

### **3. Sitzung der BfR-Kommission zu Evidenzbasierten Methoden in der Risikobewertung**

Protokoll vom 13./14. Juni 2019

Die Kommission zu Evidenzbasierten Methoden in der Risikobewertung berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Fragen der Etablierung wissenschaftlicher Standards im Bereich der evidenzbasierten Methoden bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken von Lebensmitteln und verbrauchernahen Produkten. Ein besonderes Anliegen ist hierbei die Erarbeitung und Qualitätssicherung von Protokollen für die Durchführung von systematischen Reviews, Systematic Mapping Reviews, Meta-Analyse und Weight-of-Evidence-Bewertungen. Die Protokolle sollten unter spezifischen Randbedingungen bei der Beantwortung von Erlassen oder im Rahmen von Anmelde- oder Zulassungsverfahren praxistauglich sein. Die Ergebnisse der Beratung sollen in wissenschaftliche Publikationen zu angepassten Bewertungsprotokollen und Fallstudien einmünden.

Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk zur Seite stehen. Die Kommission besteht aus 15 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der BfR-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt) oder in dessen Risikobewertungen involviert.

#### **TOP 1 Begrüßung und Annahme der Tagesordnung**

Der Kommissionsvorsitzende begrüßt die Anwesenden. Die Tagesordnung wird ohne Ergänzungen bzw. Änderungswünsche angenommen.

#### **TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten**

Im Rahmen einer schriftlichen sowie mündlichen Abfrage erklären die anwesenden Kommissionsmitglieder (11 anwesend, 4 entschuldigt), dass im Zusammenhang mit der beschlossenen Tagesordnung keine Interessenkonflikte vorliegen.

#### **TOP 3 Protokoll der 2. Sitzung**

Es fand bereits vorab eine Abstimmung per E-Mail statt, um das Protokoll fristgerecht ins Internet einzustellen. Es gibt keine nachträglichen Änderungswünsche oder Ergänzungen seitens der Kommissionsmitglieder.

#### **TOP 4 Gastvortrag: „Mandat des Wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA zur Bewertung und Integration von Evidenz aus epidemiologischen Studien zur Verwendung in den wissenschaftlichen Bewertungen der EFSA“**

Dr. Andrea Gervelmeyer (Scientific Committee Emerging Risks, EFSA) stellt den Problem-aufriß und den aktuellen Arbeitstand der mit dieser Thematik befassten Arbeitsgruppe bei der EFSA vor.

Auf Empfehlung des wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA (2013 und 2016) wird eine Leitlinie für Bewertung und Nutzung epidemiologischer Studien in der Risikobewertung entwickelt, wobei potenzielle Grenzen der Nutzung von epidemiologischen Studien Berücksichtigung finden sollen.

Anders als im Fall randomisiert kontrollierter Studien (RCTs) zur Arzneimittelwirksamkeit beim Menschen oder zur Identifikation chemischer Gefahren im Tiermodell, gibt es bisher nur im begrenzten Umfang Leitlinien zur Bewertung und Nutzung epidemiologischer Studien, die vom idealen RCT-Studiendesign abweichen, z.B. Ernährungsinterventionsstudien.

Am deutlichsten ausgeprägt ist der Mangel an Leitlinien im Bereich der Humanepidemiologie bei der Risikobewertung von Chemikalien – unter anderem Pestiziden, die zumeist auf Basis von Human-Beobachtungsstudien unterschiedlicher Qualität erfolgt, sowie der Ernährungsrisikobewertung, bei der Doppelverblindung nicht umsetzbar ist.

Derzeit variieren die narrativen Reviews von Studien in den verschiedenen EFSA-Panels und es werden Konventionen zur Studienbewertung herangezogen, die für (R)CTs entwickelt wurden. Daraus kann sich eine unsachgemäße Verwendung bzw. der unnötige / ungerechtfertigte Ausschluss von Evidenz ergeben.

Daher werden allgemeingültige Leitlinien benötigt

- zur Bewertung einzelner epidemiologischer Studien,
- für die Zusammenfassung von Evidenz aus mehr als einer Studie (innerhalb der gleichen Spezies und ohne Überlappung mit der Weight-of-Evidence Leitlinie), und
- zur Verwendung epidemiologischer Evidenz für spezifische Bereiche wie chemische Risikobewertung und Wirksamkeitsbewertung.

Eine Herausforderung hierbei stellt die z. T. unterschiedliche Terminologie in den Fachgebieten Epidemiologie und Toxikologie dar. Ein einheitliches Verständnis von Begrifflichkeiten sollte hier angestrebt werden. Die Leitlinie soll außerdem den spezifischen Anforderungen der relevanten Wissenschaftlichen Gremien der EFSA genügen.

Der angesetzte Zeitrahmen für die Entwicklung der EFSA-Leitlinie erstreckt sich bis Ende 2020.

Es gibt eine Überschneidung mit der Arbeit der Kommission und dabei speziell mit dem Ausschuss „Evaluierungsmethoden für die epidemiologische Evidenz in der Risikobewertung“ (EvaRisk). Es ist angestrebt, Duplikationen oder Gegenläufiges durch einen engen Austausch zwischen der BfR-Kommission und der EFSA-Arbeitsgruppe zu vermeiden. Dieser Austausch soll sowohl über das BfR-Mitglied der EFSA-Arbeitsgruppe als auch auf unmittelbarer Arbeitsebene stattfinden.

Der Ausschuss EvaRisk erarbeitet zusammen mit dem BfR ein kurzes Papier, das die Arbeit des Ausschusses vorstellt.

In der Diskussion zum Vortrag ergeben sich weitere interessante Fragen und Anregungen:

- Bei der vom EvaRisk-Ausschuss befürworteten schnellen Bewertung von Einzelstudien ergibt sich das Potenzial einer konstruktiven Zusammenarbeit mit der EFSA sowie dem RIVM.
- EvaRisk wird insbesondere auf Bewertungsinstrumente fokussieren, die für eine schnelle Bewertung (Rapid Risk Assessment) geeignet sind. Die EFSA wird mit sogenannten Appraisal Tools arbeiten und verfolgt auch die Nutzung von Protokollen für den Systematic Review weiter.
- Die BfR-Kommission betont, dass sie sich zunächst mit der Bewertung von Einzelstudien beschäftigen wird.
- Die Wichtigkeit der Einbeziehung von Dosis-Wirkungsbeziehungen in epidemiologischen ebenso wie in toxikologischen Studien wird betont; nur so können relevante epidemiologische Zusammenhänge erschlossen werden.
- Als Problematik wird gesehen, dass Epidemiologie tendenziell eher „akademisch“ und Toxikologie tendenziell stärker auf einen regulatorischen Kontext in der Betrachtungsweise ausgerichtet sind.

## TOP 5 Bericht aus dem Ausschuss „Evaluierungsmethoden für die epidemiologische Evidenz in der Risikobewertung (EvaRisk)“

Zur Veranschaulichung des Arbeitsplans von EvaRisk stellt der Ausschussvorsitzende ein Mindmap vor:

- Umfang
  - o Rapid Risk Assessment
  - o Full Assessment (Review)
- Publizität
  - o Alles öffentlich
- Ansatz
  - o Exposition
  - o Wirkmodell
  - o Studientyp/-art
- Auswahl der Studien
  - o Studie vorgelegt – alleinige Studie ODER Einordnung in Body of Evidence
  - o Fragestellung zur Beantwortung – Suchstrategie ODER Ein-/Ausschlusskriterien
- Evidenzbewertung
  - o Studiendesign – Evidenzhierarchie ODER Bradford-Hill
  - o minimierende Faktoren – Risk of Bias, Inconsistency, Indirectness, Publication Bias
  - o steigernde Faktoren – Stärke des Effekts +/-, Dosis-Wirkung, Residual Confounding, Consistency, weitere
  - o Vertrauenslevel – + + + + , + + + , + + , +

Entwicklungsziel ist ein transparentes Bewertungsinstrument für das (Rapid) Risk Assessment von Beobachtungsstudien unter dem Aspekt der Assoziation zwischen Risikofaktoren (in der Hauptsache die Exposition gegenüber Pathogenen und chemischen Stoffen betreffend) und Erkrankungsfällen oder entsprechenden Markern und indirekter Bestimmung von Exposition und assoziierten Erkrankungsfällen.

Beobachtungsstudien werden im Vergleich zu Interventionsstudien, insbesondere RCTs, als weniger aussagekräftig zur Etablierung kausaler Evidenz angesehen. Für die Identifizierung und Charakterisierung von Gefahren können Beobachtungsstudien jedoch eine essentielle Evidenzquelle darstellen. Außerdem bringen sie im Vergleich zu kontrollierten Interventionsstudien Vorteile mit, was Machbarkeit, ethische Aspekte, Kostenaufwand und insbesondere ihre Eignung, realistische Expositionsgrade abzubilden, angeht.

Zur Beurteilung der Qualität von Beobachtungsstudien gibt es mehrere Ansätze: Reporting Guidelines für die Auswertung veröffentlichter Studien und Assessment Tools, um das Risiko für das Vorliegen von Bias in Studien zu bewerten.

Das im Rahmen des EvaRisk-Ausschuss zu erarbeitende Instrument wird auf Basis existierender Guidelines und Tools entwickelt. Es soll dabei mehr als eine Checkliste darstellen, das Critical Appraisal dokumentieren und auch für unter Zeitdruck erfolgende Bewertungen des BfR nutzbar sein.

Die Auswahl von Bereichen und Kriterien zur Beurteilung der Qualität von Beobachtungsstudien erfolgt auf Basis einer Untergruppe von Instrumenten, die ausgewählten Systematic Reviews zu diesem Thema entnommen und gemappt werden. Angestrebt sind 5-10 „Top-Instrumente“, die ggf. auch als Hilfestellung für Spezialfragen geeignet sind.

In einem zweiten Schritt sollen die so zusammengestellten Bereiche und Kriterien in einem gemeinsamen Workshop mit dem BfR diskutiert und im Hinblick auf die Nutzbarkeit für (Rapid) Risk Assessments des BfR weiter kondensiert werden.

Auf dieser Basis wird ein Vorschlag für den (Rapid) Risk Assessment-Prozess unter Nutzung des Instruments erarbeitet und publiziert. Ein Kernpunkt wird dabei sein, wie die einzelnen Kriterien zu gewichten und für die Gesamtbewertung zusammenzufassen sind.

Üblicherweise werden vier Qualitätsstufen genutzt; es sollen möglichst passende „Schnittstellen“ zu genutzten Systemen implementiert werden.

Die Möglichkeit zur Berücksichtigung von Expert Opinions wird enthalten sein.

Das Bewertungsinstrument soll, entsprechend der sich stetig weiter entwickelnden Methoden, kontinuierlich angepasst und erweitert werden.

Geplant ist die Fertigstellung eines Drafts bis zur nächsten Sitzung.

## **TOP 6 Gastvortrag: „Bringing evidence into risk assessment – the example of BIKE”**

Prof. Jukka Ranta (Risk Assessment Unit, Finnish Food Authority *Ruokavirasto*) stellt das BIKE-Modell zur probabilistischen Schätzung mikrobieller und chemischer Exposition über Lebensmittel vor. Das Modell quantifiziert Unsicherheit (aleatorisch und epistemisch) so weit wie möglich durch Bayesianische Inferenz über alle mit Unsicherheit behafteten Parameter.

Die auf OpenSource (R, Shiny, OpenBUGS) basierende Software ist mit Verzehrdaten aus 48 h-Verzehrjournalen, Gehaltsdaten und einer Auswahl an Gefahrstoffen und Lebensmitteltypen hinterlegt, für die ausreichend Daten vorliegen.

Zur Auswahl stehen zwei Verzehrmodelle: täglicher Verzehr für chronische Exposition und Verzehr an zwei Tagen (aus den Verzehrjournalen) in Folge für die akute Exposition.

Verzehrdaten verschiedener Tage werden über Bernoullifaktoren, die mit Häufigkeiten in multivariaten Vektoren kombiniert werden, als Korrelationsmatrix berücksichtigt. Dabei werden Tage ohne Verzehr und Tage mit Verzehr aufaddiert zu einem „theoretischen Verzehr“. Das Gehaltsmodell ist unabhängig vom Verzehrmodell.

Vor der Addition werden Daten, die sich auf denselben Lebensmitteltyp bzw. denselben Gefahrstoff beziehen, mit einer Ähnlichkeitsfunktion multipliziert.

Das Tool soll in Zukunft online als Shiny-Anwendung zur Verfügung gestellt werden, dies ist noch in Umsetzung.

## **TOP 7 Diskussionsrunde / ggf. externe Anfragen**

Es gab im Vorfeld der Sitzung keine externen Anfragen, daher entfällt dieser Aspekt. Spezifische Diskussionspunkte finden sich bei den einzelnen TOPs.

## **TOP 8 Bericht aus dem Ausschuss „Unsicherheitsanalyse am BfR“**

Der Leitfaden für die Unsicherheitsanalyse am BfR wurde nach wertvollen Anregungen durch Ausschussmitglieder im Rahmen einer kleinen Arbeitssitzung im Februar 2019 überarbeitet und in der BfR-Arbeitsgruppe vorgestellt.

In der aktuellen Ausschusssitzung wird neben editorialen Punkten (Gliederung, Abkürzungsverzeichnis) festgestellt, dass die Fragenliste mit GRADE abgeglichen werden sollte. Außerdem wird vorgeschlagen, zur Klärung des im Moment noch offenen Punkts der Kommunikation von Unsicherheiten (insbesondere auch etwaige Unterschiede zum Vorgehen der EFSA) zur kommenden Ausschusssitzung am 28.10.2019 BfR-Kommunikationsexpert/innen sowie ausgewählte Mitglieder der BfR-Kommission für Risikoforschung und Risikowahrnehmung einzuladen. Im Vorfeld (Anfang Oktober 2019) wird die BfR-AG den diesbezüglichen Vorschlag der BfR-Abteilung Risikokommunikation diskutieren.

Der Unsicherheitsleitfaden soll in der kommenden Kommissionssitzung am 29.10.2019 verabschiedet werden.

Das BfR wird die überarbeitete Version (noch ohne das Thema Kommunikation) im Juli bzw. August 2019 an die gesamte Kommission sowie die BfR-AG übersenden.

Die gesamte Fassung des Leitfadens (mit Kommunikations-Teil) wird der Kommission 3-4 Wochen vor der Sitzung zur Verfügung gestellt, mit der Möglichkeit, bis eine Woche vor der Sitzung zu kommentieren.

## **TOP 9 Aufkommende Themenfelder für die Kommissionsarbeit**

Die höchste Priorität in der weiteren Kommissionsarbeit wird das Thema Kausalität einnehmen.

Das Thema Kommunikation wird zunächst auf Ausschussebene mit Fokus auf Kommunikation von Unsicherheit diskutiert. Die Kommunikation von Ergebnissen stellt eine grundsätzliche Herausforderung dar, deshalb gibt es in einigen Instituten eine extra Kommunikationsabteilung wie z. B. am BfR, IQWiG oder Cochrane.

Es gilt, wissenschaftliche Stellungnahmen in ihrer Gesamtheit allgemeinverständlich zu formulieren.

Gegebenenfalls in einer weiteren Berufungsperiode der Kommission könnte unter dem Arbeitstitel „Qualitätskriterien für Expositionsparameter“, in Analogie zum Unsicherheitsleitfaden, ein Qualitätskontrollprozess entwickelt und am BfR implementiert werden. Als Schnittstelle zur bisherigen Arbeit der Kommission und zum in der EvaRisk-Arbeitsgruppe entwickelten Bewertungsinstrument könnten hierbei Entscheidungskriterien bezüglich der Verwendung von beispielsweise Verzehrstudien anhand einer einfachen Checkliste entwickelt werden. Diese soll dabei helfen, Vertrauenswürdigkeit der Studien einzustufen (z. B. durch einen Cutoff bei älteren Ernährungsstudien).

Einen weitere Themenkomplex stellt der Umgang mit Evidenzen aus Expert Knowledge Elicitations (EKEs) sowie die Verknüpfung von Studien unterschiedlicher Qualität dar.

### **TOP 10 Festlegung der neuen Sitzungstermine**

28.10.2019 Ausschusssitzungen (11:00-18:00 Uhr)

29.10.2019 Kommissionssitzung (09:00-17:00 Uhr)

### **TOP 11 Sonstiges**

Es erfolgen einige Festlegungen rein organisatorischer Natur zum Ablauf der kommenden Sitzung und Terminfindung.