

Probabilistische Expositionsschätzung – Chance für die Risikobewertung von Schadstoffen in Lebensmitteln?

Oliver Lindtner

Gliederung

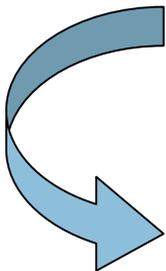
1. Traditionelle Verfahren zur Expositionsabschätzung
2. Beispiel Phthalate in „Twist off“-Deckeln
3. Offene Fragen beim traditionellen Ansatz
4. Probabilistische Expositionsschätzung
 - Prinzip
 - Klärung der offenen Fragen aus traditionellem Ansatz
 - Kosten
5. Projekt „Probabilistische Expositionsabschätzung“ am BfR
6. Datengrundlagen
7. Fazit

Expositionsabschätzung

Berechnung der Menge eines Stoffes oder Mikroorganismus, mit der ein Verbraucher in Kontakt kommt

Konzept bisher

- Es muss nur eine Schätzung gefunden werden, die mit hinreichender Sicherheit höher liegt als der tatsächliche Wert des Großteils der Bevölkerung.
- Vorteile:
 - Sicherheit für den Verbraucher
 - Zeitlicher Aufwand gering
 - Anforderungen an Daten gering
 - Nur geringe mathematische Kenntnisse und Software nötig



- **Deterministischer Ansatz**
- **Punktschätzer**
- **Worst-Case, Average-Case**

Beispiel - Phthalate in „Twist off“-Deckeln

(Bewertung des BfR vom 11. Oktober 2005)

- Kunststoffmasse in Deckeln von Gläsern zur Verpackung von Lebensmitteln.
- Verwendet als Weichmacher, um einen sicheren Verschluss zu gewährleisten.
- Weitere Expositionspfade



Lassen sich in Lebensmitteln nicht verbieten wegen des verbreiteten Vorkommens in der Umwelt und unbekanntem Eintragspfaden.

u.a. reproduktions-toxikologische und lebertoxische Wirkungen im Tierversuch



Beschränkung der Aufnahmemengen nötig, um gesundheitlichen Effekten vorzubeugen



„Tolerable Daily Intake“ (TDI) von **0,15 mg/kg Körpergewicht/ Tag** für die Phthalate DINP und DIDP

Beispiel - Punktschätzung

Ableitung von „Worst-Case“-Annahmen für die Eingangsparameter

$$\text{Aufnahme} = \frac{\text{Lebensmittelverzehr} * \text{Konzentration im Lebensmittel}}{\text{Körpergewicht}}$$

Parameter	Datenquelle
– Konzentration von DIDP/DINP im LM	<ul style="list-style-type: none">• gemessene Gehalte des CVUA Stuttgart• Maximale Sicherheit → maximalen gemessener Wert für die Konzentration im Lebensmittel (405 mg/kg)
– Verzehrsmenge der betroffenen Lebensmittel	<ul style="list-style-type: none">• Modifizierte „Budget“-Methode, Basis physiologische Überlegungen• Ein 60 kg Mensch ist pro Tag nicht mehr als max. 1 kg verpackte Lebensmittel
– Körpergewicht	<ul style="list-style-type: none">• Bezug auf 60 kg aus Budget-Methode übernommen

Aufnahme von DIDP und DINP über „Twist off“-Deckel liegt maximal bei:
6,75 mg/ kg Körpergewicht/ d

Beispiel - Punktschätzung

Ableitung von „Average-Case“-Annahmen für Eingangsparameter

$$\text{Aufnahme} = \frac{\text{Lebensmittelverzehr} * \text{Konzentration im Lebensmittel}}{\text{Körpergewicht}}$$

Parameter	Datenquelle
– Konzentration von DIDP/DINP im LM	<ul style="list-style-type: none">• gemessene Gehalte des CVUA Stuttgart• Mittleren gemessenen Wert für die Konzentration im Lebensmittel (66 mg/kg)
– Verzehrsmenge der betroffenen Lebensmittel	<ul style="list-style-type: none">• Kein mittlerer Wert einfach zu schätzen, deshalb beibehalten des Wertes aus „Worst-Case“-Betrachtung• Verzehr 1 kg verpackter Lebensmittel
– Körpergewicht	<ul style="list-style-type: none">• Bezug auf 60 kg Körpergewicht

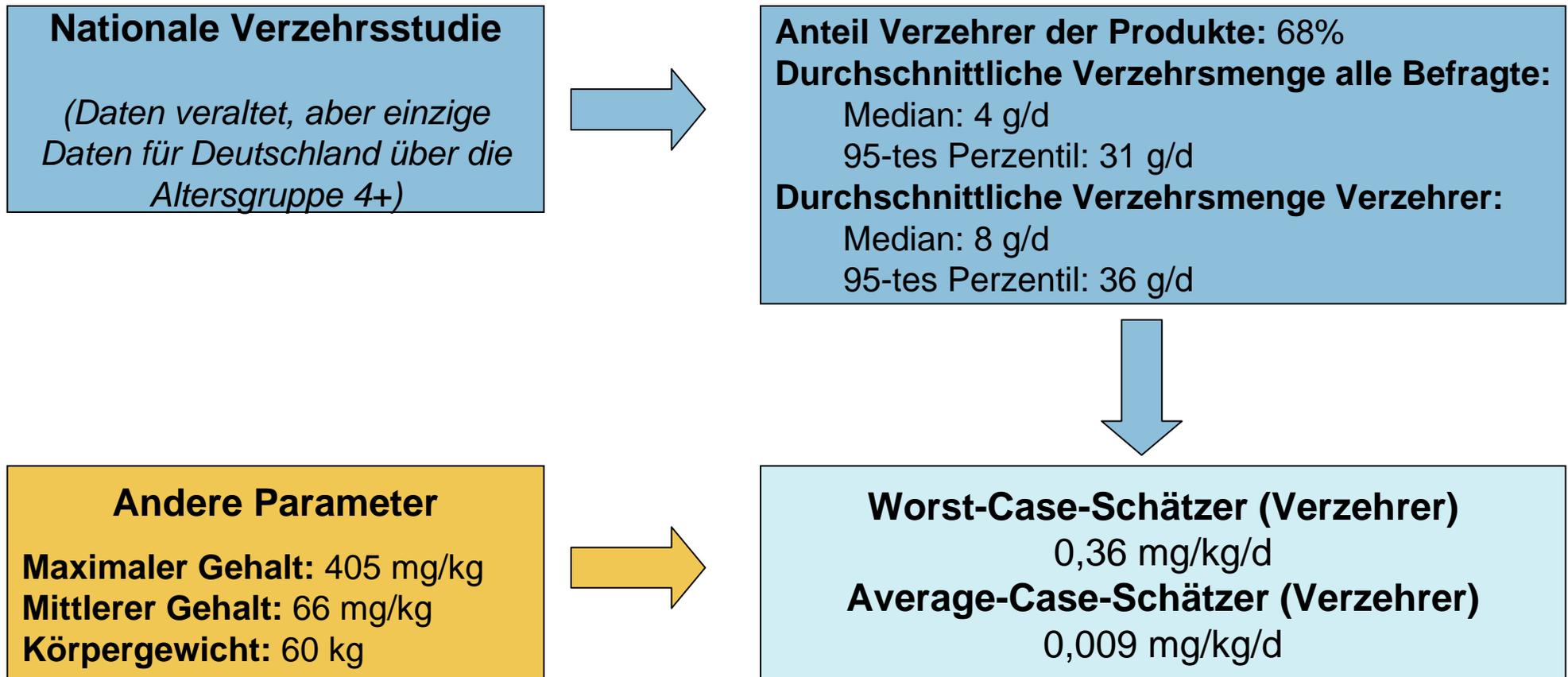
Aufnahme von DIDP und DINP über „Twist off“-Deckel liegt maximal bei:

1,1 mg/ kg Körpergewicht/ d

Punktschätzung auf Basis von Verzehrsstudien

Relevante Lebensmittelgruppen, die in "Twist-off"-Gläsern verpackt sein können und für die ein Übergang von Weichmachern in das Lebensmittel wahrscheinlich ist:

- "In Öl eingelegte Produkte"
- Dressing und Pesto
- Nudelsaucen



Offene Fragen

- Wie nah ist dieser Wert an der Realität?
- Wie groß ist der Anteil der Extremverzehrer in der Bevölkerung?
- Wie verlässlich ist die Schätzung?
- Welche speziellen Bevölkerungsteile sind betroffen?
 - Altersklassen
 - Geschlecht
 - Soziale Unterschiede
 - Regionale Unterschiede
- Durch welche Maßnahmen könnte das Risiko effektiv reduziert werden?

Hohe Überschreitung des TDI-Wertes wegen zu hoher Phthalat-Gehalte in Lebensmitteln ???

Fragen nach der Realität

Fragen nach der Unsicherheit

Fragen nach der Variabilität

Fragen der Risikomanagement

Fragen des Risikokommunikation

Sind bestimmte Lebensmittel oder Herstellungsverfahren besonders betroffen ???

Lösung: Probabilistische Expositionsschätzung

Andere Begriffe:

„Verteilungsbasierte Expositionsschätzung“

„Populationsbezogene Expositionsschätzung“

Idee:

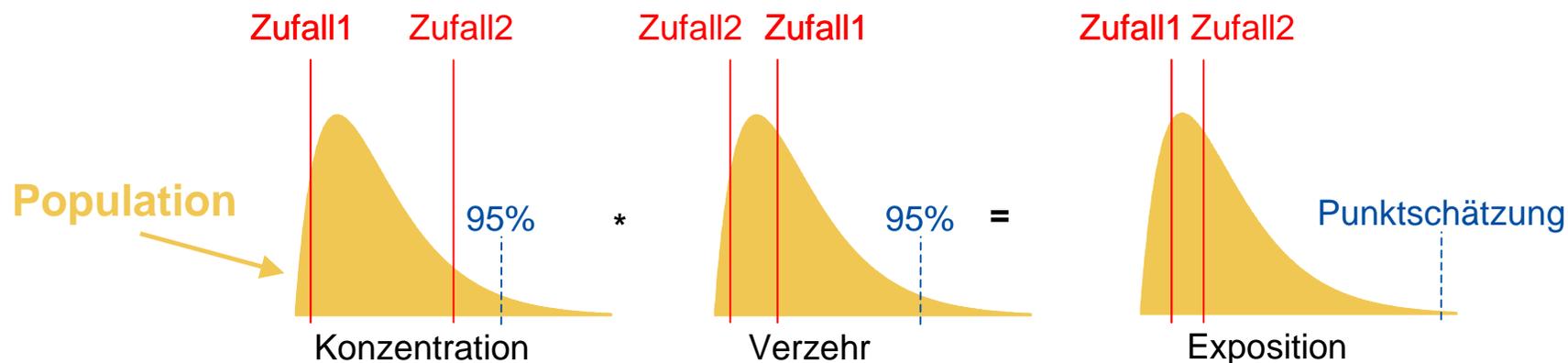
- Beschreibung der vollständigen Variation der Eingangsparameter im Modell
- Übernahme der Information auf die Darstellung der Aufnahmemengen

Vorteile:

- Aussagen über regionale, altersspezifische oder andere Unterschiede bei der Aufnahme möglich
- Einfluß einzelner Lebensmittel oder Herstellungsverfahren auf die Höhe der Aufnahmemenge meßbar
- Geringere Überschätzung für Extreme

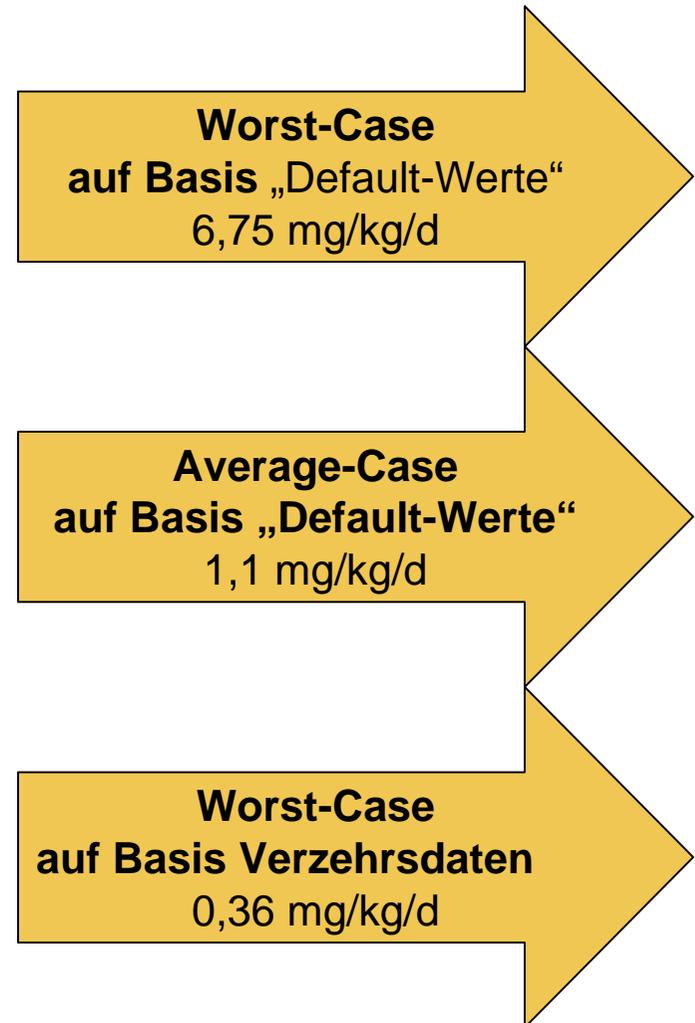
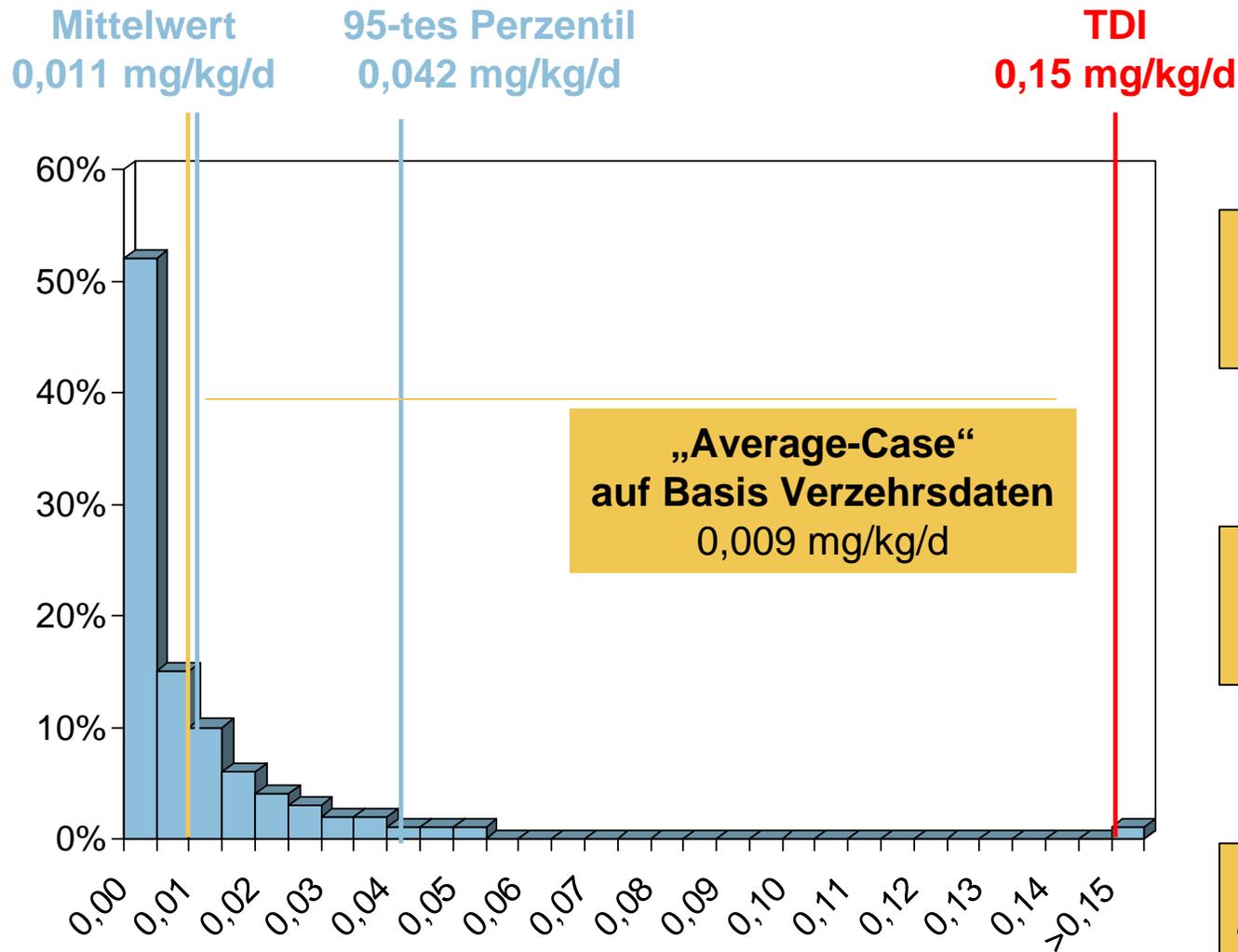
Prinzip der probabilistischen Expositionsschätzung

$$\text{Aufnahme} = \frac{\text{Lebensmittelverzehr} * \text{Konzentration im Lebensmittel}}{\text{Körpergewicht}}$$



- Ableiten von Verteilungen für die Eingangsparameter (Verteilungsanpassungen)
- Monte-Carlo-Simulation
- Verteilung der Exposition

Frage nach der Realität am Beispiel



Probabilistisch geschätzte Aufnahmemengen der Verbraucher in mg/kg Körpergewicht/ Tag (ausgeschlossen Personen mit einer Aufnahme von 0=32% aller Befragten)

Allgemeine Skepsis gegenüber der probabilistischen Methodik

Vorwurf: „Mit diesen Verfahren werden die Risiken ja nur „heruntergerechnet“.

Woher kommt die Sicherheit, dass die Exposition/ Risiken nicht unterschätzt werden?

Punktabschätzung

- **Subjektive** Expertenurteile für einzelne Parameter
- Viele Experten → viele verschiedene Urteile!?

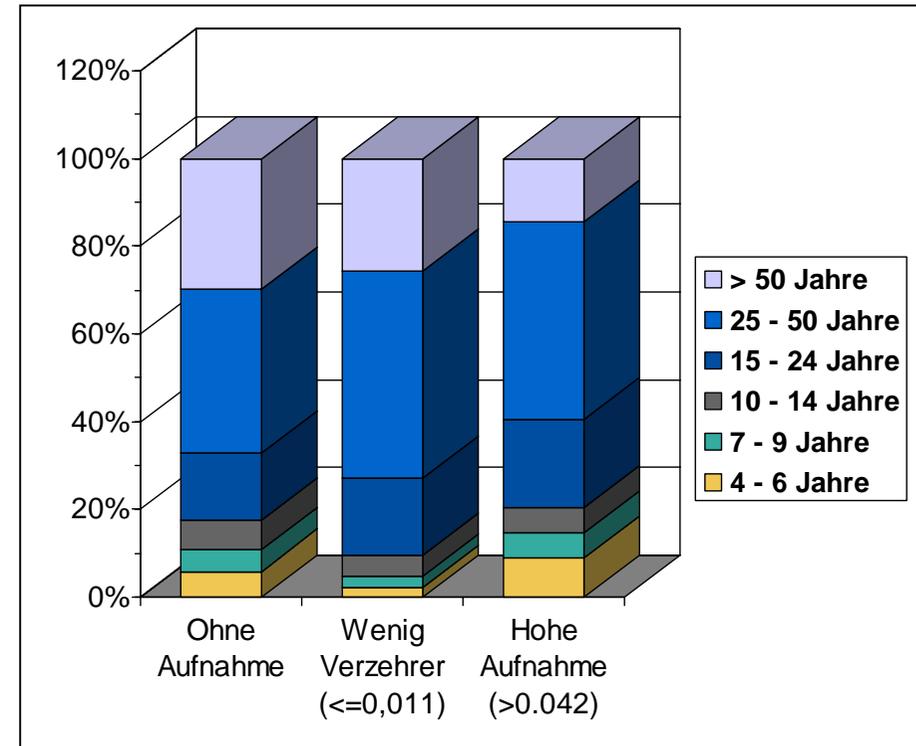
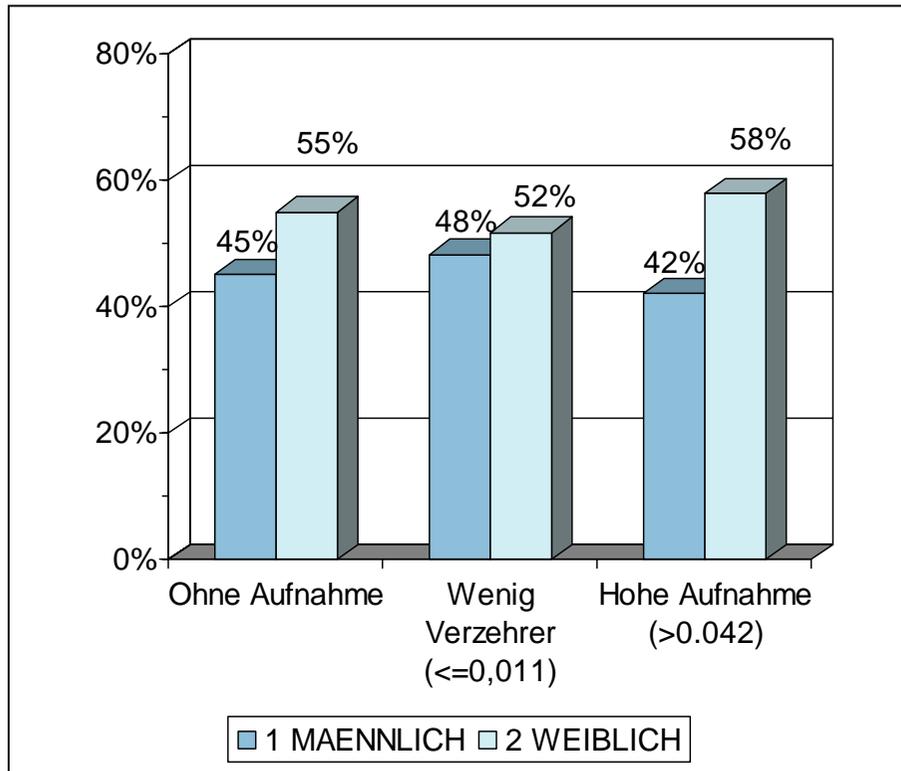
- Wahl eines hohen Wertes (>95% aller Werte oder Max.) aus konkreten Daten für einzelne Parameter.
- Multiplikation **aller** hohen Werte der Eingangparameter
- Wie wahrscheinlich ist es, dass alle ungünstigen Ereignisse zusammentreffen?

Verteilungsschätzung

- Gesamte Verteilung aus konkreten Daten für einzelne Parameter.
- Multiplikation der Werte, so dass Wahrscheinlichkeit für gleichzeitiges Eintreten von (ungünstigen) Ereignissen berücksichtigt wird.
- Auswahl eines hohen Wertes aus der Ergebnisverteilung (z.B. >95% aller Werte oder Max.).

Empirische Überprüfung mittels Duplikat-Studien

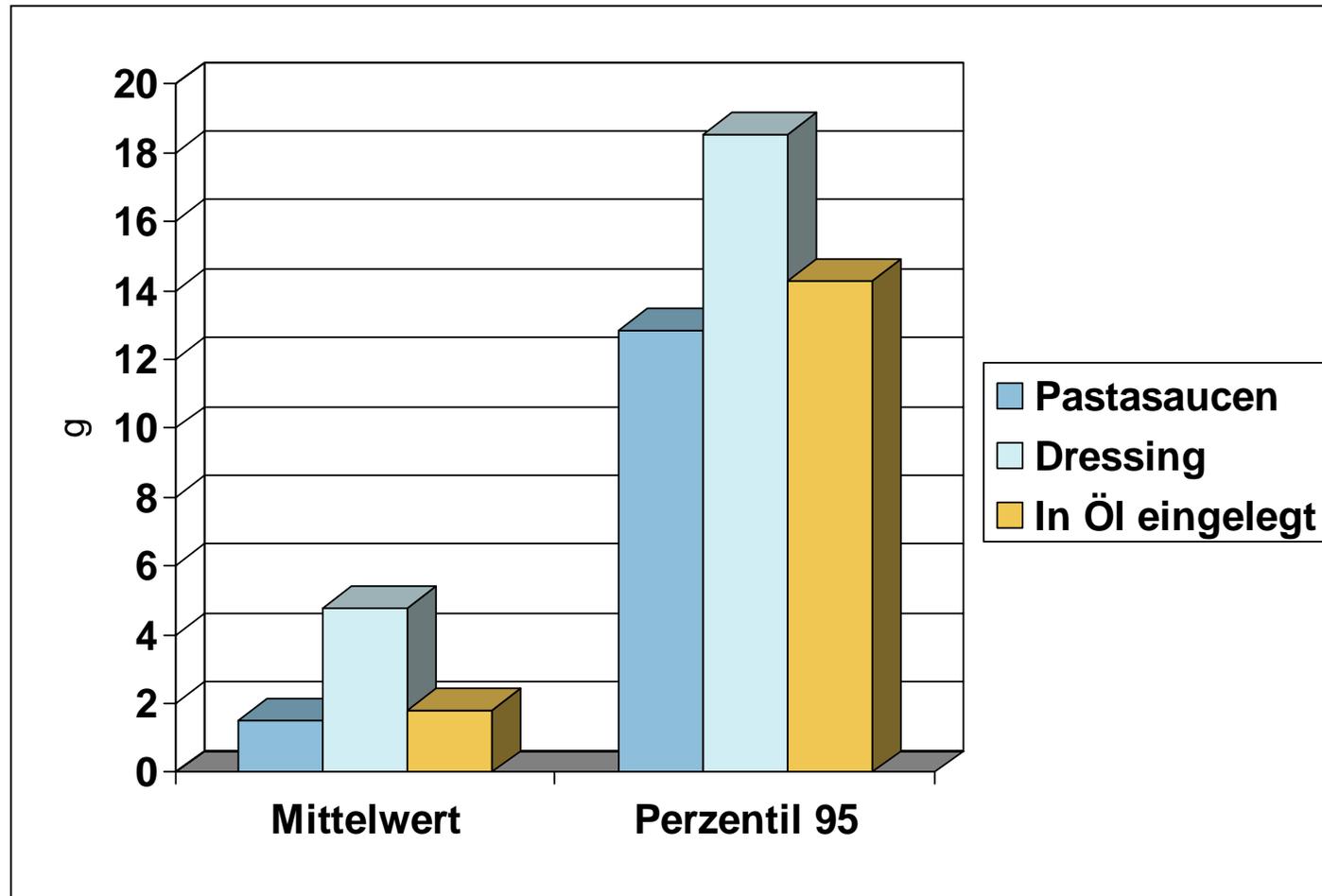
Frage nach der Variabilität am Beispiel



Prozentuale Verteilung von Männern und Frauen bei Nicht-, Gering- und Vielverzehrern

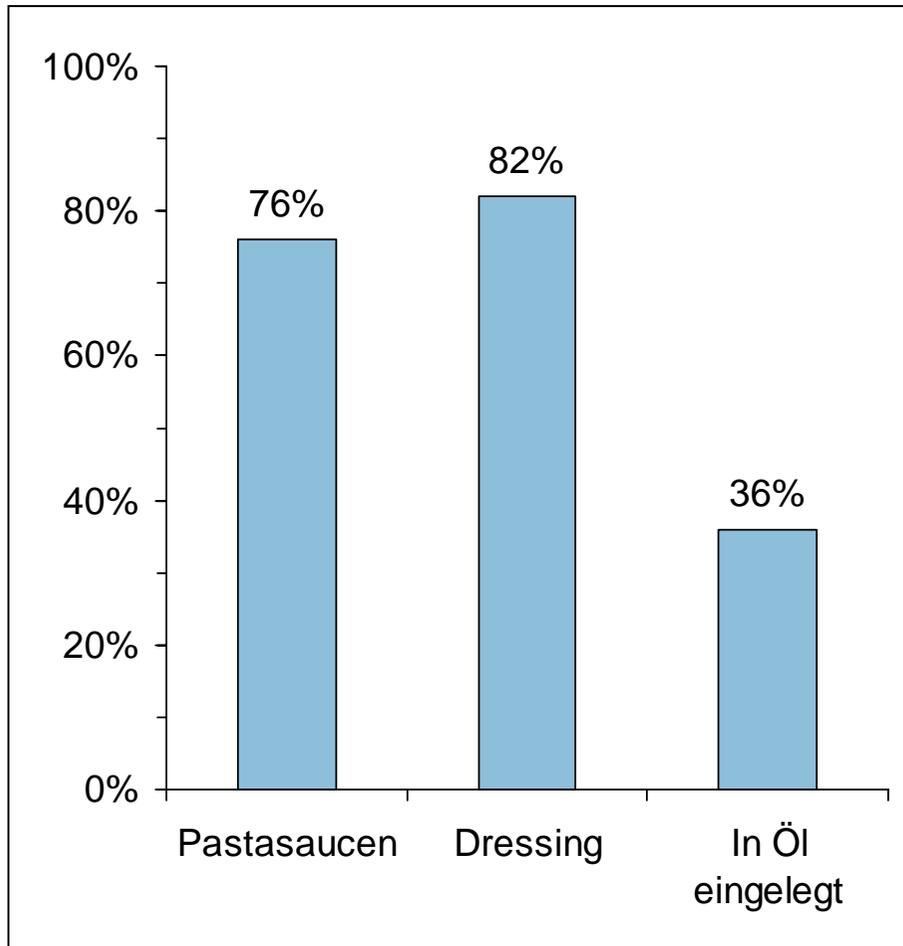
Prozentuale Verteilung der Altersgruppen Nicht-, Gering- und Vielverzehrern

Frage nach der Variabilität am Beispiel

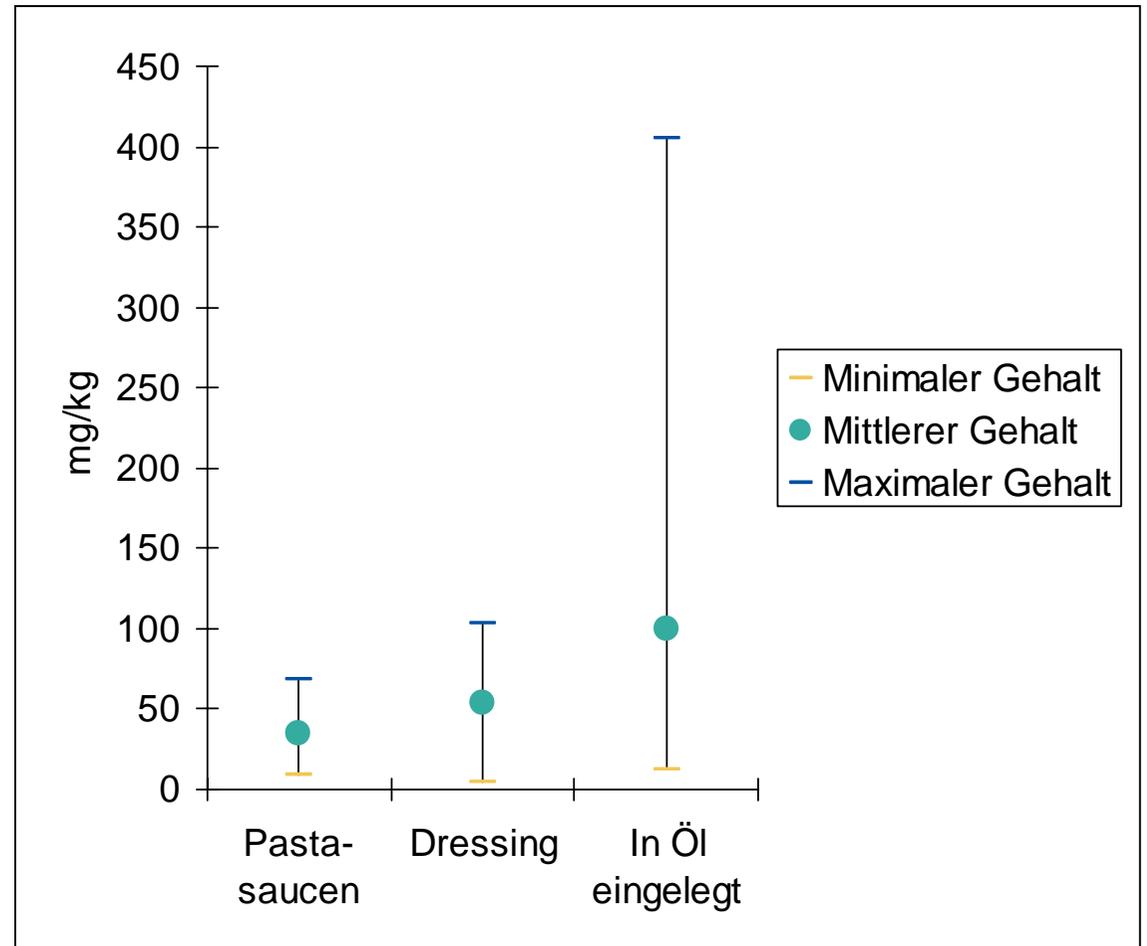


**Mittlere und Hohe Verzehrsmengen nach Lebensmittelgruppen unterteilt
(Basis Nationale Verzehrsstudie, alle Befragte inklusive Nichtverzehrer)**

Frage nach der Variabilität am Beispiel



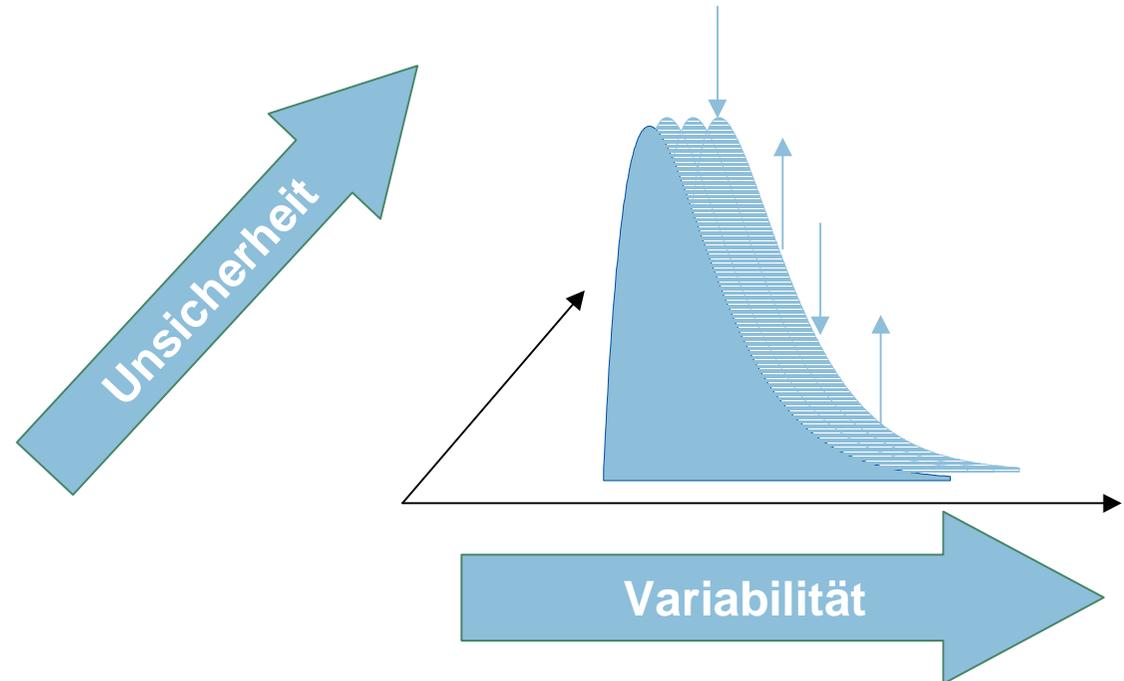
**Anteil Lebensmittel mit nicht bestimmbar
Gehalten an DIDP/ DINP**



**Minimale, mittlere und maximale gemessene Werte DIDP/
DINP in Lebensmitteln des CVUA Stuttgart [mg/kg]**

Frage nach der Unsicherheit

- Verteilungen in der probabilistischen Expositionsschätzung beschreiben die **Variabilität**.
- Die exakte Verteilung ist jedoch nicht bekannt, da sie nur auf Basis von Stichproben geschätzt wird.
- Es bleiben **Unsicherheiten**, ob unter einer anderen Stichprobe eine andere Verteilung abgeleitet worden wäre.
- Im probabilistischen Ansatz Herausforderung durch Unsicherheiten größer durch Trennung von Variabilität, **Unsicherheiten** gibt es aber genauso bei Punktschätzungen.



Umgang mit Unsicherheiten

- Worst-Case für Risikobetrachtung aus probabilistischen Ergebnissen ableiten
- Sensitivitätsanalysen
- Zweistufige Monte-Carlo-Verfahren

Probleme probabilistischer Expositionsschätzungen

Rechenaufwand

- Software zur Verteilungsanpassung und Monte-Carlo-Simulation
- Trotzdem mathematisch-statistische Beratung nötig

Zeitaufwand

Aufwand für Erhebung und Aufbereitung der Daten

Gestufte Verfahren

- Screening mit „Worst-Case“-Punktabschätzungen
- Verfeinerte Abschätzungen bei Feststellung eines möglichen Risikos

Unzureichend gelöste Probleme

- Korrelationen
- Standardisierte Verfahren zum Umgang mit Unsicherheit

Unsicherheiten in probabilistischen Expositionsabschätzungen

- Annahmen müssen auch in der probabilistischen Expositionsschätzung gut begründet werden (Qualität der zugrunde gelegten Daten).
- In komplexen Modellen können **kleine Unsicherheiten** in vielen Eingangsparametern zu großen Unsicherheiten im Ergebnis **kumulieren**.
- Komplexe Modelle **ohne ausreichende Sensitivitätsanalysen**, können zum Verständnis des komplexen Zusammenwirkens einzelner Einflussfaktoren genutzt werden, sollten aber **nicht** als Grundlage für Risikoentscheidungen genutzt werden!
- In probabilistischen Modellen sollte ein **oberes Perzentil der Expositionsverteilung** für die Berechnung von Risikomaßen benutzt werden.

Beispiel

- BfR-Stellungnahmen zu Modellierungen der DNV-Consulting und der EFSA zu BSE-Risiken
- Kritik bezieht sich nicht auf Modellierung generell, sondern auf Interpretation der Ergebnisse ohne ausreichende Sensitivitätsprüfungen bei Unsicherheiten in der Datenlage

Beispiel Phthalate

- Unzureichende Anzahl Messungen der Phthalat-Gehalte und Unsicherheiten in den Verzehrdaten
- Probabilistisch abgeleitete Werte nur bedingt geeignet zum Vergleich mit dem TDI, deshalb auch herkömmliche Verfahren in Stellungnahme berücksichtigt

Projekt „Probabilistische Expositionsabschätzung“ am BfR

- **Laufzeit:** 2003-2005
- **Leitung:** Dr. G. Heinemeyer und Dr. J. Bräunig
- Interdisziplinäres **Team** (Toxikologe, Mikrobiologe, Ökothrophologe, Biologen, Mathematiker)

Ziele:

- Vergleichende Betrachtungen Punktschätzung-Verteilungsschätzung
- Mathematische Grundlagen
- Software
- Datengrundlagen erschließen
- Datengrundlagen verbessern

Datengrundlagen in Deutschland

- **Parameter Konzentration**

- Lebensmittel-Monitoring: seit 1995 gemeinsam von Bund und Ländern durchgeführtes systematisches Mess- und Beobachtungsprogramm von gesundheitlich unerwünschten Stoffen in und auf Lebensmitteln
- Datenpool des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) mit ca. 20 Lebensmitteln und jeweils etwa 240 Einzelproben pro Schadstoff jährlich
- Mehr als 2 Mio. Einzelmessungen für 1995 – 2003, darin 181 unterschiedliche Lebensmittel und 529 Schadstoffe (Pestizide, Schwermetalle, Mykotoxine, ...) → damit ergeben sich über 10.000 zu analysierende Lebensmittel-Schadstoff-Kombinationen.

- **Parameter Verzehr**

- Aufbereitung vorhandener Verzehrstudien
- Mitarbeit bei Planung neuer Studien

- **Verknüpfung der Parameter Konzentration und Verzehr**

- Bundeslebensmittelschlüssel (BLS)
- Lebensmittel-Katalog der ADV

- **Expositionsfaktoren**

- xProb-Projekt des UBA
- AUH-Bericht → Datenbank **RefXP**

Datengrundlage Lebensmittel-Monitoring

Vorteile für Probabilistik

- Daten von 1995-2003 mit insgesamt mehr als 10.000 Lebensmittel-Schadstoff-Kombinationen
- Abgestimmter Warenkorb
- Probenziehung geeignet zur Abschätzung der Exposition für chronische Risikobewertungen
- Ausreichende Stichprobenumfänge unter Voraussetzung der Homogenität bzgl. regionaler Aspekte
- Standardisierte Analyseverfahren, Mindestanforderungen bzgl. der Bestimmungsgrenzen

Nachteile für Probabilistik

- Probenziehung ungeeignet zur Abschätzung der Exposition für akute Risikobewertungen
- Unzureichende Information zur Abbildung der regionalen Variabilität
- Nicht einheitliche Nachweis- und Bestimmungsgrenzen
- Kaum Information über Lebensmittel (Verpackungen, Hersteller, Zubereitungen im Haushalt, usw.)
- Codierung der Lebensmittel nach ADV-Code weicht von der Codierung in Verzehrsstudien nach BLS-Code ab

- ➔ Initiierung einer Überarbeitung der Lebensmittel-Codierung im ADV-Katalog und im BLS in Abstimmung mit EU-Projekt EUROFIR.
- ➔ Probabilistische Aufbereitung der Daten aus dem Lebensmittel-Monitoring

Verteilungsdatenbank Lebensmittel-Monitoring - Beispiel

Bisher bekannt

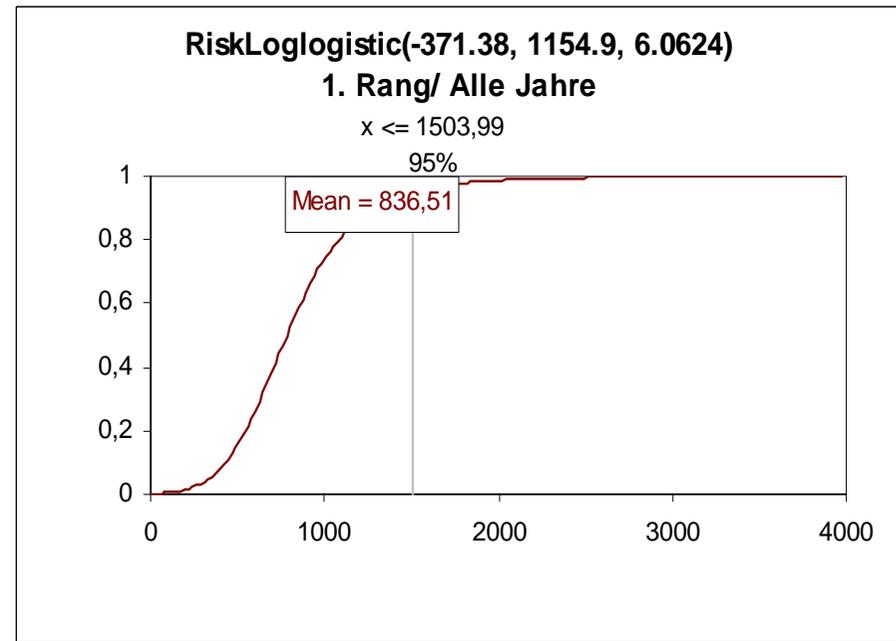
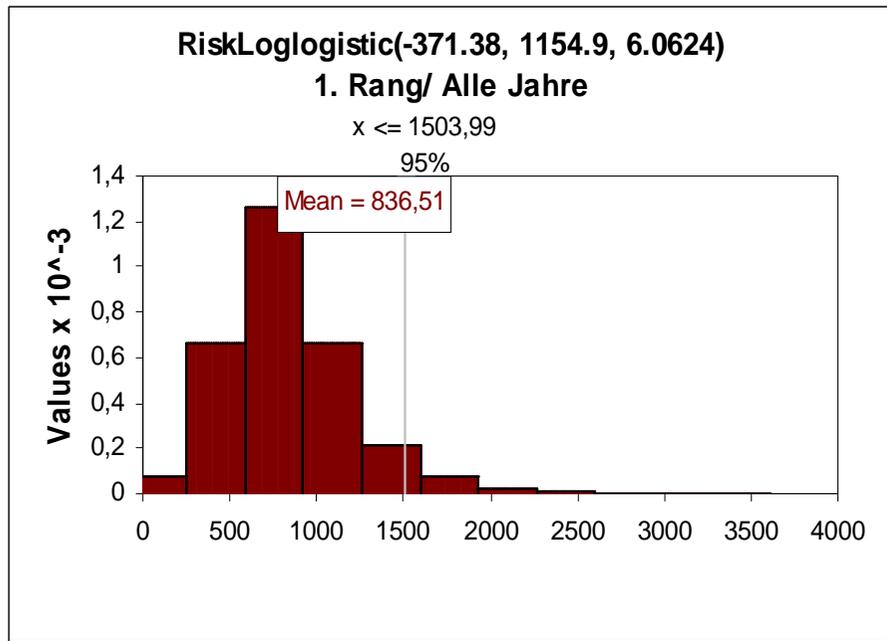
- Anteil Überschreitungen der Höchstmenge
- Mittlere Kontamination und 95-tes Perzentil von Lebensmittelgruppen

Lebensmittel	250126 Eisbergsalat											
Schadstoff	2002220 Nitrat											
Deskriptive Statistik												
Alle Jahre	Anzahl gültiger Werte	Mittelwert	Stand.-abw.	Minimum	5-tes Perzentil	25-tes Perzentil	Median	75-tes Perzentil	90-tes Perzentil	95-tes Perzentil	97,5-tes Perzentil	Maximum
Alle Werte	538	845,299	430,990	0,500	342,450	614,925	786,500	1028,000	1298,733	1465,850	1733,675	5400,000
Nachweisbar	537	842,579	431,742	17,600	340,750	613,100	782,500	1012,500	1296,595	1438,000	1693,000	5400,000
Bestimmbar	536	842,579	431,742	17,600	340,750	613,100	782,500	1012,500	1296,595	1438,000	1693,000	5400,000
1995												
Alle Werte	274	834,838	502,286	0,500	214,600	580,000	764,000	1000,000	1272,077	1599,800	1795,970	5400,000
Nachweisbar	273	837,894	500,650	17,600	230,400	595,000	765,000	1000,000	1273,051	1600,200	1796,653	5400,000
Bestimmbar	272	840,901	499,097	17,600	262,000	598,000	767,500	1000,000	1274,026	1600,600	1797,336	5400,000
1996												
Alle Werte	224	846,360	348,844	88,200	384,550	623,000	792,500	1026,000	1298,500	1393,800	1555,475	2834,000
Nachweisbar	224	846,360	348,844	88,200	384,550	623,000	792,500	1026,000	1298,500	1393,800	1555,475	2834,000
Bestimmbar	224	846,360	348,844	88,200	384,550	623,000	792,500	1026,000	1298,500	1393,800	1555,475	2834,000
1997												
Alle Werte	40	911,020	300,980	395,000	536,650	678,450	887,500	1074,750	1313,700	1449,500	1614,475	1750,000
Nachweisbar	40	911,020	300,980	395,000	536,650	678,450	887,500	1074,750	1313,700	1449,500	1614,475	1750,000
Bestimmbar	40	911,020	300,980	395,000	536,650	678,450	887,500	1074,750	1313,700	1449,500	1614,475	1750,000

Verteilungsdatenbank Lebensmittel-Monitoring

Neu: Datenbank mit pdf-Files für 12.441 Lebensmittel-Schadstoff-Kombinationen

- Auswertungen aggregiert über alle Jahre und separat für Einzeljahre
- Ausführliche deskriptive Statistik
- Ergebnisse der Anpassung parametrischer Verteilungen
- Grafische Veranschaulichung der besten Anpassung und Lognormal-Verteilung
- Werte unter der Nachweis- oder Bestimmungsgrenze



Datengrundlage Verzehrsstudien - Stand heute

	Nationale Verzehrsstudie (NVS)	Ernährungssurvey des RKI	VELS*
Aktualität	10/1985 – 1/1989	1998	6/2001 – 9/2002
Methode	Prospektiv 7-Tage-Verzehrsprotokoll	Retrospektiv - dietary history	Prospektiv 2x3-Tage-Verzehrsprotokoll
Stichprobe	23.209 Personen ab 4 Jahre	4.030 Personen 18 - 79 Jahre	816 Kinder 0,5 - 4 Jahre
Ausgewählte Vorteile Probabilistik	<ul style="list-style-type: none"> Intraindividuelle Variabilität abschätzbar 	<ul style="list-style-type: none"> Gut geeignet für chronische Abschätzungen 	<ul style="list-style-type: none"> Intraindividuelle Variabilität abschätzbar Rückrechnung auf RHMV-LM
Ausgewählte Nachteile Probabilistik	<ul style="list-style-type: none"> Daten veraltet und nur alte BL Teilweise ungeeignet für chronische Schätzungen Fehlende Detailinformationen zu LM 	<ul style="list-style-type: none"> Intraindividuelle Variabilität nicht abschätzbar Fehlende Detailinformationen zu LM 	<ul style="list-style-type: none"> Rückrechnung auf RHMV-LM Eingeschränkte Altersgruppe

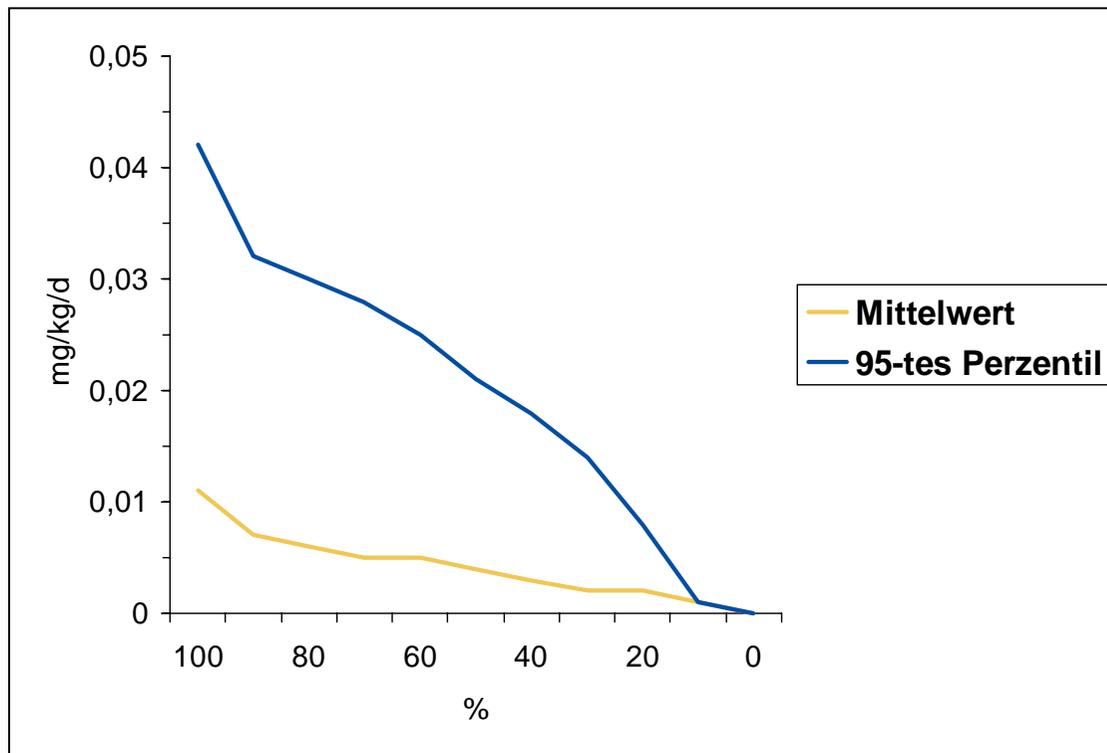
* Verzehrsstudie zur Ermittlung der Lebensmittelaufnahme von Säuglingen und Kleinkindern für die Abschätzung eines akuten Risikos durch Rückstände von Pflanzenschutzmitteln

+ Regionale Verzehrsstudien: Sächsische und Bayerische Verzehrsstudie I

Fehlende Informationen in Verzehrsstudien - Beispiel

Beispiel Phthalate: Wie viel Prozent der Lebensmittel sind in Gläsern mit „Twist-off“-Deckeln verpackt?

- Punktschätzung **und** probabilistische Schätzung: Ungünstigste Annahme 100%



Theoretische Abnahme der Aufnahmemengen [mg/kg/d] bei geringerem Anteil [%] in „Twist-Off“-Gläsern verpackter Lebensmittel an der Gesamtlebensmittelpalette der betrachteten Gruppe

Weitere Probleme:

- Marken (Beispiel: Acrylamid, Zusatzstoffe)
- Herkunftsland
- Unterscheidung nach biologischem oder konventionellem Anbau

Datengrundlagen Verzehrsstudien - Planung



- Mitarbeit bei der Planung der Nationalen Verzehrsstudie II (BFEL)

www.was-esse-ich.de

- Initiierung eines „Feuerwehr“-Fonds zur Konzeption eigener Studien in Bereichen unzureichender Datenlage (z.B. Mikrobiologie, Verpackungen) und Studien zu aktuellen Fragestellungen mit besonderen Datenanforderungen

- Mitarbeit bei der Planung der ESKIMO-Studie des RKI und der Universität Paderborn als Module von KIGGS

www.kiggs.de

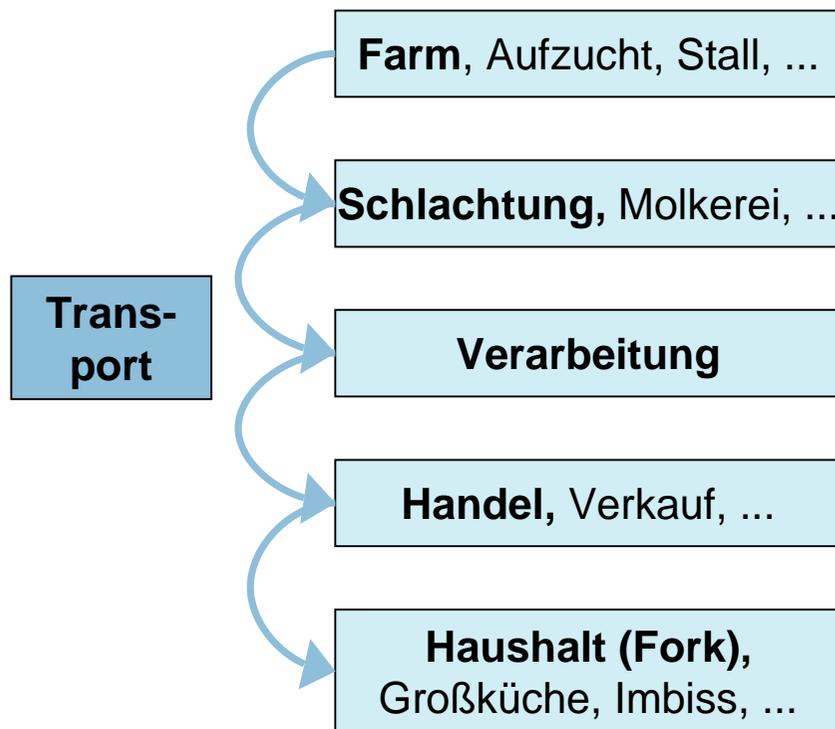
- Mitarbeit bei Bestrebungen der EFSA zur Schaffung einer europäisch vergleichbaren Datengrundlage für Verzehrstudien



Weitere Anwendungsbereiche für die probabilistische Expositionsschätzung

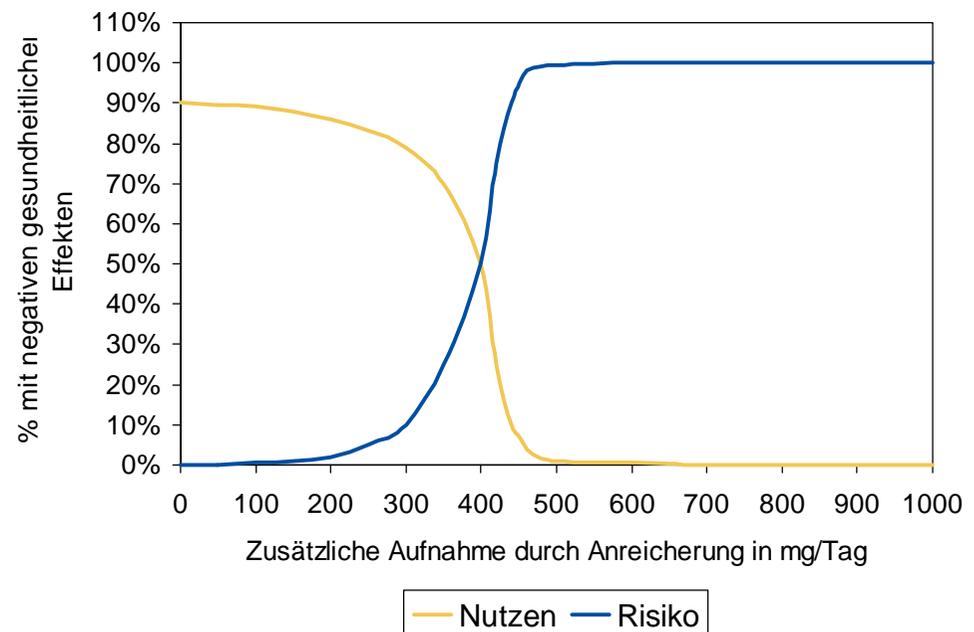
Mikrobiologie

- „Farm-to-Fork“-Prinzip
- Kreuzkontamination
- Wachstum



Nährstoffe, Stoffe mit positiven gesundheitlichen Effekten auf die Ernährung

- Risiko und Nutzen betrachten
- Aufnahme so ermitteln, dass Nutzen vorhanden, aber Risiko vermieden



Nutzen = negative Gesundheitseffekte durch Unterversorgung
Risiko = negative Gesundheitseffekte durch Überversorgung

Probabilistische Expositionsschätzung – Chance für die Risikobewertung von Schadstoffen in Lebensmitteln?

- Ja,** probabilistische Verfahren bieten eine Chance in der Expositionsbewertung zu **realistischeren Aufnahmeschätzungen** zu gelangen.
- Ja,** probabilistische Verfahren können Impulse für ein **wirkungsvolleres Risikomanagement** geben und können helfen, den Erfolg von Interventionsmaßnahmen in komplexen Modellierungen besser abzuschätzen.
- Ja,** probabilistische Verfahren liefern mehr Information für die Risikokommunikation, indem sie den Blick auf das **Gesamtbild der Risiken in der Bevölkerung** und nicht nur auf Extremfälle richten.
- Ja,** probabilistische Verfahren können durch den fachgerechten Einsatz statistischer Methoden (gekoppelt mit Unsicherheitsanalysen) anstelle subjektivem Expertenurteils **mehr Transparenz** und Vertrauen in die Abschätzung vermitteln.
- Aber,** Datengrundlage in Deutschland in vielen Bereichen noch unzureichend. Probabilistik ist kein Verfahren mit dem aus unvollständigen Daten gute Abschätzungen generiert werden können. Deshalb müssen sie immer im Zusammenhang mit **Unsicherheitsbetrachtungen** interpretiert werden.

Probabilistische Expositionsschätzung – Ausblick

- Die Datenlage ist derzeit in vielen Bereichen unzureichend, um probabilistische Verfahren mit hinreichender Sicherheit anwenden zu können. Es müssen zukünftig gezielt Datenerhebungen durchgeführt werden.
- Es werden gestufte Verfahren von einfachen Screening-Abschätzungen bis hin zur probabilistischen Modellierung benötigt.
- Die Verfahren zur Berücksichtigung von Korrelationen müssen verbessert werden.
- Die Verfahren zur Unsicherheitsanalyse müssen weiter entwickelt und in Standards überführt werden.



Risiken erkennen – Gesundheit schützen

DANKE FÜR IHRE
AUFMERKSAMKEIT

Oliver Lindtner

Bundesinstitut für Risikobewertung

Thielallee 88-92 • D-14195 Berlin

Tel. 0 30 - 84 12 - 3914 • Fax 0 30 - 84 12 - 3929

o.lindtner@bfr.bund.de • www.bfr.bund.de