

// Befragung zur Verträglichkeit der Impfstoffe gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) mittels Smartphone-App SafeVac 2.0 //

D. OBERLE
D. MENTZER
G. WEBER
(PEI)

In den vergangenen Monaten sind weltweit verschiedenste Impfstoffkonzepte zum Schutz gegen COVID-19 entwickelt worden, die in klinischen Prüfungen getestet werden. Erste Zulassungsanträge sind bei der Europäischen Arzneimittelagentur eingereicht worden. Derzeit bewerten die Behörden der EU-Mitgliedstaaten diese Daten. Dies lässt hoffen, dass bald wirksame COVID-19-Impfstoffe zur Verfügung stehen werden. Gerade bei neuartigen Impfstoffen ist es wichtig, das Sicherheitsprofil der Impfstoffe auch nach der Zulassung weiter zu untersuchen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat als Teil einer proaktiven Surveillance der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen eine Smartphone-App, SafeVac 2.0, entwickelt. Über diese sollen möglichst zeitnah quantitative Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe erhalten werden. Des Weiteren sollen Daten zum Schutz vor COVID-19 bei Geimpften innerhalb von zwölf Monaten erhoben werden.

EINLEITUNG

Seit fast einem Jahr hält die Corona-Pandemie die Welt in Atem. Deutschland befindet sich seit November 2020 in der „zweiten Welle“, nachdem die Zahl der Neuinfektionen nach der „ersten Welle“ im Frühjahr 2020 in den Sommermonaten zunächst stark rückläufig war.

Das klinische Bild der neuartigen Lungenerkrankung COVID-19 (Coronavirus disease 2019), verursacht durch das Coronavirus SARS-CoV-2 (Severe-Acute-Respiratory-Syndrome-Coronavirus-Virus-2), umfasst u. a. Fieber, Schüttelfrost, Husten, Auswurf, Dyspnoe, Pneumonie, Niesen, Rhinorrhö, Halsschmerzen, Geschmacks- und Geruchsverlust, Kopfschmerzen, Myalgie sowie gastrointestinale Symptome wie Diarrhö. Obwohl in der Therapie der neuen Lungenerkrankung seit Beginn der Pandemie große Fortschritte gemacht wurden, ist der Ausgang der Erkrankung im Einzelfall ungewiss. Risikofaktoren für COVID sind u. a. höheres Alter, männliches Geschlecht, Vorerkrankungen der Lunge und Übergewicht. Aber auch bei jungen, vormals gesunden Menschen wurde über sehr schwere Verläufe und Todesfälle berichtet.

Ärzte haben in Deutschland eine gesetzliche Verpflichtung, den Verdacht einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung nach Impfung (syn. Impfkomplication) an das Gesundheitsamt zu melden (§6[3] IfSG)¹, das eine pseudonymisierte Meldung an das Paul-Ehrlich-Institut macht. Ärzte und Apotheker haben außerdem eine standesrechtliche Verpflichtung zur Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen an die jeweiligen Arzneimittelkommissionen, die mit dem Paul-Ehrlich-Institut Daten austauschen. Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen können Ärzte, Apotheker, Angehörige von Heilberufen oder Verbraucher aber auch direkt an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) melden. Dies kann online² oder per Post, Fax oder Telefon erfolgen. Vielfach melden Angehörige der Gesundheitsberufe und Verbraucher auch dem Zulassungsinhaber, der wiederum den Zulassungsbehörden melden muss.

Verdachtsfallmeldungen von Impfkomplicationen erfolgen oft zeitverzögert und unvollständig. Hier bietet die zunehmende Verbreitung mobiler Technologien (Apps, Smartphones, Tablets) Potenzial für Verbesserungen.² Wilson et al.⁴ veröffentlichten 2016 Ergebnisse eines Projekts zur Erfassung von uner-

wünschten Ereignissen (UE) nach Influenzaimpfung über eine Smartphone-App in Kanada. Die Autoren zeigten, dass sich die Smartphone-App für diesen Zweck eignet.

SafeVac 2.0 ist eine Weiterentwicklung der Smartphone-App Safevac 1.0, die in Zusammenarbeit mit Materna Information & Communications SE und dem Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, HZI, Braunschweig, entworfen wurde und der Erfassung von UE nach saisonaler Influenzaimpfung diente; das PEI hat in einer früheren Ausgabe des Bulletins für Arzneimittelsicherheit darüber berichtet.⁵

Die geplante Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe über die Smartphone-App SafeVac 2.0 ist Teil einer aktiven Surveillance der Impfstoffsicherheit. Sie dient dazu, möglichst zeitnah quantitative Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe zu erhalten, wobei in Abhängigkeit von der Teilnehmerzahl auch (sehr) seltene und/oder verzögert auftretende unerwünschte Ereignisse (UE) detektiert werden können. Zudem soll untersucht werden, wie viele der Teilnehmer keine UE berichten, d. h. die Impfung gut vertragen haben. Des Weiteren gibt sie Auskunft über den Schutz vor COVID-19 bei Geimpften innerhalb von zwölf Monaten.

METHODE

Smartphone-App

Die App wurde als Cross-Plattform-App⁶ für die Betriebssysteme iOS (Apple) und Android (Google) entwickelt und unterstützt iOS 12-14 sowie Android 5.0-10.0. Bereits vor der COVID-19-Impfung kann sie entweder über eine Suchfunktion im App Store, im Google Play Store oder über eine Verlinkung (QR-Code) heruntergeladen werden (siehe Icon Abbildung 1). SafeVac 2.0 ist zweisprachig (deutsch, englisch).

Zur Initialisierung der App werden folgende Angaben benötigt: Impfstoffname (Handelsname), Chargennummer, Dosisnummer, Impfdatum und Indikation.



Abbildung 1:
Icon der Smartphone-App
SafeVac 2.0

Studiendesign

Im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG) handelt es sich um eine Anwendungsbeobachtung. Eine Anzeige gemäß AMG § 67 Abs. 6 erfolgt durch das Paul-Ehrlich-Institut. Das Design entspricht damit einer prospektiven einarmigen nicht interventionellen Kohortenstudie.

An der Studie kann jede Person teilnehmen, die

- 18 Jahre oder älter ist,
- Deutsch oder Englisch spricht,
- mindestens einmal mit einem Impfstoff zum Schutz gegen COVID-19 geimpft worden ist,
- die Impfung vor nicht mehr als 48 Stunden erhalten hat,
- im Besitz eines eigenen kompatiblen Smartphones (IOS \geq 12, Android \geq 5.0) ist,
- Zugang zum Apple App Store bzw. Google Play Store hat und
- elektronisch in die Teilnahme an der Befragung einwilligt.

Die Studie und die Möglichkeit zur Teilnahme soll über die PEI-Website publik gemacht werden.

Daneben sollen Informationsbroschüren in den von den Bundesländern eingerichteten Impfzentren zur Verfügung gestellt werden.

Mittels Smartphone-App sollen die Teilnehmer die Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe zu sieben (erste Dosis) beziehungsweise acht (zweite Dosis) Zeitpunkten innerhalb von drei beziehungsweise vier

Abbildung 2:
Übersicht der Meldezeitpunkte links und ausgeklappte Detailinformationen rechts



Wochen nach jeder Impfung (erste/zweite Dosis) dokumentieren (siehe Abbildung 2). Zusätzlich werden sie nach sechs und zwölf Monaten nach ihrem Gesundheitszustand befragt und gebeten mitzuteilen, ob seit der letzten Impfung eine COVID-19-Erkrankung aufgetreten ist und, wenn ja, wie schwer die Erkrankung war.

Des Weiteren besteht die Möglichkeit, die Benutzerfreundlichkeit der App zu bewerten und Verbesserungsvorschläge zu machen.

Für Fragen zum technischen Support wird eine Hotline neu eingerichtet und für Fragen zu Impfreaktionen besteht eine dafür vorgesehene Hotline beim Paul-Ehrlich-Institut.

Datenschutz

Die von den Teilnehmern eingegebenen Informationen werden verschlüsselt auf dem Smartphone gespeichert und mit einer Zufallsnummer an das Paul-Ehrlich-Institut übermittelt, sobald eine Online-Verbindung besteht. Optional kann ein Passwort für die App gesetzt werden. Das Paul-Ehrlich-Institut kann zu keinem Zeitpunkt die Meldung nachverfolgen und erfährt weder Namen, Vornamen, Adressen noch Mobilfunknummern der Teilnehmer. Die Teilnahme an den Befragungen ist freiwillig und kann jederzeit beendet werden. Der Bundesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit (BfDI) hat das Projekt beraten.

Ethik

Die Befragung über die SafeVac 2.0 App wurde von der zuständigen Ethik-Kommission berufsethisch und berufsrechtlich beraten.

Finanzierung

Das Projekt wird vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) gefördert.

DISKUSSION

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Arzneimitteln, da so rasch neue Signale detektiert werden können. Eine Einschränkung dieser Routineüberwachung ist, dass nicht klar ist, bei wie vielen der Geimpften UE auftreten, da erfahrungsgemäß aus unterschiedlichen Gründen nicht alle UE gemeldet werden. Die fehlende Erfassung einer Nennergröße kann aus epidemiologischer Sicht und hinsichtlich der Methodik evidenzbasierter Medizin zu Verzerrungen und Einschränkung der Aussagekraft führen. Da in der geplanten Studie prospektiv in einer definierten Population sowohl das Auftreten wie auch das Ausbleiben von UE nach Impfung erhoben werden, erlaubt sie die Erfassung einer Nennergröße. Somit können, eine hohe Anzahl an Teilnehmern vorausgesetzt, robuste Schätzer für UE-Inzidenzen berechnet werden.

Im Rahmen des Pilotprojekts⁵ zur Erfassung von UE nach Influenzaimpfung über die Smartphone-App SafeVac 1.0 hat sich die App-Technologie bewährt.* Die App wurde von den Teilnehmern gut angenommen, sodass auch für die Befragung zur Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe über SafeVac 2.0 eine hohe Akzeptanz zu erwarten ist. Gemäß einer Untersuchung zur Haltung von Nutzern gegenüber Gesundheits-Apps aus den USA von Peng et al.⁶ spielt die Benutzerfreundlichkeit eine große Rolle, des Weiteren wird negativ bewertet, wenn Eingaben in die App viel Zeit in Anspruch nehmen. Vor allem für die kontinuierliche Nutzung über eine längere Zeit ist ein gewisses Maß an Motivation und Disziplin erforderlich. Die in Kanada durchgeführte Erfassung von UE nach Influenzaimpfung über die Smartphone-App weist darauf hin, dass der Download und eine lange Nachbeobachtungszeit Barrieren für die Akzeptanz und Compliance darstellen können.⁴

Unklar ist auch, ob die App von allen Impfungen gleich gut angenommen wird. Obwohl Apps heute sehr vielseitig genutzt werden, z. B. zur Information (Wetter-Apps), Kommunikation (z. B. WhatsApp), und auch Gesundheits-Apps inzwischen bei Verbrauchern gut etabliert sind,⁷ könnte der Umgang mit der Technik insbesondere für ältere Menschen eine Barriere darstellen.

Eine weitere Limitation stellt die Tatsache dar, dass es keine ungeimpfte beziehungsweise mit Placebo geimpfte Kontrollgruppe gibt. Somit können keine Schätzer für relative Risiken von UE berechnet werden. Das Paul-Ehrlich-Institut plant daher einen Vergleich mit Hintergrundinzidenzen für ausgewählte UE, die auf Basis von Sekundärdatenanalysen ermittelt wurden.

Impfungen sind für viele Menschen ein sensibles Thema, vor allem wenn es um neuartige Vakzine geht, die quasi im Zeitraffer entwickelt und zugelassen wurden. Durch die aktive Beteiligung der Bevölkerung kann hier die Impfakzeptanz gefördert werden.

* Cross-Plattform-App – genutzt wird das Flutter Framework. Dabei wird eine Code-Basis mit der Programmiersprache Dart generiert. Diese wird durch einen Transpiler dann in die native Sprache des jeweiligen Betriebssystems übersetzt.

REFERENZEN

1. www.gesetze-im-internet.de/ifsg
2. <https://nebenwirkungen.pei.de>
3. Berrewaerts J et al.: Patient Participation and the Use of Ehealth Tools for Pharmacovigilance. *Front Pharmacol* 2016; 7: 90
4. Wilson Ket al.: An evaluation of the feasibility and usability of a proof of concept mobile app for adverse event reporting post influenza vaccination. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2016; 12(7):1738-1748
5. Mentzer D et al.: Digitalisierung: Epidemiologische Studie mit App-basierter Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung. *Bulletin für Arzneimittelsicherheit* 2018(3): 30-32
6. Peng W et al.: A qualitative study of user perceptions of mobile health apps. *BMC Public Health* 2016;16(1):1158
7. Kao C-K, Liebovitz DM: Consumer Mobile Health Apps: Current State, Barriers, and Future Directions. *PM R* 2017; 9(5S):S106-S115

FAZIT

- Die Digitalisierung eröffnet neue Möglichkeiten der Meldung von Verdachtsfällen von Impfkomplicationen.
- Da in der geplanten Studie prospektiv in einer definierten Population sowohl das Auftreten wie auch das Ausbleiben von unerwünschten Ereignissen (UE) nach Impfung erhoben werden, erlaubt sie die Erfassung einer Nennergröße.
- Mit den über die neu entwickelte Smartphone-App SafeVac 2.0 erhobenen Daten können alters- und geschlechtsspezifische robuste Schätzer für Inzidenzen von UE nach Immunisierung mit COVID-19-Impfstoffen berechnet werden.
- Voraussetzung ist die Teilnahme einer ausreichenden Anzahl an Impfungen, insbesondere wenn es um die Erfassung seltener UE geht.
- Mit der Studie kann ermittelt werden, wie viele der Teilnehmer den Impfstoff gut vertragen haben.
- Es werden keine personenbezogenen Daten wie Name, Vorname, Adresse oder Telefonnummer erhoben.
- Die App trägt zu einer proaktiven Post-Marketing-Surveillance bei, über die mögliche Impfstoffrisiken rasch erkannt, untersucht und minimiert werden können.
- Durch die aktive Beteiligung der Bevölkerung kann die Impfkzeptanz gefördert werden.

DANKSAGUNG

Wir möchten allen Personen danken, die zu Entwicklung und Testung der Smartphone-App SafeVac 1.0 beigetragen haben und damit den Weg für SafeVac 2.0 geebnet haben.

WEITERE INFORMATIONEN

Wer an der Befragung zur Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen teilnehmen möchte, kann die SafeVac 2.0 App über folgenden QR-Code herunterladen:



Weitere Informationen zu SafeVac 2.0 finden Sie auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts unter folgendem Link: www.pei.de