

Abschlussbericht

Erfassung unerwünschter Wirkungen der Influenzaimpfung mittels mobiler Technologien (Apps) im Rahmen einer epidemiologischen Pilotstudie unter Einbindung von Betriebsärzten (VigilVacMobile)

Förderkennzeichen

2517ATS700

Laufzeit

01.05.2017 – 30.04.2020

Fördersumme

388.108,00€

Braunschweig, 27.10.2020

Projektleitung am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI)

Prof. Dr. med. Gérard Krause; Tel: +49 (0)531-6181-3100;

E-Mail: Gerard.Krause@helmholtz-hzi.de

Dr. Jördis J. Ott, Tel: +49 (0)531-6181-3115;

E-Mail: Joerdis.Ott@helmholtz-hzi.de

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig

Projektleitung am Paul-Ehrlich-Institut (PEI)

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski; Tel: +49 (0)6103 77 1010;

E-Mail: Brigitte.Keller-Stanislawski@pei.de

Dr. med. Dirk Mentzer; Tel: +49 (0)6103-771065;

E-Mail: Dirk.Mentzer@pei.de

Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Paul-Ehrlich-Institut (PEI), Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen

Inhaltsverzeichnis

1	Titel des Projekts	2
2	Verantwortlichkeiten.....	2
3	Zusammenfassung.....	3
4	Einleitung.....	5
5	Erhebungs- und Auswertungsmethodik	6
5.1	Projektziele und Zielgröße	6
5.2	Einholung Einwilligung	7
5.3	Datenquellen	7
5.4	Zeitlicher Ablauf und Studiendauer	8
5.5	Statistische Methodik	10
6	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	10
7	Ergebnisse	12
8	Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung.....	12
9	Gender Mainstream Aspekte.....	13
10	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	13
11	Verwertung der Projektergebnisse.....	13
12	Publikationsverzeichnis	14

1 Titel des Projekts

Erfassung unerwünschter Wirkungen der Influenzaimpfung mittels mobiler Technologien (Apps) im Rahmen einer epidemiologischen Pilotstudie unter Einbindung von Betriebsärzten (VigilVacMobile).

2 Verantwortlichkeiten

Studienverantwortliche am Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung

Prof. Dr. med. Gérard Krause; Tel: +49 (0)531-6181-3100;

E-Mail: Gerard.Krause@helmholtz-hzi.de

Dr. Jördis J. Ott, Tel: +49 (0)531-6181-3115;

E-Mail: Joerdis.Ott@helmholtz-hzi.de

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig

Studienverantwortliche am Paul-Ehrlich-Institut

Dr. med. Dirk Mentzer; Tel: +49 (0)6103-771065;

E-Mail: Dirk.Mentzer@pei.de

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski; Tel: +49 (0)6103 77 1010;

E-Mail: Brigitte.Keller-Stanislawski@pei.de

Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, Paul-Ehrlich-Institut (PEI),
Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Straße 51-59,
63225 Langen

Projektmitarbeitende

Minh Tam Huynh Nguyen, PhD Studentin; Tel: +49 (0)531-6181-3122;

E-Mail: MinhTam.Nguyen@helmholtz-hzi.de

Mahrrouz Hoodgarzadeh, M.Sc. M.Sc. (01.08.2017 – 31.05.2018)

Monike Schlüter, M.Sc. (01.07.2018 – 30.06.2019)

Dr. Carolina Klett-Tammen (01.07.2019 – 30.04.2020); Tel: +49 (0)531-6181-3112;

E-Mail: Carolina.Klett-Tammen@helmholtz-hzi.de

Abteilung Epidemiologie, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung (HZI), Inhoffenstraße 7,
38124 Braunschweig

3 Zusammenfassung

Hintergrund

Unerwünschte Wirkungen nach Impfungen werden in Deutschland passiv über das Spontanmeldesystem (z.B. via Post, Fax oder Webseite) erfasst¹. Durch passive Erfassung erfolgen oft keine oder unvollständige Meldungen; zudem fehlen Informationen von Geimpften ohne unerwünschte Wirkungen nach Impfung^{2,3}. Um detailliertere Daten zur Impfstoffverträglichkeit zu gewinnen, erforschten wir in Zusammenarbeit mit dem Paul-Ehrlich-Institut in einer epidemiologischen Studie mit geimpften Personen, ob sich eine mobile App (*SafeVac*) zur aktiven und prospektiven Erfassung von ausbleibenden und auftretenden unerwünschten Wirkungen nach Impfung eignet. Zudem sollten Determinanten der App-Nutzung bestimmt und die gemeldeten unerwünschten Wirkungen nach Art und Häufigkeiten analysiert werden.

Methodik

¹ Paul-Ehrlich-Institut, https://nebenwirkungen.pei.de/nw/DE/home/home_node.html [Zugriff am: 19.05.06].

Für die Studie wurde eine App neu konzipiert. In die Konzeption flossen Erkenntnisse aus einer vorangegangenen Studie zu Nutzerpräferenzen ein.

Während der jährlichen betriebsärztlichen Influenzaimpfung in der Saison 2018/2019 wurden Studienteilnehmende in drei Betrieben rekrutiert. Nach Einwilligung und Download wurden in der App folgende Variablen erhoben: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Schulbildung, Erkrankungen, Dauermedikation, Schwangerschaft, vorangehende Impfungen und Angaben zum erhaltenden Impfstoff. Des Weiteren forderten App-Benachrichtigungen an 15 definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 3 Monaten dazu auf, Vorhandensein oder Abwesenheit unerwünschter Wirkungen anzugeben. Die Daten wurden in die bestehende Datenbank für Nebenwirkungen des PEI integriert und hinsichtlich des Auftretens und Ausbleibens von unerwünschten Wirkungen und möglichen Einflussfaktoren analysiert.

Um die Benutzerfreundlichkeit der App zu testen, wurden Teilnehmende nach der App-Nutzung gebeten einen validierten Fragebogen² (System-Usability-Scale) auszufüllen.

Ergebnisse

Von 377 Teilnehmenden, welche sich in SafeVac eingeloggt haben, hatten 207 (207/377, 61.42%) die App für den Zeitraum von drei Monaten genutzt. Dabei war die adhärenzte App-Nutzung für drei Monate negativ assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht (OR: 0.47; CI: 0.25-0.91). Höheres Alter (OR: 0.96; CI: 0.93-0.99) und niedriger Bildungsabschluss (kein Abitur) (OR: 0.31; CI: 0.31-0.76) hatten einen negativen Einfluss auf die korrekte Eingabe von Impfstoff-Informationen. Die am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen nach Impfung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (106/337, 31.45%), Schmerz in einer Extremität (103/337, 30.56%) und Ermüdung/Asthenie (73/337, 21.67%).

Die durchschnittliche System-Usability-Score betrug 86.67 Punkte von 100 Punkten.

Konklusion

Die Studie zeigte, dass das Melden von unerwünschten Wirkungen nach Impfung für einen Zeitraum von drei Monaten per App von Geimpften genutzt wird und Ergebnisse liefert, welche das passive Meldesystem ergänzen können. Die gemeldeten unerwünschten Wirkungen sind ähnlich den in der Literatur und in den klinischen Studien vorzufindenden unerwünschten Ereignissen.

² Brooke J. SUS: a "quick and dirty" usability. Usability evaluation in industry. 1996 Jun 11: 189.

4 Einleitung

Neue Impfstoffe werden vor ihrer Zulassung auf ihre Effektivität und Sicherheit in randomisierten klinischen Studien getestet. Aufgrund der kleinen und homogenen Stichprobenanzahl können nicht alle Nebenwirkungen erfasst werden. Dadurch ist die Erfassung von Nebenwirkungen nach Impfung nach Zulassung essentiell³. Insbesondere für Influenza-Impfstoffe ist eine Ergänzung dieser routinemäßigen Überwachung von Impfstoffen notwendig, da sich dieser üblicherweise, basierend auf den zirkulierenden Strang, jährlich ändert⁴.

In Deutschland wird routinemäßig das Spontanmeldesystem zur Erfassung von Nebenwirkungsmeldungen genutzt, welches Limitationen aufweist. Die Meldung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen erfolgt hauptsächlich nicht direkt durch den Verbraucher, sondern durch den Arzt⁵. Da eine Arztkonsultation meist erst in schwerwiegenden Fällen erfolgt und mit einer Latenzzeit einhergeht, ist eine Kausalebewertung zwischen auftretender Reaktion und Impfung erschwert⁶. Dies hat als Konsequenz, dass vorwiegend schwerwiegende und bekannte Nebenwirkungen gemeldet werden (Reporting-Bias)^{5,6}. Zudem ist durch die fehlende Anzahl tatsächliche geimpfter Personen die Aussagekraft der Meldungen über das Spontanmeldesystem eingeschränkt⁷.

Um Nebenwirkungen aktiv zu erfassen wurden bisher vorwiegend Telefon- oder SMS-basierte Systeme genutzt^{8,9}. Der Einsatz von mobilen Applikationen hat bereits den Gesundheitsbereich transformiert und einen Beitrag zur Qualitäts- und Effektivitätsverbesserung geleistet. Jedoch wurde es als Mittel um Symptome nach Impfung zeitnah und aktiv über einen längeren Zeitraum zu erfassen noch nicht genutzt.

Um detailliertere Daten zur Impfstoffverträglichkeit zu gewinnen, erforschten wir in dieser epidemiologischen Studie, ob sich die spezifisch konzipierte mobile App *SafeVac* zur aktiven

³Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission, 2014, EMA/23619/2015.

⁴ Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU, 2014, EMA/PRAC/222346/2014.

⁵https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/RoutinesitzungPar63AMG/78Sitzung/pkt-2-1-1.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

⁶ Inman WH. Attitudes to adverse drug reaction reporting, Br J Clin Pharmacol. 1996; 41: 434–5.

⁷ Kasliwal R, Spontaneous Reporting in Pharmacovigilance: Strengths, Weaknesses and Recent Methods of Analysis, J Clin Prev Cardiol 2012; 1: 20–3.

⁸ Pillsbury Alexis et al, Active SMS-based influenza vaccine safety surveillance in Australian children, Vaccine 2017; 35: 7101-6.

⁹ Wu J, Xu F, Lu L et al. Safety and effectiveness of a 2009 H1N1 vaccine in Beijing, N Engl J Med 2010;363:2416–23.

und prospektiven Erfassung von ausbleibenden und auftretenden unerwünschten Wirkungen nach Impfung eignet. Zudem sollten Determinanten der App-Nutzung bestimmt und die gemeldeten unerwünschten Wirkungen nach Art und Häufigkeiten analysiert werden.

Für die Entwicklung einer benutzerfreundlichen App zur Erfassung von Symptomen wurde im November 2017 bereits eine Prä-Studie zu Nutzerpräferenzen durchgeführt.

Bei der Hauptstudie handelte es sich um eine prospektive epidemiologische Beobachtungsstudie mit einem Follow-up Zeitraum von drei Monaten. Die Zielgruppe umfasste Personen aus einem Convenience Sample, die für die Saison 2018/2019 eine Influenzaimpfung bei einem/r Werks- oder Betriebsarzt/-ärztin im teilnehmenden Betrieb erhielten. Die Rekrutierungsorte waren das Universitätsklinikum Frankfurt, die Investitionsbank Berlin und das Paul-Ehrlich-Institut in Langen.

5 Erhebungs- und Auswertungsmethodik

5.1 Projektziele und Zielgröße

Die Studie befasste sich mit der möglichen Erweiterung des Meldesystems von Nebenwirkungen nach Influenzaimpfung in Deutschland durch den Einsatz einer spezifisch konzipierten App. Folgende Hypothesen galten:

- 1) Eine spezifisch konzipierte App zur Erfassung von Nebenwirkungen nach Influenzaimpfung liefert Daten, die das passive Meldesystem ergänzen können.
 - Spezifizierung von Impfkomplikationen bzw. unerwünschten Wirkungen mittels relativer Häufigkeiten, Arten von Symptomen, längerfristige Erfassung über drei Monate, zeitnahe Erfassung durch Erinnerungsfunktionen.
 - Deskriptiver Vergleich der Nebenwirkungsmeldungen aus der App mit den anderen Quellen.
- 2) Die Software/Technologie (App) für Geimpfte ist ein geeignetes Instrument zur Erfassung von Symptomen nach Impfungen.
 - Ermittlung der Gründe und Determinanten für die Nutzung bzw. nicht-Nutzung der App bzw. der Meldung/nicht-Meldung von Symptomen.
 - Evaluation der App und Generierung von Evidenz für die erweiterte Nutzung der Technologie, z.B. für andere Impfstoffe oder Personengruppen.

5.2 Einholung Einwilligung

Die Rekrutierung erfolgte nach einer für die Studie entwickelten Rekrutierungs-SOP, mit der zuvor das eingesetzte Rekrutierungspersonal standardisiert geschult wurde. Erfüllten die in den Betrieben tätigen Personen die Einschlusskriterien und waren an einer freiwilligen Studienteilnahme interessiert, wurden ein Informationsblatt und eine Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme ausgehändigt. Nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung erhielten Teilnehmende weitere erforderlichen Studienunterlagen (z.B. Anmeldeunterlagen für die *SafeVac*-App).

5.3 Datenquellen

***SafeVac*-App**

Die native App *SafeVac* (Version: IOS ≥ 10 , Android ≥ 4.4) konnte entweder über eine Suchfunktion im App Store, im Google Play Store oder über eine Verlinkung (QR-Code) heruntergeladen werden. Der App-Download konnte bereits vor der betriebsärztlichen Influenzaimpfung erfolgen, da der Zugriff auf die App erst nach Erhalt und Eingabe der Teilnehmer-ID möglich war. Nachdem die Teilnehmenden die App heruntergeladen und sich mit ihrer Teilnehmer-Identifikationsnummer (Teilnehmer-ID) angemeldet hatten, mussten Sie noch innerhalb der *SafeVac*-App den Nutzungsbedingungen zustimmen.

Alle Angaben wurden anonym von den Teilnehmenden erfragt. Die Eingabefelder in der App orientierten sich an denen des Online-Meldesystems für Nebenwirkungen durch Verbraucher der beiden Bundesbehörden für Arzneimittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Institut und Bundesinstitut für Arzneimittelsicherheit und Medizinprodukte (https://verbraucher-uaw.pei.de/fmi/webd/verbraucher_uaw).

In der App wurden die Teilnehmenden gebeten, Informationen zu der 2018 erhaltenen Influenzaimpfung (Impfzeitpunkt, Chargennummer), sowie zu früheren Influenzaimpfungen, zu Alter und Geschlecht, Gewicht, möglicher Schwangerschaft, Schulabschluss, chronischen Erkrankungen und Dauermedikation anzugeben.

Das Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen wurde in der App über einen Zeitraum von drei Monaten dokumentiert. Die Teilnehmenden konnten in der App optional bestätigen, dass sie mit dem Erhalt von Erinnerungsbenachrichtigungen durch die App einverstanden sind. Wenn die Teilnehmenden dieser Option zugestimmt haben, wurden sie in regelmäßigen Abständen, zunächst in kürzeren und später in längeren Intervallen, mithilfe von Push- bzw.

Erinnerungsbenachrichtigungen (Local-Notifcations) befragt, ob und wann Symptome aufgetreten sind, wie lange die Symptome angedauert haben, welche Folgen diese hatten und ob sie der Meinung sind, dass das Symptom im Zusammenhang mit der Impfung stand. Dabei erfasste die App zusätzlich das Datum und die Uhrzeit der Eintragung.

Der Zeitpunkt der ersten Local-Notification wurde von Teilnehmenden durch die Eintragung des Impfzeitpunktes (Datum und Uhrzeit) bestimmt. Nach einer Woche konnte der Teilnehmende den Zeitpunkt der Local-Notifcations individuell unter den App-Einstellungen festlegen. Über ein Icon im Hauptmenü gelang der Nutzer zu weiteren Funktionen der App, wie z.B. eine Übersicht der eingegebenen Daten und Kontaktmöglichkeiten (E-Mail-Adresse). Das E-Mail-Postfach der Studie stand unter anderem bei technischen Störungen, Fragen zu der App oder zur Studie zur Verfügung. Bei Fragen bezüglich Symptome wurden die Teilnehmenden an ihren Arzt und an die offizielle PEI-Hotline verwiesen.

Non-Responder Fragebogen

Personen, welche die Einschlusskriterien erfüllten, jedoch während der Studien-Rekrutierung angaben, dass sie nicht an der Studie teilnehmen möchten, konnten anonym einen Fragebogen vor Ort ausfüllen. In diesem kurzen Papierfragebogen wurden Angaben zur Person, wie Alter und Geschlecht, sowie die Gründe für die Nicht-Teilnahme an der Studie erfragt.

Feedback-Fragebogen

Nach Abschluss der Studie wurde Teilnehmende gebeten an einer freiwilligen, anonymen Feedbackbefragung teilzunehmen. Die Feedbackfragen wurden über die Online-Umfrage-Applikation *LimeSurvey* erstellt. Der Link zum Fragebogen wurde den Teilnehmenden von den drei teilnehmenden Betrieben zur Verfügung gestellt (z.B. über die eigene Intranetseite).

Der Fragebogen beinhaltete insgesamt 29 Fragen. Diese adressierten:

- Allgemeine Fragen zu Soziodemographika (z.B. Alter, Geschlecht und höchster Schulabschluss)
- Allgemeine Fragen zur App-Nutzung (z.B. zu genutztem Betriebssystem)
- Usability- Fragen zur SafeVac-App (z.B. Komplexität des Systems, App-Funktionen)
- Fragen zur App-Qualität (z.B. Navigation innerhalb der App, App-Optik)

5.4 Zeitlicher Ablauf und Studiendauer

Der zeitliche Ablauf der Studie ist tabellarisch aufgeführt. Die Erfassung der Daten erfolgte über drei Monate.

Tabelle 1. Zeitlicher Ablauf der Studie

Studienablauf	Zeitpunkt	Inhalt
0. Ankündigung der Studie	Vor der betriebsärztlichen Influenzaimpfung	Ankündigung durch <ul style="list-style-type: none"> • Flyer und Poster in Betrieben/Institutionen • Intranet der jeweiligen Betriebe/Institutionen
1. Rekrutierung der Teilnehmenden	Zum Zeitpunkt der betriebsärztlichen Influenzaimpfung	Aushändigung des Informationsmaterials durch das Studienpersonal
2. Einholung der Einwilligungserklärung zur Studienteilnahme	Zum Zeitpunkt der betriebsärztlichen Influenzaimpfung	Einholung der Einwilligungserklärung von Personen, die die Einschlusskriterien erfüllen und der freiwilligen Studienteilnahme zustimmen
3. Download und Nutzung der <i>SafeVac</i> -App	Sollte zum Zeitpunkt der Impfung bzw. vor der Impfung erfolgen	Studienpersonal händigen: <ul style="list-style-type: none"> • Informationen zum App-Download der <i>SafeVac</i>-App • zufallsgenerierte Teilnehmer-ID
4. Freiwillige Angaben in der App	Einmalig nach Installation der App und zum Abschluss der App-Nutzung	Freiwillige Eingaben durch Teilnehmenden in App: <ul style="list-style-type: none"> • Angaben zu der 2018 erhaltenen Influenzaimpfung (Name des Impfstoffs, Chargennummer, Impfzeitpunkt) • Alter und Geschlecht des/der Teilnehmenden • Informationen zu bisherigen Influenzaimpfungen • Größe/Gewicht des/der Teilnehmenden • Schulabschluss des/der Teilnehmenden • Informationen über vorangegangene Impfungen in den letzten 2 Tagen • bestehende Schwangerschaft • bekannte chronische Erkrankungen und Angaben zur Dauermedikation
	Abschluss der App-Nutzung	
5. Dokumentation von Auftreten bzw. Ausbleiben von Symptomen nach Influenzaimpfung	Ab dem Impfzeitpunkt für einen Zeitraum von drei Monaten	Dokumentation über einen Zeitraum von drei Monate zu: <ul style="list-style-type: none"> • Art und Dauer von Symptomen nach Impfung • Konsequenzen der Symptome • Aktueller Gesundheitszustand • Bewertung des Kausalzusammenhangs des Symptoms mit der Impfung
6. Abschluss der Studie	Drei Monate nach dem Impfzeitpunkt	Teilnehmende erhalten über App: <ul style="list-style-type: none"> • Information zum Studienende • E-Mail-Adresse des E-Mail-Postfachs für die Verlosung • Einladung zur Teilnahme am Feedback-Fragebogen via LimeSurvey

5.5 Statistische Methodik

Da die Studie zur Prüfung der Funktionalität des Systems diente und zum Ziel hatte, die existierende Vakzinvigilanz zu ergänzen und als Pilotprojekt für eine breitere Anwendung konzipiert war, zielte sie nicht auf Repräsentativität ab.

Die Datenanalyse erfolgte mit Hilfe der Statistik-Software *R*. Die Determinanten für die Outcomes „adhärente App-Nutzung von drei Monaten“ und „richtige Eingabe von Impfinformationen“, wurden mithilfe einer logistischen Regression bestimmt. Für das Outcome „Auftreten einer unerwünschten Wirkung“ wurde eine Cox-Regression angewendet. Dabei erfolgten die Modellbildung aller Regressionen mithilfe der backward-selection mit den a priori festgelegten Faktoren Alter und Geschlecht. Zudem wurden Arten und Häufigkeiten von gemeldeten unerwünschten Wirkungen deskriptiv dargestellt.

6 Durchführung, Arbeits- und Zeitplan

Meilensteine M1 und M2

Die Meilensteine M1 und M2 wurden im Jahr 2017 im Rahmen der Prä-Studie erfolgreich erreicht (s. Zwischenbericht 2017).

Meilensteine M3, M4 und M5

Die Meilensteine M3, M4 und M5 wurden im Jahr 2018 erfolgreich erreicht (s. Zwischenbericht 2018).

Meilensteine M6 und M7

Die Meilensteine M6 und M7 wurden erfolgreich erreicht. Das Manuskript für eine zweite Publikation zur Hauptstudie 2018 wird derzeit erstellt (s. Zwischenbericht 2019).

Arbeiten	Monate						
	1, 2, 3	4	5, 6	7, 8	9 bis 14	15 bis 18	19 bis 26
Workshop PEI, HZI, IT-Unternehmen; Personal rekrutieren.							
Analyse des juristischen und regulatorischen Rahmens.							
Ethikantrag und Datenschutzkonzept erstellen, Einreichung bei a) Ethik Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover, b) Bundesbeauftragte für den Datenschutz und c) Datenschutzbeauftragten des HZI.	M 1						
Testung der ersten Version der mobilen Erfassungstechnologie und ggf Anpassungen.	M 2						
Informationserstellung für Betriebsärzte, Erstellung von Teilnehmerinformation, Vorbereitung der Rekrutierung der Impfinge.	M 3						
Studie implementieren an Standorten der Betriebsärzte, Rekrutierung und Feldphase.	M 4						
Datenrücklauf, Datenbereinigung und Einspeisung in System. Datenanalyse und -management.	M 5						
Ergebnisinterpretation und Empfehlung für erweiterte Anwendung, Erstellung der Publikationen. Durchführung eines Abschlussworkshops.	M 6						
	M 7						

Abbildung 1: Ursprünglicher Arbeits- und Zeitplan (Stand Mai 2017)

Die Vorhabenziele konnten im Bewilligungszeitraum erreicht werden. Hierbei wurde der Arbeits- und Zeitplan wie folgt angepasst:

Arbeiten	Monate						
	1, 2, 3	4	5, 6	7, 8	9 bis 14	15 bis 18	19 bis 26
Workshop PEI, HZI, IT-Unternehmen; Personal rekrutieren.							
Analyse des juristischen und regulatorischen Rahmens.							
Testung der ersten Version der mobilen Erfassungstechnologie und ggf Anpassungen.	M 1						
Ethikantrag und Datenschutzkonzept erstellen, Einreichung bei a) Ethik Kommission der Medizinischen Hochschule Hannover, b) Bundesbeauftragte für den Datenschutz und c) Datenschutzbeauftragten des HZI.	M 2						
Informationserstellung für Betriebsärzte, Erstellung von Teilnehmerinformation, Vorbereitung der Rekrutierung der Impfinge.	M 3						
Studie implementieren an Standorten der Betriebsärzte, Rekrutierung und Feldphase.	M 4						
Datenrücklauf, Datenbereinigung und Einspeisung in System. Datenanalyse und -management.	M 5						
Ergebnisinterpretation und Empfehlung für erweiterte Anwendung, Erstellung der Publikationen. Durchführung eines Abschlussworkshops.	M 6						
	M 7						

Abbildung 2: Aktualisierter Arbeits- und Zeitplan (Stand Juni 2020)

Tabelle 2: Meilensteine

M 1- Meilenstein 1	IT-Optionen und Kompatibilität mit existierender, online-basierter Erfassung vom PEI eruiert; App Spezifikationen definiert, zu erhebende Daten definiert.
M 2- Meilenstein 2*	Testung der ersten Version der mobilen Erfassungstechnologie abgeschlossen; eventuelle technische/inhaltliche Anpassungen definiert.
M 3- Meilenstein 3*	Alle für Ethikantrag relevanten Dokumente (Fragebögen, Studien- und Rekrutierungskonzept) entwickelt; Ethikantrag eingereicht, Datenschutzkonzept entwickelt und eingereicht. Evtl. Revision, je nach Rückmeldung.
M 4- Meilenstein 4	Informationsveranstaltungen und Gewinnung teilnehmender Betriebsärzte abgeschlossen; Vorbereitung der Rekrutierungsphase der Studienteilnehmer (=Impfinge) abgeschlossen

M 5- Meilenstein 5	Studie implementiert, Rekrutierung über 3-5 Betriebsärzte abgeschlossen bzw. Nachrekrutierung konzipiert für erweiterte Rekrutierung, in Abh. von Response Rate um die mindestens 300 verimpfte Dosen bzw. Impfungen zu rekrutieren. .
M 6- Meilenstein 6	Daten bereinigt, analysiert und zusammengeführt
M 7- Meilenstein 7	Publikation erstellt und eingereicht. Abschlussworkshop durchgeführt und weitere Implementierung diskutiert.

7 Ergebnisse

Von 377 Teilnehmenden, welche sich in SafeVac eingeloggt haben, hatten 207 (207/377, 54,91%) die App für den Zeitraum von drei Monaten genutzt. Dabei war die adhärenzte App-Nutzung für drei Monate negativ assoziiert mit dem weiblichen Geschlecht (OR: 0.47; CI: 0.25-0.91). Höheres Alter (OR: 0.91; CI: 0.93-0.99) und niedriger Bildungsabschluss (kein Abitur) (OR: 0.31; CI: 0.93-0.99) hatten einen negativen Einfluss auf die korrekte Eingabe von Impfstoff-Informationen. Die am häufigsten genannten unerwünschten Wirkungen nach Impfung waren Schmerzen an der Injektionsstelle (106/337, 31.45%), Schmerz in einer Extremität (103/337, 30.56%) und Ermüdung/Asthenie (73/337, 21.67%).

Die durchschnittliche System-Usability-Score betrug 86.67 Punkte von 100 Punkten.

8 Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

Die Studie zeigte, dass das Melden von unerwünschten Wirkungen nach Impfung für einen Zeitraum von drei Monaten per App von Geimpften genutzt wird und Ergebnisse liefert, welche das passive Meldesystem ergänzen können. Die gemeldeten unerwünschten Wirkungen sind ähnlich den in der Literatur und in den klinischen Studien vorzufindenden unerwünschten Ereignissen.

Die aus dieser Machbarkeits-Studie gewonnenen Ergebnisse können verwendet werden, um Funktionen der App zu verändern und auf die ausgewählte Population, geimpfte Personen, gezielt anzupassen und anschließend auch im Routinesetting (z.B. in Arztpraxen oder Apotheken) zur Verfügung zu stellen. Mit einer ausgeweiteten Nutzung der App lassen sich Daten sammeln, die den Vergleich mit dem bisherigen etablierten System, hinsichtlich Vollständigkeit und zeitnahe Meldung, ermöglichen. Zudem können diese gemeldeten Daten mithilfe eines KI-basierenden Systems analysiert und somit bisher unbekannt Zusammenhänge von unerwünschten Wirkungen ermittelt werden. Künftige Forschungen können demnach eruieren, inwieweit die Evidenzen, die durch diese Methodik generiert wurden, die Impfstoffsicherheit generell verbessern.

9 Gender Mainstream Aspekte

Die Studie bezog Teilnehmende jeden Geschlechts ein und wertete geschlechtsspezifische Unterschiede statistisch aus (z.B. hinsichtlich der App-Nutzung, Anzahl der Influenza-Impfungen innerhalb der letzten 5 Jahre).

10 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

- Im Vorfeld der Studienimplementierung wurde ein Artikel im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit publiziert.
- Am 15.03.2019 stellte der Studienleiter Prof. Dr. Gérard Krause die Studie im Rahmen eines HZI-internen Lunchtime-Seminars vor. Titel: „*Digital Mobile Health Tools in Infection Research*“
- Vom 23.-24.05.2019 stellte die Doktorandin auf der 6. Nationalen Impfkonzferenz erste Studienergebnisse mittels Poster vor.
- Am 14.11.2019 erfolgte eine weitere Postervorstellung auf dem HiGHmed-Symposium. Titel: „*App-basierte Erfassung und Auswertung von unerwünschten Wirkungen nach Influenzaimpfung in einer epidemiologischen Studie*“.
- Erste Ergebnisse der Studie erschienen im Herbst 2019 deutsch- und englischsprachig in der Mitarbeiterzeitung *InFact* des HZI. Titel „*SafeVac: Studie zur App-basierten Erfassung von Symptomen nach Grippeimpfung/SafeVac: Study on app-based reporting of symptoms after influenza vaccination*“. Der Artikel ist in beide Sprachen über die Internetseite des HZI frei zum Download zugänglich.

11 Verwertung der Projektergebnisse

Eine aktive Überwachung ist umsetzbar und kann die passive Methodik ergänzen, um einen Beitrag für die Arzneimittelsicherheit zu leisten. Besonders bei neuen Impfstoffen können die Erkenntnisse und die gewonnene Expertise dieser Studie eingesetzt werden, um von Anfang an eine aktive und aktuelle Prüfung der Sicherheit nach Zulassung (neuer) Impfstoffe einzusetzen. Wir haben die Grundlage geschaffen, um die Arzneimittelsicherheit unter Einbezug der direkt Betroffenen, also der Impflinge, zu überprüfen und zeitnah auf Besonderheiten reagieren zu können.

Die neu gewonnenen Erkenntnisse im Datenschutz und in der Zusammenarbeit mit Entwicklern fließen auch in andere Forschungsprojekte mit ein. Eine Weiterführung und Anwendung im Bereich der Impfstoffsicherheit wird angestrebt.

Eine Folgestudie kann die Anwendbarkeit im Routinesetting wie Arztpraxen beinhalten. Es ist denkbar, die App zur Meldung unerwünschter Ereignisse für vor allem neue Impfungen einzusetzen und anzupassen um somit notwendige, über klinische Studien hinausgehende Informationen zeitnah zu erlangen. Besonders in Situationen, wie der gegenwärtigen Pandemie, ist ein Einsatz dieser (angepassten) Technologie und der dahinterstehenden Methodik ein zu überprüfendes Ziel.

12 Publikationsverzeichnis

Nguyen MTH, Ott JJ, Caputo M, Keller-Stanislawski B, Klett-Tammen CJ, Linnig S, Mentzer D, Krause G. User Preferences for an App to report adverse events following vaccination. *Die Pharmazie*. 2020 Jan 2; 75(1): 27-31.

Nguyen MTH, Mentzer D, Keller-Stanislawski B, Schlüter M, Krause G, Ott JJ. Die App SafeVac zur Erfassung von ausbleibenden und auftretenden unerwünschten Wirkungen nach betriebsärztlicher Influenza-Impfung. 6. Nationale Impfkonzferenz. Hamburg. Impfstrategien im Kontext internationaler Herausforderungen. Abstractband 2019: 57-58.

Nguyen MTH, Hoodgarzadeh M, Klett-Tammen C, Linnig S, Mentzer D, Ott JJ, Krause G. Evaluation of acceptance and preferences of app-based reporting of suspected adverse events following immunization. Jahrestagung der DGEpi. Bremen. Abstract Book 2018: 215.

Mentzer D, Keller-Stanislawski B, Ott JJ, Krause G. Digitalisierung: Epidemiologische Studie mit App-basierter Erfassung von Symptomen nach betriebsärztlicher Influenzaimpfung. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*, 3-2018: 30-32.

Prof. Dr. Gérard Krause
Studienleiter

Dr. Jördis J. Ott
Studienleiterin