

Risikobewertung:

Wissenschaftliche Grundlagen,
Vorgehen, Aussagekraft und Grenzen

A.D. Kappos, Frankfurt

7. BfR–Forum Verbraucherschutz
29.–30.6.2009, Berlin

Risiko

ist die Wahrscheinlichkeit für das
Auftreten einer adversen Wirkung
unter spezifizierten Umständen
(WHO 2000)

Terminologie

Risikoabschätzung

„assessment“



Risikobewertung

„evaluation“



Risikomanagement

„management“

Beitrag der Wissenschaft zur Risikobewertung

Daten erheben

- Gezielte Experimente (Toxikologie, Laborversuche)
- Beobachtungen (Epidemiologie, Fallbeschreibung)
- Theoretische Modelle (chemische Struktur/Wirkungsanalyse)

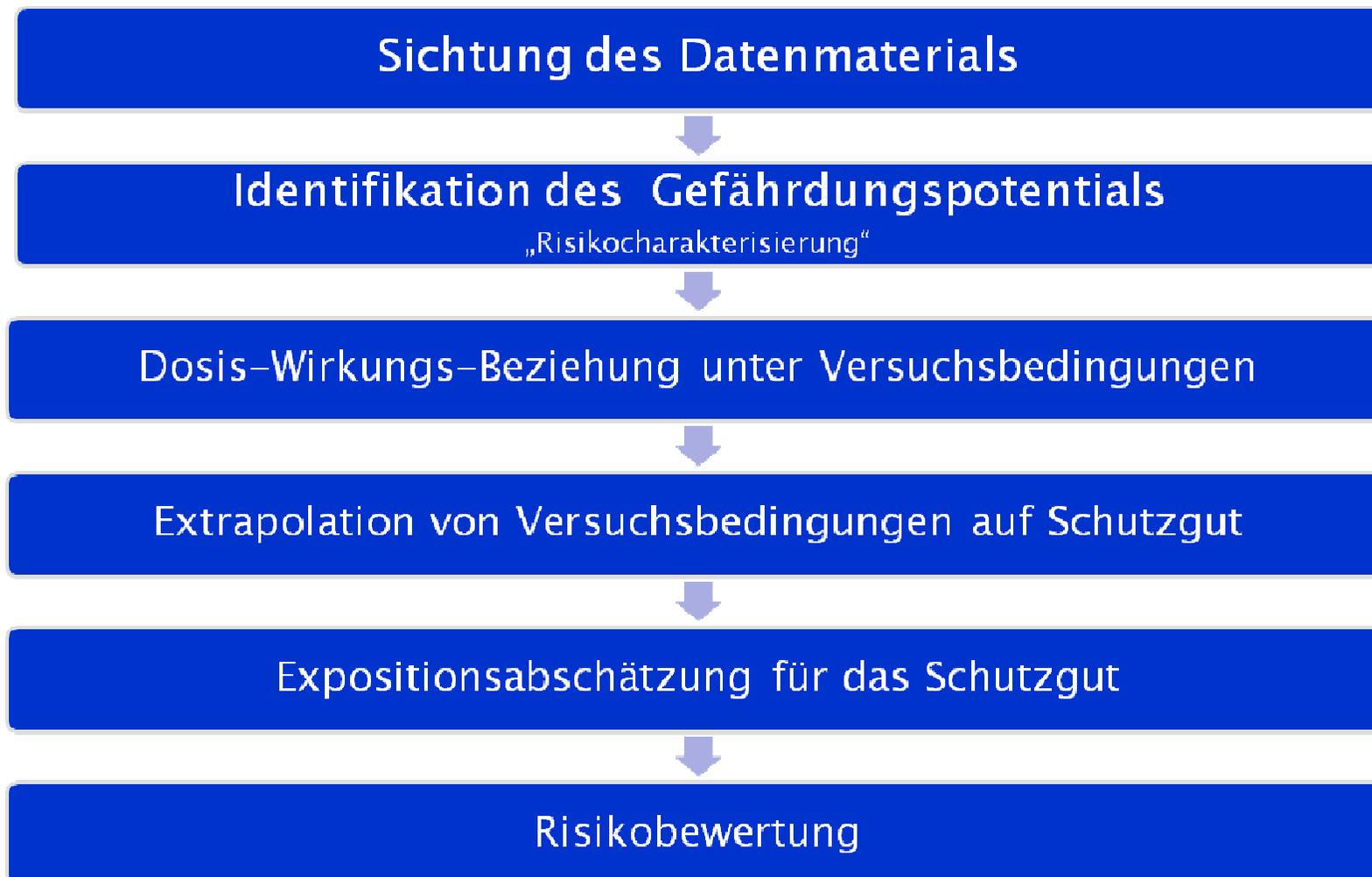
Daten bewerten

- Güte
- Vollständigkeit

Datenlücken schließen

- rationale und plausible Extrapolationsverfahren zur Berücksichtigung von Wissenslücken

Vorgehen bei der Risikoabschätzung



Sichtung des Datenmaterials

Vollständigkeit

Gütekriterien für die toxikologischen
Laboruntersuchungen erfüllt?

Gütekriterien für die epidemiologischen
Untersuchungen erfüllt

Übliche toxikologische Untersuchungen

- Studien zur Aufnahme, Verteilung im Körper, Metabolismus und Ausscheidung des Stoffes (ADME)
- Studien zur akuten Toxizität (LD50, meist Ratte, Maus)
- Studien zur subchronischen Toxizität (meist Ratte, 90 Tage)
- Studien zur chronischen Toxizität (Ratte, Maus, 2 Jahre)
 - Kanzerogenese (Maus, Ratte, 2 Jahre)
- Reproduktionstoxizität, Mehrgenerationenstudien (meist Ratte)
 - Genotoxizität

Vollständigkeit des Datenmaterials

- Akute Wirkung auf den Gesamtorganismus
- Wirkungen auf die verschiedenen Organsysteme.
- Chronisch systemische Wirkungen bei langzeitiger Zufuhr kleiner Dosen der Noxe
 - Wirkungen auf die Fertilität
- Entwicklungstoxizität (Embryotoxizität und Teratogenität)
 - Wirkungen auf das Immunsystem
 - Sensibilisierende Wirkung (Haut, Atemwege)
 - Mutagenität und Genotoxizität
 - Kanzerogenität

Gütekriterien für toxikologische Tierversuche

- die angewandte Methodik
- ausreichende Einzeldaten
- ausreichende Charakterisierung der Noxe
 - ausreichende Untersuchungstiefe
 - Konkordanz der Befunde
 - aussagekräftige Dosiswahl
- Erfahrung des Untersuchungslabors für den jeweiligen Studientyp
 - ausreichende Basis an Vergleichsdaten
 - Histopathologische Erfahrung
 - Blindung der Untersuchung

Gütekriterien für epidemiologische Daten

- Adäquates Studiendesign,
 - Kontrolle von Verzerrungsquellen,
 - angemessene statistische Auswertung
- Adjustierung bezüglich relevanter Störfaktoren,
 - Validität der Expositionsmessung
 - Validität der Messung der Störfaktoren,
 - Validität der Bestimmung der Endpunkte
 - ausreichende Studiengröße

Kausalität?

- Akute Wirkungen
 - sofort
 - mit Latenz
- chronische Wirkungen

Regenerations- und Reparationsmechanismen

Toxische Wirkungen sind meist schadstoffunspezifisch und äußern sich pathologisch anatomisch durch Entzündung, Fibrosierung, Degeneration, benigne oder maligne Entartung.

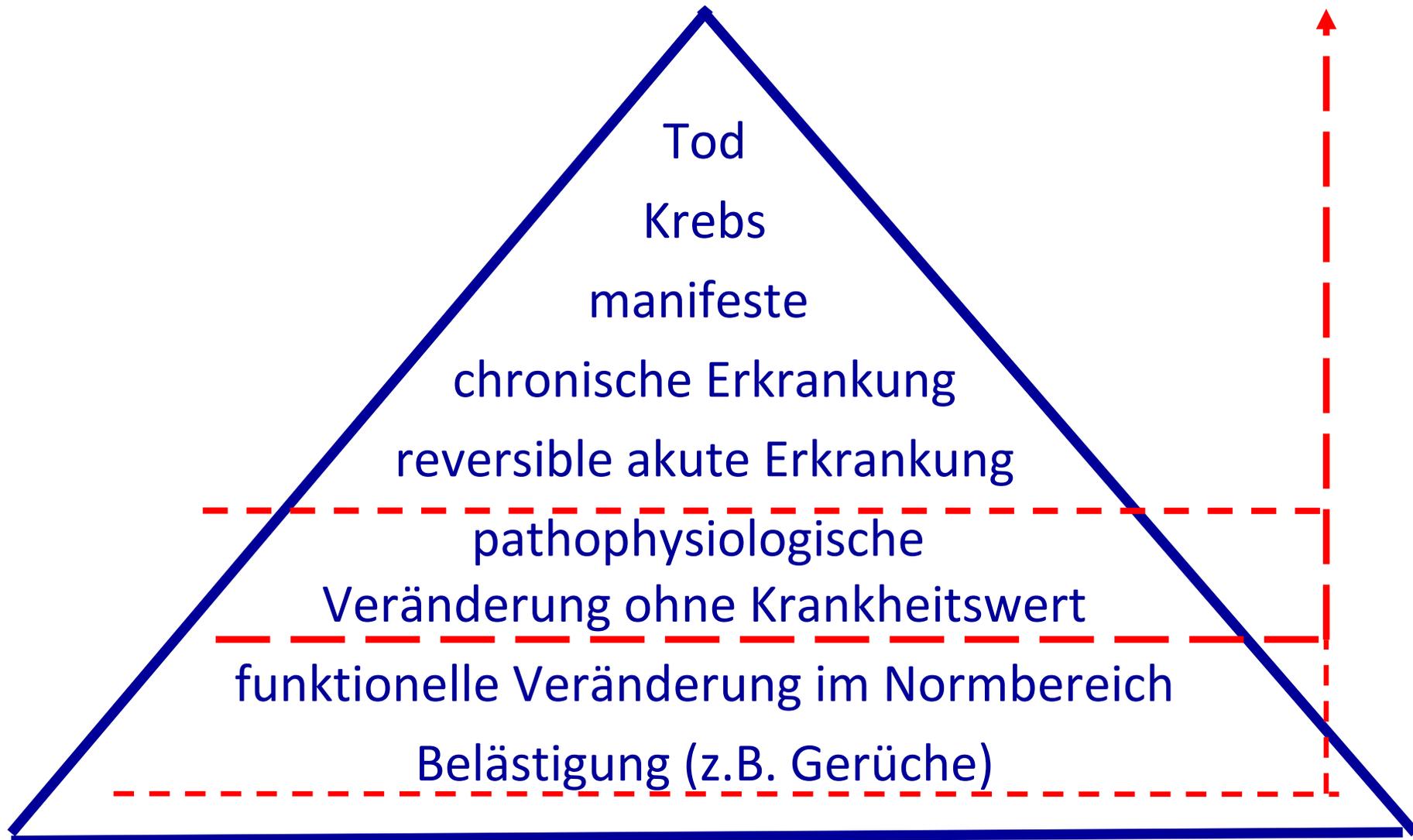
Adverse Wirkung

"Eine Veränderung in Morphologie, Physiologie, Wachstum, Entwicklung oder Lebensdauer eines Organismus, mit der Folge einer Beeinträchtigung der funktionellen Kapazität, der Fähigkeit, zusätzlichen Stress zu kompensieren, oder einer Steigerung der Empfindlichkeit gegenüber schädlichen Einwirkungen anderer Umwelteinflüsse.

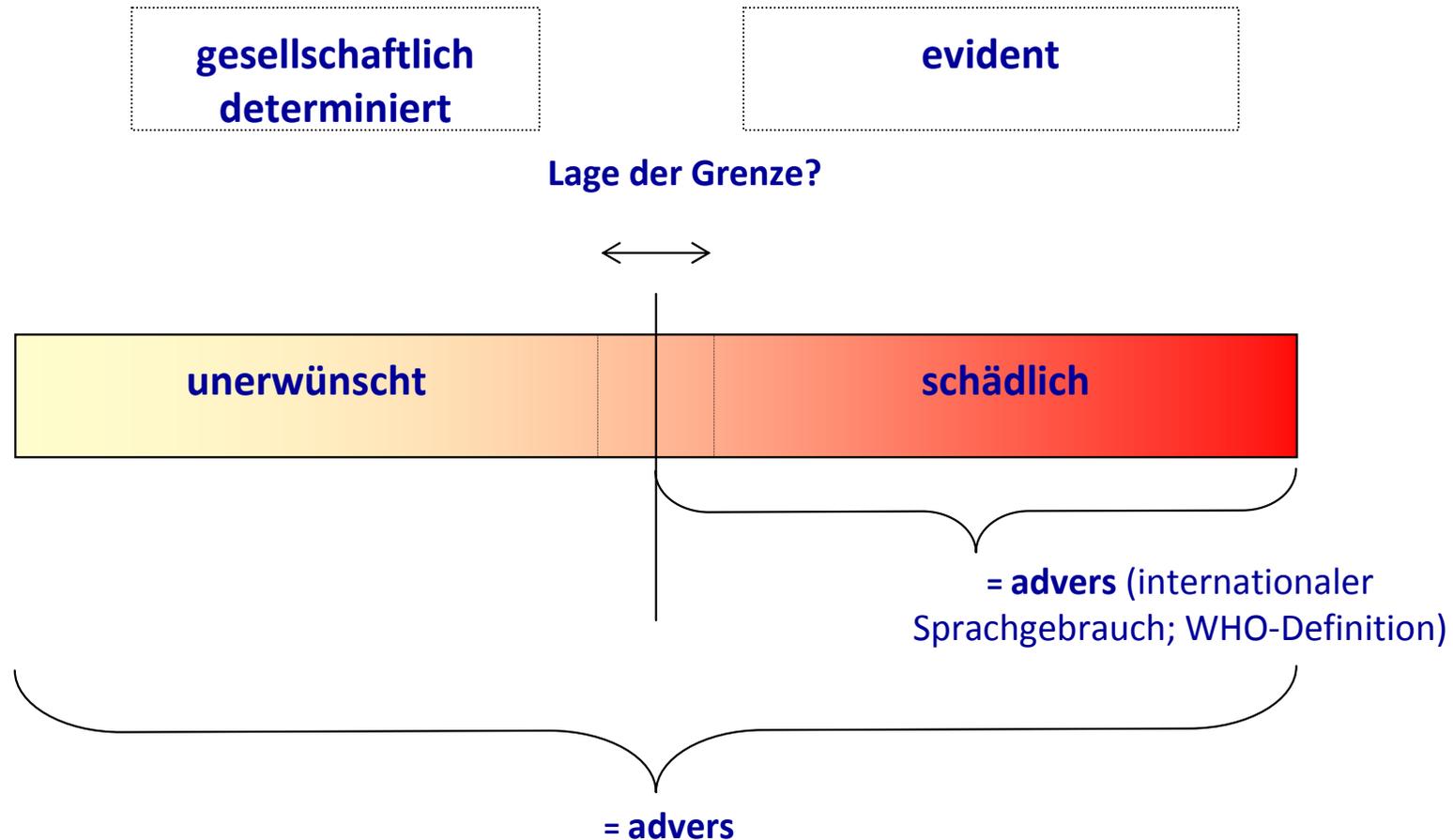
Die Entscheidung darüber, ob ein Effekt advers ist oder nicht, ist durch ein Expertenurteil zu treffen."

WHO-ICPS, 1994

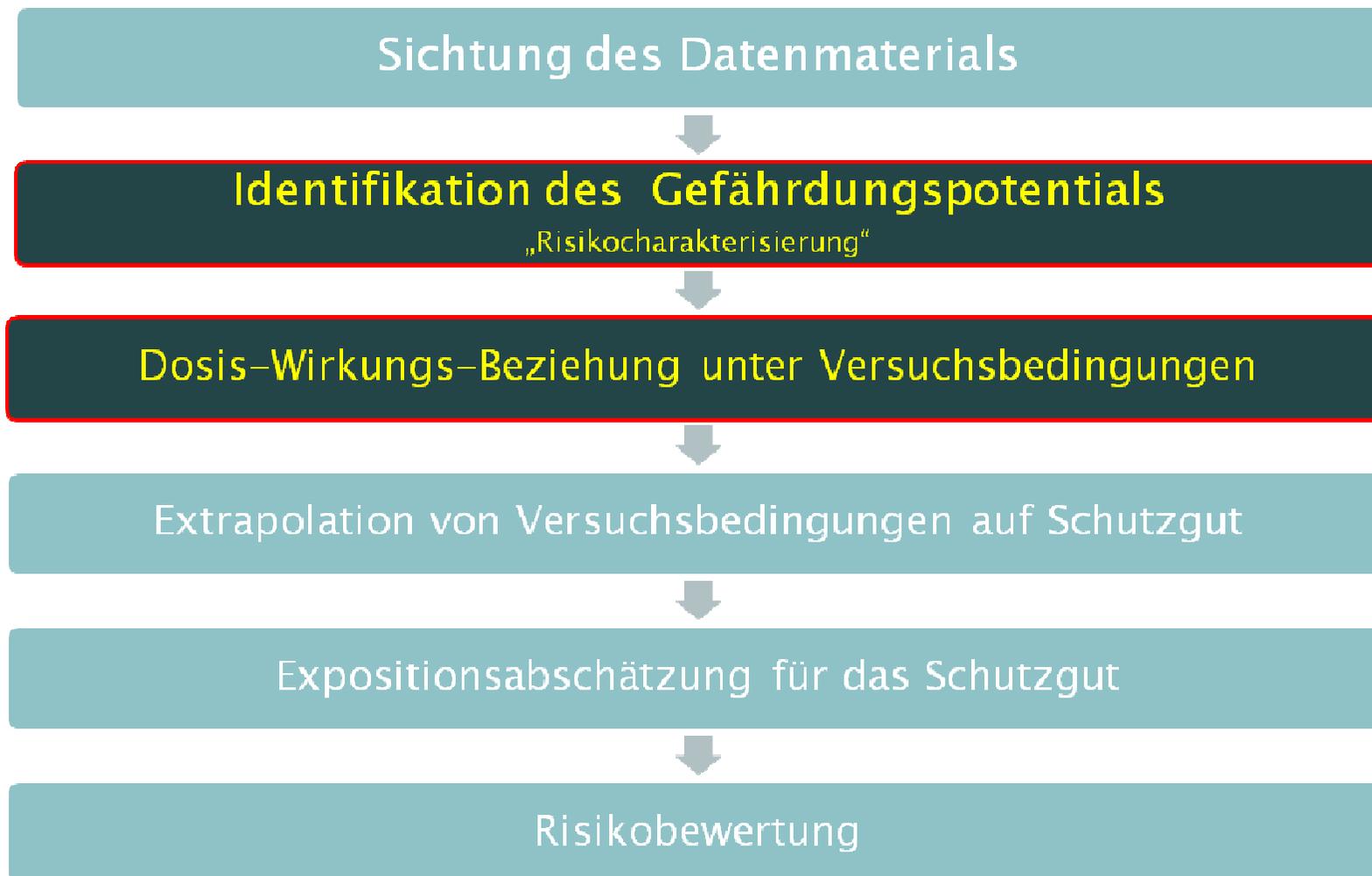
Wirkungspyramide ATS, 1985



Adverse Wirkung



Vorgehen bei der Risikoabschätzung

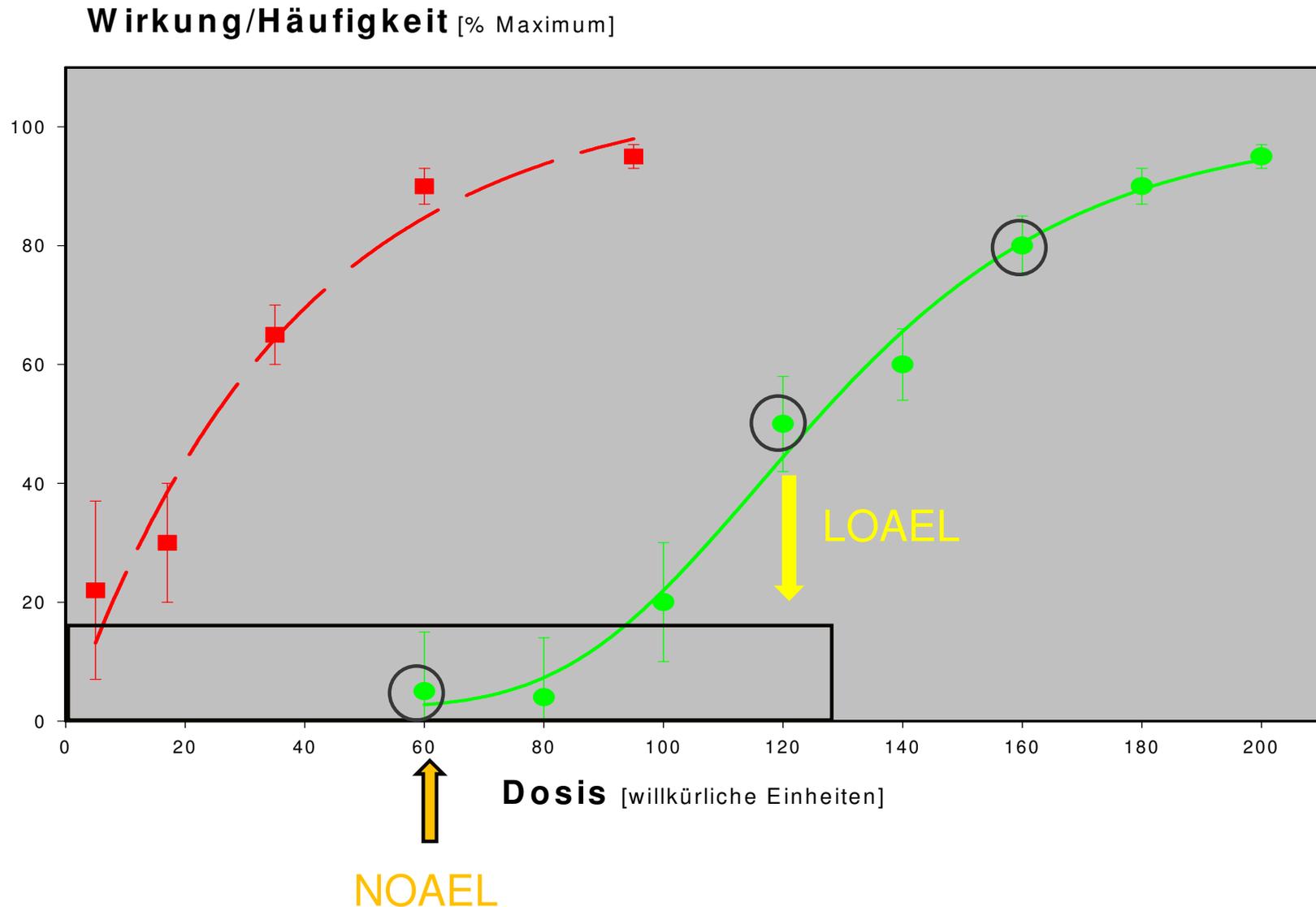


Quantitative Toxikologie

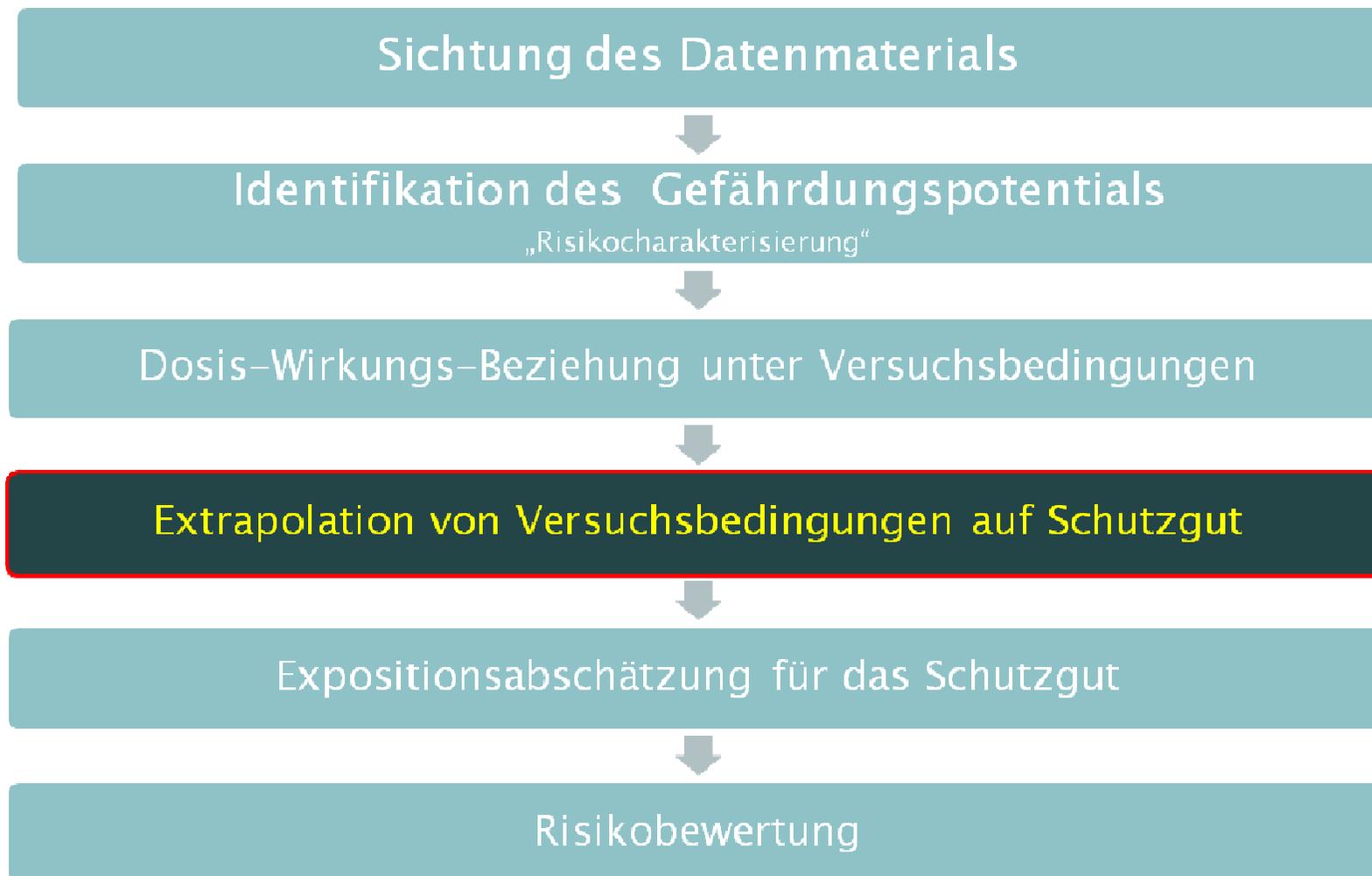
"Wenn ihr jedes gift recht wollt auslegen, was ist, das nicht gift ist? Alle dinge sind gift und nichts ohn gift. Allein die dosis macht, daß ein ding kein gift ist...". (Parcelsus)

- Jede definierte toxische Wirkung einer Substanz tritt dosisabhängig auf.

Dosis-Wirkungsbeziehung



Vorgehen bei der Risikoabschätzung



Extrapolationsschritte

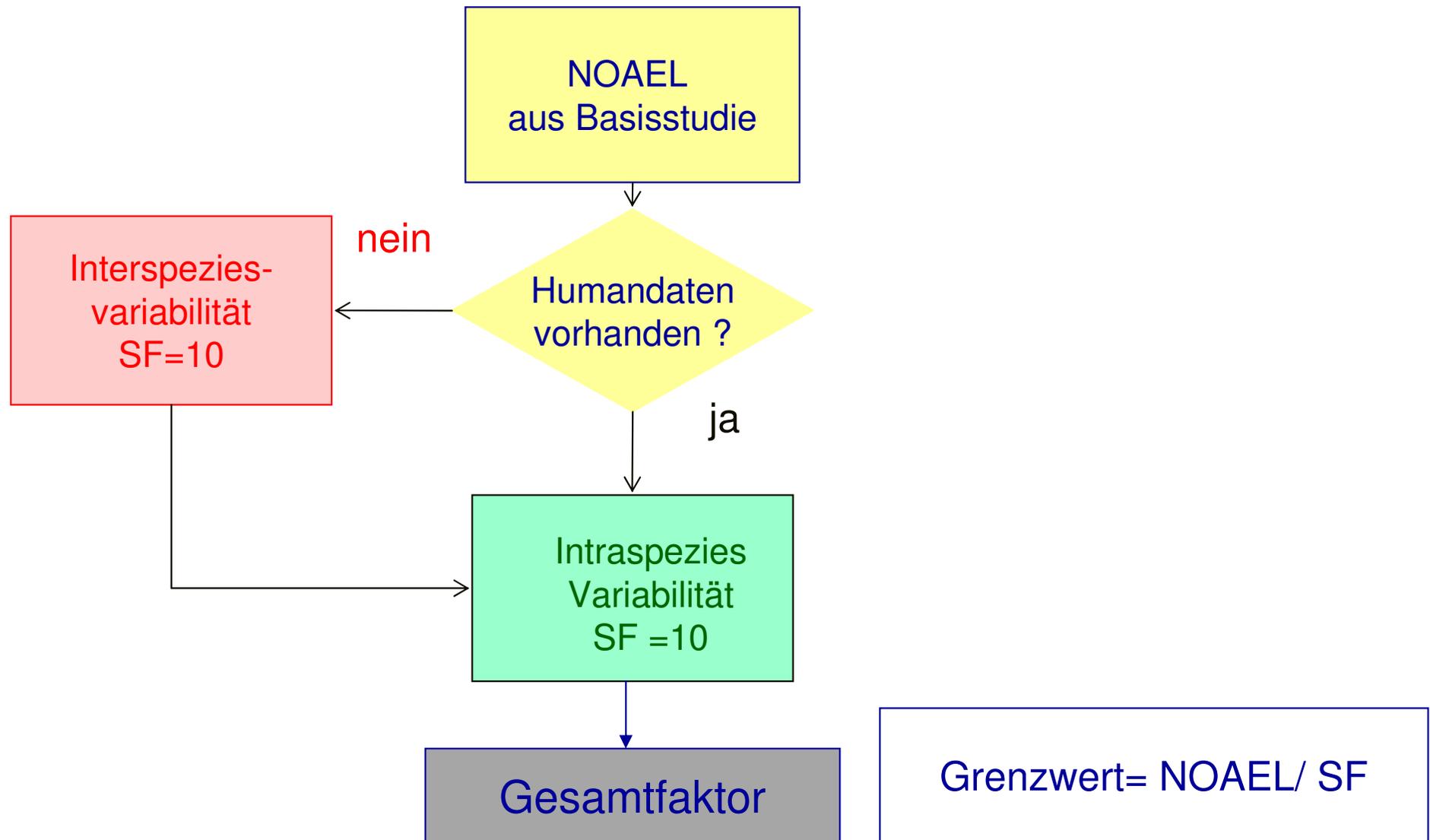
Übertragung vom
Versuchstier auf den
Menschen
(Interspezies-
Extrapolation)

Übertragung von
Personen normaler
Empfindlichkeit auf
besonders empfindliche
Bevölkerungsgruppen
(Intraspezies-
Extrapolation)

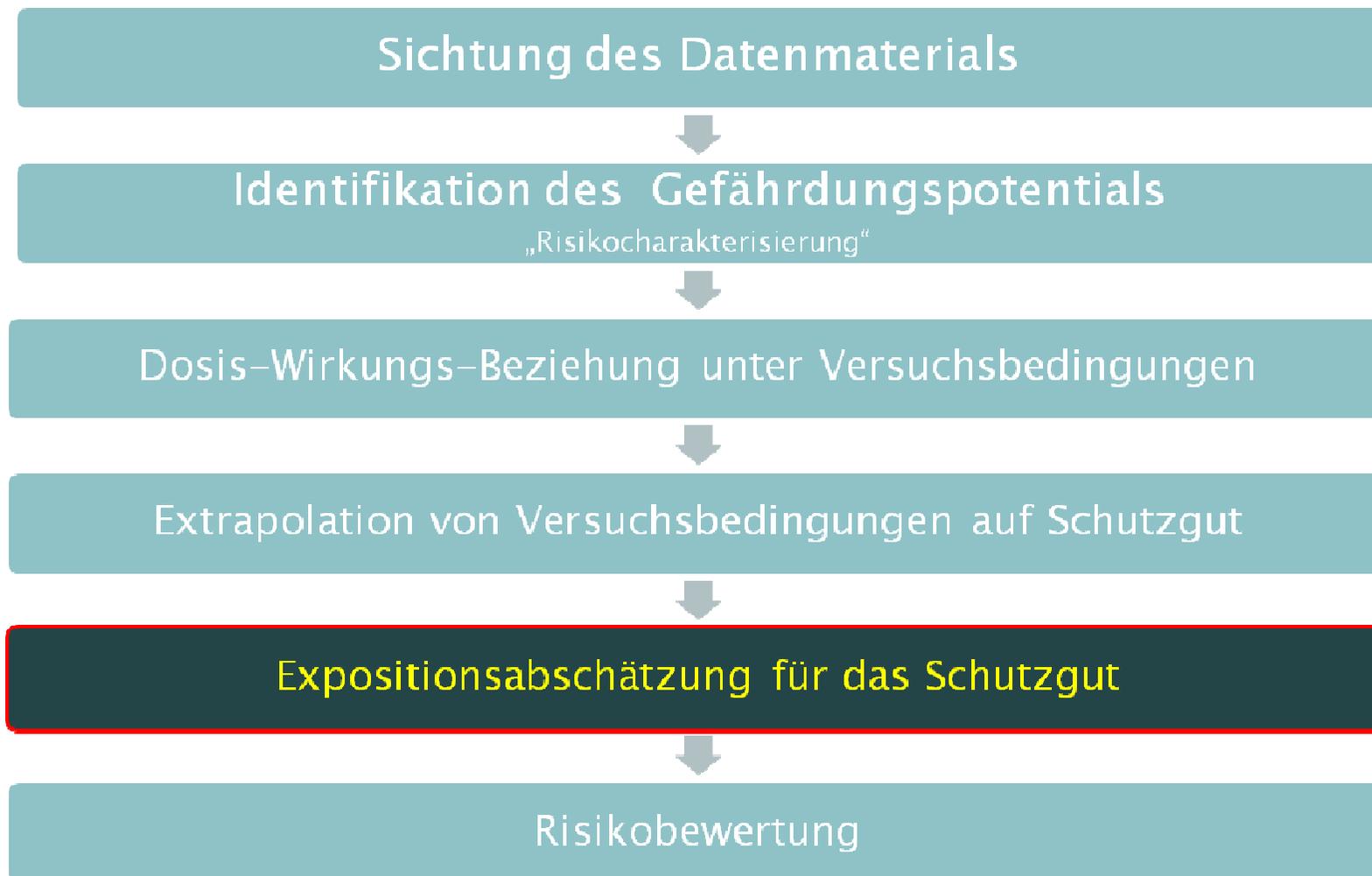
Extrapolation von den
Expositionsszenarien im
Tierversuch auf die
Exposition unter realen
Lebensbedingungen

- Exposition / Zeitverlauf
- Aufnahmepfad

(Un)Sicherheitsfaktoren (WHO EHC 170)



Vorgehen bei der Risikoabschätzung



Schadstoffaufnahme

Inhalativ

- mit der Atemluft,

oral

- mit Lebensmitteln und Trinkwasser
- Verschlucken von Staub- und Bodenpartikeln)

dermal

- bei Berührung kontaminierter Medien

Erforderliche Daten für die Expositionsabschätzung

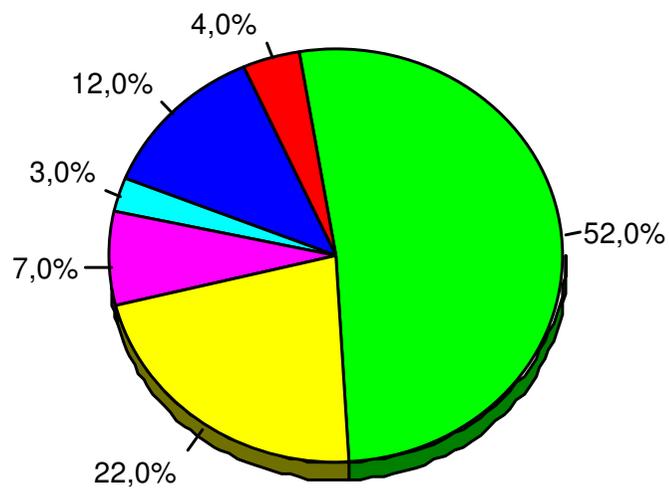
Konzentrationen der
Schadstoffe

Aufnahmemengen

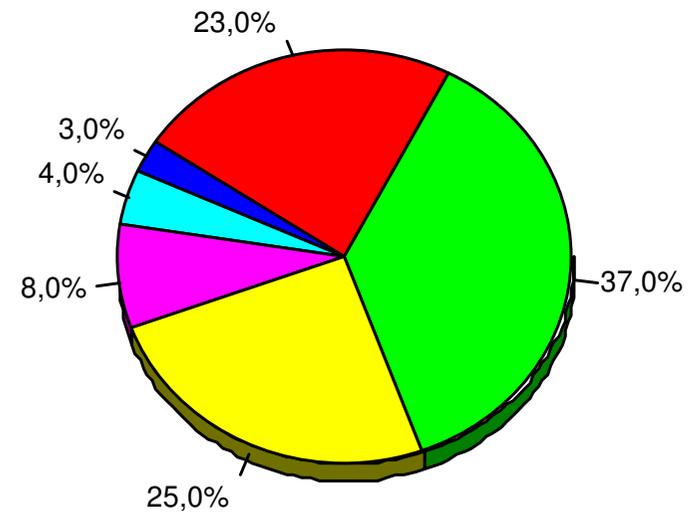
Expositionsdauer

Resorptionsquoten

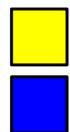
Zeitbudget



Kinder(4-6 Jahre)



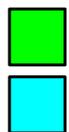
Hausfrauen



Wohnzimmer



Kindergarten/Arbeit



Schlafzimmer



draußen

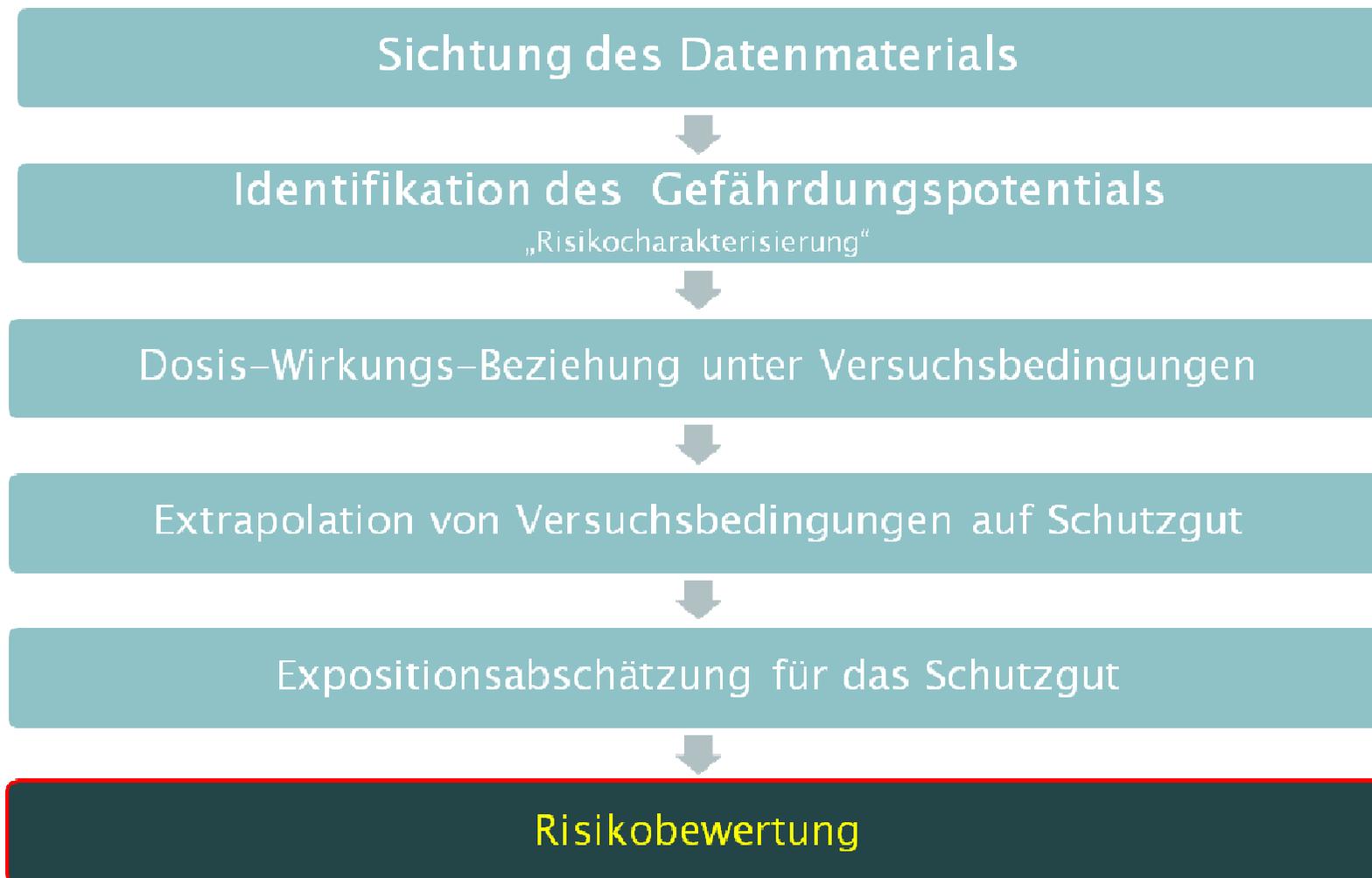


Küche



sonst im H.

Vorgehen bei der Risikoabschätzung



Kriterien für eine gute Risikobewertung

Darstellung des Risikos nach Art und Größe

Offenlegung der Daten

Begründung der Annahmen und Ableitungen

Trennung von Fakten und normativen Setzungen, Konventionen

Angabe der Zuverlässigkeit

Angabe von Unsicherheiten

Expertenurteil

- Was ist wissenschaftlich ausreichend?
 - Was geschieht mit widersprüchlichen Daten?
 - Wie sollen Datenlücken überbrückt werden?
-

- Wie sicher ist sicher genug?
- Welches Risiko ist tolerabel, akzeptabel?

Diskurs