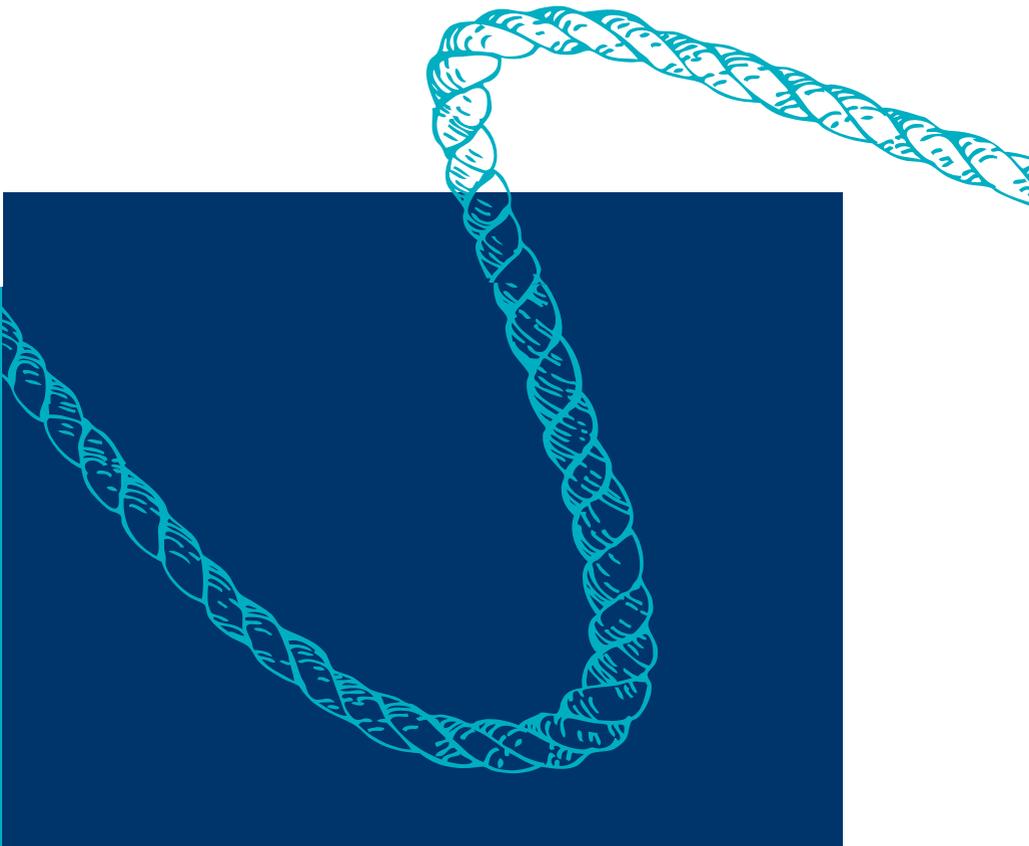


Leitfaden

für die Bewertung
gesundheitlicher Risiken



Inhalt

Grundsätze	4
Ziel des Leitfadens	4
Grundlagen der gesundheitlichen Risikobewertung durch das BfR	6
Allgemeine Grundlagen zur Beschreibung von Risiken	8
Stellungnahmen – Inhalt und Gliederung	10
Titel	11
1 Gegenstand der Bewertung	11
2 Ergebnis	12
3 Begründung	12
3.1 Risikobewertung (risk assessment)	12
3.1.1 Gefahrenidentifizierung (hazard identification)	13
3.1.2 Gefahrencharakterisierung (hazard characterisation)	13
3.1.3 Expositionsschätzung (exposure assessment)	14
3.1.4 Risikocharakterisierung (risk characterisation)	16
3.2 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen	23
3.3 Weitere Aspekte	25
4 Referenzen	25
Stellungnahmen für die BfR-Website	26
Das BfR-Risikoprofil	27
Glossar	28
Gesundheitsbasierte Richtwerte (HBGV, health-based guidance values)	28
Toxikologische Kenngrößen	32
Mikrobiologische Kenngrößen	35
Diagnostische und analytische Kenngrößen	36
Epidemiologische und statistische Kenngrößen	37
Begriffe für Unsicherheit und Variabilität	40
Anhang	42
Unsicherheitsanalyse	42
Weight of Evidence (WoE)	46
Fachliche Leitfäden – Auswahl	54

Grundsätze

Ziel des Leitfadens

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat den gesetzlichen Auftrag, Risiken von Lebens- und Futtermitteln, Stoffen, Mikroorganismen, Produkten und Verfahren für die menschliche Gesundheit einzuschätzen und zu bewerten. Zudem informiert das BfR über mögliche, identifizierte und bewertete Risiken und empfiehlt ggf. Maßnahmen zur Risikominimierung oder -vermeidung. Bei bestimmten Fragestellungen ist es zudem notwendig, den Nutzen von Stoffen, Produkten und Verfahren zu bewerten. Der gesamte Bewertungsprozess wird transparent dargestellt. Durch eine umfassende und nachvollziehbare Darstellung der wissenschaftlichen Grundlagen der Bewertung leistet das BfR einen wichtigen Beitrag zur Risikokommunikation. Risikokommunikation bezeichnet unter anderem den Austausch von Informationen und wissenschaftlichen Auffassungen über Risiken zwischen allen Zielgruppen, zu denen Verbraucherinnen und Verbraucher, Politik, Wissenschaft, öffentliche Institutionen, Wirtschaftsverbände, Nichtregierungsorganisationen und Medien zählen.

Durch diese unabhängige wissenschaftliche Bewertung, Erforschung und Kommunikation gesundheitlicher Risiken trägt das BfR zur Sicherheit von Lebens- und Futtermitteln, Produkten und Chemikalien bei.

Der vorliegende „Leitfaden für die Bewertung gesundheitlicher Risiken“ dient der Umsetzung der genannten Grundsätze in die Praxis und damit der Qualitätssicherung von Bewertungen und anderen Stellungnahmen des BfR zu gesundheitlichen Risiken (im vorliegenden Leitfaden als „Stellungnahme“ bezeichnet).

Der Leitfaden ist eine Vorgabe für die Erstellung und Darstellung der Arbeitsergebnisse des BfR; er ist aber flexibel einsetzbar. Anpassungen sind möglich, insbesondere wenn entsprechende rechtliche Vorgaben bestehen oder andere Darstellungsweisen den fachspezifischen Fragestellungen eher entsprechen.

Stellungnahmen im Rahmen gesetzlicher Verfahren werden in diesem Leitfaden nicht behandelt, sofern deren Durchführung in externen Leitlinien beschrieben ist.

Mehr erfahren:
Unsicherheiten und Variabilitäten, Seite 22

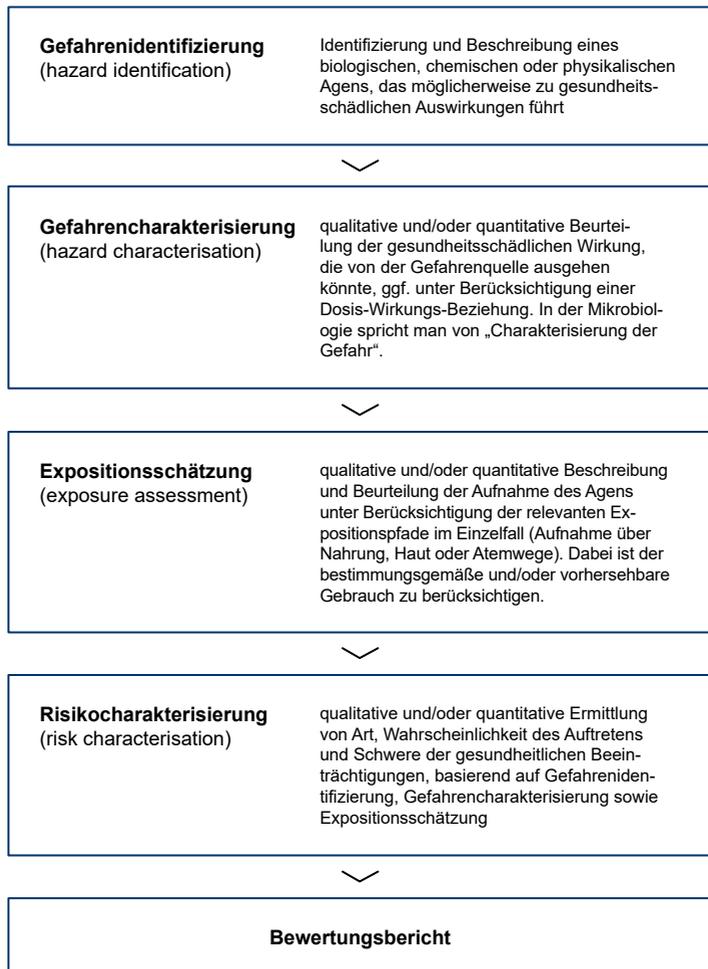
Bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken sind Unsicherheiten, die sich auf allen Ebenen der Bearbeitung einer Stellungnahme ergeben können, angemessen zu beachten und transparent zu kommunizieren. Unsicherheiten können sich auch aus der Art der Fragestellung ergeben. In der Regel ist deshalb eine Definition und Abgrenzung des Bewertungsgegenstands notwendig (z. B. welche Gefahren, Eintragsquellen, Expositionspfade oder -orte in der Stellungnahme betrachtet und welche nicht betrachtet werden sollen).

Bevor der Bewertungsprozess beginnt, wird eine vom Risikomanagement ausgehende Fragestellung bei Bedarf in eine zur Risikobewertung geeignete Aufgabenstellung übersetzt. Dazu sollte nach Möglichkeit mit dem Risikomanagement Kontakt aufgenommen werden, um den Anlass, den Hintergrund und die Zielsetzung des Auftrags zu erfragen. Falls eine Rücksprache aus zeitlichen Gründen nicht möglich ist, wird von Seiten der Risikobewertung festgelegt, wie unklare Begriffe interpretiert werden. Im Rahmen der Bewertung getroffene Annahmen oder Einschränkungen (z. B. nicht betrachtete Risiken oder Einflussfaktoren, Beschränkung auf bestimmte Lebensmittelgruppen) sollten an dieser Stelle präzisiert und als Teil der Beantwortung mitgeteilt werden.

Grundlagen der gesundheitlichen Risikobewertung durch das BfR

Die Risikobewertung (risk assessment) ist ein wissenschaftlich untermauerter Vorgang mit den vier Stufen Gefahrenidentifizierung, Gefahrencharakterisierung, Expositionsschätzung und -bewertung sowie Risikocharakterisierung.

Von der Gefahr zur objektiven Bewertung – der Ablauf einer Risikobewertung



Risiken sind qualitativ und, falls möglich, auch quantitativ zu beschreiben. Die Beschreibung soll sich an der unten genannten Gliederung orientieren. Quantitative Risikobewertungen basieren darüber hinaus auf Berechnungen oder mathematischen Modellen zur Beschreibung von Risiken. Die numerischen Ergebnisse des Modells sind verbal zu beschreiben und in die Beantwortung der Fragestellung einzubeziehen.

Auf allen Ebenen der Risikobewertung ist Transparenz notwendig. Die folgenden Punkte sind eindeutig, verständlich, nachvollziehbar und mit einer angemessenen Darstellung der Unsicherheiten zu beschreiben:

- Zielsetzung und Geltungsbereich der Stellungnahme
- Quellen, Art und Evidenz der zugrundeliegenden Daten (inklusive enthaltener Variabilitäten und unterschiedlicher Auffassungen)
- Verwendete Methoden und Modelle
- Weitere getroffene Annahmen und Einschränkungen
- Ergebnisse und Schlussfolgerungen

Mehr erfahren:

Weight of Evidence, Seite 46

Um die zu einem Bewertungsergebnis führende Evidenz transparent darzustellen, sollte die Risikobewertung nach den Grundprinzipien einer Weight-of-Evidence-(WoE)-Betrachtung erfolgen.

Die vom BfR getroffenen Aussagen basieren auf den aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen, orientieren sich an international anerkannten Prinzipien und sind nachvollziehbar begründet. Dabei wird vorhandenes Wissen adäquat berücksichtigt und übersichtlich dargestellt. Ein Bezug zu relevanten früheren Aussagen des BfR soll hergestellt werden. Relevante wissenschaftliche Gegenauffassungen sind anzugeben. Bestehen Unterschiede in den Ergebnissen von Stellungnahmen verschiedener Behörden auf nationaler oder internationaler Ebene, sind die Unterschiede sorgfältig darzulegen.

Allgemeine Grundlagen zur Beschreibung von Risiken

Stellungnahmen des BfR sollten so formuliert werden, dass sie ohne weiteren Erklärungsbedarf von allen Zielgruppen genutzt werden können. Daher ist eine allgemeinverständliche Sprache zu verwenden. Bei der Formulierung ist auf Eindeutigkeit und Kohärenz im Kontext mit anderen Stellungnahmen des BfR zu achten, wobei unnötige Wiederholungen zu vermeiden sind. Eine logische und stringente Argumentation sollte gewählt werden.

Die Stellungnahmen stellen keine persönlichen Ansichten, sondern solche des BfR dar (deshalb Formulierungen mit „das BfR“ verwenden statt „ich“, „wir“ oder „die Berichterstatter“). Soweit möglich, soll die in der Stellungnahme verwendete Bewertungsterminologie einer international anerkannten Terminologie folgen. Die Begriffe sind zutreffend, klar und widerspruchsfrei zu verwenden. Um unnötiger sprachlicher Vielfalt und damit möglichen Missverständnissen vorzubeugen, sind Synonyme, insbesondere bei der Charakterisierung von Gesundheitsrisiken, zu vermeiden. Abkürzungen und Fachbegriffe sollen bei der ersten Nennung ausgeschrieben und ggf. allgemeinverständlich erklärt werden.

Wenn risikobezogene Informationen vermittelt werden, sind Bezug und Bezugsgrößen grundsätzlich eindeutig zu beschreiben und innerhalb eines Abschnitts so selten wie möglich zu wechseln (Beispiel siehe Kasten unten). Die Bezugsgröße bezeichnet dabei z. B. die Stoffmenge oder die Anzahl von Ereignissen oder Individuen, auf die sich eine Zahl oder Risikoinformation bezieht.

Beispiel: Bezug, Bezugsgröße

- krebserzeugend im Tierexperiment
- krebserzeugend für den Menschen
- nicht mehr als 100 g pro Tag
- bei drei von zehn Tieren

Maßeinheiten sind durchgängig gleich zu verwenden, um die Vergleichbarkeit der genannten Zahlen zu gewährleisten (z. B. mg/kg Körpergewicht). Wo immer möglich sollten Einheiten des Internationalen Einheitensystems (SI) verwendet werden.

Zur Häufigkeit unerwünschter Ereignisse, zur Eintrittswahrscheinlichkeit, zum Ausmaß einer gesundheitlichen Beeinträchtigung usw. sind neben qualitativen Formulierungen auch, soweit vorhanden, quantitative Angaben zu verwenden. So sollte neben einer beschreibenden Angabe (z. B. ein unerwünschtes Ereignis tritt „häufig“ auf) auch eine numerische Angabe gemacht werden (z. B. „die Ereignisse traten in x von y Fällen auf“ oder „Fälle sind bisher nicht bekannt geworden“). Numerische Angaben in Form von Häufigkeiten mit kleinen Zahlen („10 von 1.000 Fällen“, „eines von zwei“) sind gegenüber kleinen Prozentangaben mit Nachkommastellen zu bevorzugen. Prozentangaben sind hingegen besser lesbar, wenn es sich um große Zahlenwerte handelt („400.000 von 1.000.000“).

Mehr erfahren:
Risikocharakterisierung, Seite 16

Zur Risikocharakterisierung sind kohärente Begriffe zu nutzen, die im Kapitel „Risikocharakterisierung“ näher beschrieben werden.

Bestimmte Begriffe sind gesetzlich definiert oder anderweitig in Wirtschaft, Justiz oder Öffentlichkeit als Rechtsbegriffe eingeführt. Die gleichsinnige Verwendung dieser Begriffe in Stellungnahmen des BfR trägt zur Kohärenz der Risikobewertungen bei und erleichtert die Arbeit der Zielgruppen.

Aussagen und Schlussfolgerungen in Stellungnahmen des BfR sind unter Beachtung der gesetzlich definierten Aufgaben und Befugnisse zu treffen. So ist im Bereich der Lebensmittel- und Futtermittelsicherheit die Trennung zwischen Risikobewertung und Risikomanagement zu beachten. Dies ist insbesondere bei Empfehlung konkreter Risikomanagementmaßnahmen zu berücksichtigen, um nicht den Entscheidungsrahmen der hierfür zuständigen Behörden einzuschränken. So stellt beispielsweise die Einstufung eines Lebensmittels als „nicht sicher“ im Sinne des Artikels 14 der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 eine rechtliche Bewertung des Einzelfalls dar, die nicht in den Zuständigkeitsbereich des BfR fällt.

Stellungnahmen

Inhalt und Gliederung

—

Wissenschaftliche Bewertungen des BfR bestehen grundsätzlich aus den folgenden Hauptgliederungspunkten:

Titel

- 1 Gegenstand der Bewertung
- 2 Ergebnis
- 3 Begründung
 - 3.1 Risikobewertung
 - 3.1.1 Gefahrenidentifizierung
 - 3.1.2 Gefahrencharakterisierung
 - 3.1.3 Expositionsschätzung
 - 3.1.4 Risikocharakterisierung
 - 3.2 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen
 - 3.3 Weitere Aspekte
- 4 Referenzen

Mehr erfahren:

Vorlage „Stellungnahme_Bewertung“, Laufwerk V

Hierzu ist die Layoutvorlage „Stellungnahme_Bewertung“ zu verwenden. Stellungnahmen werden am BfR allerdings zu verschiedenen fachlichen Hintergründen erstellt, die eine unterschiedliche Herangehensweise und Gliederung erfordern können. Eine Anpassung des Dokuments kann daher je nach Fragestellung durch die Festlegung bzw. Ergänzung von weiteren oder anderen Untergliederungspunkten erfolgen. Die Gestaltung kann im Einzelfall auf den Gegenstand der Stellungnahme abgestimmt werden.

Die Stellungnahmen werden in der Regel als Anlage zu einem Anschreiben versandt. Im Anschreiben können z. B. nähere Hintergrundinformationen oder Hinweise zum Ergebnis, zur Weitergabe an Dritte oder zum Geheimnisschutz gegeben werden.

Titel

Jedes Dokument erhält einen kurzen, aussagekräftigen Titel, der sich z. B. aus dem Betreff des Erlasses ergibt. Eine Überschrift mit Schlüsselbegriffen soll die schnelle Einordnung des Dokuments ermöglichen und z. B. Stoff-, Produkt- und Matrixangaben enthalten. Bei mikrobiologischen Fragestellungen sollten aus dem Titel die Bezeichnung des zu bewertenden Agens (z. B. des Bakteriums oder Virus) bzw. der Keimgruppe und die betrachtete Matrix hervorgehen.

1 Gegenstand der Bewertung

Soweit zum Verständnis notwendig, werden Anlass und Hintergrund der Fragestellung angegeben. Die Wiederholung der Frage unter Bezugnahme auf den vorangegangenen Schriftwechsel und Verfahrensstand erleichtert den Einstieg. Die Fragestellung sollte so formuliert sein, dass hieraus die Vorgehensweise der Bewertung logisch abgeleitet werden kann. Eine Definition und Abgrenzung des Bewertungsgegenstands ist in der Regel notwendig (z. B. welche Gefahren, Eintragsquellen, Expositionspfade oder -orte in der Stellungnahme betrachtet und welche nicht betrachtet wurden). Im Rahmen der Bewertung getroffene Annahmen (z. B. zu schützende Bevölkerungsgruppe, Schutzziel, Schutzniveau) oder Einschränkungen (z. B. nicht betrachtete Risiken oder Einflussfaktoren, Beschränkung auf bestimmte Lebensmittelgruppen) sollten an dieser Stelle präzisiert werden und gegebenenfalls in die Unsicherheitenbetrachtung in Punkt „Risikocharakterisierung > Unsicherheiten und Variabilitäten“ einfließen. Unsicherheiten sollten sich immer auf den Gegenstand der Bewertung beziehen. Geht aus der Bewertung hervor, dass z. B. für Kinder nur wenige Daten vorliegen, erhöht dies die Unsicherheit.

Insbesondere bei Produkten kann eine weitere Charakterisierung, z. B. durch Angabe von Bezeichnung (Produktname, Zulassungsnummer o. ä.), Inhaltsstoffen, Aufmachung, Indikationen oder Nennung des Mikroorganismus, des Lebensmittels bzw. der Lebensmittelgruppe sowie der Herkunft, hilfreich sein. Soweit erforderlich oder zweckmäßig, werden die Rechtsvorschriften oder Leitlinien angegeben, die zur Bewertung des Risikos herangezogen werden.

2 Ergebnis

Hier werden die wissenschaftlichen Erkenntnisse verständlich zusammengefasst und eine Schlussfolgerung gezogen. Die Darstellung sollte möglichst eindeutig und kurz sein. Die Aussagen und die Formulierungen sollen mit der Risikocharakterisierung konsistent sein.

Werden Empfehlungen oder Schlussfolgerungen aus anderen Teilen der Stellungnahme übernommen, so sollte dies möglichst wörtlich erfolgen.

Beispiel: Ergebnis

Aufgrund der durchgeführten quantitativen Expositionsschätzung hält das BfR es für sehr unwahrscheinlich, dass der TDI für X selbst bei hohen Verzehrsmengen von Y (95. Perzentil der Verzehrdaten) überschritten wird. Die Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen ist sehr niedrig.

3 Begründung

In diesem Abschnitt ist die Argumentation darzustellen, die zum Bewertungsergebnis führt. Unsicherheiten und differierende wissenschaftliche Aussagen sind an passender Stelle im fachlichen Zusammenhang zu erörtern und unter „Risikocharakterisierung“ zusammenzufassen.

3.1 Risikobewertung (risk assessment)

Unter diesem Gliederungspunkt wird auf Basis des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes erläutert, inwieweit die Exposition gegenüber der zu bewertenden Gefahrenquelle zu einem gesundheitlichen Risiko

führt und wie hoch dieses Risiko eingeschätzt wird. Dabei ist auch auf die jeweiligen Unsicherheiten einzugehen. Bei der Datenanalyse sind Variabilitäten zu betrachten.

3.1.1 Gefahrenidentifizierung (hazard identification)

In diesem Abschnitt ist die mögliche Gefahrenquelle (Agens), z. B. ein Produkt, ein Stoff(-gemisch), ein Mikroorganismus oder ein Toxin, zu beschreiben. Dazu können insbesondere folgende Aspekte adressiert werden, soweit sie Bedeutung für die Stellungnahme haben:

- die Identifikation und die chemische oder physikalische bzw. mikrobiologische Charakterisierung des Agens; bei mikrobiologischen Agenzien z. B. die Charakterisierung des Mikroorganismus einschließlich Pathogenität, Virulenz-Faktoren, Tenazität usw.
- die Beschreibung von Vorkommen, Herstellung und Verwendung des Agens
- ggf. allgemeine Kenntnisse über Kombinationen des Agens mit Lebensmitteln und den Einfluss der Lebensmitteltechnologie auf das Agens
- ggf. allgemeine Kenntnisse über Kombinationen des Agens mit Verbraucherprodukten und den Einfluss der Herstellungsverfahren oder Verwendungsbedingungen der Produkte auf das Agens
- allgemeine Kenntnisse über die qualitative und ggf. quantitative Verbreitung des Agens, z. B. in der Umwelt, im Tierbestand oder in der Lebens- oder Futtermittelkette

3.1.2 Gefahrencharakterisierung (hazard characterisation)

Das Gefährdungspotenzial der Gefahrenquelle ist unter Berücksichtigung des Expositionspfades bzw. des Verwendungszwecks des Agens sowie ggf. der unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen (gruppiert z. B. nach Alter, Geschlecht, Immunstatus) zu beschreiben. Dabei sollten in der Regel auch die Belastbarkeit und Aussagekraft der verfügbaren Daten beschrieben werden. Zur Beschreibung zählen z. B. Angaben zu folgenden Parametern:

- Toxikokinetik, Pharmakokinetik: Freisetzung, Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechslung, Ausscheidung
- toxische Wirkungen: z. B. akute Toxizität, Toxizität nach wiederholter Aufnahme, Genotoxizität, Kanzerogenität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Immuntoxizität, Neurotoxizität, endokrine Wirkungen

- Art, Dauer und Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Inkubationszeit, klinische Symptome, akuter oder chronischer Verlauf)
- Dosis-Wirkungs-Beziehung
- toxikologische (z. B. NOAEL, BMDL), infektiologische (z. B. MID) und epidemiologische (z. B. Odds ratio) Kenngrößen
- ggf. gesundheitsbasierte Richtwerte (z. B. ADI) und, soweit möglich, zugehörige statistische Kenngrößen wie Schutzniveau und Konfidenz
- Spätschäden und Komplikationen
- Reversibilität
- Häufigkeit des Vorkommens gesundheitlicher Beeinträchtigungen, Erkrankungen und Komplikationen (in Deutschland) sowie Ergebnisse von Ausbruchsuntersuchungen. Häufig liegen Daten aus dem Ausland vor. Diese sollten auf jeden Fall mit berücksichtigt werden. Eine Fokussierung auf Deutschland ist eine zu starke Einschränkung. Zu Arsen in Reis gibt es umfangreiche Studien aus dem asiatischen Raum. Ob das in Deutschland eine Rolle spielt, kann dann Gegenstand der Bewertung sein. Es ist optimal, deutsche Daten zu nutzen, stehen diese nicht zur Verfügung bzw. zur Ergänzung, sind europäische oder internationale Daten heranzuziehen, deren Relevanz ggf. kritisch beleuchtet werden muss.

3.1.3 Expositionsschätzung (exposure assessment)

Die Expositionsschätzung beinhaltet eine Beurteilung und Einordnung verschiedener Aspekte und Informationsquellen zur Exposition, inklusive der Berücksichtigung der Unsicherheiten. Sie kann sowohl quantitative als auch qualitative Erwägungen zur Höhe oder Größenordnung der Exposition, z. B. basierend auf Literaturquellen, heranziehen. Eine Expositionsschätzung bestimmt die von extern in den menschlichen Körper aufgenommene Menge eines Agens oder seinen Gehalt in relevanten Körperkompartimenten wie Blut oder verschiedenen Geweben, in der Regel mithilfe mathematisch-statistischer Methoden. Dazu werden zahlreiche Informationen verknüpft, z. B. physikalische oder chemische Eigenschaften, Daten zur Entstehung und Verbreitung des Agens, Angaben zum Verhalten der exponierten Individuen (z. B. Kontaktzeit, Verzehrverhalten etc.) sowie persönliche Konstellationen (z. B. Größe, Gewicht, Alter etc.). Die Expositionsschätzung betrachtet verschiedene

Expositionsquellen, z. B. über Lebensmittelverzehr, Verwendung von Produkten oder Atemluft. Die Genauigkeit der Expositionsschätzung orientiert sich unter Nutzung gestufter Verfahren an der Qualität der verfügbaren Daten und den Erfordernissen für die Risikocharakterisierung.

Um die Höhe der Exposition relevanter Bevölkerungsgruppen gegenüber einem Agens (z. B. Stoff/Keim) zu beschreiben, sind z. B. die nachfolgenden Informationen erforderlich. Diese sollten ebenfalls in Bezug auf Unsicherheiten und Variabilitäten charakterisiert werden.

- Angaben zu exponierten Bevölkerungsgruppen sowie ggf. unterschiedlichen Expositionsszenarien mit Berücksichtigung von z. B. Alter, Körpergewicht, Geschlecht oder besonderen Ernährungsformen
- Informationen zu Verzehrdaten, sonstige Angaben zur Expositionshäufigkeit
- Informationen zu bestimmten Verzehrgeohnheiten
- Informationen zum Beitrag einzelner Expositionsquellen an der Gesamtexposition, z. B. besondere Lebensmittelgruppen
- Vertriebsinformationen relevanter Lebensmittelmatrixes oder Verbraucherprodukte (Zielgruppe, Handelsstrukturen)
- Angaben zur Anwendung relevanter Verbraucherprodukte (dermal, oral, inhalativ, wie häufig, wie lange etc.)
- Informationen zur Verbreitung und zum qualitativen und quantitativen Vorkommen eines Agens bzw. von Rückständen in und auf den zu bewertenden Lebensmitteln, in der Lebensmittelkette oder in den zu bewertenden Produkten, z. B. aus welcher Art von Produkten das Agens im zeitlichen Verlauf in verschiedenen Expositionsszenarien (nach bestimmungsgemäßem oder vorhersehbarem Gebrauch) freigesetzt wird
- Verwendungszwecke (z. B. bestimmungsgemäße Zubereitung, vorhersehbare jedoch nicht vorgesehene Verwendung des möglicherweise kontaminierten Lebensmittels) und die damit einhergehenden Änderungen der Konzentrationen (z. B. Verzehr von rohen oder unvollständig durchgegartenen Produkten, die eigentlich nur durchgegart verzehrt werden sollten) oder der Aufnahmemengen des zu bewertenden Agens

3.1.4 Risikocharakterisierung (risk characterisation)

In diesem Abschnitt werden die vorliegenden Daten und Informationen zur Gefahrenidentifizierung, der Gefahrencharakterisierung und der Exposition zusammengeführt und umfassend bewertet. Daraus ergibt sich das Risiko als eine Funktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens (s. 3.1.3) und der Schwere gesundheitlicher Beeinträchtigungen (s. 3.1.2) als Folge der Realisierung (Exposition) einer Gefahr. Es kann sinnvoll sein, die Risiken anhand unterschiedlicher Expositionsszenarien oder in Bezug auf unterschiedliche Populationen (Erwachsene, Kinder etc.) zu charakterisieren.

Mehr erfahren:
Seite 16 bis 23

Hierzu sollten folgende Aspekte zusammenfassend berücksichtigt werden:

- a) Betroffene Bevölkerung oder Bevölkerungsgruppe
 - b) Pfad und Wahrscheinlichkeit einer Exposition
 - c) Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen nach einer bestimmten Exposition
 - d) Häufigkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen
 - e) Art, Dauer, Reversibilität und Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigungen
 - f) Evidenz eines Kausalzusammenhangs
 - g) Unsicherheiten und Variabilitäten
 - h) Kontrollierbarkeit des Risikos
- a) Betroffene Bevölkerung oder Bevölkerungsgruppe

Hierunter werden beispielsweise Personen in bestimmten Lebensphasen, Altersgruppen, mit bestimmten Merkmalen (z. B. Geschlecht, Körpergewicht), besonderen Ernährungsgewohnheiten, Gesundheitszuständen oder Expositionen betrachtet.

b) Pfad und Wahrscheinlichkeit einer Exposition

Der betrachtete Aufnahmeweg (z. B. oral, inhalativ, dermal) ist zu benennen. Verschiedene Expositionspfade und deren Wahrscheinlichkeiten sind gegebenenfalls auch getrennt zu betrachten.

c) Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen bei gegebener Exposition

Zunächst ist in der Stellungnahme zusammenfassend anzugeben, welche Daten und Informationen darauf hinweisen, dass eine bestimmte Exposition gesundheitliche Effekte auslösen kann. Sofern die Datenlage es zulässt, sollten die Eintrittswahrscheinlichkeiten gesundheitlicher Beeinträchtigungen in der betrachteten Expositionssituation mit nachfolgenden Begriffen beschrieben werden. Wenn möglich, sollten quantitative Angaben ergänzt werden, um eine korrekte Interpretation zu erleichtern.

Für bestimmte Stoffe lässt sich aufgrund ihrer Stoffeigenschaften oder aufgrund der Datenlage nach derzeitigem Kenntnisstand keine gesundheitlich unbedenkliche Aufnahmemenge ableiten. Dies gilt insbesondere für solche Stoffe, für die kein Schwellenwert angenommen werden kann (bspw. DNA-reaktive genotoxische Kanzerogene). Für diese Stoffe lässt sich in der Regel keine Eintrittswahrscheinlichkeit angeben. Zur Priorisierung der Dringlichkeit von Risikomanagementmaßnahmen kann das Konzept des margin of exposure (MOE) angewendet werden. Durch die Behörden des Risiko-managements wird ein MOE von 10.000 oder höher, sofern auf Basis eines BMDL10 aus einer tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudie abgeleitet, als wenig bedenklich angesehen. Diesen Stoffen wird daher eine niedrige Priorität für Maßnahmen des Risikomanagements zugeordnet. Aus toxikologischer Sicht ist eine Gesamtaufnahmemenge mit einem MOE von 10.000 oder höher hinsichtlich möglicher Tumorerkrankungen als „wenig bedenklich“ einzuschätzen und nicht mit „unbedenklich“ gleichzusetzen.

Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen

Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen	Erläuterung der Eintrittswahrscheinlichkeiten gesundheitlicher Effekte bei gegebener Exposition
sehr hoch (very high)	<p>Die Eintrittswahrscheinlichkeit kann als „sehr hoch“ angegeben werden, wenn im Einzelfall zusätzlich zu den Gesichtspunkten, die unter „hoch“ beschrieben sind, weitere Evidenzen vorliegen, die für das Eintreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen sprechen. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – eine breite und belastbare Datenbasis für das regelmäßige Auftreten der gesundheitlichen Beeinträchtigung beim Menschen in dem zu betrachtenden Expositionsbereich vorliegt – davon auszugehen ist, dass beim Menschen nach Exposition mit einem biologischen Agens fast immer gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten
hoch (high)	<p>Die Eintrittswahrscheinlichkeit wird dann als „hoch“ angegeben, wenn gesundheitliche Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – in dem Bereich der zu beurteilenden Exposition beim Menschen Effekte auftraten (beispielsweise in epidemiologischen Studien oder gut dokumentierten Fallberichten) oder belastbare Ergebnisse aus Tierexperimenten oder anerkannten Alternativmethoden vorliegen, die auf den Menschen übertragbar sind – davon auszugehen ist, dass beim Menschen nach Exposition mit einem biologischen Agens oft gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten
mittel (medium)	<p>Die Eintrittswahrscheinlichkeit wird dann als „mittel“ angegeben, wenn es zwar Anhaltspunkte für das Auftreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen gibt, die Voraussetzungen für eine Zuordnung zu einer anderen Kategorie aber nicht gegeben sind. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – die zu betrachtende Exposition zu einer Überschreitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts führt. Dies liegt z. B. bei einer Überschreitung einer ARfD bzw. einer wiederholten Überschreitung eines ADI/TDI vor¹ – davon auszugehen ist, dass beim Menschen nach Exposition mit einem biologischen Agens gelegentlich gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten

Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen	Erläuterung der Eintrittswahrscheinlichkeiten gesundheitlicher Effekte bei gegebener Exposition
niedrig (low)	<p>Die Eintrittswahrscheinlichkeit wird dann als „niedrig“ angegeben, wenn gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht zu erwarten sind. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – die Höhe oder Dauer der zu betrachtenden Exposition nicht zu einer Überschreitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts führt – bei Anwendbarkeit des TTC-Konzepts die zu betrachtende Exposition unterhalb des zu verwendenden TTC-Werts liegt – davon auszugehen ist, dass beim Menschen nach Exposition mit einem biologischen Agens sehr selten gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten
sehr niedrig (very low)	<p>Die Eintrittswahrscheinlichkeit kann als „sehr niedrig“ angegeben werden, wenn im Einzelfall zusätzlich zu den Gesichtspunkten, die unter „niedrig“ beschrieben sind, weitere Evidenz vorliegt, die gegen das Eintreten gesundheitlicher Beeinträchtigungen spricht. Dies ist beispielsweise der Fall, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> – eine breite und belastbare Datenbasis beim Menschen vorliegt, die darauf schließen lässt, dass gesundheitliche Beeinträchtigungen mit einem hohen Grad an Gewissheit nicht zu erwarten sind – davon auszugehen ist, dass beim Menschen nach Exposition mit einem biologischen Agens keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen auftreten, da solche bisher noch nicht beobachtet wurden. Diese sind jedoch beim Menschen vorstellbar und könnten theoretisch im Ausnahmefall auftreten

¹ Die Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen hängt auch davon ab, wie hoch die Überschreitung des HBGV ist und wie steil die Dosis-Wirkungskurve verläuft. Je nach Datenlage ist die Eintrittswahrscheinlichkeit daher ggf. auch als „hoch“ oder „sehr hoch“ anzusehen.

d) Häufigkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen

Soweit möglich, ist die erwartete Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in der Bevölkerung bzw. in einer Bevölkerungsgruppe quantitativ anzugeben. Numerische Angaben in Form von Häufigkeiten (z. B. in 10 von 1.000 Fällen) sind für viele Zielgruppen leichter zu verstehen als Prozentangaben, insbesondere dann, wenn es sich um kleine Prozentangaben mit Nachkommastellen handelt. Werden qualitative Begriffe verwendet (z. B. „häufig“, „selten“ oder „gelegentlich“), sind diese mit numerischen Werten zu belegen.

e) Art, Dauer, Reversibilität und Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung

Bei der Bewertung der gesundheitlichen Beeinträchtigung ist zwischen akuten und chronischen Expositionen bzw. Krankheitsverläufen zu unterscheiden. Sofern vorhanden, sind klinische Befunde in der Bewertung zu berücksichtigen. Die Möglichkeit der Reversibilität ist zu diskutieren und mit klinischen Befunden zu belegen. Unterschiede in der Aufnahme, dem Metabolismus und der Ausscheidung des Agens von Tier und Mensch sollten berücksichtigt und benannt werden, sofern die Risikobewertung auf tierexperimentellen Studien basiert.

Die Schwere einer akuten gesundheitlichen Beeinträchtigung kann z. B. mit verschiedenen Begriffen (siehe Kasten) angegeben werden. Hinweise für den Schweregrad sind aus dem WHO Poison Severity Score adaptiert.² Dabei wird auch berücksichtigt, ob die Beeinträchtigung reversibel oder irreversibel ist.

Beispiel: Begriffe für akute Beeinträchtigungen

- schwer (lebensbedrohliche Symptome, die in der Regel eine stationäre medizinische Behandlung erforderlich machen)
- mittelschwer (ausgeprägte oder andauernde Symptome, die in der Regel eine ärztliche Behandlung erforderlich machen)
- leicht (milde, vorübergehende, sich selbst limitierende, d. h. ohne äußere Einflüsse endende, Symptome)
- keine Beeinträchtigung
- Schwere nicht bekannt

Die Schwere einer chronischen gesundheitlichen Beeinträchtigung kann mit verschiedenen Begriffen beschrieben werden (siehe Kasten). Durch den chronischen Charakter einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kann diese – anders als bei akuten Beeinträchtigungen – in der Regel nicht als „leicht“ angegeben werden.

Beispiel: Begriffe für chronische Beeinträchtigungen

- schwer (z. B. lebensbedrohliche Erkrankungen, Organversagen, Lähmungen; mutagene, reproduktionstoxische, kanzerogene Effekte)
- mittelschwer (z. B. chronische Gelenksbeschwerden nach Infektionserkrankungen, chronische Entzündungen)
- keine Beeinträchtigung
- nicht bekannt

Sofern für die Beschreibung gesundheitlicher Beeinträchtigungen bereits Regeln existieren, sind diese zu berücksichtigen. So wird z. B. im Biozidbereich oder für Chemikalien unter REACH das Gefährdungspotenzial einer Substanz für das Auftreten von lokalen gesundheitlichen Effekten auf Basis ihrer Einstufung nach CLP kategorisiert und beschrieben.³ Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Einstufung nach CLP nicht alle gesundheitlichen Beeinträchtigungen definiert.

² Hans E. Persson, Gunilla K. Sjöberg, John A. Haines, Jenny Pronczuk de Garbino (1998) Poisoning Severity Score. Grading of Acute Poisoning. Journal of Toxicology – Clinical Toxicology, 36 (3), 205–213 (Kurzfassung der Originalpublikation: <http://www.who.int/ipcs/poisons/pss.pdf>); deutschsprachige Adaption: <https://www.giz-nord.de/cms/index.php/toxikologische-fachliteratur/293-pss-skala-der-vergiftungsschweregrade.html> (abgerufen am 21.08.2018)

³ Guidance on the BPR: Volume III Parts B+C Version 4.0 December 2017; Chapter 4.2.3.5, Table 24, p. 246f.

f) Evidenz eines Kausalzusammenhangs

Die Evidenz eines Kausalzusammenhangs zwischen der möglichen Gefahrenquelle und der gesundheitlichen Beeinträchtigung wird charakterisiert als:

- ein allgemein anerkannter Nachweis (d. h. Kausalität ist z. B. durch (klinische) Studien belegt, in der Wissenschaft allgemein akzeptiert oder es ist ein mode of action (MOA) bekannt)
- ein durch belastbare Daten begründeter Verdacht (d. h. Daten machen die Kausalität plausibel)
- eine Besorgnis oder ein Verdacht, der sich lediglich auf bedingt belastbare Daten stützt (d. h. es existieren verhältnismäßig vage Anhaltspunkte für einen Kausalzusammenhang)
- keine Anhaltspunkte für eine Kausalität

Es ist zu berücksichtigen, dass statistische Signifikanz nicht mit biologischer Relevanz gleichzusetzen ist. Ein statistisch signifikanter Effekt kann biologisch irrelevant sein und umgekehrt.

g) Unsicherheiten und Variabilitäten

Die systematische Unsicherheitsanalyse in Bewertungen gesundheitlicher Risiken dient im Wesentlichen drei Zwecken:

- Die Unsicherheitsanalyse schafft Transparenz in allen Aspekten der Risikobewertung, indem beispielsweise Annahmen und Limitierungen sowie der Umgang mit diesen beschrieben werden.
- Die Unsicherheitsanalyse dient der Dokumentation der unter 1 genannten Aspekte.
- Die Unsicherheitsanalyse zeigt Handlungsoptionen auf, mit denen die identifizierten Unsicherheiten zukünftig reduziert werden können.

Die Unsicherheitsanalyse gliedert sich in folgende vier Schritte:

1. Identifizierung von Unsicherheiten und Variabilitäten
2. Bewertung der einzelnen Unsicherheiten
3. Bewertung des Gesamteinflusses der Unsicherheiten auf das Endergebnis
4. Beschreibung der Optionen zur Reduktion der Unsicherheiten

Die Unsicherheitsanalyse kann in die Gefahren- oder Risikocharakterisierung integriert werden, beispielsweise durch probabilistische Verfahren oder die Plausibilisierung zusätzlicher Unsicherheits- oder Assessmentfaktoren.

Im Unterschied zu Unsicherheiten sollten Variabilitäten, soweit sie für die Bewertung relevant sind, in der Risikobewertung abgebildet werden. Variabilitäten, die mangels Daten nicht beschrieben aber vermutet werden können, sind als Unsicherheiten oder als Forschungsbedarf zu beschreiben.

Mehr erfahren:
Unsicherheitsanalyse, Seite 41

h) Kontrollierbarkeit des Risikos

Es wird angegeben, ob und ggf. wie Verbraucherinnen und Verbraucher das Risiko minimieren können, z. B. durch die Beachtung von Produktinformationen, die eine gesundheitlich unbedenkliche Menge eines Lebensmittels als Verzehrempfehlung ausweisen oder durch die Verwendung verschiedener Marken des gleichen Produkts.

3.2 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen

In diesem Abschnitt kann angegeben werden, inwieweit sich aus der Stellungnahme Handlungsoptionen für Behörden bzw. Empfehlungen für Lebensmittelunternehmen oder Verbraucherinnen und Verbraucher ergeben, die ggf. in Maßnahmen des Risikomanagements einfließen können.

Als Empfehlungen bzw. vorgeschlagene Handlungsoptionen kommen z. B. in Betracht:

- Generierung von Daten, die für eine Risikobewertung erforderlich sind. Es wird angegeben, ob und ggf. warum eine weitergehende Bewertung bzw. ein weiterer Forschungsbedarf geboten erscheint und welche Informationen oder Untersuchungen dafür notwendig sind

- Beschränkungen bei Vertrieb oder gewerblicher Verwendung
- Festlegungen von Grenzwerten oder Standards (z. B. Höchstmengen in Lebensmitteln, Keimgehalte in Lebensmitteln zum Zeitpunkt des Verzehrs)
- Kennzeichnung, Verbraucherhinweise, Anwendungsempfehlungen und -einschränkungen
- Maßnahmen zur Vermeidung oder Verringerung des Erregereintrags bzw. des Stoffeintrags, der Vermehrung der Erreger, zur Erregerreduktion bzw. Reduktion des Stoffeintrags oder Entstehung des Stoffs in der Lebensmittelkette durch Hersteller, Handel (z. B. durch lebensmitteltechnologische Verfahren, Hygiene- oder Kontrollmaßnahmen) und durch Verbraucherinnen und Verbraucher
- Einschreiten gegen irreführende Werbebehauptungen
- Empfehlungen zu Verzehrmenngen für die Bevölkerung oder bestimmte Bevölkerungsgruppen
- verstärkte Information der Verbraucherinnen und Verbraucher (z. B. bzgl. Zubereitungs- und Verzehrempfehlungen, möglichst konkret für die jeweiligen Bevölkerungsgruppen und mit Begründung)
- für Stoffe, zu denen es gesetzlich geregelte Spezifikationen gibt, ggf. Änderung der betreffenden Spezifikation

Wenn Handlungs- oder Verzehrmpfehlungen für Verbraucherinnen und Verbraucher formuliert werden, sind diese so konkret und alltagsrelevant wie möglich zu beschreiben. Ergeben sich unterschiedliche Empfehlungen für verschiedene Teilgruppen der Bevölkerung, sind diese eindeutig voneinander abzugrenzen und zu beschreiben. Wenn zur Vorsicht beim Konsum eines Lebensmittels oder Gebrauch eines Produkts geraten wird, mit dem große Teile der Bevölkerung bisher keine oder nur geringe Gefahr verbunden haben, dann ist im Text explizit zu begründen, warum die bisherige Einschätzung nicht mehr gilt, und warum sich die Einschätzung der Wissenschaft geändert hat.

Ggf. werden für verschiedene Maßnahmen oder Optionen die jeweiligen möglichen Folgen für Verbraucherinnen und Verbraucher genannt (z. B. Vermeidung des Risikos bei der gesamten Bevölkerung, bei aufmerksamem Lesen der Produktdeklaration usw.). Absehbare Trends zur künftigen Verbreitung der betroffenen Produkte sollten, wenn möglich, angegeben und bei den Vorschlägen berücksichtigt werden.

Gibt das BfR eine Stellungnahme mit Empfehlungen bzw. Handlungsoptionen als Grundlage für eine Verwaltungsentscheidung in rechtlich geregelten Verfahren ab, soll der Bezug auf die Rechtsvorschriften möglichst konkret sein. Die BfR-Stellungnahmen unterliegen zusammen mit der Verwaltungsentscheidung der Überprüfung durch Verwaltungsgerichte.

In anderen Fällen können Ziele, Strategien und Handlungsoptionen vorgeschlagen werden. Kommen mehrere in gleicher Weise geeignete Maßnahmen zur Risikominderung in Betracht, zeigt das BfR den Zielgruppen lediglich Handlungsrahmen auf.

3.3 Weitere Aspekte

Hier können Ausführungen gemacht werden, die über die oben beschriebene Risikobewertung hinausgehen oder zusätzliche Informationen liefern, die keinen unmittelbaren Einfluss auf das Ergebnis der Risikobewertung haben.

Vergleichende Risikobetrachtungen zur Abwägung von Risiko und Nutzen können, soweit notwendig, eingefügt werden. Dies ist z. B. erforderlich bei der Begutachtung von Lebensmitteln und Lebensmittelinhaltsstoffen, die gesundheitlich positive Wirkungen besitzen sollen. Das trifft auch auf Stellungnahmen zu bestimmten Ernährungsweisen zu, bei denen beurteilt werden soll, ob der behauptete gesundheitliche Nutzen in einem vertretbaren Verhältnis zu den zu erwartenden Risiken steht.

Zudem kann an dieser Stelle auf Stellungnahmen mit ähnlichen Fragestellungen verwiesen werden.

4 Referenzen

Wird im Text der Stellungnahme ein Zitat verwendet, so ist dieses Zitat im Literaturverzeichnis am Ende des Dokuments anzugeben. Es sind nach Möglichkeit nur Originalzitate zu verwenden. Es kann auch sinnvoll sein, Übersichtsarbeiten oder Bewertungen von (inter)nationalen Expertengremien zu zitieren. Die Zitierweise ist so zu gestalten, dass sie im Dokument einheitlich ist und externen Anforderungen zur Zitierweise im Sinne guter wissenschaftlicher Praxis genügt. Es sollte der BfR-Output-Style verwendet werden.

Stellungnahmen für die BfR-Website Ergänzungen

–

Das BfR kommuniziert die Stellungnahmen von allgemeinem Interesse öffentlich. Dabei handelt es sich nicht um:

- laufende Forschungsvorhaben
- Vorgänge, die Betriebs- und Geschäftsgeheimnisse enthalten, die aus rechtlichen Gründen nicht veröffentlicht werden können
- Dokumente, die im Rahmen gesetzlicher Zulassungen entstanden sind

Zum Zwecke der Veröffentlichung werden die Stellungnahmen für die Öffentlichkeit ergänzt: Ihnen wird ein Risikoprofil, das die Ergebnisse tabellarisch und kompakt zusammenfasst, vorangestellt.

Zur Veröffentlichung der Stellungnahmen auf der BfR-Website werden die Inhalte in die Word-Vorlage „Stellungnahme Bewertung“ übernommen. Die Vorlage enthält u. a. Formatierungs- und Corporate-Design-Vorgaben. Im Zusammenhang mit der Veröffentlichung muss geprüft werden, ob bereits veröffentlichte Dokumente zum selben Thema, z. B. FAQs, im BfR-Internet aktualisiert werden müssen.

Die Stellungnahmen des BfR sollen – ggf. zusätzlich – in einem Format publiziert werden, das semantisch interoperabel ist, es also unterschiedlichen Anwendungen – z. B. einer künstlichen Intelligenz (KI) – ermöglicht, Informationen daraus zu extrahieren und korrekt zu interpretieren.

Das BfR-Risikoprofil

Die übersichtliche Vermittlung einer wissenschaftlichen Bewertung steht beim BfR-Risikoprofil im Vordergrund. Das BfR-Risikoprofil steht auf den ersten zwei Seiten aller dafür geeigneten Stellungnahmen, die das BfR im Internet veröffentlicht.

Im Risikoprofil werden die zentralen Informationen aus der Stellungnahme in Kategorien übertragen und verständlich formuliert. Eine kurze Zusammenfassung, genannt „in Kürze“, stellt die zentralen Punkte prägnant dar und kann bei Bedarf durch weitere relevante Erkenntnisse ergänzt werden.

Das Profil informiert mit Icons, Grafiken und kurzen Textblöcken über die Merkmale: Stoffaufnahme, Ausschöpfung eines gesundheitlichen Richtwertes, Art und Ausmaß eines möglichen Gesundheitsrisikos für verschiedene Zielgruppen, Qualität der Datenlage sowie Risikoreduktionsmöglichkeiten durch Staat, Produzent und Verbraucherinnen und Verbraucher.

Für alle Stellungnahmen erstellt die Fachgruppe Presse- und Öffentlichkeitsarbeit einen Vorschlag für die Inhalte des Risikoprofils und deren grafischer Darstellung und stimmt diese mit den beteiligten Fachabteilungen ab. Für das BfR-Risikoprofil gibt es Formatierungs- und Corporate-Design-Vorgaben.

Glossar

Typische Begriffe der Risikobewertung und Risikokommunikation

—

Die im Folgenden aufgeführten Begriffe sollen in Stellungnahmen des BfR einheitlich verwendet werden. Bei der ersten Erwähnung sollten die Begriffe, soweit nicht als bekannt vorausgesetzt, entsprechend der hier aufgeführten oder im Ausnahmefall einer dem Spezialfall angepassten Definition eingeführt werden.

Gesundheitsbasierte Richtwerte (HBGV, health-based guidance values)

ADI

Acceptable Daily Intake (akzeptable tägliche Aufnahmemenge)

Verwandte Begriffe: Tolerable Daily Intake (TDI), Acute Reference Dose (ARfD)

Der ADI gibt die Menge eines Stoffes an, die täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko oral aufgenommen werden kann. Der ADI wird für Stoffe, die in die Lebensmittelkette einschließlich Trinkwasser eingebracht werden (z. B. Lebensmittelzusatzstoffe, Pflanzenschutzmittel, Biozide), abgeleitet und zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das mit einer chronischen Exposition gegenüber solchen Stoffen verbunden ist, herangezogen. Der ADI wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben.

- AEC** **Acceptable Exposure Concentration**
(akzeptable Expositions-konzentration)
Verwandte Begriffe: MAK-Wert (Maximale Arbeitsplatzkonzentration), AGW (Arbeitsplatzgrenzwert)
Die AEC gibt die maximale geschätzte Konzentration eines Wirkstoffs an, bei der keine unannehmbaren lokalen Effekte im Respirationstrakt, auf der Haut bzw. im Magen-Darm-Trakt zu erwarten sind. Die AEC wird derzeit als routenspezifischer Wert (inhalativ, ggf. oral oder dermal) vor allem für Biozid-Wirkstoffe abgeleitet. Die AEC wird zur Bewertung des Risikos für die Gesamtbevölkerung und den Anwender verwendet und kann sich auf unterschiedlich lange Expositionszeiten beziehen (short-term, medium-term, long-term). Gebräuchliche Einheiten sind mg/l, %, ppm, mg/cm² u. a.)
- AEL** **Acceptable Exposure Level (akzeptable Expositions-menge)**
Der AEL gibt die geschätzte maximal systemisch verfügbare Menge eines Stoffs (z. B. Biozid-Wirkstoffs) an, gegenüber der betroffene Personengruppen innerhalb der jeweiligen Zeitspanne täglich dermal, inhalativ oder oral (nicht über Lebensmittel) exponiert sein können, ohne dass dadurch ein erkennbares Gesundheitsrisiko zu erwarten ist. Der AEL wird vor allem für Biozid-Wirkstoffe zur Bewertung des Risikos für Verbraucherinnen und Verbraucher und Anwendende verwendet und wird üblicherweise für drei verschiedene Zeitspannen abgeleitet (short-term, medium-term, long-term). Der AEL wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben.
- AOEL** **Acceptable Operator Exposure Level**
(akzeptable Exposition für den Anwender)
Der AOEL gibt die geschätzte maximal systemisch verfügbare Menge eines Stoffs (z. B. Pflanzenschutzmittelwirkstoffs) an, die sich bei betroffenen Personengruppen (z. B. Anwendende) täglich über die gesamte Anwendungssaison und Lebenszeit aus der dermalen, inhalativen oder oralen (nicht über Lebensmittel) Exposition ergeben kann, ohne dass ein erkennbares Gesundheitsrisiko besteht. Der AOEL wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben.

ARfD**Acute Reference Dose (akute Referenzdosis)**

Verwandte Begriffe: Acceptable Daily Intake (ADI), Tolerable Daily Intake (TDI)

Die ARfD gibt die geschätzte maximale Menge eines Stoffs an, die im Verlauf eines Tages bei einer Mahlzeit oder bei mehreren Mahlzeiten ohne erkennbares Gesundheitsrisiko mit der Nahrung aufgenommen werden kann. Die ARfD wird für Stoffe, die in die Lebensmittelkette einschließlich Trinkwasser eingebracht werden (z. B. Pflanzenschutzmittelrückstände, Biozide) bzw. darin vorkommen (z. B. Kontaminanten), abgeleitet und zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das mit einer akuten Exposition gegenüber solchen Stoffen verbunden ist, herangezogen. Der Wert wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht angegeben.

DMEL**Derived Minimum Effect Level****(abgeleitete/berechnete Exposition mit minimaler Wirkung)**

Wenn für Stoffe kein DNEL abgeleitet werden kann, weil für den entsprechenden toxikologischen Effekt kein Schwellenwert existiert (z. B. für genotoxische Kanzerogene), soll laut ECHA Guidance on information requirements and chemical safety assessment Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health bei der Chemikalienbewertung im Rahmen der EU-REACH-Verordnung ein DMEL abgeleitet werden. Dieser entspricht einer Exposition, aus der ein sehr geringes Risiko für die Allgemeinbevölkerung resultiert. Der Wert wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben.

DNEL**Derived No Effect Level (abgeleitete/berechnete Exposition ohne Wirkung)**

In der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (REACH) definierte „abgeleitete Expositionshöhe eines Stoffs, unterhalb derer der Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt“. Es werden für einen Stoff ein oder mehrere DNEL-Werte bestimmt, wobei der wahrscheinlichste Expositionsweg / die wahrscheinlichsten Expositionswege sowie die wahrscheinlichste Expositionsdauer und -häufigkeit berücksichtigt werden. Der Ableitung liegen toxikologische Studien (nichthuman oder human) zugrunde. Der Wert wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben.

- HBGV** **Health-Based Guidance Value (gesundheitsbasierter Richtwert)**
Gesundheitsbasierte Richtwerte repräsentieren eine Expositionshöhe, bis zu der ein gesundheitliches Risiko nicht zu erwarten ist. HBGVs werden auf Grundlage toxikologischer Daten, bspw. aus tierexperimentellen Studien, abgeleitet. Beispiele für HBGVs sind ADI, ARfD und TDI. Bei der Beurteilung, in welchem Maß ein gesundheitsbasierter Richtwert ausgeschöpft bzw. überschritten wird, sollten aus toxikologischer Sicht alle relevanten Expositionsquellen berücksichtigt werden.
- TDI (TWI, TMI)** **Tolerable Daily Intake (tolerierbare tägliche Aufnahmemenge)**
Der TDI gibt die Menge eines Stoffs an, die täglich über die gesamte Lebenszeit ohne erkennbares Gesundheitsrisiko aufgenommen werden kann. Ein TDI wird für Stoffe, die z. B. als Kontaminanten in Lebensmitteln einschließlich Trinkwasser vorkommen, abgeleitet und zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das mit einer chronischen Exposition gegenüber solchen Stoffen verbunden ist, herangezogen. Der TDI wird üblicherweise in mg/kg Körpergewicht und Tag angegeben. Je nach toxikokinetischen Eigenschaften der zu bewertenden Substanz kann auch die Ableitung eines Richtwerts bezogen auf eine wöchentliche (TWI, Tolerable Weekly Intake) oder monatliche Zeitspanne (TMI, Tolerable Monthly Intake) sinnvoll sein.
- UL** **Tolerable Upper Intake Level (tolerierbare tägliche chronische Aufnahme eines Nährstoffs)**
Der UL entspricht der höchsten chronischen täglichen Gesamtaufnahme eines Nährstoffs (aus allen Quellen), für die ein gesundheitliches Risiko nicht zu erwarten ist.

Toxikologische Kenngrößen

- BMD** **Benchmark Dose (Benchmark-Dosis)**
 Über mathematische Dosis-Wirkungs-Modellierung ermittelte Dosis, die in den der Modellierung zugrundeliegenden Untersuchungen mit einer bestimmten Effektstärke assoziiert ist.
- ☞ EFSA-Leitfaden „Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment“:
<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7584>
- BMDL** **Benchmark Dose Lower Confidence Limit**
 Untere Grenze des Konfidenzintervalls der BMD. In der Regel wird das 90 %- oder 95 %-Konfidenzintervall verwendet.
- BMDU** **Benchmark Dose Upper Confidence Limit**
 Obere Grenze des Konfidenzintervalls der BMD. In der Regel wird das 90 %- oder 95 %-Konfidenzintervall verwendet.
- LD₅₀** **Lethal Dose (letale Dosis)**
 Die mittlere letale Dosis LD₅₀ ist die statistisch errechnete Einzeldosis einer Substanz bzw. diejenige Dosis von Mikroorganismen, die voraussichtlich bei 50 % der Exponierten innerhalb eines bestimmten Untersuchungszeitraums zum Tode führt. Sie wird meist in Masse der Prüfsubstanz bezogen auf die Masse des Versuchstieres in mg/kg Körpergewicht oder in der Anzahl der Mikroorganismen angegeben.
- LO(A)EL** **Lowest Observed (Adverse) Effect Level**
 Niedrigste getestete Dosis, bei der eine (adverse/gesundheits-schädliche) Wirkung zu beobachten ist.

MOE**Margin of Exposure**

Quotient aus einem geeigneten Referenzpunkt aus der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der geschätzten Exposition des Menschen gegenüber der Substanz. Als Referenzpunkt wird üblicherweise ein Benchmark Dose Lower Confidence Limit 10 % (BMDL₁₀) oder die Tumordosis 25 % (TD₂₅) verwendet, d. h. eine Dosis, die bei einer Substanz z. B. mit einem bestimmten Anstieg der Tumorrates assoziiert ist. Ein MOE-Wert ist kein gesundheitsbasierter Richtwert; er dient vielmehr der Priorisierung der Dringlichkeit von Risikomanagementmaßnahmen bei Stoffen, für die nach derzeitigem Kenntnisstand keine gesundheitlich unbedenkliche Aufnahmemenge abgeleitet werden kann (insbesondere z. B. für genotoxische Kanzerogene). Durch die Behörden des Risikomanagements wird ein MOE von 10.000 oder höher, sofern auf Basis eines BMDL₁₀ aus einer tierexperimentellen Kanzerogenitätsstudie abgeleitet, mit Blick auf die öffentliche Gesundheit als wenig bedenklich angesehen und daher als niedrige Priorität für Maßnahmen des Risikomanagements erachtet. Die Schlussfolgerung, dass eine Gesamtaufnahmemenge bei einem MOE von 10.000 oder höher hinsichtlich möglicher Krebsrisiken „wenig bedenklich“ sei, ist aus toxikologischer Sicht nicht mit „unbedenklich“ gleichzusetzen.

↗ EFSA-Glossar „Margin of Exposure“:

www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/marginexposure

- MOS** **Margin of Safety**
Quotient aus einem geeigneten Referenzpunkt aus der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der geschätzten Exposition des Menschen gegenüber der Substanz. Als Referenzpunkt wird üblicherweise der NOAEL oder das BMDL_{5/10} herangezogen. Der MOS wird z. B. zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das mit der Exposition gegenüber Substanzen, für die kein gesundheitsbasierter Richtwert (ADI bzw. TDI) abgeleitet werden kann, herangezogen. Ein MOS kann auch zur Bewertung des gesundheitlichen Risikos, das mit einer Überschreitung eines gesundheitsbasierten Richtwerts (z. B. ADI oder TDI) verbunden ist, herangezogen werden.
- NO(A)EL** **No Observed (Adverse) Effect Level**
Höchste getestete Dosis, bei der keine (adverse/gesundheits-schädliche) Wirkung zu beobachten ist.
- TD₂₅** **Tumor Dose (Tumordosis)**
Aus der Dosis-Wirkungs-Beziehung linear abgeleitete Dosis, bei der auf Basis der zugrunde liegenden Untersuchungen eine gegenüber der Kontrolle zusätzliche Tumorzinzidenz von 25 % (TD₂₅) zu erwarten ist.
- TTC** **Threshold of Toxicological Concern**
Das TTC-Konzept ist ein Instrument des Risikomanagements zur Priorisierung von Stoffen im Rahmen der Risikobewertung, mit dem für Stoffe (mit bekannter chemischer Struktur), für die keine toxikologischen Daten vorliegen, die geschätzte Exposition ausschließlich auf Basis einer strukturellen Ähnlichkeit mit dem für die betreffende chemische Strukturklasse abgeleiteten TTC-Wert verglichen wird. Das TTC-Konzept ist ausschließlich ein Werkzeug zur Priorisierung. Die Ableitung des TTC-Werts basiert auf Daten zur Toxizität von Stoffen, die ähnliche strukturelle Eigenschaften aufweisen.

↗ EFSA-Glossar „TTC“:

www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/thresholdtoxicologicalconcern

Mikrobiologische Kenngrößen

CFU (KbE)	Colony Forming Units (Anzahl koloniebildender Einheiten) Bezeichnet individuell sichtbare Wachstumseinheiten von Mikroorganismen (Kolonien) auf festen Nährmedien, die aus einer einzelnen Zelle oder mehreren Zellen stammen und dazu dienen, die kultivierbare Anzahl von Mikroorganismen in einem bestimmten Volumen der analysierten Probe auszudrücken.
Infektiosität	Infectivity Fähigkeit eines Pathogens, einen Wirt zu infizieren.
Letalität	Case Fatality Rate (CFR) Bezeichnet das Verhältnis der Todesfälle zur Anzahl der Erkrankten.
MID	Minimal Infectious Dose (Minimale Infektionsdosis) Mindestanzahl an Erregern, die notwendig ist, um eine Infektion auszulösen.
Morbidität	Morbidity Bezeichnet die Krankheitshäufigkeit bezogen auf eine bestimmte Bevölkerungsgruppe.
Mortalität	Mortality Bezeichnet die Anzahl der Todesfälle bezogen auf die Gesamtanzahl der Individuen in einer Population oder – bei der spezifischen Mortalität – bezogen auf die Anzahl in dieser spezifischen Population.
MPN	Most Probable Number Die MPN-Technik ermöglicht die statistische Schätzung der Anzahl der Mikroorganismen in einem bestimmten Volumen der analysierten Probe. Diese wird abgeleitet aus der Kombination von positiven und negativen Ergebnissen aus einer Reihe von verschiedenen Volumina der Probe, die durch Standardtests untersucht wurden.
PFU	Plaque Forming Units Bezeichnet die Anzahl plaquebildender Einheiten.
Virulenz	Unter dem Begriff Virulenz versteht man die Summe aller krankmachenden Eigenschaften eines Krankheitserregers.

Diagnostische und analytische Kenngrößen

Diagnostische Sensitivität Gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine tatsächlich positive Probe im Diagnosetest richtig erkannt wird.

Diagnostische Spezifität Gibt die Wahrscheinlichkeit dafür an, dass eine tatsächlich negative Probe im Diagnosetest richtig erkannt wird.

LOD Limit of detection (Grenze der Nachweisbarkeit)

Synonyme: Nachweisgrenze, analytische Nachweisgrenze, analytische Sensitivität

Niedrigster Gehalt eines Analyten in einer Probe, der in einem gegebenen Messverfahren von einer Leerprobe unterschieden werden kann.

LOQ Limit of quantification (Grenze der Quantifizierbarkeit)

Synonyme: Bestimmungsgrenze, analytische Bestimmungsgrenze

Niedrigster Gehalt eines Analyten in einer Probe, der mit einem gegebenen Messverfahren mit ausreichender Sicherheit quantitativ ermittelt werden kann.

LOD / LOQ

Probe enthält den Analyten nicht oder der Gehalt ist unterhalb der Nachweisgrenze.

Probe enthält den Analyten, aber der Gehalt ist nicht bestimmbar.

Probe enthält den Analyten und der Gehalt ist bestimmbar.



Ergebnis < LOD < LOQ

Probe enthält den Analyten nicht oder der Gehalt ist unterhalb der Nachweisgrenze.

LOD ≤ Ergebnis < LOQ

Analyt ist nachweisbar, aber nicht mit ausreichender Sicherheit quantifizierbar.

LOD < LOQ ≤ Ergebnis

Analyt ist nachweisbar und mit ausreichender Sicherheit quantifizierbar.

Epidemiologische und statistische Kenngrößen

Bias	Unter Bias wird jegliche(r) systematische(r) Fehler bzw. Verzerrung im Design, in der Durchführung und in der Analyse einer Studie verstanden, der/die zu einer falschen Einschätzung des Effekts einer interessierenden Exposition auf das Risiko der interessierenden Erkrankung führen kann, z. B. Selektionsbias, Informationsbias, Confounding. Eine Verzerrung kann sich in beide Richtungen auswirken, d. h. Unter- oder Überschätzung des wahren Effekts, und kann unterschiedlich stark ausgeprägt sein.
Exposition	Orale, inhalative oder dermale Aufnahme eines Agens (z. B. einer chemischen Substanz, eines Krankheitserregers oder eines Umweltfaktors) und ggf. die Aufnahmemenge. Die Exposition kann sich auf Individuen oder Gruppen beziehen.
Fall-Kontroll-Studie	Studientyp in der Epidemiologie, bei dem Fälle (z. B. Krankheitsfälle) mit geeigneten Kontrollen ohne diese Krankheit bezüglich einer Exposition verglichen werden.
Inzidenz	Anzahl neu auftretender Ereignisse (z. B. Erkrankungsfälle) bezogen auf eine bestimmte Population und einen bestimmten Zeitraum.
Inzidenzrate	Anzahl neu auftretender Ereignisse (z. B. Erkrankungsfälle) innerhalb eines bestimmten Zeitraums bezogen auf die Summe der Personenzeit (Personenjahre, -monate, -tage) der Population unter Risiko.
Median	Wert, der eine(n) der Größe nach sortierte(n) Datensatz / Stichprobe / Verteilung in zwei gleich große Hälften (entsprechend dem 50 %-Perzentil) teilt.
Mittelwert	Arithmetisches Mittel
Modus	Der am häufigsten in einem Datensatz auftretende Wert.
OR	Odds ratio (Chancenverhältnis) Synonyme: Quotenverhältnis, relative Chance, Kreuzproduktverhältnis Statistisches Maß für die geschätzte Effektstärke einer Exposition.

PPW	Positiver prädiktiver Wert Synonyme: Relevanz, Wirksamkeit, Genauigkeit; engl.: „positive predictive value“ Anteil der als korrekt positiv klassifizierten Ergebnisse an der Gesamtheit der als positiv klassifizierten Ergebnisse.
Perzentil	Spezielles Quantil für ganzzahlige Prozentwerte zwischen 0 und 100 % (z. B. 50 % der Werte liegen unterhalb des 50 %-Perzentils).
(p-)Quantil	Wert eines nach Größe sortierten Datensatzes, bei dem p % der Werte unterhalb des Werts liegen (z. B. 95 % der Werte liegen unterhalb des 95 %-Quantils).
Prävalenz	Anteil der Merkmalsträger (z. B. erkrankte Personen) an der definierten Grundgesamtheit (Population) zu einem bestimmten Zeitpunkt (Punktprävalenz) oder kumulativ über einen bestimmten Zeitraum (Periodenprävalenz; Lebenszeitprävalenz bezieht sich auf die gesamte Lebenszeit).
RD	Risk difference (Risikodifferenz) Differenz aus der Inzidenz der Erkrankung in der exponierten Gruppe und der Inzidenz der Erkrankung in der nicht exponierten Gruppe; schließt das Konfidenzintervall der RD die Null ein, bedeutet dies, dass der Effekt der Exposition statistisch nicht signifikant ist.
RR	Risk ratio/relative risk (relatives Risiko) Quotient der Inzidenz der Erkrankung in der exponierten Gruppe und der Inzidenz der Erkrankung in der nicht exponierten Gruppe. Das in Fall-Kontroll-Studien geschätzte OR ist eine gute Approximation des RR bei niedriger Erkrankungsprävalenz.
Schätzung	Numerisches Ergebnis der Berechnung eines Populationsparameters (z. B. mittleres Körpergewicht oder 95. Perzentil); nach Möglichkeit mit Standardfehler oder Konfidenzintervall anzugeben.
Schätzer	Berechnungsformel oder Vorschrift für eine Schätzung.

- Standardabweichung** Maß für die Streubreite der Werte eines Merkmals um dessen Mittelwert. Die Standardabweichung berechnet sich aus dem Betrag der Quadratwurzel der Varianz.
- Störfaktor, Confounder**
Drittfaktor Zeitlich konstantes (z. B. Geschlecht) oder veränderliches (z. B. Alter) Merkmal, das mit der zu untersuchenden Exposition korreliert ist und die Wahrscheinlichkeit für die Ausprägung des fraglichen Endpunkts beeinflusst; werden Confounder nicht durch das Design oder die statistische Analyse kontrolliert, kann es zur Verzerrung der Effektschätzung kommen.
- Varianz** Streuungsmaß, das die Verteilung der Werte eines Merkmals um dessen Mittelwert kennzeichnet. Die Varianz berechnet sich bei diskreten Zufallsvariablen aus der mit der Anzahl der Werte normierten Summe der Abweichungsquadrate bzw. bei stetigen Zufallsverteilungen aus dem Integral über das Produkt der quadrierten Abweichungen vom Erwartungswert und der Verteilungsfunktion.

Begriffe für Unsicherheit und Variabilität

Variabilität	<p>Variability</p> <p>Variabilität resultiert aus natürlichen Schwankungen/Abweichungen von Messgrößen/Beobachtungen und kann auch durch eine verfeinerte Bestimmungsmethodik nicht verringert werden.</p>
WoE	<p>Weight of evidence</p> <p>↗ Weight of Evidence, Seite 46</p>
Reliabilität	<p>Reliability</p> <p>Synonym: Belastbarkeit, Zuverlässigkeit</p> <p>Zuverlässigkeit von Studienergebnissen in Bezug auf die Fragestellung der Studie, basierend auf Merkmalen des Studiendesigns, der -durchführung und -auswertung, die mit zufälligen und systematischen Fehlern (Bias) behaftet sein können.</p>
Relevanz	<p>Relevance</p> <p>Eignung von Studienergebnissen für die Beantwortung einer gegebenen Fragestellung.</p>
Unsicherheit	<p>Uncertainty</p> <p>Unsicherheit ergibt sich aus mangelndem Wissen zu einer prinzipiell feststehenden Größe (Parameter, Modell, Szenario). Deswegen lässt sich Unsicherheit durch genauere Messmethodik bzw. ein verfeinertes Modell reduzieren. Unsicherheit und Variabilität treten in der Regel in Kombination auf.</p>
Unsicherheitsanalyse	<p>Uncertainty analysis</p> <p>↗ Kapitel „Risikocharakterisierung (risk characterisation)“, Seite 16</p>

Anhang

—

Unsicherheitsanalyse

Es wird unterschieden zwischen „Unsicherheit“ und „Variabilität“. Unsicherheit beschreibt das Nichtwissen (bzw. das unvollständige Wissen) über einen Zustand (z. B. die Konzentration einer Chemikalie in einer Probe). Dieses fehlende Wissen könnte jedoch prinzipiell – durch eine geeignete Messung – reduziert werden. Abzugrenzen hiervon ist „Variabilität“, womit die (oft natürlicherweise gegebene) Verschiedenheit vieler gleichartiger Objekte gemeint ist. Diese kann durch Messungen prinzipiell nicht weiter reduziert, sondern nur besser beschrieben werden. Die natürlicherweise vorkommende Variabilität im Hinblick auf individuelle Merkmale des Menschen (z. B. Körpergewicht, Geschlecht), mikrobiologische Erreger, chemische Stoffe oder Prozesse sollte beschrieben werden, wenn diese einen nennenswerten Einfluss auf das Bewertungsergebnis haben kann.

Die Unsicherheitsanalyse gliedert sich in folgende vier Schritte:

1. Identifizierung von Unsicherheiten und Variabilitäten

Die Identifizierung vorhandener Unsicherheiten und Variabilitäten in einer Risikobewertung ist der erste Schritt in einer Unsicherheitsanalyse. Für jeden Schritt der Risikobewertung sollten schon während des Bewertungsvorgangs Unsicherheiten und Variabilitäten identifiziert werden. Dabei ist eine strukturierte Vorgehensweise zur Identifizierung anzuwenden, um ein vollständiges Bild der Situation zu bekommen. Eine gute Möglichkeit hierfür ist die Verwendung standardisierter Fragelisten. Idealerweise existieren diese für jeden Schritt der Risikobewertung, wobei es hilfreich sein kann, für Unterkategorien (z. B. Expositionsmodelle) eigene Fragelisten zu benutzen. Bei jeder Beschreibung von Unsicherheit – ob qualitativ oder quantitativ – ist es wichtig zu sagen, worauf sie sich genau bezieht (z. B. Ergebnis, Ereignis, Parameter).

Eine Variabilität, die nicht angemessen berücksichtigt werden kann (z. B. aufgrund fehlender Daten, durch Verwendung von Standardwerten), führt zu einer Unsicherheit, die nachfolgend als solche mitbewertet werden muss.

2. Bewertung von Einzelunsicherheiten

Die Identifizierung und die Bewertung der Einzelunsicherheiten sollten bereits während der Erstellung der Stellungnahme stattfinden und können in den Unterkapiteln verschriftlicht werden. Die Dokumentation der für das Gesamtergebnis bedeutsamsten Einzelunsicherheiten sollte zusammenfassend im Unterkapitel „Risikocharakterisierung: Unsicherheiten und Variabilitäten“ oder im Unterkapitel „Gefahrencharakterisierung“ – zum Beispiel dann, wenn keine Risikobewertung erfolgt oder die Unsicherheiten/Variabilitäten in einen HBGV einfließen sollen – beschrieben werden. Optional kann dies auch für weitere oder alle Einzelunsicherheiten erfolgen.

Mehr erfahren:
Unsicherheiten und Variabilitäten, Seite 22

Jede der identifizierten Einzelunsicherheiten sollte zunächst mit einer einfachen qualitativen Methode bewertet werden (z. B. eine Klassifizierung, ob sie als gering, mäßig oder stark bewertet wird). Als Bewertungsmaßstab dient der Einfluss der Einzelunsicherheit auf das Endergebnis der Risikobewertung.

Bei einer qualitativen Bewertung kann der Einfluss der Einzelunsicherheit auf das Gesamtergebnis verbal (z. B. klein, mittel, groß) beschrieben werden.

Richtung und Ausmaß der Einzelunsicherheit können auch mit Symbolen beschrieben werden (z. B. --, -, +, ++, +++). Hierbei ist jedoch zu bedenken, dass verbale Formulierungen sowie symbolische Darstellungen unterschiedlich interpretiert werden könnten. Bei verbalen Formulierungen und symbolischen Darstellungen sollte daher eine Interpretationshilfe (z. B. wie bei Wahrscheinlichkeitsaussagen unter „Risikocharakterisierung: Eintrittswahrscheinlichkeit“) angegeben werden.

Mehr erfahren:
Eintrittswahrscheinlichkeit gesundheitlicher
Beeinträchtigungen, Seite 17

Falls notwendig, können Einzelunsicherheiten anschließend zusätzlich mit einer anderen Methode bewertet werden, beispielsweise quantitativ. Der Fokus kann dabei auf Einzelunsicherheiten liegen, die als jene mit dem größten Einfluss auf das Endergebnis bewertet wurden. Die verwendete Methode hängt von Ressourcen wie vorhandener Zeit oder verfügbaren Daten ab. Der Einfluss einer Einzelunsicherheit auf das Endergebnis muss bei der Nutzung einer quantitativen Methode berechnet werden. Die Kombination von mehreren Worst-Case-Annahmen (95. Perzentil) aller Unsicherheiten führt in der Regel zu einer Überschätzung der Gesamtunsicherheit. Die Verwendung der „Approximativ probabilistischen Analyse“ (APROBA) kann hier zu einer realistischen Berechnung der Unsicherheit führen. WHO IPCS (2018): Guidance document on evaluating and expressing uncertainty in hazard characterization, 2nd ed. World Health Organization, Geneva. ISBN: 9789241513548. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/259858>

Bei der Beschreibung einer quantitativen Bewertung sind folgende Aspekte zu berücksichtigen:

- Ein numerischer Ausdruck von Unsicherheit sollte als Prozent der Sicherheit formuliert werden.
- Zahlen sollten ohne relativierende Ausdrücke (z. B. „um die“, „etwa“, „bis zu“) berichtet und nicht durch verbale Formulierungen ersetzt werden, da diese verschieden interpretiert werden können.
- Wenn ein Zahlenbereich beschrieben wird, sollten auch ein Zentralwert sowie eine Wahrscheinlichkeit (z. B. Konfidenz) für diesen Bereich berichtet werden.

Zahlen sind um verbale Beschreibungen zu ergänzen, um ihre korrekte Interpretation zu erleichtern. Dies ist besonders wichtig, damit in der anschließenden Kommunikation konsistente Formulierungen verwendet werden, die sich mit dem Zahlenergebnis der Unsicherheitsanalyse decken.

Mehr erfahren:

Handlungsrahmen, Empfehlung für Maßnahmen, Seite 23

Wenn die Berücksichtigung der Einzelunsicherheit eine besondere Bedeutung für das Bewertungsergebnis hat (z. B. wenn damit ein bestimmter Referenzwert überschritten sein könnte), sollte dies explizit angegeben werden. Wenn eine Einzelunsicherheit einen Einfluss auf den Handlungsrahmen bzw. die Empfehlung von Maßnahmen hat, ist dies bei der Identifizierung von Handlungsoptionen in Kapitel „Handlungsrahmen, Empfehlungen für Maßnahmen“ zu berücksichtigen.

3. Bewertung des Gesamteinflusses der Unsicherheiten auf das Endergebnis

Im Anschluss an die Bewertung der Einzelunsicherheiten wird ihr Gesamteinfluss auf das Endergebnis der Risikobewertung bewertet. Dies kann qualitativ erfolgen, was eine textliche Einordnung des Einflusses aller Einzelunsicherheiten auf die Belastbarkeit des Ergebnisses der Risikobewertung bedeutet. Es kann jedoch auch quantitativ vorgegangen werden. Das Ergebnis sollte aber entweder rein qualitativ oder rein quantitativ (und damit ohne Vermengung) dargestellt werden. Bei einer rein quantitativen Vorgehensweise kann jede Einzelunsicherheit quantitativ bewertet werden⁴, und die Bewertungen werden dann zur Gesamtunsicherheit kombiniert. Bei einem qualitativen oder quantitativen Vorgehen sind bei der Bewertung des Gesamteinflusses die gleichen Prinzipien wie bei der Beschreibung der Einzelunsicherheiten zu beachten.

Im Kapitel Risikocharakterisierung der Stellungnahme muss eine kurze und prägnante Zusammenfassung des Gesamteinflusses auf das Endergebnis formuliert werden. Sie sollte auch im Ergebnisteil und im Kapitel 3.3 zum Handlungsrahmen sowie im Risikoprofil eingefügt werden. Bei der Betrachtung des Gesamteinflusses der Unsicherheiten auf das Endergebnis ist nicht mehr oder weniger Sicherheit zu implizieren, als es die Unsicherheitsanalyse erlaubt. Dabei ist deutlich herauszustellen, dass die erwähnten Unsicherheiten bei der Bewertung bereits berücksichtigt worden sind. Damit wird verdeutlicht, dass das Endergebnis der Risikobewertung nicht noch vor dem Hintergrund der Unsicherheiten neu interpretiert werden muss.

⁴ Eine solche Quantifizierung kann aber auch darin bestehen, dass die Einzelunsicherheit als vernachlässigbar, also mit 0, bewertet wird.

4. Beschreibung der Optionen zur Reduktion der wichtigsten Einzelunsicherheiten

Für die einflussreichsten Einzelunsicherheiten sollte geprüft werden, was zur Reduktion ihres Einflusses notwendig wäre (z. B. was für eine Studie notwendig wäre). Es ist anzugeben, ob und ggf. warum eine weitergehende Bewertung bzw. weitere Forschungsaktivitäten geboten erscheinen und welche Informationen oder Untersuchungen dafür notwendig sind. Wenn unter den gegebenen Unsicherheiten eine verlässliche Risikobewertung nicht oder nur eingeschränkt möglich ist, sind die Optionen zur Reduktion der Einzelunsicherheiten auch im Ergebnisteil sowie ggf. im Risikoprofil anzugeben.

Zu weitergehenden Details der Unsicherheitsanalyse und der Kommunikation von Unsicherheiten siehe Leitlinien im Anhang.

Mehr erfahren:
Leitfäden, Seite 54

Weight of Evidence (WoE)

Unter einem WoE-Ansatz wird international übereinstimmend⁵ eine systematische, zusammenfassende Betrachtung und Wichtung der durch unterschiedliche Methoden/Ansätze zur Verfügung stehenden Ergebnisse/Daten (Evidenzlinien) zur Beantwortung einer wissenschaftlichen Frage verstanden. Der Ansatz sollte verfolgt werden, wenn mehrere unabhängige Evidenzquellen vorliegen. Durch den WoE-Ansatz sollen die Abwägungen, die zu einer Schlussfolgerung geführt haben, transparent und nachvollziehbar dargestellt werden.

Bei der wissenschaftlichen Frage kann es sich beispielsweise um eine Hypothese (Ist Stoff X krebserzeugend?) oder ein Schätzproblem (Welcher Anteil der Bevölkerung ist gegenüber Stoff X in einer Größenordnung Y exponiert?) handeln. Unter dem Begriff Evidenz kann jegliche sachdienliche Information zur Beantwortung der Frage angesehen werden, z. B. Daten aus wissenschaftlichen Publikationen oder Untersuchungsprogrammen, die den jeweils zu definierenden Mindestanforderungen an die Verlässlichkeit (Reliabilität) und Relevanz genügen. WoE-Bewertungen des BfR orientieren sich an dem

Leitliniendokument der EFSA.⁵ Ziel der WoE-Bewertung ist es, durch eine systematische Erfassung, Bewertung und Integration der vorhandenen Informationen eine bestimmte wissenschaftliche Frage auf Grundlage der gesamten (auch im Sinne vollständigen) verfügbaren Wissensbasis zu beantworten. Hierbei wird explizit der Evidenzgrad, d. h. die formale und inhaltliche Qualität unterschiedlicher möglicher Antworten, ausgewiesen.

Grundelemente einer WoE-Bewertung sind die drei Arbeitsschritte:

- 1) Zusammenstellung
- 2) Gewichtung, kritische Beurteilung
- 3) Integration der Evidenz

Im ersten Schritt wird die wissenschaftliche Fragestellung präzise definiert. Daraus werden Schlüsselbegriffe abgeleitet und Kriterien festgelegt, auf deren Basis entsprechende Datenquellen recherchiert und ausgewählt werden. Ziel ist hierbei, die vorhandene Wissensbasis möglichst vollständig und unverzerrt abzubilden.⁶ Je nach Fragestellung können sehr unterschiedliche Informationen/Daten berücksichtigt und sogenannten Evidenzlinien (lines of evidence), wie z. B. *In-vivo*-, *In-vitro*-, *In-silico*- oder epidemiologischen Studien, zugeordnet werden. Innerhalb einer Evidenzlinie können verschiedene individuelle Datenquellen (z. B. Studien) vorliegen.

⁵ EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments, EFSA Journal 2017;15(8):4971
WHO (World Health Organization), 2009. Food Safety. Project to update the principles and methods for the assessment of chemicals in food. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. EHC 240. ISBN 978 92 4 157240 8
ECHA (European Chemicals Agency), 2010. Practical guide 2: how to report weight of evidence. ECHA, Helsinki, pp. 1–26
SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks), European Commission, 2018. Memorandum on weight of evidence and uncertainties Revision 2018

⁶ In dem Fall, dass die Information zu einem bedeutsamen Aspekt der Bewertung wissenschaftlich kontrovers ist und die diesbezüglichen wissenschaftlichen Erkenntnisse bisher noch nicht systematisch zusammengefasst wurden, ist nach Möglichkeit eine systematische Übersicht (systematischer Review) inklusive einer statistischen Auswertung (Meta-Analyse) anzufertigen.

Der zweite Schritt zielt auf eine Gewichtung der Evidenz der einzelnen Informationsquellen ab. Hierfür sind die Kriterien der Verlässlichkeit (Reliabilität; Sind die Ergebnisse belastbar oder ist die Datenbasis mit starken Einschränkungen behaftet?), Relevanz (Sind die Informationen relevant für die Beantwortung der Frage, und sind die Ergebnisse auf die Rahmensetzung der Frage übertragbar?) und Konsistenz (Sind die Ergebnisse vergleichbar, reproduzierbar und deuten in die gleiche Richtung?) ausschlaggebend. Dabei sind die jeweils angewendeten Kriterien transparent darzustellen. Eine Gewichtung der Evidenz der einzelnen Informationsquellen kann qualitativ oder quantitativ erfolgen.

Im dritten Schritt findet eine Integration der Erkenntnisse aus den einzelnen Informationsquellen unter Berücksichtigung der Gewichtung statt. Wenn möglich, sollte dabei eine identifizierte Verzerrung der Wissensbasis (z. B. Publikationsbias) berücksichtigt werden. Die Integration erfolgt sowohl auf der Ebene der Zusammenstellung der Erkenntnisse innerhalb einer Evidenzlinie als auch in einem weiteren Schritt bei der Integration verschiedener Evidenzlinien. Das Methodenspektrum für diese Integrationsschritte umfasst wiederum qualitative und quantitative Verfahren. Das jeweils geeignete Verfahren wird im Hinblick auf wissenschaftliche Erwägungen, Standardsetzungen (soweit vorhanden) und verfügbare Bearbeitungszeit ausgewählt.

Beispiel: Toxikologische Bewertung von Pflanzenschutzmitteln (PSM)

Zusammenstellung

Für die toxikologische Bewertung von Pflanzenschutzmitteln reicht ein Antragsteller Studien für den Endpunkt Augenreizung ein, die gemäß Schritt 1 (Zusammenstellung) die vorhandene Wissensbasis für die zu bewertende Fragestellung darstellen. Die Studien entsprechen den regulatorischen Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel und beantworten folgende Fragestellung: Ist die beantragte Formulierung gemäß Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung) als augenreizend oder augenschädigend einzustufen?

Die eingereichten Studien können verschiedenen Evidenzlinien zugeordnet werden:

Eine *In-vivo*-Studie an Kaninchen, die mit einer ähnlichen Formulierung durchgeführt wurde. Die Formulierung ist ohne Einschränkung gemäß dem geltenden Leitfaden (SANCO/12638/2011) als vergleichbar anzusehen.

In-vitro-Studien nach OECD TG 437 (bovine corneal opacity and permeability test, BCOP) sowie nach OECD TG 492 (reconstructed human cornea-like epithelium, RhCE), die mit der beantragten Formulierung durchgeführt wurden.

Eine Berechnung des Augenreizungspotenzials auf Basis des Additivitätsprinzips gemäß CLP-Verordnung unter Verwendung von Informationen zur Haut- und Augenreizung zu den in der Formulierung enthaltenen Einzelsubstanzen.

Gewichtung/kritische Beurteilung

Gemäß Schritt 2 (Gewichtung/kritische Beurteilung) erfolgt eine Bewertung der Einzelstudien auf Reliabilität und Relevanz sowie eine Konsistenzprüfung der Daten. Die Studien wurden nach validierten Leitlinien und guter Laborpraxis (GLP) qualitätsgesichert durchgeführt und dokumentiert. Die Humanrelevanz der einzelnen Evidenzlinien lässt sich anhand der folgenden Merkmale bewerten:

Komplexität (Säugetierorganismus > Organ > Zellsystem > Berechnung auf Basis toxikodynamischer Daten)

Anwendungsdomäne – *In-vitro*-Studien sind häufig nur geeignet, um Augenschäden vorherzusagen oder Augenreizung bzw. -schäden auszuschließen. Sie sind hingegen nicht geeignet, Augenreizung vorherzusagen. Zudem sind *In-vitro*-Tests in der Regel nicht mit komplexen Mischungen validiert worden. Eine Ausnahme ist der RhCE-Test, dessen Validierungsmatrix auch Pflanzenschutzmittel umfasst.

Getestete Formulierung (Daten zur beantragten Formulierung sind relevanter als Daten zu ähnlichen Formulierungen)

Die Bewertung der Verlässlichkeit der Studien und der Berechnungen nach dem Additivitätsprinzip basieren auf folgenden Kriterien:

Richtigkeit der Vorhersage – *In-vitro*-Studien werden zur Validierung mit *In-vivo*-Studien verglichen. Die Richtigkeit (Accuracy) dieser Vorhersage sowie insbesondere die Wahrscheinlichkeit falsch negativer Aussagen (False negative rate, FNR; Anteil der im Vergleich zur Referenzmethode weniger kritisch eingestuft Stoffe und Formulierungen) spielt bei der Verlässlichkeit von *In-vitro*-Methoden eine Rolle. Ähnliche Daten gibt es auch für die Rechenmethode nach CLP-Verordnung. Dabei sollte die Rechenmethode jedoch eine konservative Vorhersage mit geringer FNR liefern, da diese Methode eine Mindestanforderung beim Fehlen von Studien darstellt. Dies gilt für PSM nur eingeschränkt. Während die Rechenmethode für die Augenreizung in der Regel ausreichend konservativ ist, ist die FNR für andere Endpunkte wie z. B. akute orale oder inhalative Toxizität oder Sensibilisierung für PSM-Formulierungen zu hoch (Kurth et al., 2019, A comparative assessment of the CLP calculation method and in vivo testing for the classification of plant protection products, <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.11.012>).

Qualität der Daten – Hierbei werden verschiedene Kriterien zur methodischen Qualität und zum Reporting der Studiendurchführung verwendet. Daten für die Berechnung nach Additivitätsprinzip werden meist Sicherheitsdatenblättern sowie der ECHA-Datenbank entnommen. Diese Daten sind anders als die eingereichten *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien nicht zwingend nach guter Laborpraxis qualitätsgesichert erhoben worden und wurden nicht unabhängig überprüft.

Die qualitative Auswertung der Relevanz und Verlässlichkeit ist beispielhaft auf Seite 51 dargestellt.

Grundsätzlich werden *In-vivo*-Versuche mit komplexen Säugerorganismen aufgrund ihrer Relevanz für die humantoxikologische Bewertung höher gewichtet als isolierte Organ- oder Zellsysteme (*In-vitro*-Methoden). Die Gewichtung der Anwendungsdomäne hängt für die in diesem Beispiel eingereichten *In-vitro*-Methoden vom Ergebnis ab. Kann beispielsweise auf Basis des RhCE-Tests eine Augenreizung durch die Formulierung nicht ausgeschlossen werden, ist dieser aufgrund seiner Anwendungsdomäne nicht geeignet und wird nicht in die Auswertung miteinbezogen. Schließlich spielt auch die getestete Formulierung für die Gewichtung der Relevanz eine Rolle. Dabei sind Formulierungen, die gemäß der oben genannten Leitlinie als vergleichbar angesehen werden können, dennoch weniger hoch zu gewichten als die beantragte Formulierung. Werden mehrere Studien eingereicht, die den Kriterien der Leitlinie nicht vollumfänglich entsprechen, können diese ebenfalls mit geringerer Gewichtung in die Bewertung einbezogen werden.

Die Verlässlichkeit der Ergebnisse kann auf Basis der Qualität der Studien und ihrer Vorhersagekraft bewertet werden. Bei der Berechnung des Augenreizpotenzials auf Basis des Additivitätsprinzips ist die Qualität der Eingangsparameter jedoch unklar. Zur Bewertung der Vorhersagekraft werden *In-vivo*-Studien als Referenzmethoden verwendet. Neben der Richtigkeit des Ergebnisses ist in der Regulatorik insbesondere die FNR von Bedeutung.

II – Fortsetzung Beispiel Toxikologische Bewertung von PSM

Beispiel für die qualitative Bewertung der Relevanz und Verlässlichkeit der eingereichten Studien und Berechnungen

	<i>in vivo</i>	<i>in vitro</i> (BCOP)	<i>in vitro</i> (RhCE)	Berechnung (<i>in silico</i>)	
Relevanz	Komplexität (Organismus)	+++ ++	++ (Organ)	+ (Zellsystem)	keine Berücksichtigung der Toxikokinetik
	Anwendungsdomäne ⁷ (Augenschäden, Augenreizung, keine Reizung)	+++	++ (Augenschäden, keine Reizung)	+ (keine Reizung)	+++ (Augenschäden, Augenreizung, keine Reizung)
	Formulierung (ähnliche Formulierung)	++	+++ (beantragte Formulierung)	+++ (beantragte Formulierung)	+++ (beantragte Formulierung)
Verlässlichkeit (Reliability)	Qualität (GLP)	+++ (GLP)	+++ (GLP)	+++ (GLP)	unklar
	Richtigkeit der Vorhersage (für Pflanzenschutzmittel)	Referenzmethode	Kolle et al. (2015) ¹⁰ Augenschäden – Accuracy: 77 % – FNR ⁸ : 86 % ⁹ keine Reizung – Accuracy: 80 % – FNR: 13 %	Kolle et al. (2015) ¹⁰ keine Reizung – Accuracy: 83 % – FNR: 9 %	Corvaro et al. (2017) ¹¹ – Accuracy: 51 % – FNR: 29 % Kurth et al. (2019) ¹² – FNR: 12 %

BCOP = bovine corneal opacity and permeability test
RhCE = reconstructed human cornea-like epithelium

GLP = gute Laborpraxis
+ / ++ / +++ mäßige/hohe/sehr hohe Relevanz bzw. Reliability

⁷ Die Anwendungsdomäne beschreibt hier, ob eine Einstufung und Kennzeichnung in die Kategorien „Augenschädigung“, „Augenreizung“ oder „keine Reizung“ durch die Methode möglich ist.

⁸ FNR = FN / (TP + FN); FNR: false negative rate, FN: number of false negative predicitions, TP: number of true positive predictions

⁹ Die hohe FNR lässt sich durch das Klassifizierungssystem des BCOP-Tests erklären. Erfolgt keine Zuordnung zur Kategorie „Augenschädigung“ oder „keine Reizung“, so ist eine weitere Testung des Mittels erforderlich. Dadurch erfolgt keine finale Einstufung und Kennzeichnung auf Basis des negativen Ergebnisses, und eine hohe FNR ist akzeptabel.

¹⁰ Kolle, S. N., Moreno, M. C. R., Mayer, W., van Cott, A., van Ravenzwaay, B., & Landsiedel, R. (2015). The EpiOcular™ eye irritation test is the method of choice for the *in vitro* eye irritation testing of agrochemical formulations: Correlation analysis of EpiOcular eye irritation test and BCOP test data according to the UN GHS, US EPA and Brazil ANVISA classification schemes. *Alternatives to Laboratory Animals*, 43(3), 181–198.

¹¹ Corvaro, M., Gehen, S., Andrews, K., Chatfield, R., Macleod, F., & Mehta, J. (2017). A retrospective analysis of *in vivo* eye irritation, skin irritation and skin sensitisation studies with agrochemical formulations: setting the scene for development of alternative strategies. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 89, 131–147.

¹² Kurth, D., Wend, K., Adler-Flindt, S., & Martin, S. (2019). A comparative assessment of the CLP calculation method and *in-vivo* testing for the classification of plant protection products. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 101, 79–90.

Integration der Evidenz

Gemäß Schritt 3 (Integration) erfolgt eine Zusammenführung der gewichteten Daten.

Die Ergebnisse aller Evidenzlinien werden basierend auf Expertenwissen gewichtet und integriert. Im vorliegenden Beispiel wird auf Basis des begründeten Gesamtergebnisses zum Augenreizungspotenzial der beantragten Formulierung ggf. eine Einstufung und Kennzeichnung nach CLP-Verordnung vorgeschlagen.

In Kenntnis relevanter Einflussparameter auf die Accuracy und der quantitativen Beziehung dieser Parameter wäre eine quantitative WoE-Bewertung in Zukunft möglich. Dazu sind strukturierte statistische Auswertungen, z. B. von In-vivo-in-vitro-Datenpaaren, auf einer breiten Datenbasis erforderlich.

Fachliche Leitfäden

Auswahl

—

Biozide

Guidance on the Biocidal Products Regulation, Volume III: Human health, Part A: Information Requirements. Version 2, March 2022

<https://www.echa.europa.eu/en/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>

Guidance on the Biocidal Products Regulation, Volume III: Human health – Assessment & Evaluation (Parts B+C). Version 6.0, August 2023

<https://www.echa.europa.eu/en/guidance-documents/guidance-on-biocides-legislation>

Formatvorlagen für Biozid-Bewertungsberichte

<https://www.echa.europa.eu/en/web/guest/support/guidance-on-reach-and-clp-implementation/formats> (unter der Überschrift „BPR“)

Chemikalien

Leitliniendokumente der European Chemicals Agency ECHA

<http://guidance.echa.europa.eu>

enthält Leitfäden zur Beurteilung von Chemikalien

Lebensmittel

Codex Alimentarius Commission. Procedural Manual – 28th Edition, 2023

enthält u. a. Definitionen der Begriffe der Risikoanalyse von Lebensmitteln

<https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/publications/procedural-manual/en/>

Food Safety Risk Analysis – A Guide for national Food Safety Authorities

www.fao.org/3/a-a0822e.pdf

FAO/WHO guide for application of risk analysis principles and procedures during food safety emergencies

www.fao.org/docrep/014/ba0092e/ba0092e00.pdf

Application of Risk Analysis to Food Standards Issues, Report of the Joint FAO/WHO Expert Consultation, 1995

enthält Definitionen zur Risikoanalyse/-bewertung biologischer/bakterieller Gefahren und zur Unsicherheit/Varianz

Risk Management and Food Safety, Report of a Joint FAO/WHO Consultation, Food and Nutrition Paper 65, 1997

definiert Begriffe zum Risikomanagement in der Lebensmittelsicherheit

Principles for the Safety Assessment of Food Additives and Contaminants in Food, WHO International Programme on Chemicals Safety ICPS, Environmental Health Criteria 70, 1, 1996

enthält Definitionen von Begriffen und beschreibt u. a. die methodischen Anforderungen zur Bewertung von Chemikalien (Kontaminanten, Rückstände etc.) in Lebensmitteln

Guidance on the risk assessment of substances present in food intended for infants below 16 weeks of age

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4849/pdf>

Principles for evaluating health risks in children associated with exposure to chemicals

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc237.pdf>

EFSA-Leitfäden

Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat eine Übersicht über Richtlinien, Leitfäden und andere Arbeitsdokumente der EFSA und anderer Organisationen zur Risikobewertung im „Technical Report der EFSA“ aufgelistet, der regelmäßig aktualisiert wird.

Database of guidance on different toxicity end-points, risk assessment methodologies and data collection related to food, feed, animal health and welfare and plant health

www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1518.htm

Guidance on risk assessment of the application of nanoscience and nano- technologies in the food and feed chain: Part 1, human and animal health

www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5327

www.efsa.europa.eu/de/applications/feedadditives/regulationsandguidance

Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2005.282>

Scientific opinion on genotoxicity testing strategies applicable to food and feed safety assessment

www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/2379

Clarification of some aspects related to genotoxicity assessment

www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/5113

Genotoxicity assessment of chemical mixtures

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2019.5519>

Guidance on harmonised methodologies for human health, animal health and ecological risk assessment of combined exposure to multiple chemicals

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5634>

Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/7584>

Guidance on the use of the Threshold of Toxicological Concern approach in food safety assessment

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2019.5708>

Collection and routine analysis of import surveillance data with a view to identification of emerging risks

www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1531.htm

Guidance on Expert Knowledge Elicitation in Food and Feed Safety Risk Assessment

www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/3734

Guidance on the assessment of the biological relevance of data in scientific assessments

www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4970

Principles and process for dealing with data and evidence in scientific assessments; PROMETHEUS (Promoting methods for evidence use in scientific assessments)

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4121>

Genetisch veränderte Organismen (GMO)**Principles for Risk Analysis and Guidelines for Safety Assessment of Foods Derived from Modern Biotechnology, Joint FAO/WHO Food Standards Programme, 2003**

enthält u. a. Definitionen der Begriffe der Risikoanalyse von GMO

Mikrobiologie**Principles and Guidelines for the Conduct of MRA (CAC/GL-30 (1999). Amendments 2012, 2014**

<https://www.fao.org/4/y1579e/y1579e05.htm>

Microbiological risk assessment: guidance for food FAO and WHO. 2021. Microbiological Risk Assessment Series No. 36.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240024892>

Microbial Risk Assessment Guideline: Pathogenic Organisms with Focus on Food and Water

<https://www.epa.gov/risk/microbial-risk-assessment-guideline-pathogenic-microorganisms-focus-food-and-water>

Pflanzenschutzmittel

Eine aktuelle Übersicht der Leitfäden zur Beurteilung von Pflanzenschutzmitteln wird von der EU-Kommission bereitgestellt.

https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/approval-active-substances-safeners-and-synergists_en

Prüfmethoden und Leitliniendokumente für Wirkstoffe und Pflanzenschutzmittel sind in den folgenden Mitteilungen der EU-Kommission zu finden:

2013/C 95/01:

[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013XC0403\(02\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013XC0403(02))

2013/C 95/02:

[https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013XC0403\(03\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:52013XC0403(03))

Review

Scientific Advice by the Scientific Committee: Internal and External Review: Proposal for a Review System for EFSA's Scientific Activities

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.526>

Application of systematic review methodology to food and feed safety assessments to support decision making

www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1637

Submission of scientific peer-reviewed open literature for the approval of pesticide active substances under Regulation (EC) No. 1107/2009

www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/2092

Futtermittel

Codex Alimentarius Commission. Guidelines on the Application of Risk Assessment for Feed – CXG 80-2013

Codex Alimentarius Commission. Guidance for Governments on Prioritizing Hazards in Feed – CXG 81-2013

Codex Alimentarius Guideline Sammlung

www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/guidelines/en/

Leitliniendokumente für Futtermittel

www.efsa.europa.eu/de/applications/feedadditives/regulationsandguidance

Risk assessment of contaminants in food and feed

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.s1004>

Risikokommunikation

EFSA Guidance on Communication of Uncertainty in Scientific Assessments

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efs.2019.5520>

Risk Communication Guidelines – A joint initiative of the European Food Safety Authority and national food safety organisations in Europe

www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/riskcommguidelines170524.pdf

OECD Guidance Document on Risk Communication for Chemical Risk Management, 2002

[https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO\(2002\)18/en/pdf](https://one.oecd.org/document/ENV/JM/MONO(2002)18/en/pdf)
enthält Definitionen und Empfehlungen zur Risikokommunikation im Bereich Chemikaliensicherheit

FAO/WHO: The Application of Risk Communication to Food Standards and Safety Matters

Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, 1998

www.fao.org/docrep/005/x1271e/x1271e00.htm
enthält Definitionen und Empfehlungen zur Risikokommunikation im Bereich Lebensmittelsicherheit, insbesondere im Zusammenhang mit dem Codex Alimentarius

Die Risikokommunikation des BfR in der Praxis

www.bfr.bund.de/cm/350/die-risikokommunikation-des-bfr-in-der-praxis.pdf

Unsicherheitsanalyse und Kommunikation von Unsicherheiten

BfR-Leitfaden zur Unsicherheitsanalyse in der Expositionsschätzung

www.bfr.bund.de/cm/350/leitfaden-zur-unsicherheitsanalyse-in-der-expositionsschaetzung.pdf

Guidance on Uncertainty Analysis in Scientific Assessments

www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5123

Guidance on Communication of Uncertainty in Scientific Assessments

www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/5520

zudem:

van der Bles, A. M., van der Linden, S., Freeman, A. L. J., Mitchell, J., Galvao, A. B., Zaval, L., & Spiegelhalter, D. (2019). Communicating uncertainty about facts, numbers and science. *Royal Society Open Science*, 6(5), 181870. doi: 10.1098/rsos.181870

Terminologie

Lewalle, P, Risk Assessment Terminology: Methodological Considerations and Provisional Results. Terminol Standard Harmonis. 11, 1–28. 1999

WHO/IPCS Risk Assessment Terminology. Part 1: IPCS/OECD Key Generic Terms Used in Chemical Hazard/Risk Assessment. Part 2: IPCS Glossary of Key Exposure Assessment Terminology. International Programme on Chemical Safety, 2004
enthält die Terminologie für Chemikalien (in Lebensmitteln)

Scientific Opinion on Risk Assessment Terminology

<https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2664>

Transparenz

Leitlinien des Wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA zur Transparenz der wissenschaftlichen Aspekte bei den Risikobewertungen der EFSA. Teil 2: Allgemeine Grundsätze

<https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1051>

enthält allgemeine Anforderungen zur Transparenz von Risikobewertungen der EFSA, u. a. zu Aufbau und Inhalt einer Bewertung oder zur Dokumentation der zugrundeliegenden Daten

Verwendung mathematischer Modelle

Guidance on Good Practice in Conducting Scientific Assessments in Animal Health using Modelling

www.efsa.europa.eu/en/scdocs/scdoc/1419.htm

enthält Richtlinien zur Modellauswahl und Integration der mathematischen Modellierung in die Beantwortung der Fragestellung am Beispiel der Anwendung im Bereich Tiergesundheit (enthält jedoch allgemeingültige Vorgaben, <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4658/pdf>)

Weight-of-Evidence-Ansatz

Guidance on the use of the weight of evidence approach in scientific assessments

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2017.4971>

ECHA (European Chemicals Agency), 2010. Practical guide 2: how to report weight of evidence. pp 1–26

SCHEER (Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks), European Commission, 2018. Memorandum on weight of evidence and uncertainties Revision 2018

Außerdem als eine von mehreren Methoden behandelt in:

WHO (World Health Organization), 2009. Food Safety. Project to update the principles and methods for the assessment of chemicals in food. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. EHC 240

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408>

Impressum

Leitfaden für die Bewertung gesundheitlicher Risiken
(überarbeitete Ausgabe)

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)
Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin
T +49 30 18412-0
bfr@bfr.bund.de
bfr.bund.de

Redaktion:

BfR-Arbeitsgruppe Leitfaden

Foto:

BfR/Sara Graetz

Gestaltung/Realisierung:

Kern GmbH, Bexbach

Stand:

Mai 2024

ISSN 1614-5089 (Online)

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Max-Dohrn-Straße 8–10
10589 Berlin

T +49 030 18412-0
bfr@bfr.bund.de
bfr.bund.de

Folgen Sie uns

