

Anhang 1:

KAUSALITÄTSBEWERTUNG UNERWÜNSCHTER WIRKUNGEN, DIE DURCH KOSMETISCHE MITTEL VERURSACHT WERDEN

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Gruppe von Sachverständigen hat eine Kausalitätsbewertungsmethode für unerwünschte Wirkungen erarbeitet, die möglicherweise durch kosmetische Mittel verursacht werden.

Ziel dieser reproduzierbaren, rationalen, harmonisierten und standardisierten Methode ist die Bewertung der Ursache-Wirkungs-Beziehungen zwischen kosmetischen Mitteln und bestimmten klinischen und/oder paraklinischen Wirkungen.

Die Methode basiert auf sechs in zwei Gruppen unterteilte Kriterien, anhand derer ein chronologischer Score und ein semiologischer Score errechnet werden.

Im Regelfall muss die Methode gesondert für jedes einzelne kosmetische Mittel ohne Berücksichtigung des Grades der Kausalität assoziierter Produkte angewendet werden.

Die Bestimmung des Grades der Kausalitäts erfolgt anhand einer Entscheidungstabelle, in der die Scores zusammen aufgeführt sind

Die Methode bietet fünf Stufen der Kausalitätsbewertung: sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, nicht eindeutig zuzuordnen, unwahrscheinlich und ausgeschlossen.

Vigilanzsysteme haben zwei grundsätzliche Ziele:

- Erfassung und Identifizierung unerwünschter Nebenwirkungen für den Menschen, die unmittelbar oder mittelbar durch eine Technik, eine Behandlung oder ein Produkt verursacht werden;
- Analyse der erfassten Daten, um Abhilfe- oder Verhütungsmaßnahmen umzusetzen.

Der Vigilanzprozess kann verschiedene Aktivitäten in unterschiedlichen Bereichen unterstützen: Erkenntnisgewinn, Epidemiologie, Überwachung, Signalerkennung und Warnungen.

Unerwünschte Nebenwirkungen können zufällig oder im Zusammenhang mit konkreten Umständen bzw. Kombinationen von Umständen oder mit spezifischen Merkmalen der einzelnen Betroffenen auftreten.

Aus einer Reihe von Gründen, vor allem epidemiologischer Art, kann es sinnvoll sein, bereits bekannte Wirkungen aufzulisten, um ihre Häufigkeit zu ermitteln und die bestimmenden Faktoren gründlich zu analysieren. Durch die gemeinsame Betrachtung von Häufigkeit und Schweregrad lässt sich die Gefährlichkeit der unerwünschten Nebenwirkungen bestimmen, was einen der zentralen Faktoren des Risikomanagements darstellt.

Es kommt jedoch wesentlich darauf an, unerwünschte Nebenwirkungen unabhängig vom derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand und insbesondere vom wissenschaftlichen Kenntnisstand der meldenden Person und des Überwachers erkennen zu können. Daher dürfen gemeldete unerwünschte Nebenwirkungen auf keinen Fall mit der Begründung abgewiesen werden, dass sich kein kausaler Zusammenhang herstellen lässt.

Alle Angehörigen medizinischer Berufe sind sich einig, dass unerwünschte Nebenwirkungen, die durch Gesundheitsprodukte entstehen, nicht rein subjektiv bewertet werden dürfen. Die Folgen in Bezug auf gesundheits- und branchenpolitische Entscheidungen sind hinreichend signifikant, um den Einsatz einer objektiven und spezifischen Diagnosemethode zu rechtfertigen.

Ziel dieser Kausalitätsbewertungsmethoden ist eine Abschätzung des Umfangs der Ursache-Wirkungs-Beziehung zwischen einem (oder mehreren) Gesundheitsprodukt(en) und dem Auftreten einer unerwünschten Nebenwirkung

Da es sich um einen standardisierten Ansatz handelt, besteht sein Hauptvorteil darin, dass Unterschiede in der Sichtweise der einzelnen Beobachter eliminiert werden [1 bis 3]. Derartige Methoden kommen großflächig für die meisten Gesundheitsprodukte in Frankreich zur Anwendung und werden auf europäischer Ebene für kosmetische Mittel empfohlen (Colipa [7], Europarat [8]). In Frankreich wurde als erste Kausalitätsbewertungsmethode die Pharmakovigilanz-Kausalitätsmethode angewandt und veröffentlicht [4, 5], doch gab es keine harmonisierte französische Methode für kosmetische Mittel.

Im Auftrag der Französischen Sicherheitsagentur für Gesundheitsprodukte AFSSAPS erarbeitete eine Gruppe von Sachverständigen eine

Kausalitätsbewertungsmethode für die spezifischen Merkmale unerwünschter Wirkungen, die sich auf den Gebrauch von kosmetischen Mitteln zurückführen lassen

Der Ansatz für die Erarbeitung dieser Methode ging von einer Reihe von Grundsätzen aus:

- Zielvorgabe: Entwicklung einer generischen Methode, die auf alle kosmetischen Mittel und alle Arten von beobachteten Wirkungen anwendbar ist
- Methodenziel: Ermöglichung einer Bewertung der Verbindung zwischen einem in Verdacht stehenden kosmetischen Mittel und einer beobachteten unerwünschten Wirkung
- Ermittlung relevanter Kriterien zur Feststellung einer Ursache-Wirkungs-Beziehung
- Analyse dieser Kriterien auf der Grundlage der erwarteten Ergebnisse und der anzuwendenden Gewichtungen
- Kombination dieser Kriterien anhand einer Entscheidungstabelle
- Duale Validierung der Methode:
 - theoretisch, durch Prüfung der Relevanz der Ergebnisse
 - experimentell, durch Anwendung der Methode in der Praxis

Wie bei allen Kausalitätsbewertungsmethoden [6] ist die Umsetzung dieser Methode

- nur möglich, wenn ein Minimum an Informationen zusammengetragen wurde;
- für jedes kosmetische Mittel separat durchzuführen, das vor dem Eintreten der unerwünschten Wirkung verwendet wurde;
- möglicherweise durch eine fachmedizinische Bewertung zu ergänzen – dies ist in komplexen Fällen oder dann zu empfehlen, wenn die Auswirkungen auf die Gesundheit des Anwenders als ernst betrachtet werden.

Mit der Informationsrecherche müsste es möglich sein, alle sonstigen Ursachen zu ermitteln, die der unerwünschten Wirkung vielleicht eher zugrunde liegen als das kosmetische Mittel.

Unter Berücksichtigung nur jener Daten, die in dem jeweiligen Fall zusammengetragen worden sind, hat die Sachverständigengruppe eine Reihe spezifischer Kriterien für die Berechnung von zwei Arten von Scores festgelegt:

- eines chronologischen Scores und
- eines semiologischen Scores.

Chronologischer Score

Der chronologische Score wird aus den Angaben zur zeitlichen Abfolge zwischen dem Gebrauch eines kosmetischen Mittels und dem Auftreten der Symptome berechnet.

Die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des kosmetischen Mittels und dem Auftreten der vermuteten unerwünschten Wirkung kann wie folgt sein:

- stimmig, also üblich angesichts der gemeldeten Symptome;
- nur teilweise stimmig, also ungewöhnlich angesichts der gemeldeten Symptome;
- nicht bekannt;
- nicht stimmig, wenn die klinische oder paraklinische Wirkung vor dem Gebrauch des kosmetischen Mittels aufgetreten ist oder wenn der Zeitraum vor dem Auftreten der beobachteten Symptome zu kurz ist.
Ist die zeitliche Abfolge nicht nachvollziehbar, kann die unerwünschte Wirkung nicht auf den Gebrauch des kosmetischen Mittels zurückgeführt werden.

Semiologischer Score

Die Berechnung des semiologischen Scores erfolgt anhand der Informationen zur Art der unerwünschten Wirkung sowie zu den Ergebnissen spezifischer zusätzlicher Untersuchungen oder einer erneuten Exposition gegenüber dem kosmetischen Mittel.

a) Symptomatik

Mit Symptomatik wird eine Reihe von Symptomen bezeichnet, die während der Falluntersuchung so umfassend wie möglich erfasst werden, so dass eine Diagnose gestellt werden kann. Die Methode kann jedoch auch bei Fehlen einer Diagnose angewandt werden.

Beobachtete Symptome lassen sich immer dann mit dem Gebrauch eines kosmetischen Mittels in Verbindung bringen, wenn sie zu der Art des Produktes oder seiner Anwendungsform im Hinblick auf Ort, Wirkung oder Entwicklung passen.

Andernfalls ist ein Zusammenhang nur teilweise oder gar nicht schlüssig.

In bestimmten Fällen können beim Zusammentragen dieser Informationen Faktoren zutage treten, die möglicherweise zur unerwünschten Wirkung beigetragen haben (d. h. zur Abschwächung oder Verstärkung der klinischen Ausprägung). Obwohl diese Faktoren eine signifikante Rolle spielen können, fanden sie der Einfachheit halber bei dieser Methode keine Berücksichtigung.

b) Zusätzliche Untersuchungen (ZU)

Zusätzliche Untersuchungen müssen zuverlässig sein, sich konkret auf die beobachtete Wirkung beziehen und von Fachärzten vorgenommen werden.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden wie folgt bewertet:

- ZU (+): positiv;
- ZU (-): negativ;
- ZU (?): wenn keine Untersuchungen durchgeführt wurden oder die Ergebnisse nicht eindeutig sind.

c) Erneute Exposition gegenüber dem kosmetischen Mittel (R)

Nach dem Abklingen der klinischen Symptome gibt es drei Möglichkeiten, falls die Wirkungen nach einer erneuten zufälligen oder nicht zufälligen Exposition gegenüber dem kosmetischen Mittel erneut auftreten:

- R (+, positiv): Die ursprüngliche Symptomatik tritt mit der gleichen Intensität oder mit einer höheren Intensität wieder auf, wenn der Anwender dem Mittel erneut ausgesetzt ist.
- R (?): Es erfolgt keine erneute Exposition gegenüber dem Mittel oder die Bedingungen der erneuten Exposition sind nicht identisch mit denjenigen der ursprünglichen Exposition.
- R (-, negativ): Die Wirkung tritt nicht wieder auf, wenn der Anwender dem Mittel erneut ausgesetzt wird.

Damit die erneute Exposition als negativ betrachtet wird, müssen die Bedingungen für die Anwendung des kosmetischen Mittels vergleichbar sein (identisches Mittel, identisches Verfahren, identische Dauer usw.) und es darf nicht dieselbe identische unerwünschte Wirkung verursacht werden (identische Symptome und Lokalisierung, identische zeitliche Abfolge vor dem Auftreten usw.).

Wenn diese Scores in einer Entscheidungstabelle (Tabelle 1) oder einem Entscheidungsbaum (Tabelle 2) zusammengeführt werden, ergeben sich fünf Kausalitätsstufen: sehr wahrscheinlich, wahrscheinlich, nicht eindeutig zuzuordnen, unwahrscheinlich und ausgeschlossen.

In dieser Entscheidungstabelle ist die Kausalität grundsätzlich „ausgeschlossen“, wenn die zeitliche Abfolge bis zum Auftreten der Wirkung als nicht stimmig betrachtet wird.

Könnten andere Ätiologien die Ursache für eine beobachtete unerwünschte Wirkung sein, schwächen diese die vermutete Verbindung zwischen dem kosmetischen Mittel und der unerwünschten Wirkung ab, und die Kausalität wird demzufolge um eine Stufe herabgesetzt, aber nie „ausgeschlossen“.

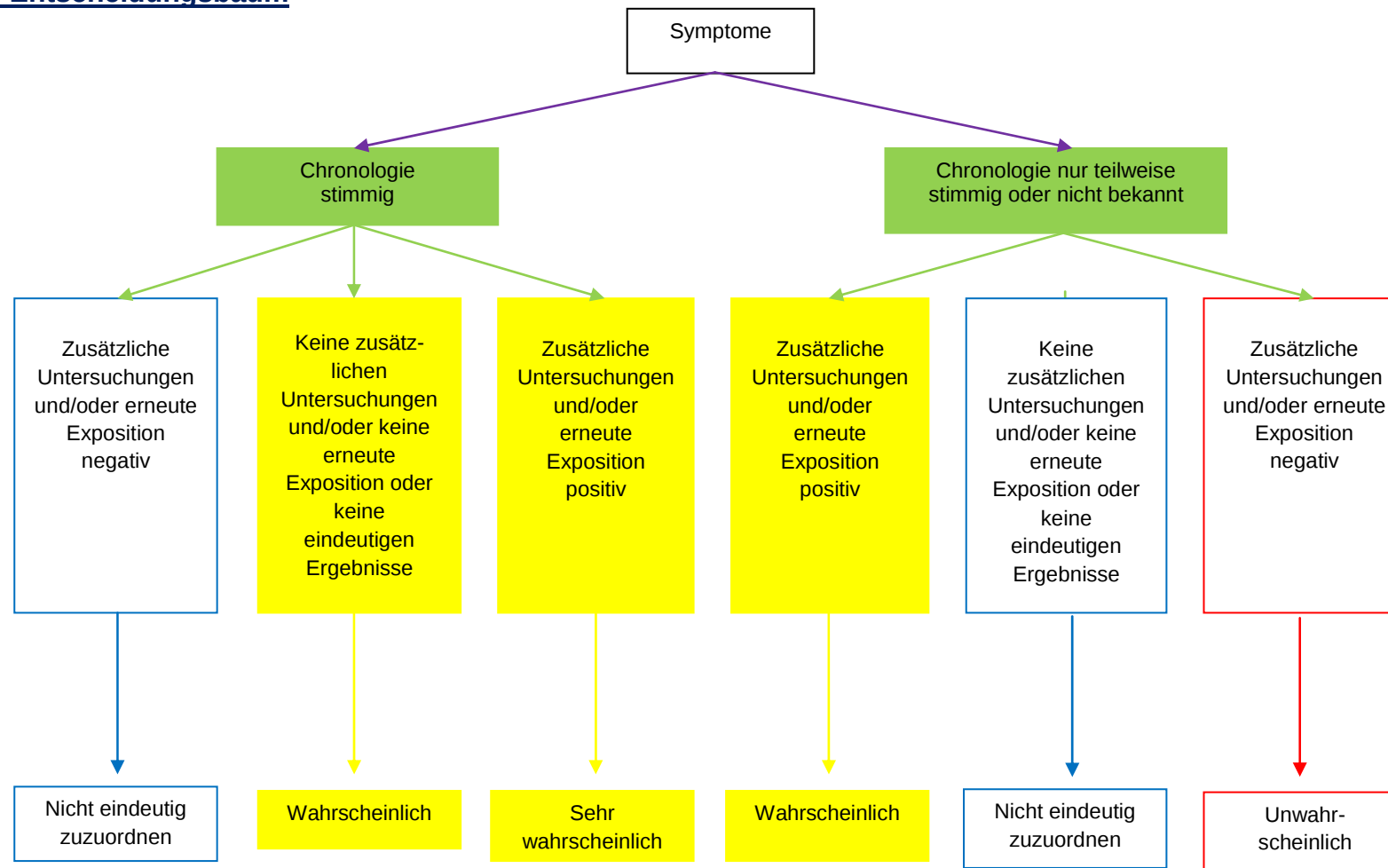
In Fällen, in denen eine andere Ätiologie als Erklärung der beobachteten unerwünschten Wirkung nachgewiesen, medizinisch validiert und dokumentiert wird, wird der vermutete Zusammenhang zwischen dem jeweiligen kosmetischen Mittel und der betreffenden unerwünschten Wirkung für diesen konkreten Fall ausgeschlossen. Diese andere Ätiologie muss von einem Facharzt für das jeweilige Organ medizinisch validiert und möglichst schriftlich dokumentiert werden.

Die ausgeschlossenen Fälle werden im Zuge des wissenschaftlichen Fortschritts regelmäßig neu bewertet.

Tabelle 1: Entscheidungstabelle

Symptome Zeitliche Abfolge zwischen der Exposition und dem Auftreten der Symptome	SCHLÜSSIG für den Gebrauch des kosmetischen Mittels			NUR TEILWEISE ODER NICHT SCHLÜSSIG für den Gebrauch des kosmetischen Mittels		
	R und/oder ZU +	R und/oder ZU ?	R und/oder ZU -	R und/oder ZU +	R und/oder ZU ?	R und/oder ZU -
Stimmig	sehr wahrscheinlich	wahrscheinlich	nicht eindeutig zuzuordnen	wahrscheinlich	nicht eindeutig zuzuordnen	unwahrscheinlich
Nur teilweise stimmig oder nicht bekannt	wahrscheinlich	nicht eindeutig zuzuordnen	unwahrscheinlich	nicht eindeutig zuzuordnen	unwahrscheinlich	unwahrscheinlich
Nicht stimmig	ausgeschlossen	ausgeschlossen	ausgeschlossen	ausgeschlossen	ausgeschlossen	ausgeschlossen

Tabelle 2: Entscheidungsbaum



Symptome: Sind die Symptome nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels (lassen sie also nicht auf eine unerwünschte Wirkung des Mittels schließen), wird die endgültige Stufe der kausalen Beziehung um eine Stufe herabgesetzt (von sehr wahrscheinlich auf wahrscheinlich, von wahrscheinlich auf nicht eindeutig zuzuordnen bzw. von nicht eindeutig zuzuordnen auf unwahrscheinlich).

Nachvollziehbare Chronologie: Eine zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome sowie zwischen dem Absetzen des Produkts und dem Abklingen der Symptome, die unter medizinischen Gesichtspunkten plausibel ist und für diese Art der Produktanwendung und der unerwünschten Wirkung billigerweise erwartet werden kann. Ist die Chronologie nicht stimmig, wird eine kausale Beziehung **ausgeschlossen**.

Diese Entscheidungstabelle wurde verwendet, um die folgenden Begriffsbestimmungen festzulegen:

Kausalität SEHR WAHRSCHEIN- LICH	- die klinischen Symptome sind schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist stimmig; - und die durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind positiv und relevant⁽¹⁾ oder die erneute Exposition gegenüber dem Mittel ist positiv⁽²⁾.
Kausalität WAHRSCHEIN- LICH	- die klinischen Symptome sind schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist stimmig; - und es gibt weder relevante spezifische zusätzliche Untersuchungen⁽¹⁾ noch eine erneute Exposition⁽²⁾ oder aber die Ergebnisse der erneuten Exposition bzw. die Ergebnisse der durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind nicht eindeutig. Oder: - die klinischen Symptome sind schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nur teilweise stimmig oder nicht bekannt; - und die durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind positiv und relevant⁽¹⁾ oder die erneute Exposition gegenüber dem Mittel ist positiv⁽²⁾. Oder: - die klinischen Symptome sind nur teilweise oder nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist stimmig; - und die durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind positiv und relevant⁽¹⁾ oder die erneute Exposition gegenüber dem Mittel ist positiv⁽²⁾.
Kausalität NICHT EINDEUTIG ZUZUORDNEN	- die klinischen Symptome sind schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist stimmig; - und die relevanten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen⁽¹⁾ oder die erneute Exposition⁽²⁾ sind negativ. Oder: - die klinischen Symptome sind schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nur teilweise stimmig oder nicht bekannt; - und es gibt weder relevante spezifische zusätzliche Untersuchungen⁽¹⁾ noch eine erneute Exposition⁽²⁾ oder aber die Ergebnisse der erneuten Exposition bzw. die Ergebnisse der durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind nicht eindeutig. Oder: - die klinischen Symptome sind nur teilweise oder nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist stimmig; - und es gibt weder relevante⁽¹⁾ spezifische zusätzliche Untersuchungen noch eine erneute Exposition⁽²⁾ oder aber die Ergebnisse der erneuten Exposition bzw. die Ergebnisse der durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind nicht eindeutig. Oder: - die klinischen Symptome sind nur teilweise oder nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nur teilweise stimmig oder nicht bekannt; - und die durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind positiv und relevant⁽¹⁾ oder die erneute Exposition gegenüber dem Mittel ist positiv⁽²⁾.

Kausalität UNWAHR- SCHEINLICH	- die klinischen Symptome sind schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nur teilweise stimmig oder nicht bekannt; - und die spezifischen zusätzlichen Untersuchungen⁽¹⁾ oder die erneute Exposition⁽²⁾ gegenüber dem Mittel sind negativ. Oder: - die klinischen Symptome sind nur teilweise oder nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist stimmig; - und die spezifischen zusätzlichen Untersuchungen⁽¹⁾ oder die erneute Exposition⁽²⁾ gegenüber dem Mittel sind negativ. Oder: - die klinischen Symptome sind nur teilweise oder nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nur teilweise stimmig oder nicht bekannt; - und es gibt weder relevante spezifische zusätzliche Untersuchungen⁽¹⁾ noch eine erneute Exposition⁽²⁾ oder aber die Ergebnisse der erneuten Exposition bzw. die Ergebnisse der durchgeführten spezifischen zusätzlichen Untersuchungen sind nicht eindeutig. Oder: - die klinischen Symptome sind nur teilweise oder nicht schlüssig für den Gebrauch des Mittels; - die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nur teilweise stimmig oder nicht bekannt; - und die spezifischen zusätzlichen Untersuchungen⁽¹⁾ oder die erneute Exposition⁽²⁾ gegenüber dem Mittel sind negativ.
Kausalität AUS- GESCHLOSSEN	- die zeitliche Abfolge zwischen dem Gebrauch des Mittels und dem Auftreten der Symptome ist nicht stimmig; Oder: - es wurde eine andere Ätiologie nachgewiesen, medizinisch validiert und dokumentiert.

⁽¹⁾ Die zusätzlichen Untersuchungen, die zur Objektivierung einer unerwünschten Wirkung durchgeführt worden sind, müssen spezifisch und relevant sein: Sie müssen einem festgelegten Protokoll folgen und eine standardisierte Interpretation ermöglichen. Diese spezifischen und relevanten Untersuchungen müssen eindeutig definiert werden.

⁽²⁾ Die erneute Exposition kann kontrolliert oder unkontrolliert erfolgen. Der Anwender kann dem Mittel, das die unerwünschte Wirkung verursacht hat, entweder spontan oder aber entsprechend einem spezifischen Protokoll erneut ausgesetzt werden.

Eine Kausalitätsbewertungsmethode dient maßgeblich der Gewährleistung, dass bei der Bewertung des Grades von Zusammenhängen zwischen Gesundheitsprodukten und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen ein einheitliches, schlüssiges Verfahren angewandt wird. Dieses Bewertungsverfahren ist anzuwenden in Verbindung mit dem klinischen Fachwissen und dem Wissen über die betreffenden Mittel, das weiterhin von zentraler Bedeutung ist.

Die hier vorgeschlagene Methode, die speziell für kosmetische Mittel konzipiert ist, ergänzt die Methoden, die üblicherweise auf andere Gesundheitsprodukte Anwendung finden.

Diese Methode darf nicht als endgültig betrachtet werden und ist im Zuge der Erfahrungen, die bei ihrer Anwendung im großen Stil gewonnen werden, zu aktualisieren.

Literatur

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Vergleich von vier Methoden zur Zuordnung unerwünschter Nebenwirkungen von Arzneimitteln]. *Thérapie*, 1981, 36, 65-70.
2. H. Albin, B. Bégaud, A. Boisseau, J. Dangoumeau. *Validation des publications d'effets indésirables par une méthode d'imputabilité* [Validierung von Veröffentlichungen zu unerwünschten Nebenwirkungen unter Verwendung einer Zuordnungsmethode]. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Vergleich von Zuordnungsmethoden: Modellierung und Methodik]. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Zuordnungsmethode für unerwünschte Nebenwirkungen von Arzneimitteln]. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Aktualisierung der in Frankreich angewandten Methode]. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Zuordnung einzelner Arzneimittel in der Pharmakovigilanz]. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports [Leitlinien zur Handhabung von Berichten über Unverträglichkeitsreaktionen]. 23. August 2005 (online: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Europarat, Ministerkomitee, 979. Sitzung der Ministerbeauftragten: Resolution ResAP(2006)1E on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products ('cosmetovigilance') in Europe in order to protect public health [EntschlieÙung über ein

Vigilanzsystem für unerwünschte Wirkungen kosmetischer Mittel („Kosmetovigilanz“) in Europa zum Schutz der öffentlichen Gesundheit] (online: <http://www.coe.int>).