Wichtigkeit des Beitrages zur Arzneimittelsicherheit vermittelt werden, da man sonst Gefahr läuft, dass Berichtende zukünftig keine weiteren vermuteten Nebenwirkungen mehr melden werden. (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020)

3.2.3.3 Die Vor- und Nachteile des Spontanmeldesystems

Die Zahl der Patient*innen, welche in klinischen Studien eingeschlossen werden, ist für die Erfassung der Wirksamkeit geeignet, die dann zur Zulassung führt, aber ungenügend, wenn selten UAWs detektiert werden sollen. (Wink & Feige, 2011) Dieser Wissenszuwachs während der Vermarktungsphase hängt daher enorm von der spontanen Meldefrequenz und -tätigkeit von HCPs ab. In diesem Sinne, soll hier auf die Vor- und Nachteile des Spontanmeldesystems eingegangen werden.

Ein wesentlicher Vorteil dieses Systems ist es, dass das gesamte, sich in Österreich auf dem Markt befindliche Arzneimittelspektrum überwacht werden kann. Es wird eine große Basispopulation miteinbezogen, in der alle potenziellen Risikogruppen enthalten sind. (Wink & Feige, 2011) Als Risikogruppen werden alte Patient*innen, Kinder, Multimorbide, Schwangere etc. verstanden. Kinder und Schwangere deswegen, da sie aus ethischen Gründen nicht an klinischen Studien teilnehmen dürfen. Im Gegensatz zu klinischen Prüfungen ist die Überwachung nach der Marktzulassung dauerhaft und nicht zeitlich begrenzt.

Bei Spontanmeldesystemen kann es relativ schnell zur Signaldetektion kommen, auf die die NCAs dann mit geeigneten Risikominimierungsmaßnahmen reagieren müssen (Fries, 2009, S. 180).

Da, Schätzungen nach, im Schnitt allerdings nur etwa 6% aller UAWs gemeldet werden (underreporting) und die Meldungen zum Teil lückenhaft sind, stößt das Spontanmeldesystem auf der anderen Seite aber auch schnell an seine Grenzen. (Huber, M.; Broich, K.; Blumberg, A.; Chetterjee, S.; Haenisch, B.; Schlosser-Weber, G., 2014) Angaben zur absoluten Häufigkeit einer bestimmten Inzidenz einer UAW oder zum relativen Risiko sind nicht möglich (Wink & Feige, 2011) und müssen daher von Seiten der NCAs sorgfältig überprüft, evaluiert und bewertet werden. Ein Hauptproblem stellt die Kausalitätsbewertung dar, das heißt ob ein Zusammenhang zwischen dem eingenommenen AM und der vermuteten UAW hergestellt werden kann. (Fuchs, Neumann, & Klement, 2013) Das System hängt entscheidend von der Aufmerksamkeit der HCPs ab. Diese können allein durch die Meldung und die Qualität der Daten, die Effektivität dieses Systems deutlich positiv beeinflussen. (Wink & Feige, 2011) Auch „stimulierte“ Spontanmeldungen, wie zum Beispiel durch Berichte in Medien oder Fachzeitschriften, führen zu einer erhöhten Melderate. Ebenso ist dann das Augenmerk auf neu zugelassene Präparate durch HCPs und Patient*oft deutlich erhöht. (Fries, 2009, S. 183f.), wobei dies durch die Kennzeichnung mit dem schwarzen Dreieck auf neuen AM durch die NCAs und die EMA durchaus erwünscht ist.

3.2.3.4 Gründe für underreporting und mögliche Lösungsansätze

Im Bereich der Pharmakovigilanz bezieht sich der Begriff „underreporting“ auf das Nicht-Melden oder Nicht-Dokumentieren einer vermuteten Nebenwirkung von HCPs und Patient*innen und deren Angehörige, in Zusammenhang mit einem Medikament, an die zuständigen Behörden. Obwohl das Spontanmeldesystem eine zentrale Stütze der Pharmakovigilanz ist, gilt underreporting als eines der größten Probleme. (Boos & Mentzer, 2013 . 161) Dies kann dazu führen, dass die tatsächliche Häufigkeit und Schwere von UAWs unterschätzt wird und somit die Sicherheit der Allgemeinbevölkerung gefährdet ist.

Trotz der entsprechenden gesetzlichen Meldeverpflichtung für HCPs schätzt man, dass etwa nur 5-10 % der schweren oder lebensbedrohlichen UAWs gemeldet werden. (Fuchs, Neumann, & Klement, 2013) Die Gründe für die verringerte Meldebereitschaft sind vielfältig. Einer der wichtigsten Punkte dürfte noch immer die Unkenntnis über die Meldeverpflichtung und Meldemöglichkeiten sein: Was muss gemeldet werden? Wem oder wohin melde ich? Wie melde ich? (Kori-Lindner, 1997)

Des Weiteren kommt es vor, dass in der Praxis der Zusammenhang zwischen Arzneimitteleinnahme und UAW nicht hergestellt werden kann. Das liegt zum großen Teil daran, dass Patient*innen den (meldenden) Behandelnden nicht über die Einnahme von fremdverordnete AM oder nicht-verschreibungspflichtigen Medikamenten informieren. Dazu ist zu vermerken, dass UAWs bestimmter Arzneimittelkategorien seltener gemeldet werden als andere. Hierunter fallen vor allem AM, die zur

Selbstmedikation bestimmt sind, sogenannte over the counter (OTC) Präparate. (Fries, 2009, S. 182) Auswertungen zu Folge, wird der Verdacht einer UAW auch oft nicht gemeldet, wenn die UAW schon bekannt ist, sie als zu banal erscheint oder auch der Mut fehlt, reine Verdachtsmomente zu melden. (Kori-Lindner, 1997); (Keller, 2006) Der Zeitaufwand für das Zusammenstellen der benötigten Daten und der kontinuierliche Zeitdruck in der Praxis/Klinik zählen ebenso zu den häufigsten Hintergründen für underreporting. (Fuchs, Neumann, & Klement, 2013) In der Ärzteschaft spielt auch oft die Furcht vor Schadenersatzforderungen von Patient*innen mit, die bei aufgetretenen UAWs auf Grund von falscher Diagnose, falsch verordnetem Wirkstoff oder falscher Dosieranweisung geltend gemacht werden können. Weitere limitierende Faktoren für die verringerte Meldebereitschaft dürfte einerseits die Angst vor Follow-up Anfragen sein, andererseits aber auch die fehlende Rückmeldung seitens der NCAs nach Eingang eines Spontanmeldeberichtes. Rückmeldungen seitens der Behörden sind oft in Anbetracht der Datenmenge und des Zeitmanagements nicht möglich und daher standardmäßig nicht vorgesehen, wird von HCPs aber leider oft als Nicht-Würdigung ihrer Leistung gesehen. (Kori-Lindner, 1997) Schließlich wird auch oft davon ausgegangen, dass sich nur „sichere“ Arzneimittel, mit einem positiven Nutzen-Risiko-Profil auf dem Markt befinden (Keller, 2006) und daher bekannte, milde UAWs seltener gemeldet werden. (Priyadharsini, Raja, & Dhayaguruvasan, 2017)

Wie ersichtlich, beeinflussen daher mehrere Faktoren die Meldefrequenz:

- Patient*innen selbst müssen die UAW erkennen und an medizinisch qualifiziertes Personal rückmelden oder selbst eine Meldung an die Behörden abgeben. Multimorbiden Patient*innen wird in der Regel weniger Aufmerksamkeit geschenkt als Kindern, Jugendlichen und Schwangeren.
- Der Berichterstattende muss ein Arzneimittel mit einer UAW in Verbindung bringen und die Wichtigkeit einer Meldung an die Behörden erkennen.
- Das Medikament per se hat ebenso großen Einfluss auf die Meldung. Sich neu auf dem Markt befindliche AM werden genauer beobachtet und vermutete UAWs häufiger gemeldet, während bei alt bewährten AM kein Erkenntnisgewinn von Nebenwirkungsmeldungen erwartet wird.
- Der Schweregrad einer Nebenwirkung spielt hierbei ebenso eine wichtige Rolle. UAWs, welche zu Hospitalisierung, Tod, bleibenden oder kongenitalen Schäden oder zu Geburtsfehlern führen, also als schwerwiegend eingestuft werden, werden häufiger gemeldet als leichter ausgeprägte reversible Nebenwirkungen.
- Bei bestimmten AM-Gruppen wie Zytostatika werden schwerwiegende Ereignisse oft billigend hingenommen, da sie als selbstverständlich oder als zu erwartend eingestuft werden.

- Die Zugänglichkeit zum Meldesystem, der Aufbau der Fragebögen und des Online-Moduls sind weitere Einflussfaktoren.

(Keller, 2006)

All diese Möglichkeiten können Gründe für das underreporting von UAWs sein. Um die Meldequote zu steigern, ist es wichtig, das Wissen, die Einstellung und die Praktiken der HCPs in Bezug auf die Meldung unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Pharmakovigilanz zu verbessern. (Priyadharsini, Raja, & Dhayaguruvasan, 2017) Dazu gibt es Ansätze und große Bestrebungen, vor allem in medizinischen Fachkreisen, durch Schulungen, Vorträge und Artikel zum Thema Pharmakovigilanz in berufsspezifischen Journalen. Dabei soll vor allem die Rolle von Gesundheitsfachkräften zu Fragen der Arzneimittelsicherheit hervorgehoben werden und das Bewusstsein für Meldungen von ICSRs erhöht werden. (Priyadharsini, Raja, & Dhayaguruvasan, 2017) Ferner können Schulungen und Vorlesungen schon in der Ausbildung der verschiedenen Professionen zu einer signifikanten Verbesserung der spontanen Meldungen von UAWs führen. (Priyadharsini, Raja, & Dhayaguruvasan, 2017)

Weitere limitierende Faktoren sind der Zeitaufwand und die Komplexität der Formulare zur Meldung einer UAW. (Priyadharsini, Raja, & Dhayaguruvasan, 2017) Da es in Österreich auf der Internetseite des BASG verschiedene Meldemöglichkeiten gibt und man stetig dazu bemüht ist die Formblätter zu vereinfachen und zu verbessern, scheinen diese beiden Argumente oft als Grund für das Nicht-Melden vorgeschoben zu werden. Dennoch, könnte eine Integration einer Applikation zur direkten Meldung von UAWs in Apotheken-, Ärzte- und Spitalsoftwaressystemen die Melderate positiv beeinflussen. Diese Applikation könnte als Schnittstelle zur nationalen Behörde dienen und eine Vereinfachung der Meldung für HCPs mit minimalem Zeitaufwand darstellen. Die Programmierung und die Kosten einer solchen Implementierung können hier aber als Hindernisse eingestuft werden. Eine weitere Möglichkeit stellt die Integrierung eines Systems in die elektronische Gesundheitsakte (ELGA) dar, die eine vereinfachte Meldemodalität für HCPs darstellen könnte. Im Allgemeinen ist es wichtig, ein Tool mit einfacher Zugänglichkeit über das Web zu installieren, (Ribeiro-Vaz, Silva, Santos, & Cruz-Correia, 2016) und auch die Möglichkeit bietet, das E2B-Formular auch über ein Smartphone oder ein Tablet auszufüllen.

Rückmeldungen seitens der NCA über den Eingang einer spontanen Meldung und Feedback dazu könnten die Meldefrequenz ebenso begünstigen. Dies könnte über standardisierte Antwortschreiben geschehen, allerdings muss in diesem Zusammenhang beachtet werden, dass die Bewertung eines eingegangenen Verdachtsfalles einen langen Prozess darstellt und ein etwaiges Feedback oft erst nach langer Zeit gegeben werden kann.

Immer wieder wird auch der Ruf nach einer finanziellen Entschädigung für den Zeitaufwand seitens des Arztes/ der Ärztin laut (Köberle, Stammschulte, Gundert-Remy, Pitzer, & Bräutigam, 2018), welche immer höherem Zeitdruck während der Arbeit ausgesetzt sind und sich deshalb bewusst die Zeit für eine Meldung nehmen müssen. Dies wird aber nur geschehen, wenn sie sich der Wichtigkeit ihrer Rolle sowie der gesetzlichen und ethischen Verpflichtung bewusst sind. (Priyadharsini, Raja, & Dhayaguruvasan, 2017)

Ein weiterer Ansatz zur Bewusstseinsbildung über die Meldung von UAWs ist die Implementierung von Pharmakovigilanz-Zentren, vor allem in Krankenanstalten. In einigen Ländern, z.B. Frankreich, Deutschland oder Österreich, wird vermehrt auf die Installation solcher Zentren gesetzt. Dort werden einzelne Krankenakten gescreent und Verdachtsfälle als ICSR an die zuständigen Arzneimittelbehörden gemeldet. (Keller, 2006)

3.2.4 Risikominimierende Maßnahmen bei neu erkannten Arzneimittelrisiken

Die laufende Evaluierung der berichteten ICSRs durch das PRAC und die NCAs und die Suche nach Signalen sind ein wesentlicher Bestandteil der Nutzen-Risiko-Abschätzung eines Medikaments. Kommt es zu neuen potenziellen Risiken, die im Zusammenhang mit der Einnahme eines AM stehen, müssen die Behörden reagieren und können verschiedene Maßnahmen zur Minimierung der Gefährdung für den/die Anwender*in setzen. (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 52ff.).

Das GVP Modul V behandelt die risikominimierenden Aktivitäten, die bei Bekanntwerden einer Veränderung des Nutzen-Risiko-Profiles, zu setzen sind. Dies können spezielle Anweisungen in der Fachinformation, das Ergreifen zusätzlicher Maßnahmen oder das Bereitstellen zusätzlicher Schulungsmaterialien sein.

Zu den häufigsten Handlungen zählen:

- Änderungen in der Fachinformation (Summary of Product Characteristics – SmPC) und in der Gebrauchsinformation (Package Information Leaflet – PIL) des betreffenden Arzneimittels
z.B. Aufnahme von Warnhinweisen, Nebenwirkungen, Wechselwirkungen; Vorsichtsmaßnahmen und Hinweise zur korrekten Einnahme, etc.

Beispiele für klinische Maßnahmen, welche das Risiko bei der Anwendung eines AM minimieren können, sind:

- Durchführung bestimmter Tests vor dem Behandlungsbeginn mit einem konkreten Medikament (z.B.: genetischer Hintergrund, Acetylierstatus, bestimmte Laborparameter, etc.)

- Überwachung von Laborparametern während der Behandlung
- Empfehlungen zur Dosisanpassung
- Verbot der Anwendung anderer AM während der Einnahme des Produktes
- Behandlung oder Verhütung der Risikofaktoren, die zu einer UAW führen können

(Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 106ff.).

Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen, nach GVP Modul V, die den / die Zulassungsinhaber*innen von den Behörden auferlegt werden können, sind:

- Lehrmaterialien für Angehörige der Gesundheitsberufe und Patienten*innen
z.B. Broschüren, Video-Audiomaterial, persönliche Trainings, Patientenkarten, Checklisten, etc.
- Kontrollierte Zugangsprogramme
z.B. Dokumentation der Verschreibung; Dokumentation des Patienteneinverständnisses; verpflichtende schriftliche Patientenaufklärung; die Verwendung des Arzneimittels durch medizinisches Fachpersonal mit spezifischen Kenntnissen; der Einsatz des Arzneimittels in definierten Situationen; systematisches Follow-up von Patient*innen;
- Programme zur Schwangerschaftsverhütung für AM mit teratogenem Potential
z.B. Empfehlung zur Kontrazeption, Schwangerschaftstests vor und während der Behandlung, zeitlich befristete Verschreibung, etc.
- Kontrollierte Distribution
z.B. Kontrolle der Lieferkette, Rückverfolgbarkeit von AM mit Missbrauchspotential, etc.
- Direkte medizinische Fachkommunikation (Direct Healthcare Professional Communication – DHPC)

(Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 107)

Des Weiteren kann die EMA beziehungsweise die NCA dem / r Zulassungsinhaber*in nach Marktgängigkeit eines AM Verpflichtungen zu weiterführenden Studien auferlegen:

- Durchführung einer Unbedenklichkeitsstudie (Post Authorisation Safety Study – PASS):
Dies ist eine Studie, die durchgeführt wird, um ein Sicherheitsrisiko zu ermitteln, zu beschreiben oder zu quantifizieren oder die Effizienz von Risikomanagement-Maßnahmen zu messen. Für die Bewertung der Ergebnisse dieser Studie ist das PRAC verantwortlich (EMA, Post-authorisation safety studies (PASS), 2023).
- Durchführung einer Wirksamkeitsstudie (Post Authorisation Efficacy Study – PAES):
Diese Studien müssen durchgeführt werden, wenn es eine wohlbegründete wissenschaftliche Unsicherheit hinsichtlich der therapeutischen Wirksamkeit bei der Zulassung eines AM gibt.

Für die Bewertung der Ergebnisse ist wieder das PRAC zuständig (EMA, Post-authorisation efficacy studies: questions and answers, 2023).

3.2.4.1 Direct Healthcare Professional Communication – Die Rote-Hand

Ein besonderes Augenmerk soll in diesem Unterkapitel auf die Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) gelegt werden. Sie gilt als wesentliches Instrument zur schnellen und aktiven Kommunikation zur Risikominimierung (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 189).

DHPC – Informationen werden in Form von Rote-Hand-Briefen (RHB) versendet. RHB sollen in der täglichen Praxis schnell Informationen zu erheblichen, neu erkannten Arzneimittelrisiken mit unmittelbarem Handlungsbedarf liefern. (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 189) Sie beinhalten Maßnahmen, die unverzüglich umzusetzen sind, oder Änderungen der derzeitigen Praxis, in Bezug auf ein Arzneimittel (BASG AGES MEA, Institut LCM, 2022). Rote-Hand-Briefe werden von Inhaber*innen humaner Arzneimittelzulassungen erstellt und unter Abstimmung mit der zuständigen Behörde an medizinische Fachkreise ausgesandt (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 190). Dies ist bei folgenden Fällen unverzüglich notwendig:

- Aussetzung, Rücknahme oder Widerruf einer Zulassung aus Sicherheitsgründen
- einer wichtigen Änderung der Anwendung eines Medikaments aufgrund der Einschränkung einer Indikation, einer neuen Kontraindikation oder einer Änderung der empfohlenen Dosis aus Sicherheitsgründen
- eine Einschränkung der Verfügbarkeit oder Einstellung eines Medikaments mit potenziell schädlicher Auswirkung auf die Patientenversorgung

(BASG AGES MEA, Institut LCM, 2022)

Situationen, in denen eine direkte Kommunikation an das medizinische Fachpersonal in Betracht gezogen werden sollte, sind:

- neue wichtige Warnhinweise oder Vorsichtsmaßnahmen für die Verwendung in der Produktinformation
- neue Daten, die ein bisher unbekanntes Risiko oder die Änderung der Häufigkeit oder Schwere eines bekannten Risikos definieren
- neue Beweise dafür, dass das AM nicht so wirksam ist wie bisher angenommen
- neue Empfehlungen zur Behandlung von UAWs oder zur Vermeidung von Missbrauch oder Arzneimittelfehlern mit dem AM

- laufende Bewertung eines wichtigen potenziellen Risikos, für welches zum gegebenen Zeitpunkt die verfügbaren Daten nicht ausreichen, um eine regulatorische Maßnahme zu setzen

Die inhaltliche Abstimmung der RHB erfolgt mit europäischen Gremien, wobei die Umsetzung auf nationaler Ebene stattfindet. Sowohl der Verteilmodus als auch der geplante Verteilerkreis (bezogen auf Berufsgruppen, z.B. Allgemeinmediziner*innen, Internist*innen, Apotheker*innen, etc.) müssen mit den NCA abgestimmt werden. (BASG AGES MEA, Institut LCM, 2022)

Das „Rote Hand“ Logo und die Aufschrift „Wichtige Mitteilung über ein Arzneimittel“ sind Kennzeichen wichtiger Arzneimittelinformationen für HCPs. Die Markendarstellung der „Roten Hand“ findet sich in Abbildung 2.



Abbildung 2: Rote Hand; Quelle (BASG AGES MEA, Institut LCM, 2022)
https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/06_Gesundheitsberufe/DHPC/2021/Rote_Hand.tif

3.2.4.2 Schulungsmaterial für Fachkreise Educational Material – Die Blaue-Hand

Dieses Educational Material (EM) zielt nach GVP Modul XVI Addendum 1 darauf ab, ein Risiko zu minimieren und/oder das Nutzen-Risiko-Verhältnis eines AM zu maximieren. Es soll sich auf die spezifischen Sicherheitsprobleme konzentrieren und klare, prägnante Aussagen enthalten. Inhaltlich sollen die Maßnahmen beschrieben sein, die zur Verhütung und Minimierung dieser Risiken zu ergreifen sind. Das BASG legt auf nationaler Ebene den Verteilmodus und die Zielgruppen fest. Nur behördlich beauftragte und genehmigte EM dürfen das „Blaue Hand“ Logo enthalten. (BASG AGES MEA, Institut LCM, 2022) Dieses Symbol ist dem bewährten „Rote Hand“ Logo nachempfunden und muss

mit der Aufschrift „Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial“ versehen sein. (Sickmüller, Thurisch, & Wallik, 2020, S. 195f.). In Abbildung 3 findet sich die Darstellung der „Blauen Hand“.



Abbildung 3: Blaue Hand; Quelle: (BASG AGES MEA, Institut LCM, 2022)
https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/06_Gesundheitsberufe/DHPC/2021/blaue-hand.jpg


3.3 EudraVigilanz-System der Europäischen Arzneimittelagentur

Die European Medicines Agency – Europäische Arzneimittelagentur (EMA) – ist die Körperschaft der EU, die für die Beurteilung und Überwachung von Arzneimitteln zuständig ist und das Pharmakovigilanz-System koordiniert. Gemeinsam mit den Institutionen der Mitgliedsstaaten ist die EMA für die Evaluierung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Human- und Veterinärarzneimitteln verantwortlich. Dafür wurde die EudraVigilanz-Datenbank etabliert, ein System zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen, sowohl vor als auch nach der Zulassung. Im Hinblick auf die Forschungsfrage soll nur das Meldemodul für Arzneimittel nach der Zulassung betrachtet werden. Das System ermöglicht die Erkennung von Signalen, die zuvor nicht bekannt waren, sowie neue Informationen über bekannte Nebenwirkungen. Die gesammelten Daten im EudraVigilanz – Modul für Studien nach der Zulassung stammen aus

- spontanen Meldungen von HCPs und Patient*innen – Individual Case Safety Report (ICSR)
- Studien nach der Zulassung
- wissenschaftlicher Literatur weltweit

Die Spontanmeldungen von HCPs und Patient*innen können nicht direkt an die EudraVigilanz-Datenbank weitergeleitet werden, sondern müssen zuerst von nationalen Behörden evaluiert und bewertet werden und werden erst in der Folge von den zuständigen Überwachungsbehörden in das

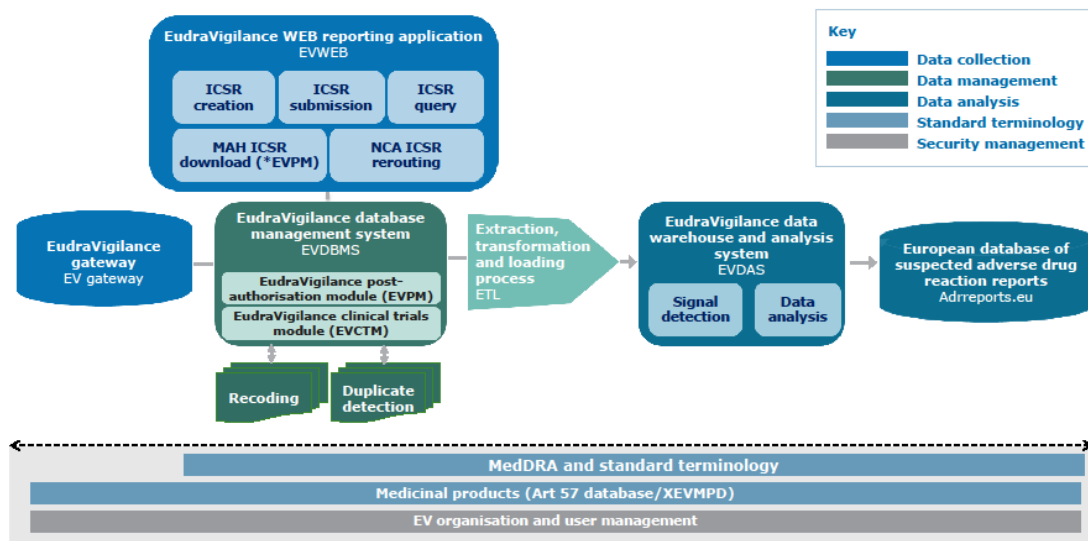
europäische System eingegeben. Zur laufenden Überwachung der Sicherheit stehen die Daten somit allen europäischen NCAs zur Verfügung (BASG, Covid-19-Impfungen, 2023). In enger Zusammenarbeit mit dem EU-Behördenetzwerk wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis aller zugelassener AM laufend überwacht. Aus der Zusammenschau der Meldungen aller EU-Mitgliedsstaaten ergeben sich „Signale“ für relevante, bisher nicht erkannte Nebenwirkungen. (BASG, Bericht über Meldungen vermuteter Nebenwirkungen nach Impfungen zum Schutz vor COVID-19, 2023)

Studien nach der Zulassung werden den Zulassungsinhaber*innen von Arzneimitteln verpflichtend von den Arzneimittelbehörden auferlegt, wenn für diese eine besonders engmaschige und zusätzliche Überwachung vorgesehen ist. Zulassungsinhaber*innen sind verpflichtet die geforderten Daten fristgerecht einzumelden. Dies bedeutet nicht, dass das Arzneimittel unsicher ist, sondern dass bestimmte Nebenwirkungen eines Arzneimittels erst nach dessen Marktzulassung unter realen Bedingungen erkannt werden können, wenn sie an einer großen Population unter Langzeitbedingungen angewendet werden. Diese Arzneimittel müssen in der Fach- und Gebrauchsinformation mit einem schwarzen, umgekehrten Dreieck -  - dem europäischen Pharmakovigilanz Symbol - gekennzeichnet sein und sind mit einem kurzen Hinweis versehen. Damit soll die schnellere Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit eines Arzneimittels erhöht werden und die HCPs ermutigt werden, alle ihnen bekannt gewordenen UAWs dieses Produkt betreffend zu melden. (BASG, Das schwarze Dreieck, 2023)

Die wissenschaftliche Literatur umfasst Studienergebnisse und Veröffentlichungen von Herstellerbetrieben in Journalen und Papers bzgl. Nebenwirkungsmeldungen anderer Arzneimittelbehörden weltweit.

Alle gemeldeten Daten werden im Anschluss regelmäßig vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich Pharmakovigilanz (PRAC) bewertet. Es werden alle gemeldeten Signale, die unter anderem von den nationalen Behörden erkannt werden, diskutiert und es können entsprechende regulatorische Maßnahmen empfohlen werden. Die Datenbank wird von Arzneimittel-Regulierungsbehörden im EWR, der Agentur sowie pharmazeutischen Unternehmen verwendet. (EMA, Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen, 2012-2023) Das elektronische Monitoringsystem erleichtert das Berichten sowie die Auswertung von vermuteten Nebenwirkungsmeldungen im gesamten EWR-Raum und ermöglicht damit das rasche Erkennen von potentiellen Sicherheitsrisiken betreffend zugelassener Arzneimittel. Das System setzt sich aus verschiedenen Bestandteilen zusammen, die bestimmte Aufgaben in der elektronischen Berichterstattung von unerwarteten Nebenwirkungen ausführen. Zum Verständnis dient Abbildung 4, die das System illustriert. (EMA, EudraVigilance System Overview, 1995-2023)

EudraVigilance system components



© 2016 European Medicines Agency

Abbildung 4: EudraVigilance System components Quelle (EMA, EudraVigilance System Overview, 1995-2023)

Die EudraVigilance WEB reporting application (EVWEB) ist die Schnittstelle zwischen dem EudraVigilance database management system (EVDBMS) und registrierten Benutzer*innen. Um Zugang zur Datenbank erhalten zu können, müssen sich mögliche Benutzer*innen bei der EMA registrieren und bestimmte Anforderungen erfüllen. Im Weitersten können dies pharmazeutische Unternehmen, Auftragsforschungseinrichtungen, zuständige nationale Arzneimittelbehörden, Universitäten oder andere Forschungseinrichtungen sein. Privatpersonen dagegen ist der Zugriff nicht gestattet. Das EVWEB ermöglicht das Erstellen, Senden und Anzeigen von ICSRs und lässt auch Abfragen zu. Die automatische Weiterleitung von ICSR an die zuständige nationale Behörde wird von dieser Applikation ebenso ermöglicht. (European Medicines Agency, 2022)

3.4 Datenbanken zur Veröffentlichung von gemeldeten Verdachtsfällen von Arzneimittelnebenwirkungen

Da die Öffentlichkeit keinen direkten Zugriff auf die EudraVigilance Datenbank der EMA besitzt, sollen im Folgenden kurz die wichtigsten Webseiten aufgezählt werden, auf welchen die Spontanmeldeberichte für die Allgemeinheit zugänglich gemacht werden.

Europa:

- Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelwirkungen; <https://www.adrreports.eu>. Diese Online-Datenbank wurde 2012 von der EMA ins Leben gerufen, um der Allgemeinheit Zugang zu den, an die EudraVigilance gemeldeten Verdachtsfälle, zu gewähren. (EMA, Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen, 2012-2023)

Weltweit:

- Das Uppsala Monitoring Centre ist eine unabhängige, gemeinnützige Stiftung, welche mit der Weltgesundheitsorganisation zusammenarbeitet, um die Arzneimittelsicherheit gemeinsam mit der globalen Pharmakovigilanz-Gemeinschaft zu verbessern. Sie führt die weltweit größte Pharmakovigilanz-Datenbank für ICSR. Die VigiBase-Datenbank ist abrufbar unter: <https://who-umc.org/vigibase>

3.5 Daten aus dem österreichischen Spontanmeldesystem und deren Auswertung

Im folgenden Kapitel sollen die Daten aus dem österreichischen Spontanmeldesystem von vermuteten Nebenwirkungen vor und nach der Corona-Pandemie evaluiert werden. Dazu werden die Daten von 2019-2020 mit jenen von 2021-2022 verglichen. Die Jahre wurden aus jenem Grund so gewählt, da ab Dezember 2020 die neu entwickelten Impfungen zum Schutz vor schweren Krankheitsverläufen einer SARS-COV2-Infektion in Österreich verabreicht wurden und die Häufigkeit von Einzelfallmeldungen aus verschiedenen Gründen deutlich gestiegen ist.

Das Spontanmeldesystem ermöglicht es HCPs und Patient*innen, Verdachtsfälle von UAWs oder Impfreaktionen zu melden. Die Auswertung dieser Daten ist ein wichtiger Bestandteil der Überwachung der Arzneimittelsicherheit nach der Marktzulassung und trägt dazu bei, dass mögliche Risiken frühzeitig erkannt und minimiert werden können. Zum Schutz aller Anwender*innen von AM ist es wichtig, dass das System vor allem von HCPs, aber auch von Patient*innen und deren

Angehörigen intensiv genutzt wird. (Huber, M.; Broich, K.; Blumberg, A.; Chetterjee, S.; Haenisch, B.; Schlosser-Weber, G., 2014)

In den Jahren 2017 bis 2020 lag die Anzahl der Gesamtmeldungen von vermuteten Nebenwirkungen in Österreich zwischen 11.591 und 15.623, woraus sich ein Mittelwert von 13.939 errechnen lässt. Ab dem Jahr 2021 verzeichnet man einen enormen Anstieg auf 83.670 Meldungen, der im Jahr 2022 mit einer Gesamtzahl von 123.034 noch weiter übertroffen wird. Verdeutlicht wird dies in Abbildung 5.

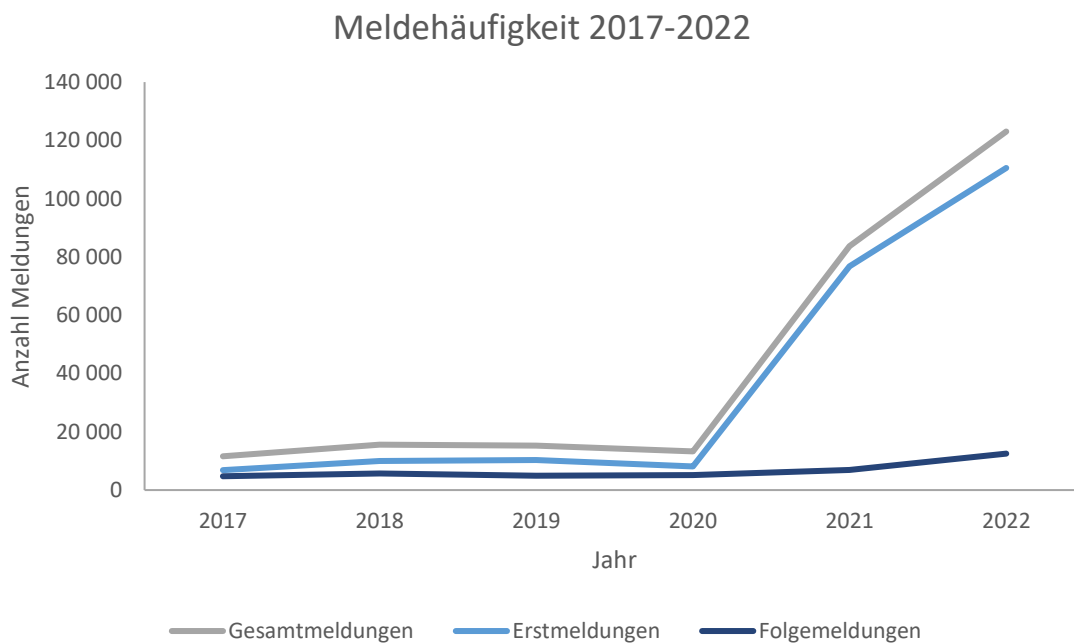


Abbildung 5: Die Meldehäufigkeit von vermuteten Nebenwirkungen in den Jahren 2017 bis 2022; Quelle (BASG, Meldestatistik, 2023)

In Abbildung 5 wird der enorme Anstieg von gemeldeten ICSR veranschaulicht. Es können mehrere Vermutungen zu den Gründen angestellt werden. Einer der wichtigsten Gründe scheint der Beginn der weltweiten Corona-Pandemie zu sein, die am 11. März 2020 von der WHO ausgerufen wurde (WHO, 2023). Ab Dezember 2020 wurden in Österreich die ersten COVID-Impfungen verabreicht. Das mediale Interesse an den Impfungen und deren Entwicklung war enorm und es verging kein Tag, an dem nicht darüber berichtet wurde. Das beschleunigte Zulassungsverfahren für diese Impfstoffe ist der Pandemie geschuldet. Dies bedeutet aber keinen Unterschied in Qualität, Art und Umfang der behördlichen Begutachtung zu herkömmlichen Impfstoff-Zulassungen. Auch der beschleunigte Ablauf stellt eine wissenschaftliche Bewertung der Arzneimittelbehörden sicher. Darüber hinaus muss eine engmaschige Überwachung dieser Impfstoffe nach der Zulassung erfolgen. (AGES, 2022) Auf Grund dieser umfangreichen Kontrolle der Impfstoffe nach der Zulassung, wurde auch das elektronische

Nebenwirkungsmeldesystem des BASG immer bekannter. HCPs und die Bevölkerung wurden aktiv dazu aufgefordert, jede vermutete Nebenwirkung, die in Zusammenhang mit einer COVID-Impfung steht, zu melden. Der Effekt dieses Aufrufs ist in Abbildung 5 gut ersichtlich.

In der nächsten Darstellung werden die Gesamtmeldungen nach Erstmeldungen bzw. Folgemeldungen aufgegliedert. Diese Unterscheidung wird vom System vorgenommen, beziehungsweise wird darauf auch bei der Bewertung eines Verfahrens geprüft. Außerdem ist das BASG gesetzlich dazu verpflichtet Doppelmeldungen anhand der vier Minimalkriterien in Zusammenarbeit mit der AGES und den Zulassungsinhaber*innen zu eruieren (RIS, Fassung 2022) §75d(4). Solche Doppelmeldungen werden dann zu einem Fall zusammengeführt.

Vergleich Mittelwerte 2019/2020 und 2021/2022

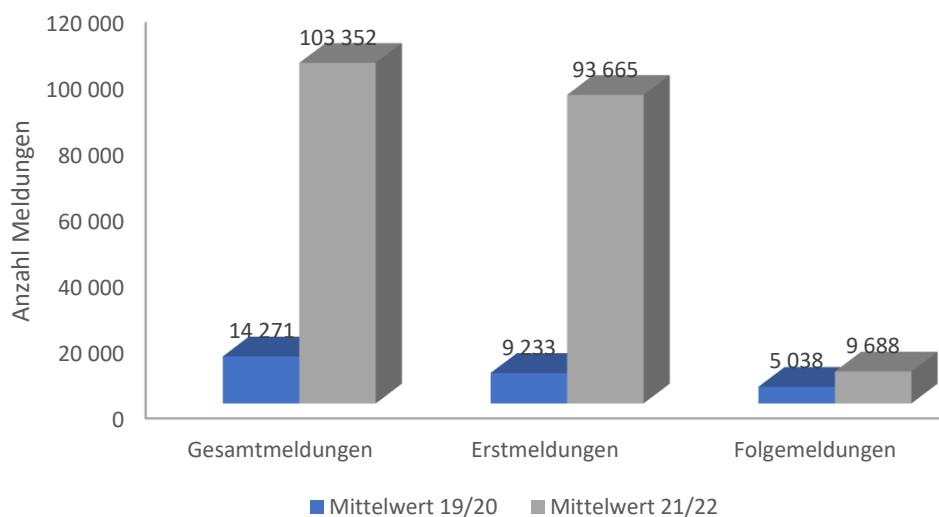


Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte der spontanen Gesamtmeldungen aufgegliedert in Erst- und Folgemeldungen zwischen den Jahren 2019/2020 und 2021/2022

Abbildung 6 zeigt, dass den Hauptanteil der Gesamtmeldungen mit 9.233 Meldungen in den Jahren 2019/2020 und 93.665 in 2020/2021 die Erstmeldungen ausmachen. Folgemeldungen gelangen meist bei Verschlechterung der Symptome oder auf Nachfrage der Behörde ein und sind demnach seltener.

Eine weitere Möglichkeit die Meldedaten anders aufzuarbeiten wird in Abbildung 7 illustriert. Hier werden die Gesamtmeldungen der Jahre 2019-2022 aufgeschlüsselt nach Melder*innen dargestellt.

Meldungen, nach Melder*in aufgeschlüsselt

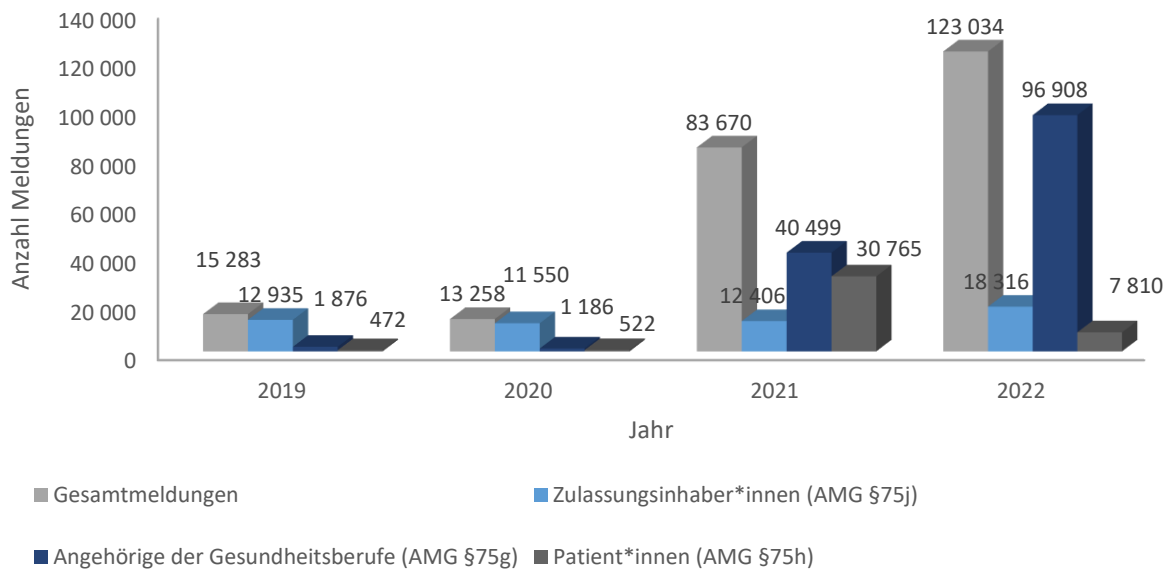


Abbildung 7: Meldungen, aufgeschlüsselt nach Meldegruppe laut AMG §75g-§75i in den Jahren 2019-2022; Quelle: (BASG, Meldestatistik, 2023)

Die Aufgliederung der Gesamtmeldungen in Abbildung 7 in drei Untergruppen, erfolgt auf Basis des AMG §75g bis §75i, beziehungsweise auf die Pflichten von Angehörigen von Gesundheitsberufen und von Zulassungsinhaber*innen von AM und die Freiwilligkeit von Patient*innen und deren Angehörigen zur Meldung von vermuteten Nebenwirkungen in das Spontanmeldesystem. Während die Anzahl der Meldungen der Zulassungsinhaber*innen weitaus konstant bleibt, steigt die Meldehäufigkeit von HCPs in den Jahren 2021 und 2022 enorm und nimmt ab dem Jahr 2021 den Hauptanteil aller Meldungen ein. Auch Patient*innen und deren Angehörige nehmen ab 2021 vermehrt die Möglichkeit einer Nebenwirkungsmeldung in das Spontanmeldesystem wahr, wobei die Anzahl aber bereits im Folgejahr 2022 wieder stark abnimmt.

Zunächst soll aber noch eine weitere Auswertung aus dem Jahr 2019 analysiert werden, welche in Abbildung 8 dargestellt ist. Hier wird die Anzahl der Meldungen, den Professionen der Melder*innen zugeordnet.

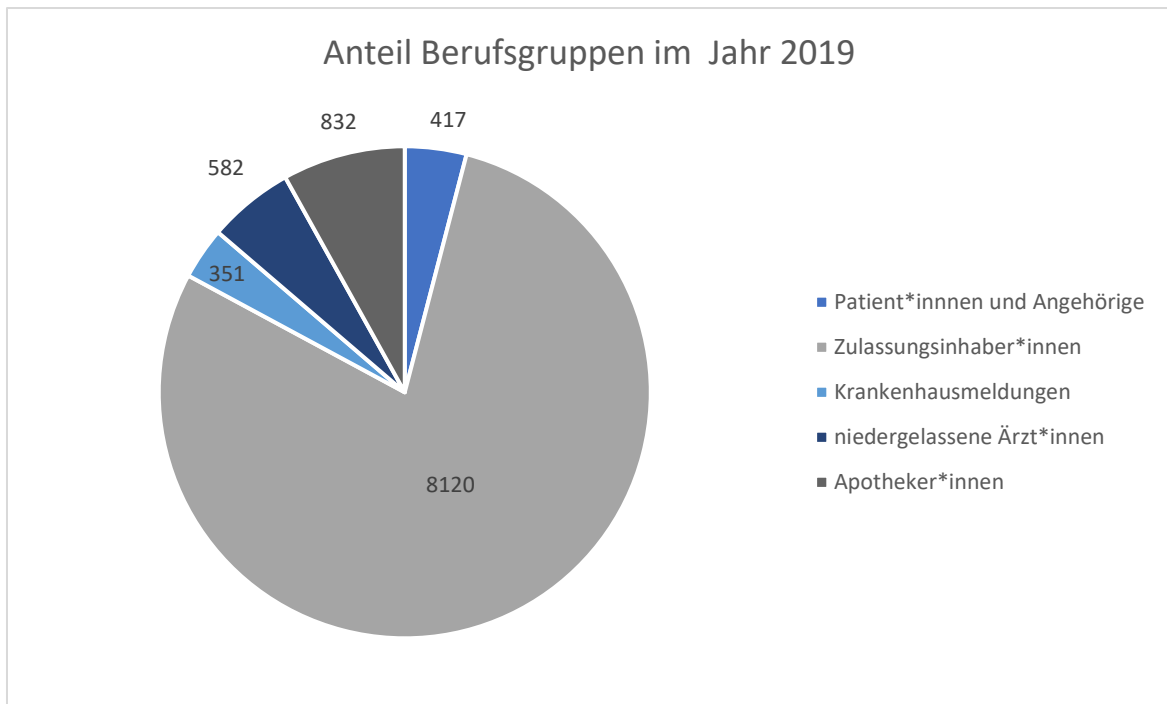


Abbildung 8: Meldungen aufgeschlüsselt nach Berufsgruppen im Jahr 2019, (eigene Darstellung)

Für Abbildung 8 wurde exemplarisch das Jahr 2019 aufgeschlüsselt, da es ab 2020 bei den Meldungen im elektronischen System des BASG zu Vereinfachungen gekommen ist, um die Meldungen auf Grund der Corona-Pandemie niederschwelliger zu gestalten und dadurch eine Aufgliederung nicht mehr zulässt.

Im Jahr 2019 sind insgesamt 10.302 Erstmeldungen beim BASG eingegangen, davon wurden 8.120 Meldungen von Zulassungsinhaber*innen, 832 Meldungen von Apotheker*innen, 582 Meldungen von niedergelassenen Ärzten / Ärztinnen, 417 Meldungen von Patient*innen und deren Angehörigen und 351 Meldungen von Krankenhäusern durchgeführt. Der Hauptanteil mit knapp 79% entfällt daher auf die Meldungen von Zulassungsinhaber*innen, ein minimaler Anteil von 4% wurde von Patient*innen und deren Angehörigen durchgeführt und etwa 17% von Angehörigen der Gesundheitsberufe. Demnach wurden im Jahr 2019 von HCPs 1.765 Einzelfallberichte von vermuteten Nebenwirkungen bei der zuständigen Behörde gemeldet. Angesichts der gesetzlichen Verpflichtung zur Meldung von vermuteten Nebenwirkungen erscheint der prozentuale Anteil aller Meldungen von nur 17% minimal und lässt auch in Österreich auf ein deutliches Problem des underreportings durch HCPs schließen. Mit 47% meldet die Berufsgruppe der Apotheker*innen am häufigsten in das Spontanmeldesystem ein, gefolgt von den niedergelassenen Ärzten / Ärztinnen mit 33% und das Schlusslicht bilden die Angestellten in Krankenhäusern mit 20%. Hier kann aber vermutete werden, dass die Meldungen aus den Krankenhäusern auf Grund von Pharmakovigilanz – Abteilungen oder -beauftragten in den nächsten Jahren kontinuierlich steigen wird.

In der nachfolgenden Abbildung 9 werden die Gesamtmeldungen aus den Jahren 2021 und 2022 gesondert betrachtet, da ab hier die Meldefrequenz deutlich zugenommen hat.

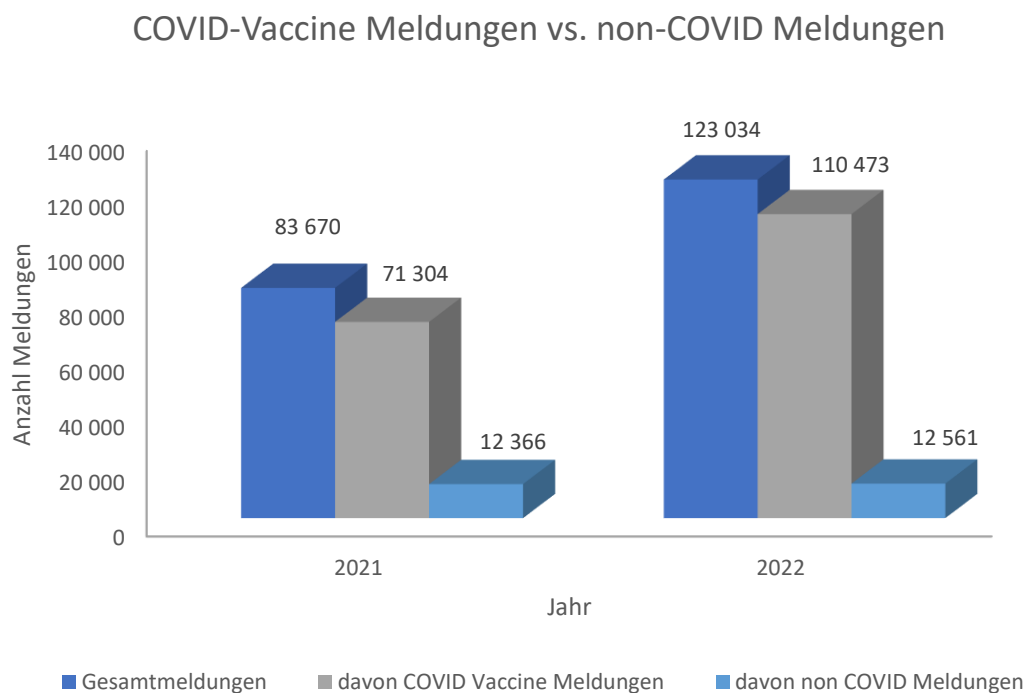


Abbildung 9: Anzahl Gesamtmeldungen aufgegliedert nach COVID-Vaccine Meldungen und non-COVID Meldungen; Quelle: (BASG, Meldestatistik, 2023)

In Abbildung 9 kann man den Grund für den enormen Anstieg an Gesamtmeldungen ab dem Jahr 2021 gut erkennen. Den Hauptanteil der Nebenwirkungsmeldungen machen jene Meldungen aus, die in Zusammenhang mit unerwünschten Reaktionen nach einer COVID-Impfung stehen, die in Österreich ab Dezember 2020 verabreicht wurde. Das sind im Jahr 2021 rund 85% der Gesamtmeldungen und im Jahr 2022 knapp 90%. Der Anteil an UAW Meldungen, die nicht mit den COVID-Impfungen in Verbindung gebracht werden, zeigt sich im Vergleich zu den Vorjahren 2019 und 2020 weitestgehend stabil, siehe Tabelle 4.

Tabelle 4: Vergleich der Gesamtmeldungen von 2019-2022 ohne COVID-Impfung Meldungen

Jahr	2019	2020	2021	2022
Gesamtmeldungen	15 283	13 258	12 366	12 561

Auf Grund der Höhe der Meldungen von vermuteten UAWs in Zusammenhang mit COVID-Impfungen wird in Abbildung 10 die tatsächliche Häufigkeit von UAWs ohne Impfdurchbrüche herausgearbeitet. Im Falle von COVID-19 bedeutet ein Impfdurchbruch ein positives PCR-Testergebnis bei vollständig grundimmunisierten Personen. Das heißt, dass die zweite Impfung, egal welcher COVID-Impfstoff verabreicht wurde, 14 Tage zurückliegen muss, um als grundimmunisiert zu gelten. (Kolenchery, 2022,

S. 24) Zu Beginn der Zulassung von COVID-Impfstoffen ist man davon ausgegangen, dass diese auch vor einer Ansteckung mit den verschiedenen SARS-COV-2 Varianten schützen. Im Laufe der Zeit und mit der Erhebung von Pharmakovigilanz- und Post-Surveillance Daten konnte man aber rasch feststellen, dass diese zwar keinen 100% Schutz vor einer Infektion bieten, aber das Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf senken können. Auf Grund dieser Tatsache wurde seitens der nationalen Pharmakovigilanz Behörde die Unterscheidung zwischen UAW-Meldungen nach COVID-Impfungen und Impfdurchbrüchen gemacht. Im Anhang findet sich zur Erläuterung das Impfschema zur Corona-Schutzimpfung des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz.

UAW COVID-Impfungen und davon Impfdurchbrüche

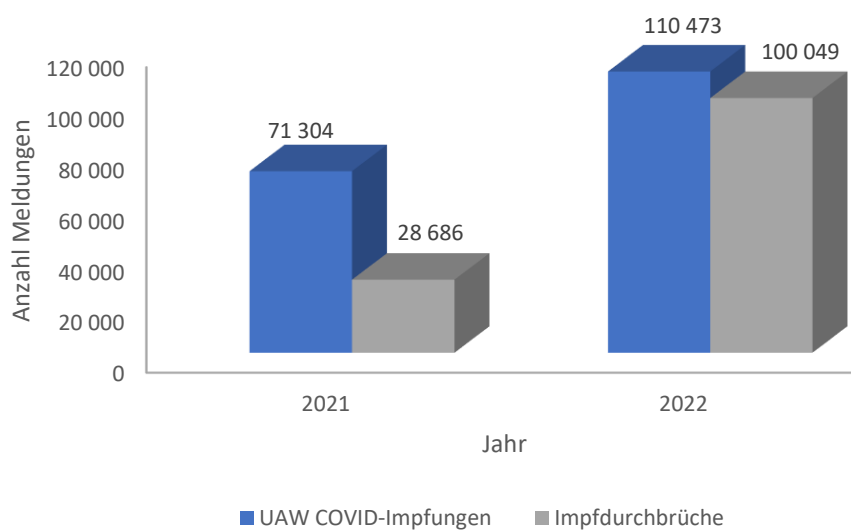


Abbildung 10: UAW Meldungen nach COVID-Impfungen und davon Meldungen von Impfdurchbrüchen in den Jahren 2021 und 2022; Quelle: (BASG, Meldestatistik, 2023)

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 71 304 Spontanmeldungen in Zusammenhang mit einer COVID-Impfung gemeldet. Davon gelten 28 686 Meldungen, also 40%, als Impfdurchbrüche. Im Jahr 2022 betreffen bereits 90% aller UAW-Meldungen nach COVID-Impfungen Impfdurchbrüche. Die Vielzahl der Meldungen lässt sich auf die Anzahl von 20 093 842 an verabreichten COVID-Impfungen (Dachverband der Sozialversicherungsträger, 2023) und eine kontinuierliche mediale Berichterstattung zur Corona-Pandemie zurückführen (BASG, Bericht über Meldungen vermuteter Nebenwirkungen nach Impfungen zum Schutz vor COVID-19, 2023). Auf der Homepage des BASG findet sich zusätzlich der Hinweis, dass nicht nur jede schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf einen Impfstoff, sondern auch das Ausbleiben einer Wirkung des Serums relevant ist und auf jeden Fall gemeldet werden sollte (BASG, Covid-19-Impfungen, 2023), dies betrifft demnach die gemeldeten Impfdurchbrüche.

4 Diskussion und Conclusio

Die Arbeit beschäftigt sich im ersten Teil hauptsächlich mit dem österreichischen Spontanmeldesystem für vermutete Arzneimittelnebenwirkungen und grenzt die Recherche auf die Überwachung des Nutzen-Risiko-Profiles von bereits zugelassenen Arzneimitteln ein. Der große Vorteil dieses Systems besteht darin, dass das gesamte sich auf dem Markt befindliche Arzneimittelspektrum überwacht werden kann. Dadurch wird eine große Basispopulation miteinbezogen, die auch potenzielle Risikogruppen, wie alte Patient*innen, Kinder, Multimorbide und Schwangere umfasst, welche an klinischen Studien aus ethischen Gründen nicht teilnehmen dürfen. Des Weiteren ist die Überwachung nicht zeitlich begrenzt und eine schnelle Signaldetektion möglich, auf die die zuständigen Behörden mit geeigneten risikominimierenden Maßnahmen reagieren können.

Andererseits gibt es auch hier limitierende Faktoren, die in der weiteren Recherchearbeit ersichtlich wurden, da nur ein geringer Prozentsatz aller UAWs gemeldet wird und die Meldungen zum Teil lückenhaft sind. Trotz der gesetzlichen Meldeverpflichtung für Angehörige der Gesundheitsberufe, wie zum Beispiel Ärzte / Ärztinnen, Apotheker*innen und Hebammen, ist das underreporting, also das Nicht-Melden von vermuteten UAWs, ein sehr häufiges Problem. Einerseits resultiert dies aus der Unkenntnis über die Meldeverpflichtung oder -möglichkeiten, andererseits bestehen auch Schwierigkeiten bei der Feststellung eines Zusammenhangs zwischen Arzneimittelaufnahme und unerwünschter Reaktion. Zu den weiteren Gründen zählen Zeitmangel in der Praxis, Ängste vor Schadenersatzforderungen und die fehlende Rückmeldung seitens der Behörden nach einer getätigten UAW Meldung.

Um die Meldequote zu erhöhen, ist es wichtig, das Wissen, die Einstellung und die Meldemöglichkeiten für HCPs zu verbessern, da sie eine entscheidende Rolle bei der Erkennung von UAWs während der Vermarktungsphase besitzen. Am wichtigsten scheint es, den HCPs in Schulungen, Fortbildungen und während der Ausbildung immer wieder die Wichtigkeit dieser Pharmakovigilanztätigkeit darzulegen. Außerdem könnte der Zeitaufwand für die Meldung von UAWs durch Implementierung der Meldemöglichkeit in vorhandene Software oder elektronische Gesundheitsakten verringert werden. Auch die Rückmeldung seitens der Behörden nach Eingang einer UAW Meldung könnte HCPs ermutigen und ihre Leistung würdigen. Dies gestaltet sich aus Sicht der Behörden allerdings schwierig, da die Bewertung einer vermuteten UAW einen langen Prozess darstellt und oft erst nach vielen Monaten Auskunft dazu gegeben werden kann.

Die dargelegten Probleme werden in dieser Arbeit durch die Daten aus dem österreichischen Spontanmeldesystem des BASG untermauert. Obwohl nur etwa 6% aller vermuteten UAWs gemeldet

werden, ist dieses System zur laufenden Evaluierung des Nutzen-Risiko-Profiles von zugelassenen Arzneimitteln unerlässlich. Dazu wurden die Daten von 2019-2020 mit jenen von 2021-2022 verglichen, da es ab 2021 zu einem deutlichen Anstieg der Meldefrequenz kam. Der Hauptgrund für den Anstieg war der Beginn der weltweiten Corona-Pandemie und die Verabreichung der COVID-Impfstoffe ab Dezember 2020 in Österreich. Das mediale Interesse und die aktive Aufforderung zur verstärkten Kontrolle der neu zugelassenen Impfungen führten zu einer intensiven Nutzung des Meldesystems.

Eine detaillierte Analyse der Meldungen von UAWs in den Jahren 2021 und 2022 zeigt die Relation von UAWs, die in Zusammenhang mit einer COVID-Impfung stehen und jenen Meldungen, die sich auf andere Arzneimittel beziehen. Im Jahr 2021 stehen rund 85% aller UAW-Meldungen mit COVID-Impfungen im zeitlichen Zusammenhang, im Jahr 2022 sogar 90%. Dies zeigt, dass die Meldehäufigkeit aller anderen Arzneimittelreaktionen seit 2017 weitestgehend stabil ist. Zu hoffen ist, dass die Meldefrequenz sowohl von Patient*innen, als auch von HCPs in den kommenden Jahren durch die Bekanntheit des Spontanmeldesystems, kontinuierlichen Verbesserungen im System, medialer Berichterstattung und fortlaufender Schulungen der Gesundheitsberufe stetig zunimmt und somit die Motivation zur Meldung von vermuteten UAWs steigt. Dies kann in den folgenden Jahren einen weiteren Ansatz für weitere Untersuchungen zum Spontanmeldesystem in Österreich darstellen.

5 Zusammenfassung

Die rapide Entwicklung neuer Arzneimitteltherapien hat die Möglichkeiten sowohl für die Ärzteschaft als auch für Patient*innen erheblich verbessert. Dennoch geht mit der Anwendung eines wirksamen Arzneimittels immer auch das Risiko einer unerwünschten Arzneimittelnebenwirkung einher. Dieser Dualismus zeigt sich auch in der Etymologie des griechischen Wortes „pharmakon“, welches sowohl „Arzneimittel“ als auch „Gift“ bedeutet. (Keller, 2006, S. 3)

Eine unerwünschte Arzneimittelnebenwirkung wird im weitesten Sinn, als eine schädliche und unbeabsichtigte Reaktion auf die Einnahme eines Arzneimittels verstanden. (RIS, Fassung 2022) Abschnitt §1 (1)

In diesem Zusammenhang sollen alle Pharmakovigilanz-Tätigkeiten nach der Marktzulassung dazu dienen, das Nutzen-Risiko-Profil von humanen Arzneimitteln laufend zu erfassen und zu evaluieren. Als Pharmakovigilanz werden all jene Tätigkeiten verstanden, die sich mit der Erfassung, der Bewertung, dem Verständnis und der Vorbeugung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) befassen. (EMA, Guideline on Good Pharmacovigilance Practice, 2012)

Diese Arbeit verfolgt das Ziel, die Wichtigkeit von Pharmakovigilanz-Tätigkeiten herauszuarbeiten und die limitierenden Faktoren für Meldungen von unerwarteten Arzneimittelnebenwirkungen an das Bundesministerium für Sicherheit im Gesundheitswesen zu analysieren. Unterschieden wird nach Arzneimittelgesetz in die Gruppe der meldepflichtigen Professionen, zu welcher nach §75g AMG Ärzte / Ärztinnen, Zahnärzte / Zahnärztinnen, Tierärzte / Tierärztinnen, Dentisten und Hebammen und soweit sie nicht der Meldepflicht nach §75j unterliegen Apotheker*innen und Gewerbetreibende, die zur Herstellung von Arzneimitteln oder zum Großhandel mit Arzneimitteln berechtigt sind und Drogist*innen und nach §75h Personen, die nicht der Meldepflicht unterliegen, insbesondere Patient*innen und deren Angehörige (RIS, Fassung 2022, S. §75g - §75h).

Im Detail wird das Spontanmeldesystem für vermutete UAWs des Bundesamtes für Sicherheit im Gesundheitswesen beleuchtet und die Daten zur Erfassung von validen Einzelfallmeldungen dargelegt. Mögliche Verbesserungen und Vereinfachungen werden im Anschluss diskutiert. Außerdem wird vor allem die gesetzliche Meldeverpflichtung von Angehörigen der Gesundheitsberufe definiert und eine mögliche Erklärung für deren geringe Meldehäufigkeit gesucht. Denkbare Lösungsansätze für das sogenannte „underreporting“ werden im Anschluss diskutiert.

Der erste Teil dieser Arbeit basiert zum Großteil auf Literaturrecherche. Der zweite empirische Teil umfasst die Auswertung und den Vergleich der Meldedaten aus dem Spontanmeldesystem der österreichischen Pharmakovigilanz-Behörde (BASG).

Der Zweck dieser Auswertung liegt darin, die Meldedaten in einem Zeitraum von je zwei Jahren vor und nach Verabreichung der ersten COVID-Impfstoffe zu vergleichen. Damit soll evaluiert werden, wie sich das Meldeverhalten auf Grund der medialen Präsenz von Impfreaktionen auf die verabreichten COVID-Impfungen und deren Meldemöglichkeit verhält. Dazu wurde der Mittelwert der Jahre 2019/2020 und 2021/2022 herangezogen. Dieser zeigt einen drastischen Anstieg der Anzahl der Meldungen von insgesamt 14 271 auf 103 352. Ebenso ist es auf Grund der Datenlage möglich die Anzahl der Gesamtmeldungen in Erst- und Folgemeldungen aufzugliedern. Auch hier lässt sich die gleiche anteilige Steigerung wie bei den Gesamtmeldungen erkennen.

Überdies lässt sich das Meldeverhalten der Health Care Professionals im Vergleich zu Zulassungsinhaber*innen und Patient*innen und deren Angehörige aufschlüsseln. Dies soll einen Einblick in die tatsächliche Häufigkeit von getätigten Einzelfallmeldungen aus den verschiedenen Meldegruppen widerspiegeln, da Patient*innen im Gegensatz zu Zulassungsinhaber*innen und HCPs keiner gesetzlichen Meldeverpflichtung unterliegen. Hinsichtlich der Datenlage kann vermutet werden, dass in den Berufsgruppen mit Meldeverpflichtung ein deutliches underreporting zu verzeichnen ist. Dies wird anhand der Auswertung sehr gut erkennbar und spiegelt die Ergebnisse der Literaturrecherche wider. Mögliche Ansätze zur Erhöhung der Melderate werden in den Resultaten diskutiert.

Inwieweit sich die Anzahl der Meldungen von vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen, abgesehen von den gemeldeten Reaktionen auf COVID-Impfungen, verändert hat, wird in den Resultaten und der Diskussion ersichtlich. Die Häufigkeit von gemeldeten vermuteten Arzneimittelnebenwirkungen ist in den Jahren 2021/2022 im Durchschnitt auf 103 352 Einzelfallmeldungen zum Vergleichsraum, 2019/2020 mit 14 271 gemeldeten Fällen, deutlich gestiegen. Da aber in Österreich ab Dezember 2020 die neuen COVID-Impfstoffe verabreicht wurden, müssen zum Datenvergleich, die gemeldeten COVID-Impfdurchbrüche berücksichtigt werden. Nach Abzug dieser Impfdurchbrüche zeigt sich ein stabiler Wert von 12 500 bis 15200 der gemeldeten Verdachtsfälle von UAW in den Jahren 2019 bis 2022.

Wie sich die Meldefrequenz von UAWs in den Jahren nach der Corona-Pandemie entwickeln wird, kann ein Ansatz für weiterführende Untersuchungen des Spontanmeldesystems in Österreich sein.

6 Abstract

The rapid development of new drug therapies has significantly improved possibilities for both the medical profession and patients. However, the use of an effective medication always carries the risk of an undesirable drug side effect. This duality is also evident in the etymology of the Greek word "pharmacon," which means both "medicine" and "poison." (Keller, 2006, p. 3)

In the broadest sense, an undesirable drug side effect is understood as a harmful and unintended reaction to the use of a medication. (AMG, Version 2022), Section §1 (1)

In this context, all post-market pharmacovigilance activities aim to continuously capture and evaluate the benefit-risk profile of human drugs. Pharmacovigilance encompasses all activities related to the detection, assessment, understanding, and prevention of adverse drug reactions (ADRs). (GVP, 2012)

This study aims to highlight the importance of pharmacovigilance activities and analyze the limiting factors for reporting unexpected drug side effects to the Federal Ministry of Health and Safety. According to the Medicines Act, there are different groups of mandatory reporters, including physicians, dentists, veterinarians, midwives, pharmacists, authorized manufacturers or wholesalers of medications, and non-mandatory reporters such as patients and their relatives. (AMG, Version 2022, Sections §75g - §75h)

Specifically, this work examines the spontaneous reporting system for suspected ADRs of the Federal Office for Health Safety and presents the data on the collection of valid individual case reports. Possible improvements and simplifications are then discussed. Furthermore, the legal reporting obligations of healthcare professionals are defined, and possible explanations for their low reporting frequency are sought. Potential solutions for the so-called "underreporting" are also discussed.

The first part of this work is largely based on literature research. The second empirical part involves the analysis and comparison of reporting data from the spontaneous reporting system of the Austrian Pharmacovigilance Authority (BASG).

The purpose of this analysis is to compare the reporting data for a period of two years before and after the administration of the first COVID vaccines. The objective is to evaluate how the reporting behavior is affected by the media presence of vaccine reactions and the reporting opportunity for administered COVID vaccines. The average of the years 2019/2020 and 2021/2022 was used for this purpose. It shows a drastic increase in the number of reports from a total of 14,271 to 103,352. It is also possible to divide the total reports into initial and follow-up reports based on the available data. Here too, the same proportional increase as in the total reports can be observed.

Furthermore, the reporting behavior of healthcare professionals (HCPs) can be compared to that of marketing authorization holders (MAHs) and patients and their relatives. This is intended to provide insight into the actual frequency of individual case reports made by different reporting groups since patients, unlike MAHs and HCPs, are not subject to legal reporting obligations. Based on the available data, it can be presumed that there is a significant underreporting in the professional groups with reporting obligations. This is clearly evident from the analysis and reflects the findings of the literature research and possible approaches to increase the reporting rate will be discussed in the results.

The extent to which the number of reported suspected adverse drug reactions, excluding reactions to COVID vaccinations, has changed will be apparent in the results and discussion. The frequency of reported suspected adverse drug reactions has significantly increased in the years 2021/2022, with an average of 103,352 individual case reports compared to 14,271 reported cases in the reference period of 2019/2020. However, since the new COVID vaccines have been administered in Austria since December 2020, the reported breakthrough cases of COVID vaccination must be taken into account for data comparison. After subtracting these breakthrough cases, a stable value of 12,500 to 15,200 reported suspected cases of adverse drug reactions is observed between the years 2019 and 2022.

The development of the reporting frequency of adverse drug reactions in the years following the COVID-19 pandemic can serve as an approach for further investigations of the spontaneous reporting system in Austria.

7 Literaturverzeichnis

- AGES. (22. Jänner 2022). *entwicklung-zulassung-von-impfstoffen*. Abgerufen am 19. Juni 2023 von Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit: <https://www.ages.at/mensch/arzneimittel-medizinprodukte/entwicklung-zulassung-von-impfstoffen#c9802>
- AKdÄ. (März 2019). Nebenwirkungen melden. *Ein Leitfaden für Ärzte*. Berlin: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.
- BASG. (03. März 2022). *Nebenwirkungsmeldung human*. Abgerufen am 23. Juni 2023 von Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/meldewesen/nebenwirkungsmeldung-human>.
- BASG. (2023). *Bericht über Meldungen vermuteter Nebenwirkungen nach Impfungen zum Schutz vor COVID-19*. Abgerufen am 2023. Juni 23 von Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/05_KonsumentInnen/Impfstoffe/Bericht_BASG_Nebenwirkungsmeldungen_27.12.2020-11.02.22_BTVI.pdf
- BASG. (2023). *Covid-19-Impfungen*. Abgerufen am 19. Juni 2023 von Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: <https://www.basg.gv.at/ueber-uns/covid-19-impfungen>
- BASG. (3. März 2023). *Das schwarze Dreieck*. Abgerufen am 19. Juni 2023 von Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: <https://www.basg.gv.at/marktbeobachtung/amtliche-nachrichten/detail/was-bedeutet-das-schwarze-dreieck>
- BASG. (10. Februar 2023). *Meldestatistik*. Abgerufen am 18. Juni 2023 von Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen: <https://www.basg.gv.at/ueber-uns/statistiken/arzneimittelsicherheit>
- BASG AGES MEA, Institut LCM. (2022). *AT - Leitfaden Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) / Educational Material (EM)*. Wien: Bundesamt Für Sicherheit im Gesundheitswesen.
- Boos, J., & Mentzer, D. (2013 . 161). Neues zum Thema „Pharmakovigilanz“ - Zu Risiken und Nebenwirkungen. *Monatschrift Kinderheilkunde*, 851-862. doi:10.1007/s00112-013-2986-4
- Dachverband der Sozialversicherungsträger. (2023). *Impfdaten*. Abgerufen am 20. Juni 2023 von Impfdashboard - Corona-Schutzimpfung in Österreich: <https://impfdaten.at/>
- Edwards, R., & Aronson, J. (7. October 2000). Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet*, S. Vol. 356, 1255ff.
- EMA. (1995-2023). *EudraVigilance System Overview*. Abgerufen am 19. Juni 2023 von European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview>
- EMA. (May 2004). *ICH Topic E 2 D*. Abgerufen am 18. Juni 2023 von European Medicines Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-12.pdf
- EMA. (2012). *Guideline on Good Pharmacovigilance Parctice*. Abgerufen am 20. Juni 2023 von European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory->

procedural-guideline/guidelines-good-pharmacovigilance-practices-gvp-introductory-cover-note-last-updated-chapter-piv_en.pdf

- EMA. (2012-2023). *Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen*. Abgerufen am 19. Juni 2023 von adrreports: <https://www.adrreports.eu/de/>
- EMA. (28. July 2013). *ICH Guideline E2B (R3)*. Abgerufen am 18. Juni 2023 von European Medicines Agency: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-4.pdf
- EMA. (2023). *Post-authorisation efficacy studies: questions and answers*. Abgerufen am 20. Juni 2023 von European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/post-authorisation-efficacy-studies-questions-answers>
- EMA. (2023). *Post-authorisation safety studies (PASS)*. Abgerufen am 20. Juni 2023 von European Medicines Agency: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/post-authorisation-safety-studies-pass>
- European Medicines Agency*. (25. April 2022). Von <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance/eudravigilance-system-overview> abgerufen
- European Publications Office. (6. November 2001). *Richtlinie 2001/83/EG*. Abgerufen am 20. Juni 2023 von EUR-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/content/welcome/about.html>
- European Publications Office. (15. Dezember 2010). *Richtlinie 2010/84/EU*. Abgerufen am 18. Juni 2023 von EUR-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0084>
- Fries, S. (2009). *Die arzneimittelrechtliche Nutzen/Risiko-Abwägung und Pharmakovigilanz*. Baden-Baden: Nomos.
- Fuchs, S., Neumann, J., & Klement, A. (1. November 2013). Potenziell Lebensrettend - Arzneimittelüberwachung. *Deutsches Ärzteblatt*, Jg 110, Heft 44, S. A 2070 - A 2072.
- Keller, E. (2006). Unerwünschte Arzneimittelwirkungen. *Unerwünschte Arzneimittelwirkungen - Ansätze zur Inzidenzschätzung und Signalgenerierung mit fallbasierten Pharmakovigilanzdaten*. München: Aus dem Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie, der Ludwig-Maximilians-Universität.
- Köberle, U., Stammschulte, T., Gundert-Remy, U., Pitzer, M., & Bräutigam, K. (18. Juli 2018). Erfassung und Bewertung von Medikationsfehlern. Erfahrungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. *Bundegesundheitsblatt*, S. 1066-1074. doi:10.1007/s00103-018-2779-y
- Kolenchery, L. (2. November 2022). Zusammenhang zwischen Atikörpertiter und Mortalität bei Patient/innen mit schwerem COVID-19 Impfdurchbruch. Linz, Oberösterreich, Österreich.
- Kori-Lindner, D. m. (18. April 1997). Nebenwirkungen müssen gemeldet werden. *Deutsches Ärzteblatt* 94, Heft 16, S. 1044-148.

- M., H., Broich, K., Blumberg, A., Chetterjee, S., Haenisch, B., & Schlosser-Weber, G. (9. Oktober 2014). Arzneimittelsicherheit - Herausforderung in einer alternden Gesellschaft. *Nervenarzt*, S. 85: 1352-1362. doi:10.1007/s00115-014-4088-5
- Negi, S., & Yadav, S. (2022). *Pharmakovigilanz - Fibel für Einsteiger*. Republic of Moldova, Europe: Scienza Scripts.
- Peters, T., Soanes, N., Abbas, M., Ahmad, J., Herrero-Martinez, E., Paramanda, M., . . . Small-Aoudia, F. (2021). Effective Pharmacovigilance System Development: EFPIA-IPVG. *Drug Safety (44)*, S. 17-28. doi:10.1007/s40264-020-01008-0
- Priyadharsini, R., Raja, T., & Dhayaguruvasan, M. (Mai 2017). A study on awareness of pharmacovigilance and determinants of underreporting of adverse drug reactions by health care professionals and general practitioners. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*, S. 6: 1227-1232.
- Rawlins, M., & Thompson, J. (1977). Pathogenesis of adverse drug reactions. *Oxford University Press*, S. 10-17.
- Ribeiro-Vaz, I., Silva, A.-M., Santos, C., & Cruz-Correia, R. (1. März 2016). How to promote adverse drug reaction reports using information systems - a systematic review and meta-analysis. *BMC Medical Informatics and Decision Making*, S. 16:27 1-10. doi:10.1186/s12911-016-0265-8
- RIS. (5. Jänner Fassung 2022). *Bundesgesetz vom 2. März 1983 über die Herstellung und das Inverkehrbringen von Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz-AMG)*. Abgerufen am 20. Juni 2023 von Rechtsinformationssystem des Bundes: <https://www.ris.bka.gv.at/GeltendeFassung.wxe?Abfrage=Bundesnormen&Gesetzesnummer=10010441>
- Scholz, N. (April 2015). *Arzneimittel in der Europäischen Union*. EU: EPRS | Wissenschaftlicher Dienst des Europäischen Parlaments. doi:10.2861/080161
- Sickmüller, B., Thurisch, B., & Wallik, S. (2020). *Pharmakovigilanz und Maintenance von Arzneimittelzulassungen*. Aulendorf: Editio Cantor Verlag für Medizin und Naturwissenschaften GmbH.
- Stausberg, J., & Hasford, J. (22. Januar 2010). Erkennung von unerwünschten Arzneimittelereignissen. *Deutsches Ärzteblatt*, S. Jg. 107, Heft 3, 23ff. doi:10.3238/arztebl.2010.0023
- WHO. (2023). *situations/covid-19*. Abgerufen am 18. Juni 2023 von World Health Organization: <https://www.who.int/europe/emergencies/situations/covid-19>
- Wink, K., & Feige, A. (19. Oktober 2011). Methodik zur Erfassung von Nebenwirkungen häufiger Fertigarzneimittel bei bestimmungsgemäßem Gebrauch. *MMW - Fortschritte der Medizin*, S. 71-74.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Erkenntniszuwachs eines AM im Laufe seines life-cycles (Fries, 2009, S. 153)	11
Abbildung 2: Rote Hand; Quelle (BASG AGES MEA, Institut LCM;, 2022) https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/06_Gesundheitsberufe/DHPC/2021/Rote_Hand.tif	24
Abbildung 3: Blaue Hand; Quelle: (BASG AGES MEA, Institut LCM;, 2022) https://www.basg.gv.at/fileadmin/redakteure/06_Gesundheitsberufe/DHPC/2021/blau-hand.jpg	25
Abbildung 4: EudraVigilance System components Quelle (EMA, EudraVigilance System Overview, 1995-2023)	27
Abbildung 5: Die Meldehäufigkeit von vermuteten Nebenwirkungen in den Jahren 2017 bis 2022; Quelle (BASG, Meldestatistik, 2023)	29
Abbildung 6: Vergleich der Mittelwerte der spontanen Gesamtmeldungen aufgegliedert in Erst- und Folgemeldungen zwischen den Jahren 2019/2020 und 2021/2022 (eigene Darstellung).....	30
Abbildung 7: Meldungen, aufgeschlüsselt nach Meldergruppe laut AMG §75g-§75i in den Jahren 2019-2022; Quelle: (BASG, Meldestatistik, 2023)	31
Abbildung 8: Meldungen aufgeschlüsselt nach Berufsgruppen im Jahr 2019, (eigene Darstellung)....	32
Abbildung 9: Anzahl Gesamtmeldungen aufgegliedert nach COVID-Vaccine Meldungen und non-COVID Meldungen; Quelle: (BASG, Meldestatistik, 2023)	33
Abbildung 10: UAW Meldungen nach COVID-Impfungen und davon Meldungen von Impfdurchbrüchen in den Jahren 2021 und 2022; Quelle: (BASG, Meldestatistik, 2023)	34

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Nationale und internationale Gesetze/Handlungsanweisungen (eigene Darstellung, 2023)	3
Tabelle 2: Klassifikation unerwünschter Arzneimittelwirkungen (vgl. Edwards, Aronson, 2000, S.1256)	7
Tabelle 3: Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen vgl. (AKdÄ, 2019)	8
Tabelle 4: Vergleich der Gesamtmeldungen von 2019-2022 ohne COVID-Impfung Meldungen	33

10 Anhänge

10.1 Anhang 1: Patientenmeldung über eine Arzneimittel Nebenwirkung



BASG / AGES
Institut Überwachung
Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich

ARZNEIMITTELINFORMATION

Sehr geehrte PatientInnen!

BITTE MELDEN

Sie mittels umseitiger Meldekarte alle jene Fälle von Arzneimittel-Nebenwirkungen, die Ihnen bekannt werden, an

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5, 1200 Wien

Fax: 050 555-36207

E-Mail: nebenwirkung@ages.at

Alle **Angaben**, die Sie als Melder betreffen bzw. die zur Identifizierung des Patienten dienen könnten, **werden streng vertraulich behandelt** (keine Weitergabe an Dritte wie z.B.: pharmazeutische Unternehmen). Ihre Meldung dient **ausschließlich zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses** von Arzneimitteln.

Bitte melden Sie gemäß § 75h des Arzneimittelgesetzes

SOFORT und DIREKT an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.

IHRE MELDUNG IST EIN WICHTIGER BEITRAG ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT!

Bitte beachten Sie auch die Möglichkeit der elektronischen Meldung unter:

<http://www.basg.gv.at>



Bitte füllen Sie diese Karte möglichst vollständig aus und übermitteln Sie uns alle für diese Meldung
wichtigen und verfügbaren Unterlagen. Ihre Meldung wird vertraulich behandelt.

PATIENTENMELDUNG ÜBER EINE ARZNEIMITTEL-NEBENWIRKUNG
(auch VERDACHTSFÄLLE)

Patient (Initialen- Vor-, Familienname)	Geburtsdatum	Geschlecht <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	Größe	Gewicht	Schwangerschaft <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Schw.-Woche
Beschreibung der Nebenwirkung (ggf. mit Ergebnissen aus Laboruntersuchungen)						
Datum / Zeit des Auftretens der Nebenwirkung:						
Alle verwendeten Arzneimittel Genauere Bezeichnung (inkl. Chargennummer) verdächtigtes Medikament bitte mit X kennzeichnen!		Chargen - Nummer	Dosierung und Anwendungsart	Dauer der Anw. von - bis	Grund der Anwendung	
Weitere Erkrankungen (z.B. Arzneimittel früher vertragen, Nikotin, Alkohol usw.), andere Erkrankungen, Grundkrankheiten						
Behandlung der Nebenwirkung						
Verlauf der Nebenwirkung						
<input type="checkbox"/> tödlich		<input type="checkbox"/> lebensbedrohlich		<input type="checkbox"/> Spitalsaufenthalt erforderlich / verlängert		
<input type="checkbox"/> bleibende oder schwerwiegende Behinderung / Invalidität		<input type="checkbox"/> Schaden beim Un- / Neugeborenen		<input type="checkbox"/> keines der genannten		
Ausgang der Nebenwirkung						
Gesundheitszustand wiederhergestellt		<input type="checkbox"/> JA		<input type="checkbox"/> NEIN		<input type="checkbox"/> UNBEKANNT
Meldender (Name, Adresse, Telefonnummer und E-Mail)				Behandelnder Arzt (Name, Adresse, Telefonnummer)		
Kopie E-Card oder Lichtbildausweis / Datum, Unterschrift						

10.2 Anhang 2: Meldung über eine Arzneimittel Nebenwirkung für Meldepflichtige



Bundesamt für Sicherheit
im Gesundheitswesen

BASG / AGES
Institut Überwachung
Traisengasse 5, 1200 Wien, Österreich

ARZNEIMITTELINFORMATION

Sehr geehrte Meldepflichtige!

BITTE MELDEN

Sie mittels umseitiger Meldekarte alle jene Fälle von Arzneimittel-Nebenwirkungen, die Ihnen auf Grund Ihrer beruflichen Tätigkeit bekannt werden – auch Verdachtsfälle und Beobachtungen, die schon längere Zeit zurückliegen-, an

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5, 1200 Wien
Fax: 050 555-36207
E-Mail: nebenwirkung@ages.at

Alle **Angaben**, die Sie als Melder betreffen bzw. die zur Identifizierung des Patienten dienen könnten, **werden streng vertraulich behandelt** (keine Weitergabe an Dritte wie z.B. pharmazeutische Firmen). Ihre Meldung dient **ausschließlich zur Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses** von Arzneimitteln.

Bitte melden Sie im Sinne des § 75g des Arzneimittelgesetzes (Meldepflicht) **SOFORT und DIREKT an das Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen.**

IHRE MELDUNG IST EIN WICHTIGER BEITRAG ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT!

Bitte beachten Sie auch die Möglichkeit der elektronischen Meldung unter:

<http://www.basg.gv.at>




Bitte füllen Sie diese Karte möglichst vollständig aus. Ihre Meldung wird vertraulich behandelt.

MELDUNG ÜBER EINE ARZNEIMITTEL-NEBENWIRKUNG
(auch VERDACHTSFÄLLE)

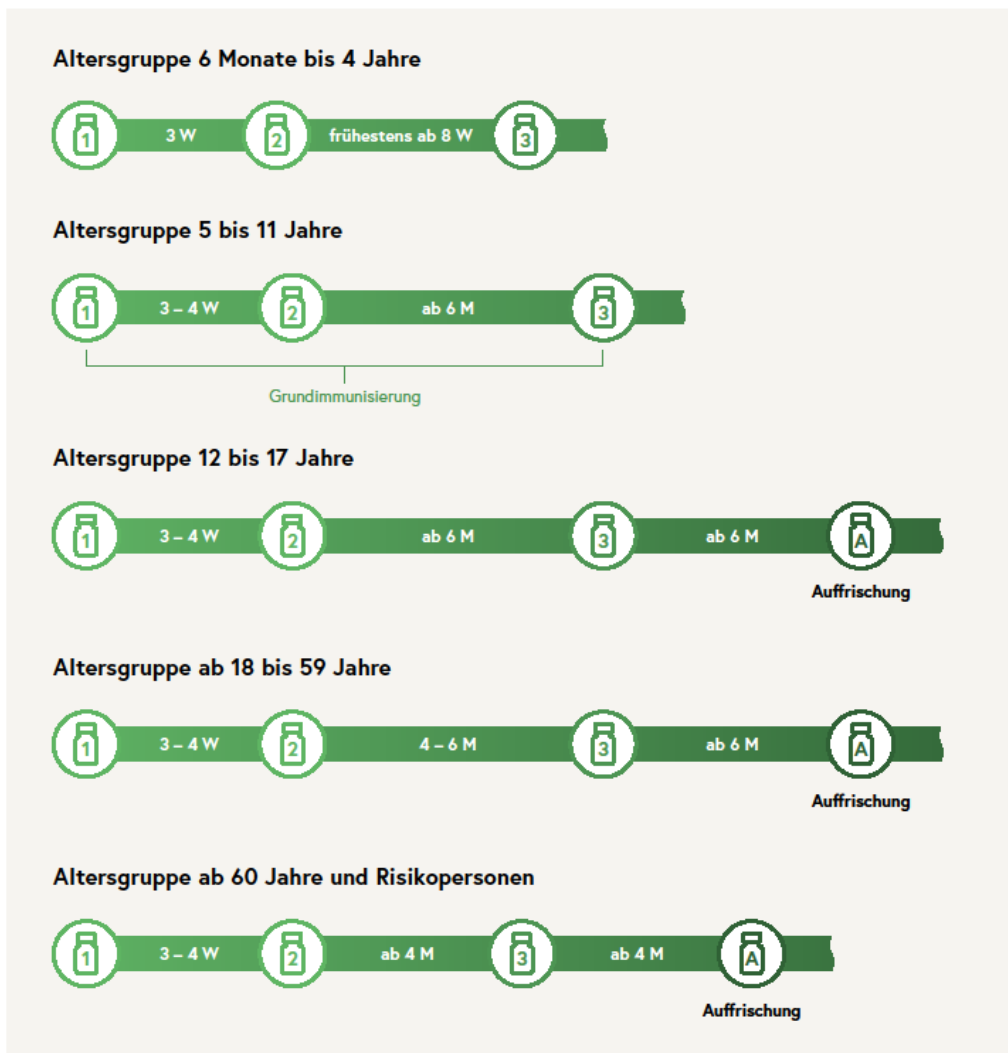
Patient (Initialen- Vor-, Familienname)	Geburtsdatum	Geschlecht <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w	Größe	Gewicht	Schwangerschaft <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN	Schw.-Woche
Beschreibung der Nebenwirkung (ggf. mit Laborparameter)						
Datum / Zeit des Auftretens:						
Alle verwendeten Arzneimittel Genauere Bezeichnung (inkl. Chargennummer) verdächtigtes Medikament bitte mit X kennzeichnen!		Chargen - Nummer	Dosierung und Anwendungsart	Dauer der Anw. von - bis	Grund der Anwendung	
Weitere Erkrankungen (z.B. Arzneimittel früher vertragen, Nikotin, Alkohol usw.), andere Erkrankungen, Grundkrankheiten						
Behandlung der Nebenwirkung						
Verlauf der Nebenwirkung						
<input type="checkbox"/> tödlich		<input type="checkbox"/> lebensbedrohlich		<input type="checkbox"/> Spitalsaufenthalt erforderlich / verlängert		
<input type="checkbox"/> bleibende oder schwerwiegende Behinderung / Invalidität		<input type="checkbox"/> kongenitaler Schaden		<input type="checkbox"/> keines der genannten		
Ausgang der Nebenwirkung						
<input type="checkbox"/> wiederhergestellt		<input type="checkbox"/> noch nicht wiederhergestellt		<input type="checkbox"/> bleibender Schaden		<input type="checkbox"/> unbekannt
Zusammenhang NW / verdächtigtes Arzneimittel						
<input type="checkbox"/> gesichert		<input type="checkbox"/> wahrscheinlich		<input type="checkbox"/> möglich		<input type="checkbox"/> unwahrscheinlich
				<input type="checkbox"/> unbeurteilt		<input type="checkbox"/> nicht beurteilbar
Meldender (Name, Adresse, Telefonnummer und E-Mail)						
Stampiglie/Datum, Unterschrift						

10.3 Anhang 3: Impfschema zur Corona-Schutzimpfung

 **Bundesministerium**
Soziales, Gesundheit, Pflege
und Konsumentenschutz

sozialministerium.at

Impfschema zur Corona-Schutzimpfung



W=Woche | M=Monat



Infektion nach 2 oder mehr Impfungen:

Das abgebildete Impfschema kann auch bei Personen angewendet werden, die bereits eine oder mehrere Infektionen durchgemacht haben. Für Personen unter 60 Jahren kann die dritte Impfung oder eine Auffrischungsimpfung nach einer symptomatischen Infektion bis zu 6 Monate aufgeschoben werden.

Alle Infos erhalten Sie bei Ihrer Ärztin, Ihrem Arzt und bei Ihrer Apothekerin, Ihrem Apotheker.

Das Impfschema stützt sich auf die Empfehlungen des Nationalen Impfgremiums und gilt für alle in der EU zugelassenen COVID-19-Impfstoffe. (Stand: 28.10.2022)