



Advanced Course 2023 „Moderne Ansätze in der Risikoabschätzung: Weight of Evidence, Unsicherheitsanalyse und -quantifizierung“
der GT Arbeitskreise Regulatorische Toxikologie und 3R Praxis/Alternativmethoden

Login

Herzlichen Dank an das Programmkomitee:

Heidrun Greim

Ursula Gundert-Remy

Henning Hintzsche



Philip Marx-Stölting

Vera Ritz

Jonas Tigges

Michael Werner

GT Advanced Course 2023: Moderne Ansätze in der Risikoabschätzung: Weight of Evidence, Unsicherheitsanalyse und -quantifizierung

10:00	Eröffnung des Advanced Course und Einleitung zur klassischen Risikoabschätzungsansätzen	Michael Werner, Prosacon, Hofheim am Taunus
Themenblock 1: Risikoabschätzungsansätze: Standardmethoden vs. NAM-basierte Methoden		Moderation: Jonas Tigges, Ecolab, Monheim
10:20	Entwicklungsneurotoxizität (DNT)	Ellen Fritsche, Universität Düsseldorf
10:55	Die Evolution toxikologischer Methoden: Standardisierte Studien an Tieren und Zell- und Gewebekulturen, New Approach Methods (NAM) und Next Generation Risk Assessment (NGRA)	Robert Landsiedel, BASF, Ludwigshafen
11:30 Kaffeepause		
Themenblock 2: Anpassung von (Un-)Sicherheitsfaktoren: Basis und Voraussetzungen		Moderation: Vera Ritz, BfR, Berlin
11:45	Sicherheitsfaktoren im regulatorischen Kontext: Status quo und Anpassungen an neue Entwicklungen	Annette Bitsch, Fraunhofer ITEM, Hannover
12:20	Frühe intermediäre Endpunkte am Beispiel BPA - brauchen wir andere Assessmentfaktoren?	Monika Batke, Universität Emden/Leer, Leer
12:55	Mittagspause + Mitgliederversammlung & Braune Tüte Lunch	Arbeitskreis Regulatorische Toxikologie
Themenblock 3: Moderne Risikoabschätzungsansätze aus Sicht der Regulatorik: Implementierung und Akzeptanz		Moderation: Philip Marx-Stölting, BfR, Berlin
14:20	NAMs in der regulatorischen Toxikologie - Status Quo und Ausblick	Tewes Tralau, BfR, Berlin
14:55	Moderne Risikoabschätzung unter REACH – Gegenwart und Zukunft	Jochen vom Brocke, ECHA, Helsinki
15:30 Kaffeepause		
15:45	Podiumsdiskussion – Herausforderungen in der Etablierung, Validierung und Akzeptanz von modernen Ansätzen in der Risikoabschätzung	Alle Podiumsteilnehmer Moderation: Vera Ritz, BfR Philip Marx-Stölting, BfR Jonas Tigges, Ecolab Michael Werner, Prosacon
16:45	Ende der Veranstaltung	



Gedenken an den Gründer und ersten Vorsitzenden des Arbeitskreises Regulatorische Toxikologie Prof. Dr. Michael „Mike“ Schwenk

Login

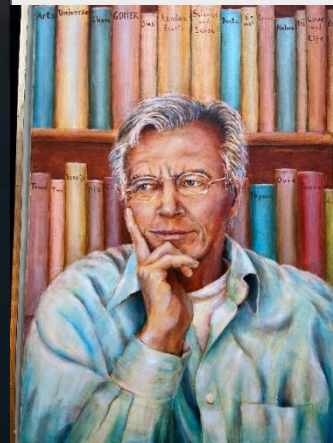


Nachruf – Prof. Dr. Michael Schwenk

Wir trauern um einen hochgeschätzten Kollegen und wichtigen Wegbegleiter unsere Gesellschaft. Prof. Dr. Michael („Mike“) Schwenk ist am 11. Juli 2022 im Alter von 76 Jahren verstorben.

Mit Mike Schwenk haben wir nicht nur einen hervorragenden Regulator, Wissenschaftler und Diskussionspartner mit Weitblick, sondern vor allem einen bodenständigen, zuvorkommenden und stets respektvollen Menschen verloren. Wir werden ihn vermissen und ihm sein Andenken in der Gesellschaft für Toxikologie bewahren.

Nachruf





Advanced Course 2023 „Moderne Ansätze in der Risikoabschätzung: Weight of Evidence, Unsicherheitsanalyse und -quantifizierung“
der GT Arbeitskreise Regulatorische Toxikologie und 3R Praxis/Alternativmethoden

Login

Von Standard-Risikoabschätzungen zur tierversuchsfreien Risikobewertung

-

Wo sind die wissenschaftlichen und regulatorischen Hürden?

Dr. Michael Werner, Prosacon GmbH, Germany

Ziele des Advanced Course 2023:

- Überblick über den wissenschaftlichen Hintergrund von „NAM“-basierten Risikoabschätzungen
- Beispiele für die Anwendung von “non-animal-based” Risikoabschätzungen
- Verwendung von Unsicherheitsfaktoren bei Standardverfahren zur Risikobewertung
- Gegenüberstellung der konventionellen und der “NAM”-basierten Risikoabschätzungen: Vor- und Nachteile von “alt” vs. “neu”
- Status Quo der Implementierung und Akzeptanz aus regulatorischer Sicht

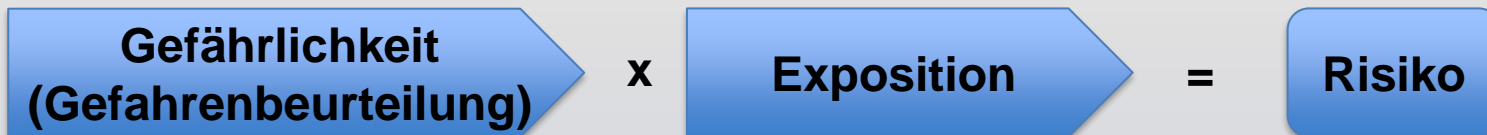


❖ **Allgemeine Prinzipien der Risikoabschätzungen**

- **Risiko = Wahrscheinlichkeit eines Schadenseintrittes**



Übertragung auf den Bereich der Toxikologie



[ausgedrückt in % Referenzwert
oder als HQ (hazard quotient)]

❖ **Generelle Vorgehensweise bei der Durchführung von Standard-Risikoabschätzungen I**

- **Vergleich der in der beabsichtigten Anwendung mit einem geeigneten Modell abgeschätzten oder der gemessenen Exposition mit einem tolerablen externen/internen Referenzwert “RfD” (z.B. ADI, ARfD, A(O)EL, DNEL; A(O)EC)**
- **Ansätze der Risikoabschätzung sind abgesehen von geringfügigen Abweichungen in verschiedenen Regularien auf EU-Ebene grundsätzlich vergleichbar**

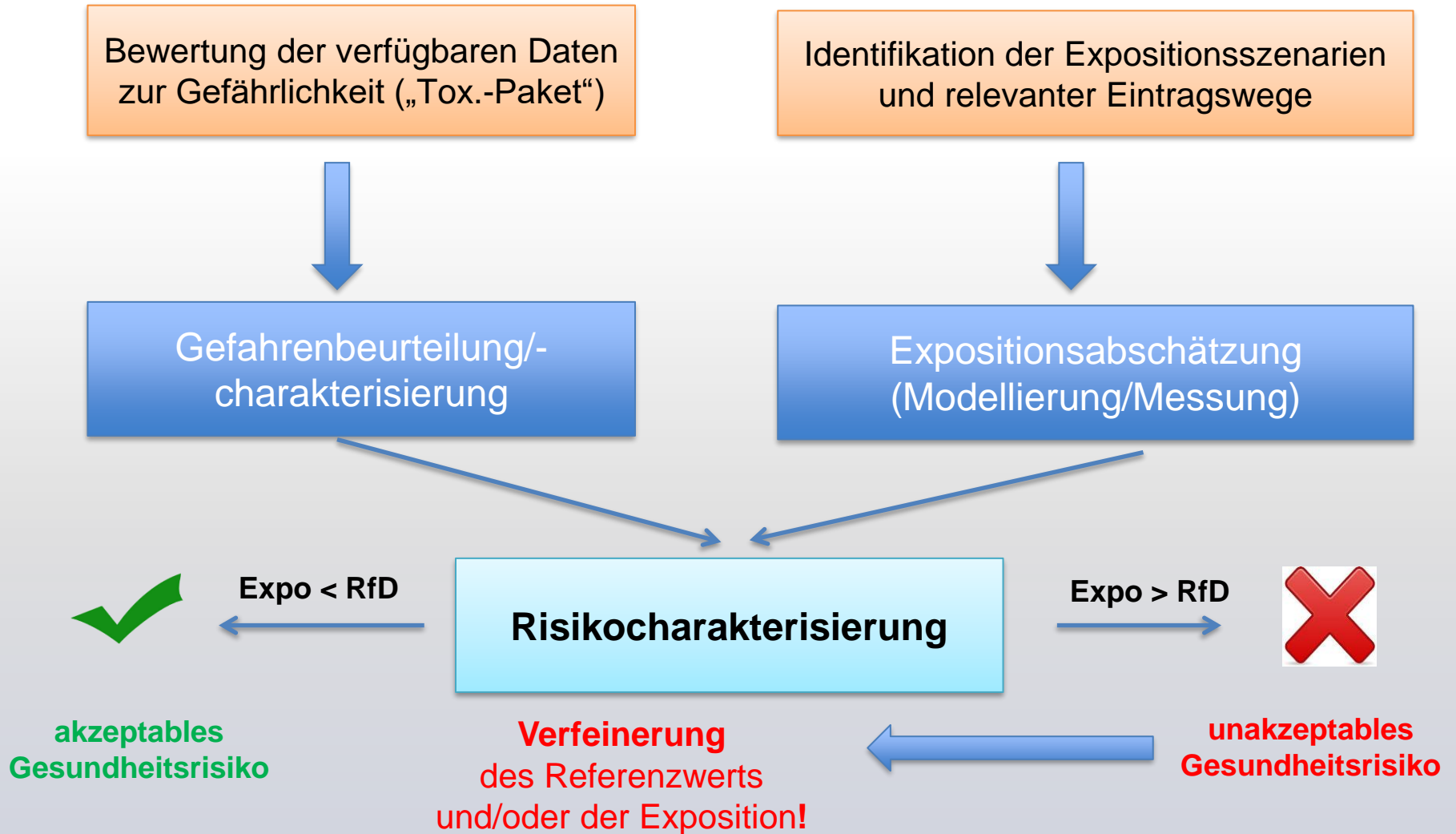


❖ Generelle Vorgehensweise bei der Durchführung von Standard-Risikoabschätzungen II

- Toxikologische Daten werden zumeist auf der **Basis von Tierstudien erhoben**
- **Expositionsabschätzungen für den Menschen** basieren auf **Expositionsmodellen** (breite Anwendbarkeit auf verschiedene Expositionsszenarien mit ähnlichem Verwendungsmuster) **oder spezifischen Expositionsmessungen** (geringe Übertragungsmöglichkeit auf andere Anwendungsszenarien)



GT Advanced Course 2023: Moderne Ansätze in der Risikoabschätzung - Weight of Evidence, Unsicherheitsanalyse und -quantifizierung



❖ „Next Generation Risk Assessments“ (NGRA) = Paradigmenwechsel in der Methodik von Risikoabschätzungen?



➤ **Vision** EU/OECD („Green Deal/CSS“):

- Verwendung von **tierversuchsfreien, „New Approach Methodologies (NAM)“-basierten Methoden** in der Risikoabschätzung

- **Voraussetzung:** Verfügbarkeit von **harmonisierten, validierten „non-animal“-Methoden**

- **Herausforderung** für die Risikoabschätzung:

- **Ableitung von Referenzwerten aus NAM-basierten Endpunkten → bilden die den AOPs zugrundeliegenden MIEs* und KEs* den künftigen Marker für Adversität?**
- **Wie erfolgt die Ermittlung einer verlässlichen Exposition über NAM-basierte Methoden?**

*MIE: molecular initiating event; KE: key event

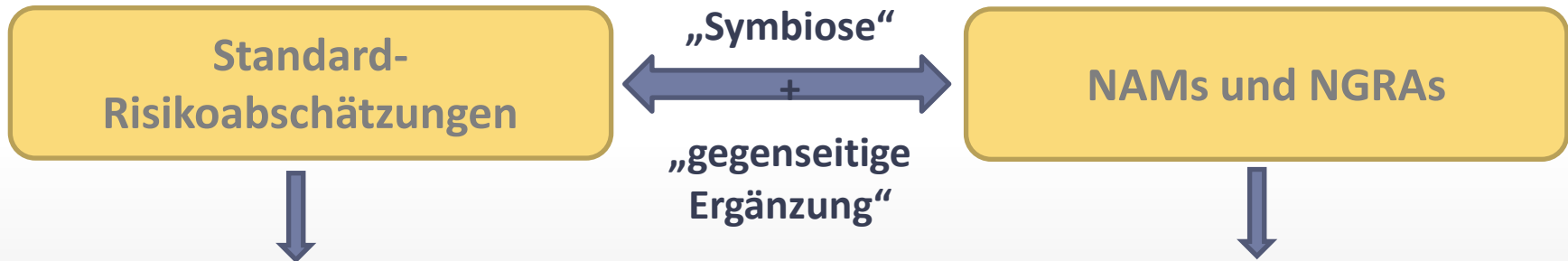


❖ Stand der Validierung und der Akzeptanz von NAMs:

- Chemical Watch weekly alert 22. September 2022 + International Congress of Toxicology 2022 (ICT2022):
 - Die meisten **NAMs** sind **nicht validiert!**
 - **Mangel an Belegen bzgl. Genauigkeit und Reproduzierbarkeit**
- **Konsequenz: Zweifel an der Verlässlichkeit der Resultate** für untersuchte Endpunkte und damit **Akzeptanz** bei Regulatoren/Behörden **nicht gewährleistet**
- **Wichtiger Aspekt: experimentelle Durchführung und Validierung sollte nur durch erfahrene Labors (Industrie, Auftragslabors) → Stichwort „Ringversuche“**



Standard- vs. NAM-basierte Risikoabschätzungen: Standortbestimmung



- **Toxizitätsprofil**, insbesondere zu den „higher tier endpoints“ und **Ableitung von NOAELs** basierend auf **Tierstudien** → *in vitro* **Methoden nur für limitierte Endpunkte (Haut-/Augenreizung, Sensibilisierung, Gentoxizität)**

- **Ableitung von Referenzwerten unter Verwendung von Unsicherheitsfaktoren**

- Expositionsabschätzungen auf Grundlage von Modellierungen → Ausgleich von Unsicherheiten durch Verwendung höherer Perzentile (≥ 90. Perzentil)

- **Ziel: Abbildung möglichst aller toxikologischen Endpunkte über NAMs im Sinne des „3R-Prinzips“** → **Voraussetzung: Vorhandensein von validierten und verlässlichen Methoden**

- **„Proof of Principle“: Vergleich der Resultate von Standard- und NAM-basierten Risikoabschätzungen**

- **Herausforderung: NAM-basierte Ermittlung von NOAELs am Target**

- **Erfordernis: Verständliche Vermittlung der Grundlagen, Methoden und Herangehensweisen bei NGRAs für Regulatoren in Behörde und Industrie**

VIELEN DANK für die Aufmerksamkeit!

Die Organisator:innen des Advanced Course 2023
wünschen den Teilnehmer:innen und Referent:innen
eine interessante und unterhaltsame Veranstaltung

