



Regulatorisch falsch positive Entscheidungen

Risikobewertung in der Analogie zu diagnostischen Klassifikationsverfahren

24.03.2023, Berlin

Matthias Greiner

BfR, Abteilung für Exposition &
Tierärztliche Hochschule Hannover



Gliederung

1. Regulatorisch-Falsch-Positive (RFP):
Begriffsbestimmung und Kontext
2. Analogie zur diagnostischen Klassifikation
3. Aspekte der Risikomodellierung

1. Begriffsbestimmung und Kontext

Begriffsbestimmung

“ ...the risk of taking precautionary action for a chemical which is safe (a regulatory false positive)

Page, 1981

“ A regulatory „false positive“ would occur when a substance is inappropriately regulated or regulated too stringently under a particular stature for the degree of harm that it causes

Cranor, 1988

Annahme

Regulatorische Entscheidung entspricht dem Ergebnis der Risikobewertung

Häufigkeit von RFP Entscheidungen?

88

untersuchte Fälle regulativer Maßnahmen
aufgrund wissenschaftlicher Bewertungen,
davon

4

Fälle bei denen später verfügbare
wissenschaftliche Evidenz das Risiko nicht belegt
(RFP-Fälle)

Hansen et al., 2007

Anmerkungen

Kriterien von Hansen et al. 2007 klassifizieren
unsichere Risiken als reale Risiken

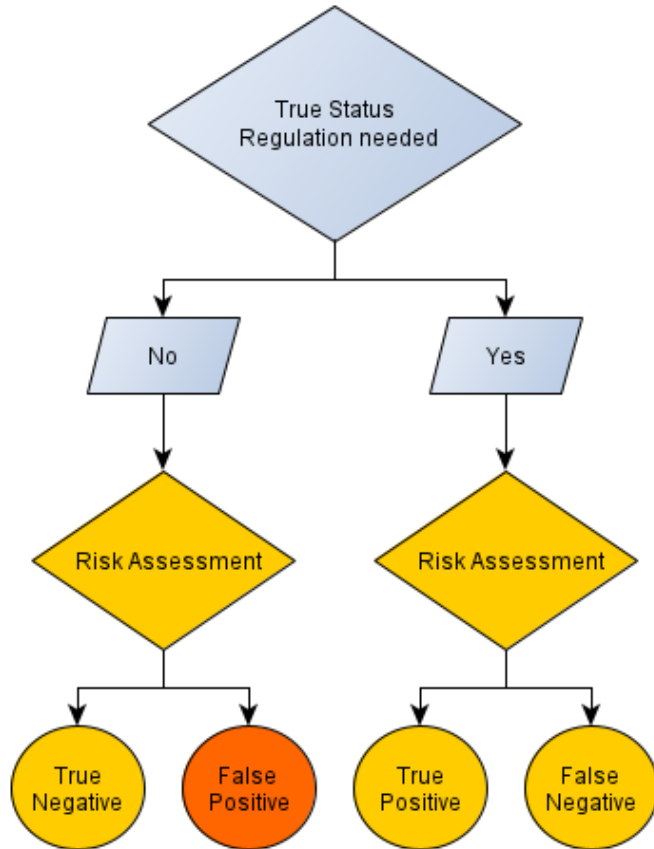
FPR Rate könnte wesentlich höher sein

27

Potentielle Quellen für falsch-positive Resultate
in epidemiologischen Studien

Cox, 2007

Beispiele für Missklassifikation in der Risikobewertung



Hazard Identifikation

- Toxikologische Tests imperfekt
- Tests nicht prädiktiv für den Menschen
- Fehlinterpretation epidemiologische Evidenz

Expositionsschätzung

- Konservative Annahmen über Verzehr eines Lebensmittels
- Konservative Substitutionsverfahren bei Gehaltsdaten unter der Nachweisgrenze

2. Analogie zur diagnostischen Klassifikation

Analogie zur diagnostischen Klassifikation

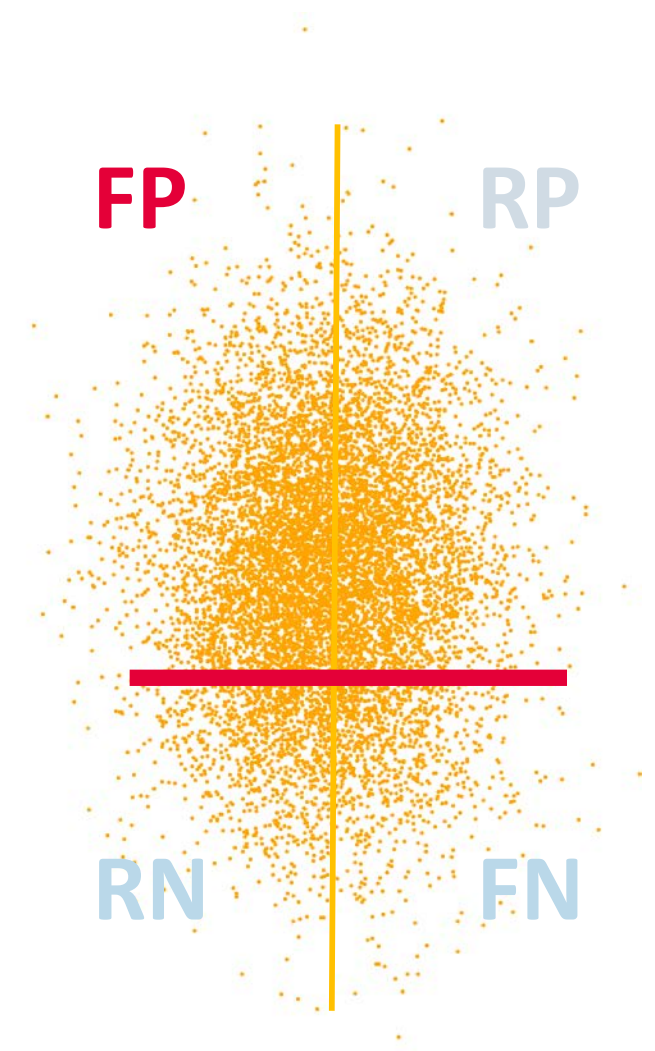
Risikobewertung	Kein reales Risiko	Reales Risiko
Positiv	Falsch positiv	Richtig positiv
Negativ	Richtig negativ	Falsch negativ

Diagnosetest	Erkrankung liegt nicht vor	Erkrankung liegt vor
Positiv	Falsch positiv	Richtig positiv
Negativ	Richtig negativ	Falsch negativ

Analogie: Effekt von Schwellenwerten


Wird das Klassifizierungsverfahren auf eine höhere Sensitivität eingestellt, so geht dies mit einer höheren Falsch-Positiv-Rate einher

- Kontext: Vermeidung einer Unterschätzung des Risikos unter Unsicherheiten (z.B. Datenlücken) durch konservative Annahmen kann zu RFP Entscheidungen führen



Analogie: Prädiktive Werte

Die Richtigkeit oder der Fehler einer regulativen Entscheidung kann analog zu den prädiktiven Werten der diagnostischen Klassifikation betrachtet werden.

	Risikobewertung	Kein reales Risiko	Reales Risiko
	Positiv	Falsch positiv	Richtig positiv
	Negativ	Richtig negativ	Falsch negativ

- Kontext: Wie groß ist der Anteil von falschen Entscheidungen von allen regulatorisch positiven Entscheidungen?

Analogie: Effekt der A-Priori-Wahrscheinlichkeit

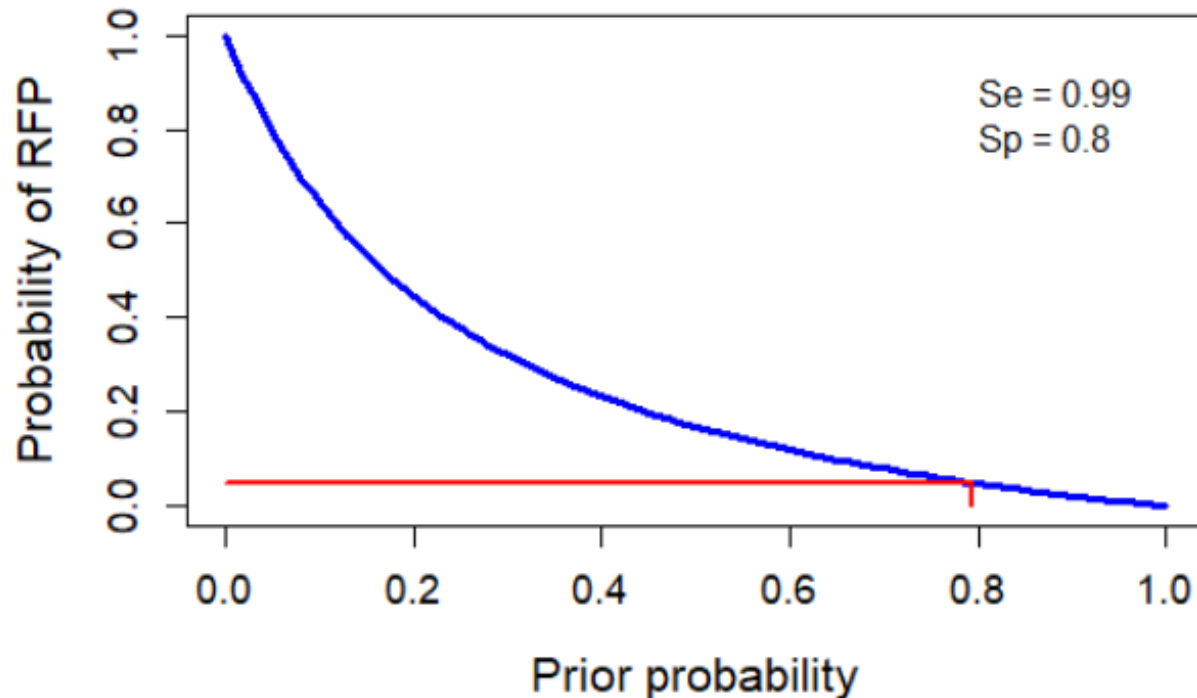
Die A-Priori-Wahrscheinlichkeit für das Risiko ist ein wichtiger Faktor für die prädiktiven Werte

$$\Pr(RFP) = 1 - PPW = \frac{(1 - Sp)(1 - P)}{Se P + (1 - Sp)(1 - P)}$$

PPW=positiver Prädiktiver Wert, *Se*=Sensitivität der Risikobewertung, *Sp*=Spezifität der Risikobewertung, *P*=A-Priori-Wahrscheinlichkeit

- Kontext: Bei geringer A-Priori-Wahrscheinlichkeit für ein Risiko ist mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für RFP Entscheidungen zu rechnen

Analogie: Effekt der A-Priori-Wahrscheinlichkeit

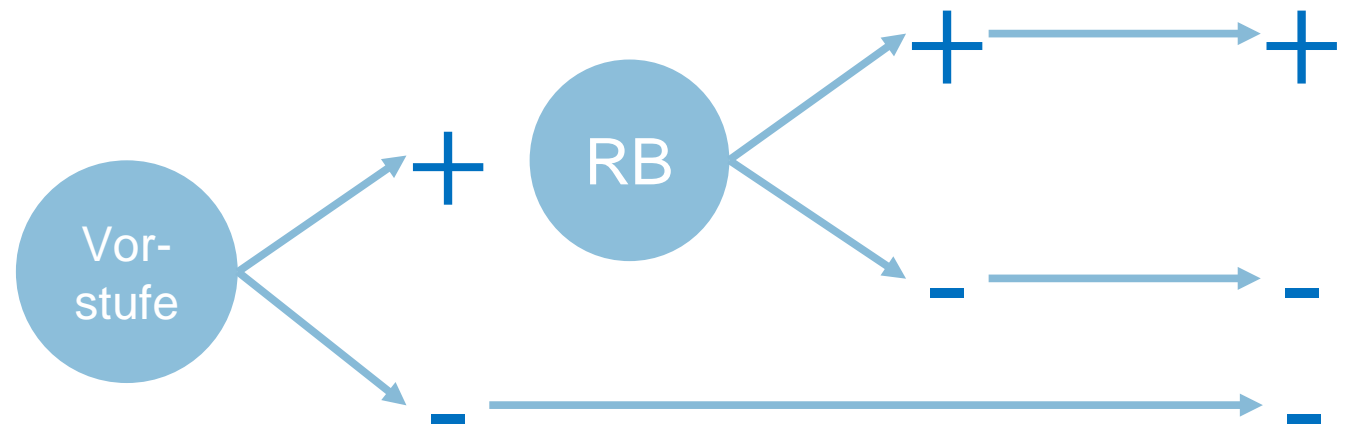


- Theoretische Betrachtung: Bei einer A-Priori-Wahrscheinlichkeit von $P < 80\%$ ist mit einer Wahrscheinlichkeit für RFP Entscheidungen von über 5% zu rechnen basierend auf einem Risikobewertungsverfahren mit einer Sensitivität von 99% und Spezifität von 80%

Analogie: Sequenzielles Verfahren

Spezifität des Klassifikationsverfahrens kann durch ein sequenzielles Verfahren verbessert werden. Konditional abhängige Fehler sollten berücksichtigt werden.

$$Sp_S = 1 - (1 - Sp_1)(1 - Sp_2) - \gamma_{Sp}$$



- **Kontext:** Im gestuften Vorgehen werden nur positive Befunde der Vorstufe einer verfeinerten Risikobewertung unterzogen.

Schlussfolgerungen

Analogie zur diagnostischen Klassifikation

- Konservative Annahmen aufgrund von Datenlücken führen tendenziell zu Überschätzungen bzw. falsch-positiven Ergebnisse der Risikobewertung
- Retrospektive Quantifizierung der RFP-Rate durch Validierung auf verbesserter Evidenzgrundlage möglich
- Beitrag zum konzeptionellen Verständnis des RFP-Problems

3. Aspekte der Risikomodellierung

Parameterunsicherheit in der Risikomodellierung

Grundlage für zwei-dimensionale (2D) Monte-Carlo Simulation

Beispiel Expositionsmodell

Food consumption

$$FS \sim \text{lognorm}(\theta_F)$$

θ_F = Bootstrap Verteilung der Parameter basierend auf empirischen Verzehrdaten

Substance concentration

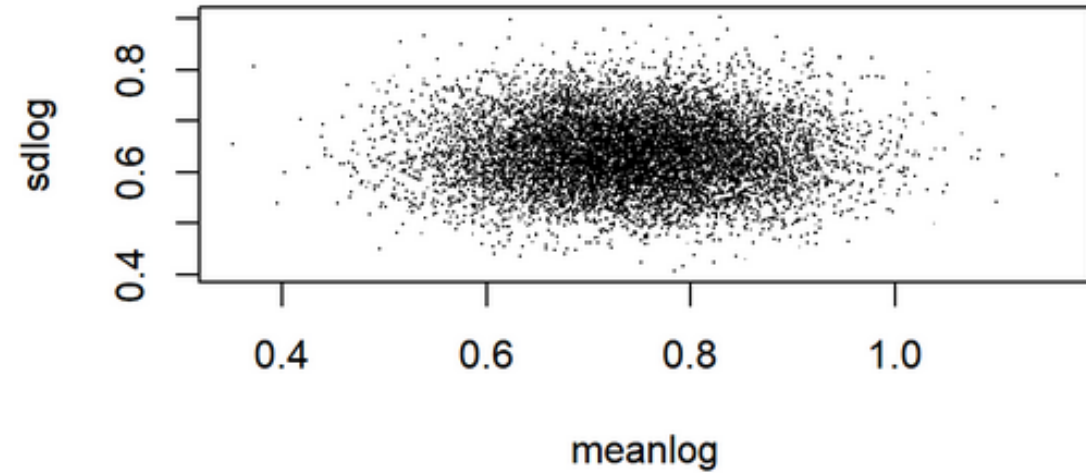
$$SC \sim \text{lognorm}(\theta_S)$$

θ_S = Bootstrap Verteilung der Parameter basierend auf empirischen Gehaltsdaten

Exposure

$$Ex = FS * SC$$

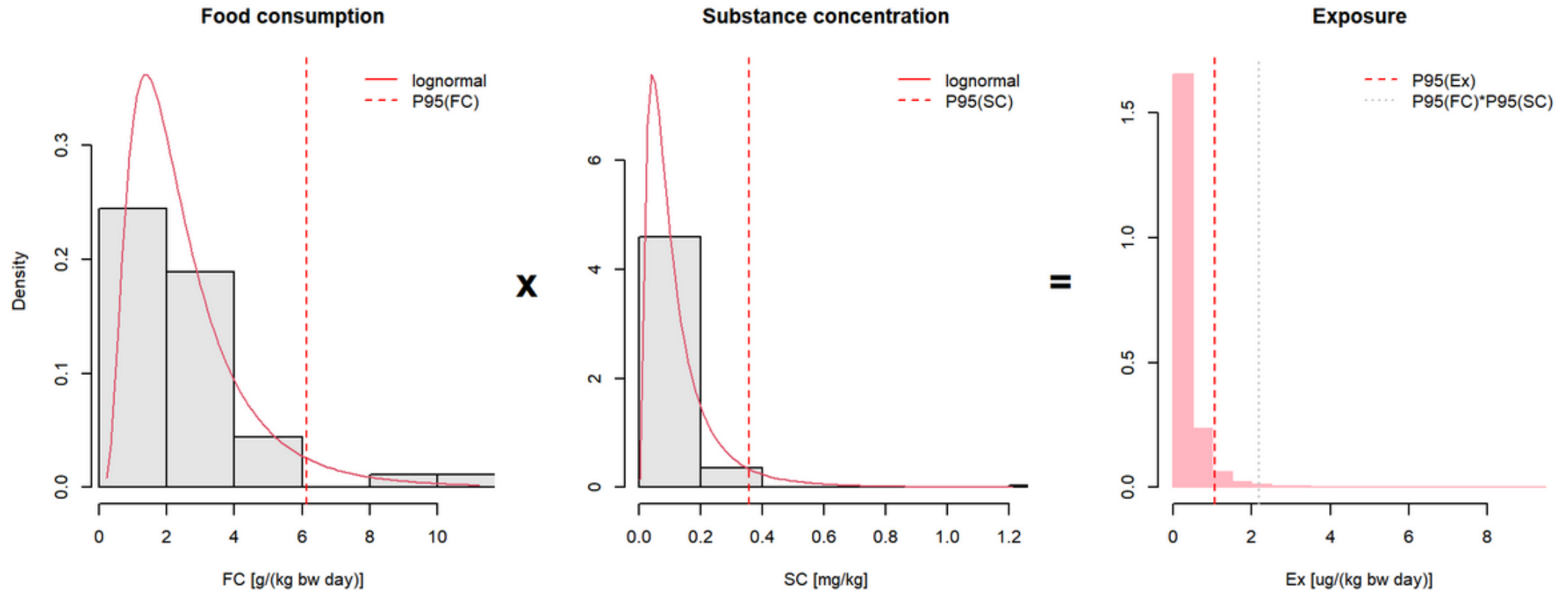
1. Empirisch charakterisierte Variabilität (1. Dimension der Simulation, „innere Schleife“)
2. Empirisch charakterisierte Unsicherheit (2. Dimension der Simulation, „äußere Schleife“)



Bootstrap Joint Distribution der Parameter einer Lognormal-Verteilung für *Food Consumption*

Illustratives Beispiel orientiert an realen Daten

Beispiel Expositionsmodell

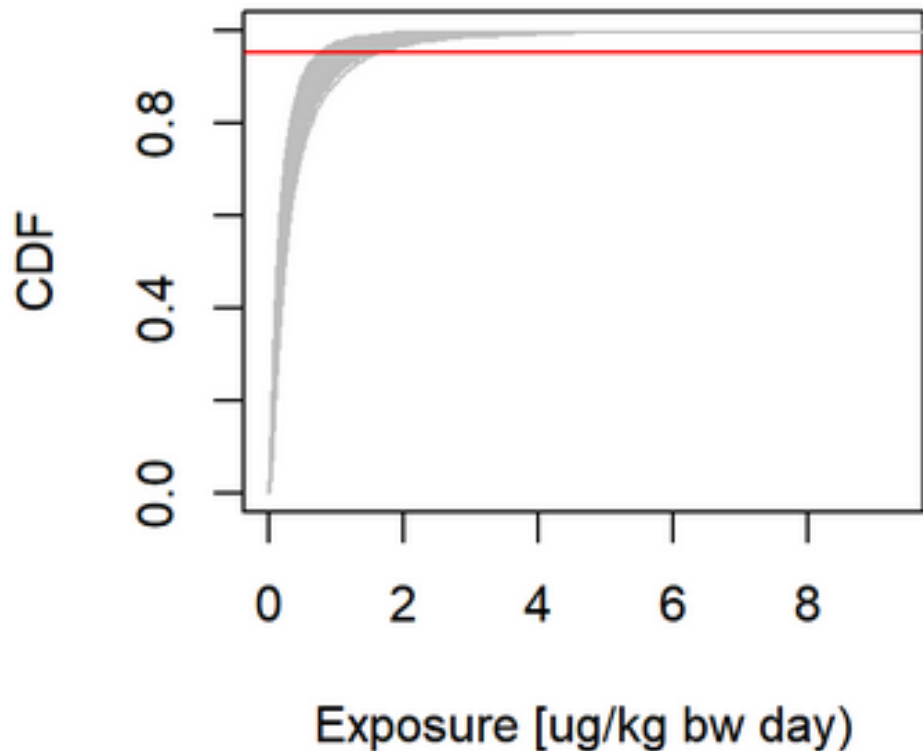


Illustratives Beispiel orientiert an realen Daten

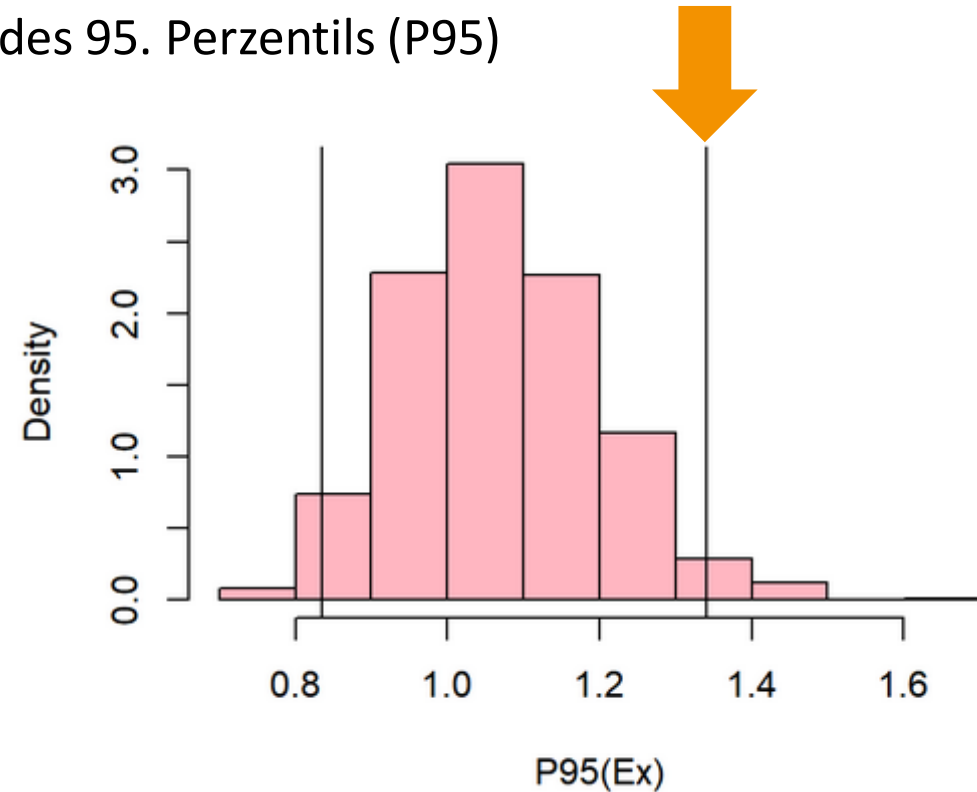
Beispiel Expositionsmodell

Ergebnis 2d Monte-Carlo Simulation

Variabilität: Zentrale Tendenz der CDF
Unsicherheit: 95%-Hülle der CDF



Obere Grenze des Unsicherheitsintervalls
des 95. Perzentils (P95)



Illustratives Beispiel orientiert an realen Daten

Schlussfolgerungen

Aspekte der Risikomodellierung

- Deterministische Punktschätzung für hohe Perzentile einer Risiko-Funktion ist systematisch überschätzend, was durch einen stochastischen Simulationsansatz vermieden wird
- Quantifizierte Unsicherheiten könnten zu einer Überschätzung in der Risikowahrnehmung führen

Literatur

Page, T (1981). A Framework for Unreasonable Risk in the Toxic Substances Control Act. Social Science Working Paper, 368. California Institute of Technology , Pasadena, CA.

<https://resolver.caltech.edu/CaltechAUTHORS:20171006-133444181>

Cranor, C. F. (1988). Some Public Policy Problems with the Science of Carcinogen Risk Assessment. PSA: Proceedings of the Biennial Meeting of the Philosophy of Science Association, 1988, 467–488.

<http://www.jstor.org/stable/192906>

Hansen, S. F., Kraymer von Krauss, M. P., & Tickner, J. A. (2007). Categorizing mistaken false positives in regulation of human and environmental health. *Risk Analysis: An International Journal*, 27(1), 255-269.

Cox LA Jr. Regulatory false positives: true, false, or uncertain? *Risk Anal.* 2007 Oct;27(5):1083-6; author reply 1087-9. doi: 10.1111/j.1539-6924.2007.00975.x. PMID: 18076480.

Danke für die Aufmerksamkeit



Matthias Greiner

T +49 30 18412-3000

matthias.greiner@bfr.bund.de

Bundesinstitut für Risikobewertung

bfr.bund.de

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen

Verbraucherschutz zum Mitnehmen

BfR2GO – das Wissenschaftsmagazin des BfR


bfr.bund.de/de/wissenschaftsmagazin_bfr2go.html

Folgen Sie uns

 @bfrde | @bfren | @Bf3R_centre

 @bfrde

 youtube.com/@bfr_bund

 social.bund.de/@bfr

 linkedin.com/company/bundesinstitut-f-r-risikobewertung