

// Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO //

B. KELLER-
STANISLAWSKI

(PEI)

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat ihre bisherigen Kriterien zur Kausalitätsbewertung unerwünschter Ereignisse nach Impfungen (Adverse Events following immunization (AEFI): causality assessment¹) überarbeitet und im März 2013 einen Leitfaden mit neuen Kriterien vorgelegt.² Die bisherigen Kriterien wurden in der Vergangenheit (modifiziert) auch vom Paul-Ehrlich-Institut bei der Bewertung von Einzelfallmeldungen eingesetzt.^{3,4} Der neue Algorithmus ist impfstoffspezifischer und berücksichtigt bei der Bewertung von Einzelfallberichten auch die wissenschaftliche Evidenz zu dem vermuteten Zusammenhang zwischen Impfung und einem unerwünschten Ereignis (z. B. auch epidemiologische Daten). Das Paul-Ehrlich-Institut wird ab diesem Jahr Bewertungen nach dem neuen Algorithmus vornehmen. Im Folgenden werden wichtige Aspekte des neuen Bewertungsalgorithmus dargestellt.

ZWECK

Mit dem neuen Leitfaden bietet die WHO Kriterien für ein systematisches, international standardisiertes Vorgehen bei der Kausalitätsbewertung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen nach einer Impfung (Impfkomplikationen) an. Neben einer Referenz für die Einzelfallbewertung soll er darüber hinaus auch als Grundlage für Ausbildung und Forschung in diesem Bereich dienen.

DEFINITIONEN

AEFI

Das unerwünschte Ereignis nach einer Impfung (AEFI, adverse event following immunization) ist definiert als jegliches unerwünschtes Ereignis, das auf eine Impfung folgt. Dabei muss nicht notwendigerweise ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung bestehen. Bei dem unerwünschten Ereignis kann es sich um einen veränderten Laborbefund, ein Symptom oder das Auftreten einer Krankheit handeln.

Ursachenspezifische Definitionen

Folgende Definitionen für eine ursachenspezifische Klassifizierung von AEFI wurden durch die CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance aufgestellt:⁵

- **durch den Impfstoff bedingte Reaktion:** AEFI, das durch eine oder mehrere dem Impfstoff inhärente Eigenschaften verursacht oder hervorgerufen wurde
- **durch einen Qualitätsmangel des Impfstoffes bedingte Reaktion:** AEFI, das durch einen oder mehrere Qualitätsmängel des Impfstoffprodukts einschließlich seines Applikationsgeräts verursacht oder hervorgerufen wurde
- **Medikationsfehler:** AEFI, das durch unsachgemäße Handhabung, Verschreibung oder Verabreichung einer Impfung verursacht wurde und daher prinzipiell vermeidbar ist
- **emotionale Reaktionen nach Impfung** (z. B. durch Impfangst bedingte Reaktionen)
- **zufällig gleichzeitig auftretendes (koinzidentes) unerwünschtes Ereignis**

Dabei gilt zu beachten:

- Bei der Kausalitätsbewertung eines Einzelfalles handelt es sich um eine systematische Überprüfung der Daten zu einem AEFI-Fall. Dabei wird versucht, die Wahrscheinlichkeit einer kausalen Beziehung zwischen einem Ereignis und der erfolgten Impfung/den erfolgten Impfungen abzuschätzen.
- Der Nachweis eines Zusammenhangs zwischen einer Impfung als potenzieller Ursache und einem spezifischen Ereignis ist jedoch nicht aus einem Einzelfall ableitbar, sondern beruht in der Regel auf den Ergebnissen epidemiologischer Studien, die wissenschaftlichen Standards entsprechen und Bias – statistische Verzerrungen – sowie Störfaktoren (Confounder) vermeiden.
- Für die Einzelfallbewertung hängt die Qualität der Bewertung vom Umfang der Informationen zum individuellen Fall ab.
- Bei unvollständigen oder fehlerhaften Daten kann ein AEFI als nicht klassifizierbar eingestuft werden. Dennoch ist es wichtig, keinen Bericht eines AEFI auszuklammern, da alle Berichte dazu beitragen können, ein Signal zu erkennen und zu einer Hypothese bezüglich eines Zusammenhangs zwischen einer Impfung und einem in Frage kommenden Ereignis zu führen.

DIE EINZELFALLBEWERTUNG

Wie oben erläutert, ist es selten möglich, eine klare Antwort auf die Frage zu bekommen, ob ein Impfstoff bei einem individuellen Patienten das AEFI verursacht hat. Daher beinhaltet die Bewertung eine umfassende Betrachtung aller möglichen Ursachen eines AEFI. Es wird also geprüft, ob die zur Verfügung gestellten medizinischen Informationen und Befunde für den Impfstoff als Ursache oder eher gegen einen solchen Zusammenhang sprechen oder unklar (unbestimmt, indeterminate) sind.

Die Kriterien, die in diesem Prozess bewertet werden, beinhalten:

- Zeitlicher Zusammenhang: Die Impfung muss dem Ereignis vorausgegangen sein.
- Definitiver Nachweis, dass der Impfstoff das Ereignis verursacht hat: ein klinischer Nachweis oder ein Nachweis über Laborparameter, dass der Impfstoff das Ereignis verursacht hat. Beispielsweise ist im Fall einer aseptischen Meningitis nach Impfung mit dem Urabe-Mumps-Stamm, der heute nicht mehr in Deutschland verimpft wird, eine Isolierung des Urabe-Virus aus der Zerebrospinalflüssigkeit ein eindeutiger Nachweis des Virus als Ursache der Meningitis.
- Populationsbasierter Nachweis der Kausalität (z. B. "Gibt es epidemiologische Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Impfungen und Diabetes mellitus?"):
 - Ein definitives „Ja“ auf Populationsebene ist für eine Kausalität auf der Individualebene notwendig.
 - Ein starkes „Nein“ auf der Populationsebene widerspricht einer Kausalität auf der Individual-ebene.
 - Wenn es keine klare evidenzbasierte Antwort auf die Frage gibt, wird dies oft zu einem unbestimmten Schluss auf der Individualebene führen. Gibt es jedoch eine signifikante Häufung von Einzelfällen, weist dies auf die Notwendigkeit hin, das Signal mit anderen Methoden (z. B. Studien) weiter zu untersuchen.
- Biologische Plausibilität: In Situationen, in denen die Frage „Kann es ...?“ nicht mit einem klaren „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden kann, kann die Frage nach der biologischen Plausibilität hilfreich sein. Anders gesagt: Eine postulierte Assoziation sollte mit dem vorhandenen Wissen oder Theorien zur Wirkweise des Impfstoffs kompatibel sein.

- Berücksichtigung alternativer Erklärungen: Bei der Kausalitätsbewertung von Einzelfällen sind differenzialdiagnostische Erwägungen zu berücksichtigen. Wichtige Informationen zum Einzelfall sind z. B.:
 - Vorerkrankungen
 - neu erworbene Erkrankungen
 - spontanes Auftreten eines Ereignisses ohne bekannte Risikofaktoren
 - das Auftreten einer genetisch bedingten Erkrankung
 - Exposition gegenüber Arzneimitteln oder Toxinen vor dem unerwünschten Ereignis
 - chirurgische oder andere Traumata, die mit Komplikationen verbunden sind
 - die Manifestation oder Komplikation einer koinzidenten Infektion, die vor oder zum Zeitpunkt der Impfung vorhanden war oder sich in der Inkubationsphase befand und zum Zeitpunkt der Impfung noch nicht erkennbar war
- Hinweise darauf, dass der betreffende Impfstoff bei vorausgegangener Impfung einen ähnlichen Effekt verursacht hat.

BEWERTUNGSSCHRITTE

Die Kausalitätsbewertung erfolgt in vier Schritten:

Schritt 1: Informationsgehalt: Sind die mit der Meldung eines Verdachtsfalls übermittelten Informationen ausreichend, um eine Bewertung vornehmen zu können, ob beziehungsweise mit welcher Wahrscheinlichkeit ein ursächlicher Zusammenhang des/der unerwünschten Ereignisse(s) mit der Impfung besteht? Wenn nein, müssen weitere Daten beim Meldenden erfragt werden?

Schritt 2: Bewertung der verfügbaren Informationen im Hinblick auf mögliche kausale Aspekte des AEFI. Wichtige Fragen der WHO-Checkliste sind zum Beispiel:

I. Gibt es überzeugende Hinweise auf andere Ursachen?

Bestätigen eine klinische Untersuchung oder ein Laborbefund eine andere Ursache?

II. Gibt es Hinweise, die für einen Zusammenhang mit dem Impfstoff oder der Impfung sprechen?

Gibt es in der Literatur Hinweise, dass dieser Impfstoff die berichteten Ereignisse verursachen kann, auch wenn er korrekt angewendet wird?

Weist ein spezifischer Test auf die kausale Rolle des Impfstoffs oder einen Bestandteil im Impfstoff hin?

Ist ein Fehler bei der Verordnung oder ein anderer nicht bestimmungsgemäßer Gebrauch des Impfstoffs aufgetreten (z. B. Verwendung über das Verfallsdatum hinaus, falscher Rezipient)?

Wurde der Impfstoff (oder einer seiner Bestandteile) nicht steril verabreicht?

War der physikalische Zustand des Impfstoffs zum Zeitpunkt der Verabreichung auffällig (Farbe, Trübung, Vorhandensein von Fremdstoffen etc.)?

Gab es einen Fehler bei der Herstellung durch den Impfstoffhersteller (z. B. falsches Produkt, falsches Verdünnungsmittel, unsachgemäßes Mischen, unsachgemäßes Befüllen der Spritze etc.)?

Gab es einen Fehler beim Umgang mit dem Impfstoff (z. B. Unterbrechung der Kühlkette während des Transports, Lagerung und/oder Anwendung etc.)?
Wurde der Impfstoff nicht fachgerecht verabreicht (z. B. falsche Dosis, falsche Injektionsstelle, falscher Administrationsweg, falsche Nadelgröße etc.)?
Trat das Ereignis innerhalb eines plausiblen Zeitfensters nach Impfung auf?
III. Gibt es einen starken Hinweis, der gegen eine kausale Assoziation spricht?
IV. Andere zu berücksichtigende Faktoren für eine Klassifikation
Könnte das Ereignis unabhängig von der Impfung auftreten (Hintergrundinzidenz)?
Könnte das Ereignis eine Manifestation einer anderen gesundheitlichen Beeinträchtigung sein?
Trat ein vergleichbares Ereignis nach einer vorherigen Dosis eines ähnlichen Impfstoffs auf?
War der Impfling vor dem Ereignis einem potenziellen Risikofaktor oder Toxin ausgesetzt?
War der Impfling vor dem Ereignis akut erkrankt?
Trat das Ereignis in der Vergangenheit unabhängig von einer Impfung auf?
Nahm der Impfling vor der Impfung Medikamente ein?
Gibt es eine biologische Plausibilität dafür, dass der Impfstoff das Ereignis verursacht haben könnte?

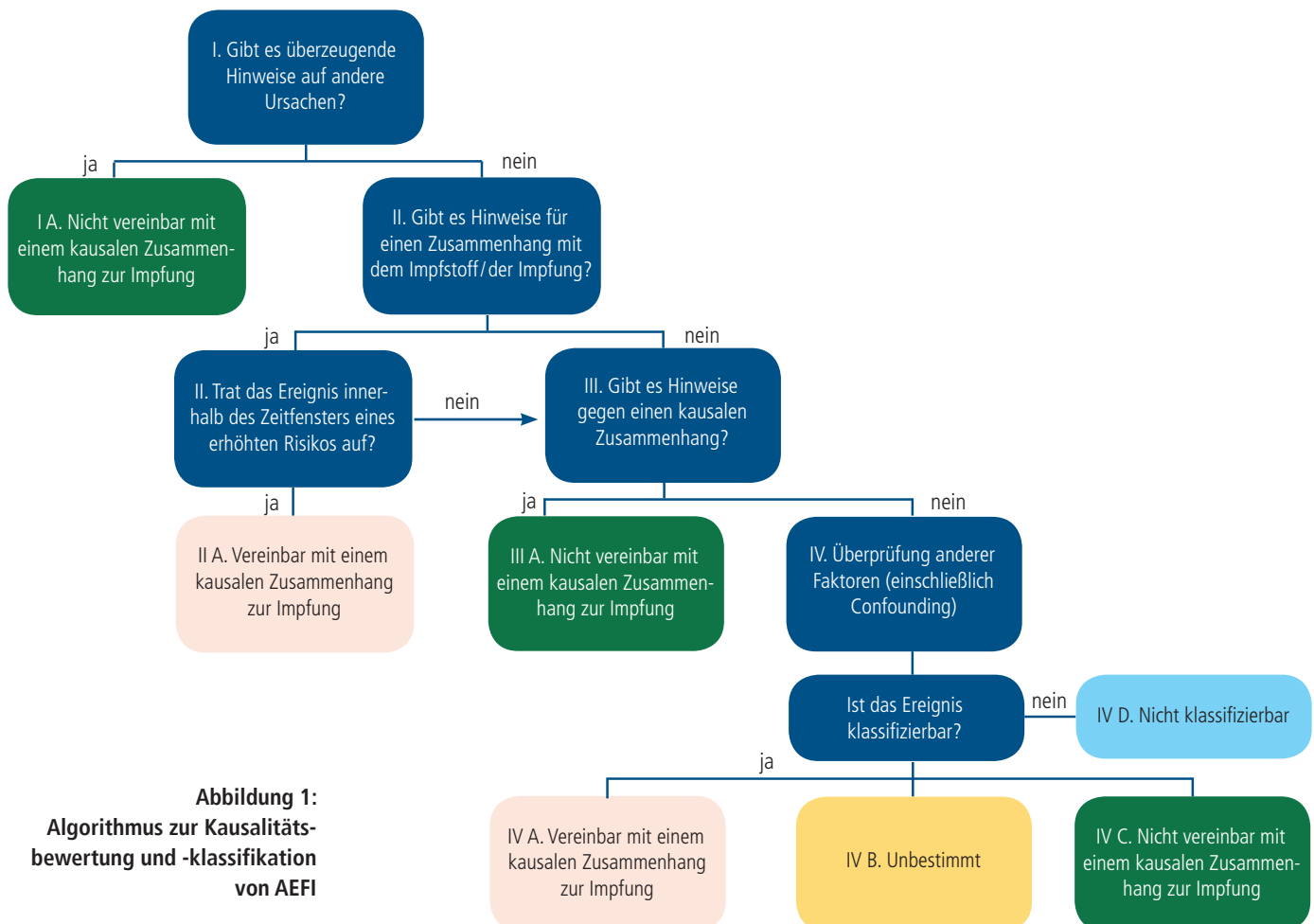


Abbildung 1:
Algorithmus zur Kausalitätsbewertung und -klassifikation von AEFI

Schritt 3: Auf Basis der in der Checkliste gesammelten Informationen wird eine Bewertung der möglichen Kausalität durchgeführt. Der vorgeschlagene Algorithmus hierzu ist in Abbildung 1 gezeigt.

Schritt 4: Es erfolgt eine Klassifikation der Bewertung (Abbildung 2) entsprechend des o.g. Algorithmus.

Ausreichende Informationen vorhanden

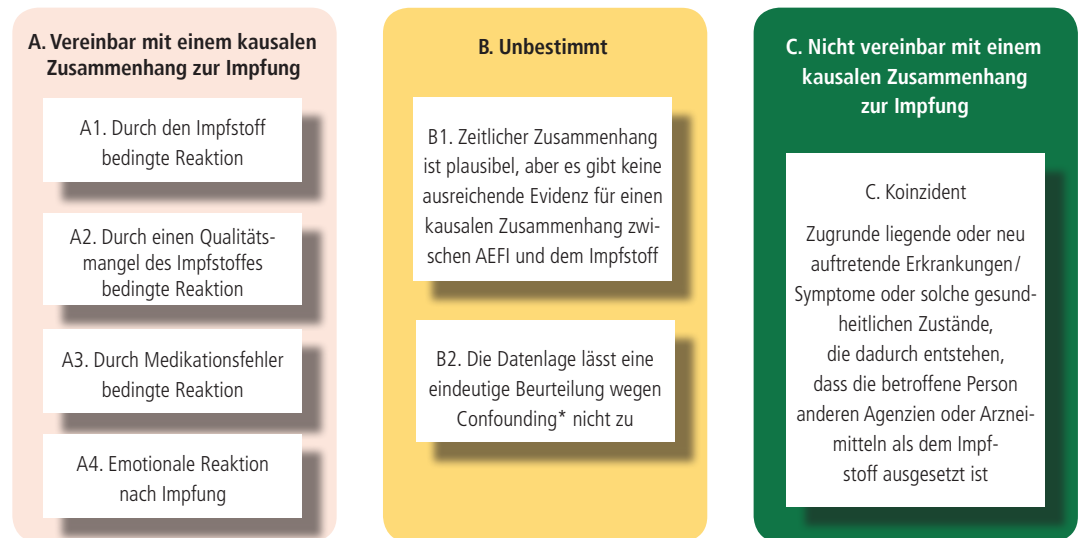
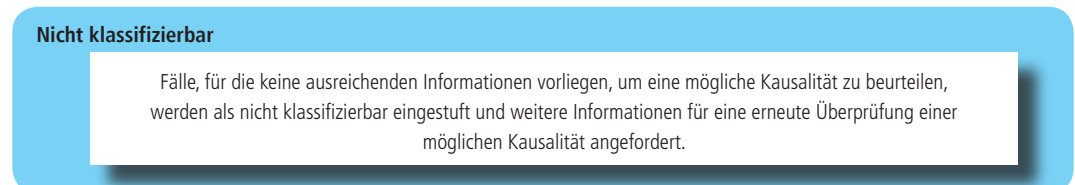


Abbildung 2:
Neue WHO-Klassifikation des Zusammenhangs zwischen unerwünschtem Ereignis und Impfstoff beziehungsweise Impfung

* Confounding beschreibt in der evidenzbasierten Medizin den Sachverhalt, dass ein Faktor (Confounder), der nicht direkt Gegenstand der Untersuchung ist, sowohl mit der Intervention/Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist und dadurch bei Aussagen über die Beziehung zwischen Intervention/Exposition und Zielgröße „Verwirrung“ stiftet.

Keine ausreichenden Informationen vorhanden



REFERENZEN

1. WHO: Adverse events following immunization (AEFI): Causality assessment. http://whqlibdoc.who.int/aide-memoire/a87773_eng.pdf

2. Causality assessment of an adverse event following immunization – AEFI. User manual for the revised WHO AEFI causality assessment classification. Publication date: MARCH 2013 Languages: English; ISBN: 978 92 4 150533 8; WHO reference number: WHO/HIS/EMP/QSS; online: http://www.who.int/vaccine_safety/publications/aevi_manual.pdf

3. Keller-Stanislawski B et al.: Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz vom 1.1.2001 bis zum 31.12.2003. BGBl. 2004;47(12):1151-1164

4. Keller-Stanislawski B et al.: Signaldetektion und -analyse. Bulletin zur Arzneimittelsicherheit, Ausgabe 4/2012: 24-29

5. <http://www.cioms.ch/index.php/component/booklibrary/?task=view&Itemid=&id=45&catid=58>