

1. lisa

**PÕHJUSLIKU SEOSE OLEMASOLU  
HINDAMINE KOSMEETIKATOODETE  
SOOVIMATU MÕJU PUHUL**

## **KOKKUVÕTE**

Rühm eksperte on välja töötanud meetodi põhjusliku seose olemasolu hindamiseks kosmeetikatoodete võimaliku soovimatu mõju puhul.

Kõnealuse reprodutseeritava, ratsionaalselt põhjendatud, ühtlustatud ja standarditud meetodi eesmärk on hinnata põhjuse-mõju seoseid kosmeetikatoodete ja teatavate kliiniliste või mittekliiniliste mõjude vahel.

Meetod põhineb kuuel kriteeriumil, mis on jagatud kahte rühma, mida kasutatakse kronoloogilise skoori ja semioloogilise skoori arvutamiseks.

Reeglina tuleb seda meetodit kasutada eraldi iga kosmeetikatoote puhul, võtmata arvesse lähedaste toodete puhul leitud põhjusliku seose tugevust.

Põhjusliku seose tugevus määratakse otsustamistabeli abil, milles ühendatakse nimetatud kaks skoori.

Meetod lubab hinnata põhjusliku seose olemasolu viit tasandit: väga tõenäoline, tõenäoline, ei ole selgesti omistatav, ebatõenäoline ja välistatud.

Meditsiinilise valvsuse süsteemidel on kaks põhieesmärki:

- registreerida ja kindlaks teha ebasoodsaid mõjusid inimestele, mida otse või kaudselt põhjustab mõni meetod, raviviis või toode;
- analüüsida kogutud andmeid, et võtta korrigeerivaid või ennetavaid meetmeid.

Valvsusmenetlust võib kasutada mitmes valdkonnas ja mitmeks otstarbeks: teadmiste täiendamine, epidemioloogia, järelevalve, signaali kindlakstegemine ja ohust teavitamine.

Soovimatu mõju võib olla juhuslik, võib olla seotud konkreetsete asjaolude või nende kombinatsioonidega või võib olla seotud konkreetse isiku eriomadustega.

Mitmel põhjusel, eelkõige epidemioloogia jaoks, võib olla kasulik koostada juba teadaolevate mõjude loetelu, et määrata nende sagedust või põhjalikult analüüsida nende tekkepõhjust. Nende sageduse ja raskusastme ühendamise kaudu on võimalik määrata soovimatute mõjude esmatähtsust, mis on riskide haldamisel üks keskseid tegureid.

Väga oluline on aga see, et soovimatuid mõjusid tuleb suuta kindlaks teha sõltumatult olemasolevatest teaduslikest teadmistest, eelkõige mõjudest teatajal ja järelevalve teostajal olevatest teadmistest. Seepärast on ülioluline mitte tagasi lükata teateid soovimatutest mõjudest põhjendusega, et põhjuslikku seost ei ole võimalik tuvastada.

Kõik tervishoiu asjatundjad tunnistavad, et tervisetoodete põhjustatud soovimatuid mõjusid ei ole võimalik hinnata puhtsubjektiivselt. Nendega seotud tagajärjed tervisele ja tootjate otsustele on piisavalt kaalukad, et põhjendada objektiivse ja spetsiifilise diagnostikameetodi kasutamist.

Selliste põhjusliku seose olemasolu hindamise meetodite eesmärk on hinnata põhjuse-mõju seose olulisust ühe (või mitme) tervisetootte ja soovimatu mõju avaldumise vahel.

Kuna tegemist on standarditud lähenemisviisiga, on selle peamiseks eeliseks suutlikkus kõrvaldada üksikvaatlejate arvamuste lahkumineku [1–3]. Selliseid meetodeid kasutatakse juba enamiku tervisetoodete puhul Prantsusmaal ja neid on Euroopa tasandil soovitatud kasutada kosmeetikatoodete puhul (Colipa [7], Euroopa Nõukogu [8]). Esimene põhjusliku seose olemasolu hindamise meetod, mis avaldati ja mida hakati kasutama Prantsusmaal, oli ravimivalvsuse põhjusliku seose määramise meetod [4, 5], kuid kosmeetikatoodete jaoks ühtlustatud Prantsusmaa meetodit ei ole.

Prantsusmaa tervisetoodete ohutuse ameti (AFSSAPS) palvel töötas rühm spetsialiste põhjusliku seose olemasolu hindamiseks välja spetsiaalse meetodi, mis sobib kosmeetikatoodete soovimatute mõjude hindamiseks.

Selle meetodi väljatöötamisel võeti aluseks rida põhimõtteid:

- Eesmärk: töötada välja üldine meetod, mida saaks kasutada kõikide kosmeetikatoodete ja iga liiki jälgitavate mõjude puhul.
- Meetodi eesmärk: võimaldada hinnata, kui tugev põhjuslik seos on kahtlustatava kosmeetikatoote ja jälgitava soovimatu mõju vahel.

- Põhjuse-mõju seose tõendamise jaoks asjakohaste kriteeriumide kindlakstegemine.
- Nende kriteeriumide analüüsimine eeldatavate tulemuste ja neile omistatava statistilise kaalu alusel.
- Selliste kriteeriumide kombineerimine otsustamistabeli kasutamisega.
- Meetodi kahesugune kontrollimine:
  - teoreetiline kontrollimine: kontrollitakse saadavate tulemuste asjakohasust;
  - eksperimentaalne kontrollimine: meetodit kasutatakse tegelikus elus.

Nagu kõigi muudegi põhjusliku seose olemasolu hindamise meetodite puhul [6], eeldab selle meetodi rakendamine, et:

- eelnevalt on kogutud teatav miinimumteave;
- meetodit rakendatakse sõltumatult iga kosmeetikatoote kohta, mida oli kasutatud enne soovimatu mõju ilmnemist;
- vajaduse korral lastakse küsimusi hinnata meditsiiniekspertidel; seda soovitatakse keerukatel juhtudel või kui mõju kasutaja tervisele peetakse oluliseks.

Selline teabe otsimine peaks võimaldama kindlaks teha iga muu põhjuse, mis võiks olla tõenäolisem soovimatu mõju põhjus kui kosmeetikatoode.

Ekspertide rühm formuleeris olemuslikud kriteeriumid, mille kasutamiseks ei ole vaja muid andmeid peale ühe konkreetse juhu kohta kogutud andmete ja mille põhjal saab arvutada kahte liiki skoorid:

- kronoloogiline skoor ning
- semioloogiline skoor.

### ***Kronoloogiline skoor***

Kronoloogiline skoor arvutatakse teabest ajavahemiku kohta kosmeetikatoote kasutamise ja sümptomite avaldumise vahel.

Ajavahemik kosmeetikatoote kasutamise ja sümptomite avaldumise vahel võib olla:

- kooskõlas põhjusliku seose olemasoluga, st tavaline teatatud sümptomite korral;
- ainult osaliselt kooskõlas, st ebatavaline teatatud sümptomite korral;
- teadmata;
- mitte kooskõlas, kui kliiniline või mittekliiniline mõju avaldus enne kosmeetikatoote kasutamist või kui täheldatud sümptomid ilmusid liiga kiiresti. Kui ajavahemik ei ole kooskõlas põhjusliku seose olemasoluga, ei saa soovimatut mõju omistada kosmeetikatoote kasutamisele.

### ***Semioloogiline skoor***

Semioloogiline skoor arvutatakse teabest soovimatu mõju laadi kohta ja kõigi muude tehtud lisauuringute või kosmeetikatootega uue kokkupuute tulemustest.

## **a. Süмптоatika**

Süмптоatika on kogum sümptomeid, mis on juhtumi uurimise käigus võimalikult täielikult registreeritud, nii et oleks võimalik panna diagnoosi. Diagnoosi puudumine ei välista meetodi kasutamist.

Kui jälgitavad sümptomid sobivad kosmeetikatoote laadiga või selle kasutusviisiga (toote kasutamise koht, mõju või selle avaldumise käik), osutab see kosmeetikatoote kasutamisele.

Muul juhul saab kosmeetikatoode ainult osaliselt kahtlustada või ei saa üldse kahtlustada.

Mõnel juhul võivad teabe kogumisel selguda tegurid, mis võisid mõjuda kaasa soovimatu mõju tekkimisel, st selle kliinilise avaldumisvormi nõrgendamisel või tugevdamisel. Kuigi sellistel teguritel võib olla oluline osa, ei ole lihtsustamise eesmärgil neid selles meetodis siiski arvesse võetud.

## **b. Lisauuringud (LU)**

Lisauuringud peavad olema usaldusväärsed ja jälgitava mõju suhtes spetsiifilised ning neid peab tegema eriarst.

Lisauuringute tulemusi hinnatakse järgmiselt:

- LU (+): positiivne;
- LU (-): negatiivne;
- LU (?): kui lisauuringuid ei tehtud või kui nende tulemused olid mitmeti tõlgendatavad.

## **c. Uus kokkupuude kosmeetikatootega (UK)**

Kui pärast kliiniliste nähtude taandumist toimub – kas tahtlikult või kogemata – uus kokkupuude kosmeetikatootega, siis on kolm võimalust:

- R (+, positiivne): kasutaja uuel kokkupuutel tootega ilmuvad esialgsed sümptomid taas kas samasuguse või suurema intensiivsusega;
- R (?): uut kokkupuudet tootega ei toimu või uue kokkupuute tingimused ei ole samasugused kui esimese kokkupuute korral;
- R (-, negatiivne): kui kasutaja puutub tootega uuesti kokku, siis mõju ei esine.

Uue kokkupuute puhul negatiivse tulemuse registreerimiseks peab uus kokkupuude toimuma kosmeetikatoote kasutamise samasugustes tingimustes (samasugune toode, samasugune protseduur, samasugune kestus jne), kuid ei tohi ilmuda samasugust soovimatut mõju (samad sümptomid ja kasutuskoht, samasugune ajavahemik kasutamise ja mõju avaldumise vahel jne).

Sellistest skooridest, mis ühendatakse otsustamistabeli (tabel 1) või otsustamisskeemi (tabel 2) abil, saadakse viis põhjusliku seose olemasolu tasandit: väga tõenäoline, tõenäoline, ei ole selgesti omistatav, ebatõenäoline ja välistatud. Otsustamistabelis on põhjusliku seose olemasolu põhimõtteliselt välistatud, kui ajavahemik kuni mõju avaldumiseni tunnistatakse põhjusliku seosega mitte kooskõlas olevaks.

Kui jälgitavat soovimatut mõju võib panna muu etioloogia arvele, nõrgendab see oletatavat seost kosmeetikatoote kasutamise ja kõnealuse soovimatu mõju vahel, ja seepärast vähendatakse põhjusliku seose tugevust ühe astme võrra, kuid iial ei tähenda see seose välistamist.

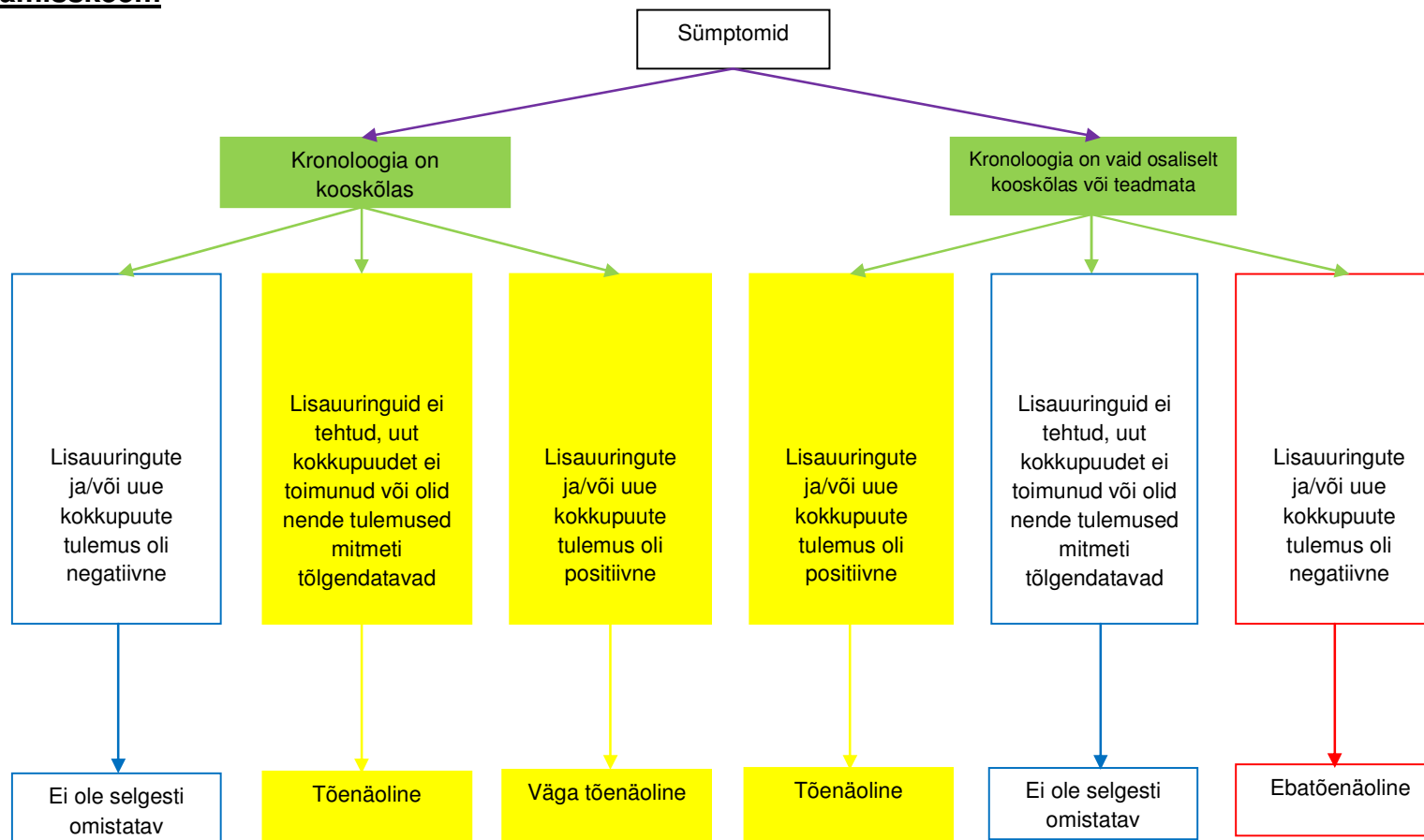
Kui jälgitud soovimatut mõju selgitav muu etioloogia on siiski tõendatud, meditsiiniliselt valideeritud ja dokumenteeritud, siis välistatakse põhjusliku seose olemasolu asjaomase kosmeetikatoote kasutamise ja kõnealuse soovimatu mõju vahel sellel konkreetset juhul. Muu etioloogia peab meditsiiniliselt valideerima arst, kes on spetsialiseerunud asjakohase elundi ravimisele, ja selle kohta tuleb – kui võimalik – esitada kirjalik ettekanne.

Välistamisjuhtumeid tuleb korrapäraselt läbi vaadata vastavalt teaduse arengule.

**Tabel 1. Otsustamistabel**

Sümptomid	VIITAB kosmeetikatoote kasutamisele			VIITAB AINULT OSALISELT VÕI EI VIITA kosmeetikatoote kasutamisele		
	UK ja/või LU +	UK ja/või LU ?	UK ja/või LU –	UK ja/või LU +	UK ja/või LU ?	UK ja/või LU –
Ajavahemik kokkupuute ja sümptomite avaldumise vahel.	UK ja/või LU +	UK ja/või LU ?	UK ja/või LU –	UK ja/või LU +	UK ja/või LU ?	UK ja/või LU –
<b>On kooskõlas</b>	Väga tõenäoline	Tõenäoline	Ei ole selgesti omistatav	Tõenäoline	Ei ole selgesti omistatav	Ebatõenäoline
<b>Ainult osaliselt kooskõlas või teadmata</b>	Tõenäoline	Ei ole selgesti omistatav	Ebatõenäoline	Ei ole selgesti omistatav	Ebatõenäoline	Ebatõenäoline
<b>Ei ole kooskõlas</b>	Välistatud	Välistatud	Välistatud	Välistatud	Välistatud	Välistatud

**Tabel 2. Otsustamisskeem**



**Sümptomid:** Kui sümptomid ei viita põhjuslikule seosele (st ei näita, et tootel on soovimatu mõju), vähendatakse põhjusliku seose tugevuse lõplikku taset ühe astme võrra (väga tõenäoliselt tõenäolisele või tõenäoliselt selgesti mitte omistatavale või selgesti mitte omistatavalt ebatõenäolisele).

**Kronoloogia on kooskõlas:** ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite tekkimise või toote kasutamisest loobumise ja sümptomite kadumise vahel on meditsiiniliselt võimalik ja mõistlikult eeldatav sellist laadi toote kasutamise ja soovimatu mõju puhul. Kui kronoloogia ei ole kooskõlas, on põhjusliku seose olemasolu **väljastatud**.

<p><b>Põhjuslik seos on VÄGA TÕENÄOLINE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kliinilised sümptomid viitavad toote kasutamisele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on kooskõlas põhjusliku seosega</li> <li>- ning tehtud konkreetsed lisauuringud annavad positiivse tulemuse ja on asjakohased<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega on positiivne<sup>2</sup>.</li> </ul>
<p><b>Põhjuslik seos on TÕENÄOLINE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kliinilised sümptomid osutavad toote kasutamisele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on kooskõlas põhjusliku seosega</li> <li>- ja ei ole tehtud asjakohaseid konkreetseid lisauuringuid<sup>1</sup> ega toimunud uut kokkupuudet<sup>2</sup> või siis uue kokkupuute või konkreetsete lisauuringute tulemused on mitmeti tõlgendatavad.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad toote kasutamisele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on ainult osaliselt kooskõlas põhjusliku seosega või seda ei ole teada</li> <li>- ning tehtud konkreetsed lisauuringud annavad positiivse tulemuse ja on asjakohased<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega on positiivne<sup>2</sup>.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad ainult osaliselt toote kasutamisele või ei osuta sellele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on kooskõlas põhjusliku seosega</li> <li>- ning tehtud konkreetsed lisauuringud annavad positiivse tulemuse ja on asjakohased<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega on positiivne<sup>2</sup>.</li> </ul>
<p><b>Põhjuslik seos EI OLE SELGESTI KINDLAKS TEHTAV</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad toote kasutamisele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on kooskõlas põhjusliku seosega</li> <li>- ja asjakohased konkreetsed lisauuringud<sup>1</sup> või uus kokkupuude<sup>2</sup> annavad negatiivse tulemuse.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad toote kasutamisele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on ainult osaliselt kooskõlas põhjusliku seosega või seda ei ole teada</li> <li>- ning ei ole tehtud asjakohaseid konkreetseid lisauuringuid<sup>1</sup> ega toimunud uut kokkupuudet<sup>2</sup> või siis uue kokkupuute või konkreetsete lisauuringute tulemused on mitmeti tõlgendatavad.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad ainult osaliselt toote kasutamisele või ei osuta sellele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on kooskõlas põhjusliku seosega</li> <li>- ja ei ole tehtud asjakohaseid konkreetseid lisauuringuid<sup>1</sup> ega toimunud uut kokkupuudet<sup>2</sup> või siis uue kokkupuute või konkreetsete lisauuringute tulemused on mitmeti tõlgendatavad.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad ainult osaliselt toote kasutamisele või ei osuta sellele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on ainult osaliselt kooskõlas põhjusliku seosega või seda ei ole teada</li> <li>- ning tehtud konkreetsed lisauuringud annavad positiivse tulemuse ja on asjakohased<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega on positiivne<sup>2</sup>.</li> </ul>



Seda otsustamistabelit kasutati järgmiste määratluste esitamiseks:

<p><b>Põhjuslik seos on EBATÕENÄOLINE</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad toote kasutamisele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on ainult osaliselt kooskõlas põhjusliku seosega või seda ei ole teada</li> <li>- ja konkreetsed lisauuringud<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega<sup>2</sup> annavad negatiivse tulemuse.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad ainult osaliselt toote kasutamisele või ei osuta sellele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on kooskõlas põhjusliku seosega</li> <li>- ja konkreetsed lisauuringud<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega<sup>2</sup> annavad negatiivse tulemuse.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad ainult osaliselt toote kasutamisele või ei osuta sellele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on ainult osaliselt kooskõlas põhjusliku seosega või seda ei ole teada</li> <li>- ja ei ole tehtud asjakohaseid konkreetseid lisauuringuid<sup>1</sup> ega toimunud uut kokkupuudet<sup>2</sup> või siis uue kokkupuute või konkreetsete lisauuringute tulemused on mitmeti tõlgendatavad.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kliinilised sümptomid osutavad ainult osaliselt toote kasutamisele või ei osuta sellele;</li> <li>- ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel on ainult osaliselt kooskõlas põhjusliku seosega või seda ei ole teada</li> <li>- ja konkreetsed lisauuringud<sup>1</sup> või uus kokkupuude tootega<sup>2</sup> annavad negatiivse tulemuse.</li> </ul>
<p><b>Põhjuslik seos on VÄLISTATUD</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ajavahemik toote kasutamise ja sümptomite ilmumise vahel ei ole kooskõlas põhjusliku seosega.</li> </ul> <p>VÕI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tõendati muu etioloogia, valideeriti see meditsiiniliselt ja dokumenteeriti.</li> </ul>

<sup>1</sup> Soovimatu mõju objektiivseks kontrollimiseks tehtud lisauuringud peavad olema konkreetsed ja asjakohased: need peavad olema tehtud tavakohase eeskirja järgi ja võimaldama standarditud tõlgendamist. Sellised konkreetsed ja asjakohased uuringud peavad olema selgesti määratletud.

<sup>2</sup> Uus kokkupuude võib toimuda kontrollitud või kontrollimatul viisil. Kasutaja võib kas juhuslikult kokku puutuda tootega, mis põhjustas soovimatu mõju, või tema uus kokkupuude tootega võib toimuda spetsiifilise katse-eeskirja järgi.

Põhjusliku seose olemasolu hindamise meetod on tähtis vahend, mis tagab, et tervisetootete ja soovimatu mõju vahelisi seoseid hinnatakse ühtlustatud ja range eeskirja järgi. Hindamisvahendi kasutamisel tuleb arvesse võtta kliinilisi kogemusi ja teadmisi asjakohaste toodete kohta, mis jäävad endiselt ülioluliseks.

Siin esitatud meetod konkreetset kosmeetikatoodete kohta täiendab meetodeid, mida tavaliselt kasutatakse muude tervisetoodete puhul.

Seda meetodit ei tuleks pidada iseenesest lõplikuks ja seda tuleks ajakohastada vastavalt kogemustele, mis saadakse laialdase kasutamisega.

## Viited

1. B. Bégaud, A. Boisseau, H. Albin. *Comparaison de quatre méthodes d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Soovimatu mõju seostatavus ravimi kasutamisega – nelja meetodi võrdlus]. *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* [Soovimatut mõju käsitlevate publikatsioonide kontrollimine seostatavuse hindamise meetodiga]. *Thérapie*, 1980, 35, 571-76.
3. J.C. Péré, B. Bégaud, F. Haramburu, H. Albin. *Comparaison des méthodes d'imputabilité: modélisation et méthodologie* [Seostatavuse hindamise meetodite võrdlemine: modelleerimine ja metodoloogia]. *Thérapie*, 1984, 39, 279-89.
4. J. Dangoumeau, J.C. Evreux, J. Jouglard. *Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments* [Meetod soovimatu mõju ja ravimi kasutamise seose hindamiseks]. *Thérapie*, 1978, 33, 373-81.
5. B. Bégaud, J.C. Evreux, J. Jouglard, G. Lagier. *Actualisation de la méthode utilisée en France* [Prantsusmaal kasutatava meetodi ajakohastamine]. *Thérapie*, 1985, 40, 11-8.
6. G. Lagier, M. Vincens, B. Lefebure, J.H. Frêlon. *Imputation médicament par médicament en pharmacovigilance* [Ravimivalvsus: mõjude omistamine konkreetsetele ravimitele]. *Thérapie*, 1983, 38, 295-302.
7. COLIPA Guidelines on the management of undesirable event reports [Suunised tööks soovimatu mõju ettekannetega]. 23. august 2005  
(Internetis: <http://www.colipa.eu/publications.html?Itemid=0&catid=2&task=viewprod&id=62>).
8. Council of Europe, Committee of Ministers, 979th meeting of the Ministers' Deputies: Resolution ResAP(2006)1E on a vigilance system for undesirable effects of cosmetic products ('cosmetovigilance') in Europe in order to protect public health [Euroopa Nõukogu ministrite komitee, resolutsioon ResAP(2006)1E valvsussüsteemi (kosmeetikavalvsus) kohta, millega rahva tervise kaitsmiseks Euroopas registreeritakse kosmeetikatoodete soovimatuid mõjusid] (Internetis: <http://www.coe.int>).