

**Prof. Dr. Eberhard Greiser**

Telefon 0421 218-58641  
Fax 0421 218-58617  
Mobil 0173 879 6199  
eMail [greiser@zes.uni-bremen.de](mailto:greiser@zes.uni-bremen.de)  
eMail [eberhard.greiser@arcor.de](mailto:eberhard.greiser@arcor.de)  
www [www.zes.uni-bremen.de](http://www.zes.uni-bremen.de)

**Gutachten zu epidemiologischen Studien zum möglichen Zusammenhang  
zwischen der Exposition mit Glyphosat-haltigen Herbiziden und  
Non-Hodgkin-Lymphomen bzw. Störungen der menschlichen Fortpflanzung  
im Zusammenhang mit Bewertungen des Bundesinstituts für  
Risikobewertung der Bundesrepublik Deutschland und der European Food  
Safety Authority**

**Im Auftrag von GLOBAL 2000, Wien,  
und dem Umweltinstitut, München**

**Bremen, 17. April 2016**

# **1. Aufgabenstellung**

Bewertung der Beurteilung epidemiologischer Studien zum Zusammenhang von Erkrankungen und Glyphosat durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und die Europäische Agentur für Lebensmittelsicherheit (EFSA).

## **2. Bewertung der Klassifikation von epidemiologischen Studien durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und durch die European Food Safety Agency (EFSA)**

### **2.1 Datenquellen für die Bewertung**

Zwei Dokumente sind für die Analyse der Bewertungen herangezogen worden:

a) Der sogenannte Renewal Assessment Report (RAR) Glyphosate<sup>1</sup>, der federführend für alle EU-Staaten vom Bundesinstitut für Risikobewertung in Kooperation mit einer vergleichbaren Institution der Slowakei vorgelegt wurde. Der gesamte RAR umfasst mehr als 4.000 Seiten. Relevant für die Bewertung der Klassifikation epidemiologischer Studien ist Band 3.

Nach den EU-Vorschriften haben die Hersteller eines Pestizids, die eine Verlängerung der Inverkehrbringung beantragen, dem Rapporteur Member State (in diesem Fall Deutschland und dort zuständig das Bundesinstitut für Risikobewertung) eine entsprechende Vorlage (Renewal Assessment Report) zu liefern. Dieses geschah seitens der Chemiefirmen durch die sogenannte Glyphosate Task Force (GTF). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat diese Vorlage im Band 3 im Bereich der Darstellung geheimer toxikologischer Studien der Hersteller gekürzt sowie um Bewertungen ergänzt. Diese Bewertungen sind jeweils durch Kursivschrift gekennzeichnet. Im Bereich der Bewertung publizierter toxikologischer und epidemiologischer Studien finden sich derartige Kommentare in Kursivschrift nicht. Es ist davon auszugehen, dass das BfR diese Version des RAR mit der entsprechenden Institution der Slowakei abgestimmt hat. Durch die Weitergabe des RAR an die Europäische Agentur für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Agency - EFSA) hat sich das BfR die im RAR enthaltenen Bewertungen der Glyphosate Task Force zu eigen gemacht.

b) Nach Einbeziehung aller EU-Staaten und Einarbeitung von Änderungswünschen liegt seit Oktober 2015 ein Dokument der EFSA vor<sup>2</sup>, das sämtliche Versionen des RAR mit entsprechenden Appendices und Rückäußerungen der Behörden anderer

---

<sup>1</sup> RMS Germany, Co-RMS Slovakia. Renewal Assessment Report. Glyphosate. Volume 3. Annex B.6.1. Toxicology and metabolism. 18.12.2013. 947 S. Die für die Klassifikation epidemiologischer Studien relevanten Abschnitte finden sich auf den Seiten 518-534, 679-689. (Zusammenfassende Bewertungen epidemiologischer Studien finden sich in Band I des RAR, S. 63-66 sowie 80.

<sup>2</sup> EFSA. Final addendum to the Renewal Assessment Report - public version- Risk assessment provided by the rapporteur Member State Germany and co-rapporteur Slovakia for the active substance GLYPHOSATE according to the procedure for the renewal of the inclusion of a second group of active substances in Annex I to Council Directive 91/414/EEC laid down in Commission Regulation (EU) No. 1141/2010. October 2015, 4.322 Seiten.

EU-Staaten enthält. Insbesondere ist hier ein Appendix des BfR aufzuführen, der als Reaktion auf die Monographie des Krebsforschungszentrums der WHO (IARC) zu Glyphosat vom Juli 2015 entstanden ist.

## **2.2 Klassifikationsmethode für die Bewertung epidemiologischer Studien**

Alle im RAR angeführten Publikationen über toxikologische oder epidemiologische Studien sind nach einer von Klimisch und Koautoren<sup>3</sup> 1997 publizierten Methodik bewertet worden. Mitarbeitern der BASF schlugen damals eine Einstufung der Verlässlichkeit und Relevanz wissenschaftlicher Arbeiten in folgende vier Kategorien vor: Klimisch Code 1: „verlässlich“, Klimisch Code 2: „mit Einschränkungen verlässlich“, Klimisch Code 3: „nicht verlässlich“, und Klimisch Code 4: „nicht bestimmbar“. Für die Einordnung einer Studie in die höchste Kategorie 1 ist nach Klimisch zwingend erforderlich, dass sie gemäß der sogenannten GLP-Anforderungen durchgeführt worden ist. GLP (Good Laboratory Praxis) ist aber ein speziell für Industriebeauftragte regulatorische Studien entwickelter Standard zur Unterbindung wissenschaftlichen Betrugs. Seit den 1980er Jahren müssen regulatorische Studien für Zulassungsverfahren diesen Standard erfüllen. Unabhängige wissenschaftliche Forschung hingegen erfüllt andere Erfordernisse und findet fast nie unter den engen GLP-Vorgaben statt. Somit diskriminiert die Anwendung der Klimisch-Kriterien systembedingt von vornherein alle publizierten, nicht Industrie-finanzierten wissenschaftlichen Publikationen.

Darüber hinaus war das Bewertungsverfahren, wie bereits der Titel der Publikation ausdrückt ("A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data"), ausschließlich für die Beurteilung von in vitro-Untersuchungen und Tierversuchen entwickelt worden.

In der Publikation von Klimisch und Koautoren findet sich kein Hinweis, dass das Bewertungsverfahren auch für die Beurteilung epidemiologischer Studien geeignet sein könnte. Wäre das Verfahren nach Klimisch auch für epidemiologische Studien gedacht gewesen, hätten sich z.B. Hinweise zur Beurteilung von Studien-Designs

---

<sup>3</sup> Klimisch H-J, Andrae M, Tillmann U. A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. Regul Toxicol Pharmacol 1997; 25:1-5.

(Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien), Studienregion, Studienpopulation, Definition der Zielkrankheiten, Erhebungsverfahren für Risikofaktoren (Sekundärdaten, Interviews), Qualitätssicherung, statistische Analysemethoden, Interpretationsmöglichkeiten der Ergebnisse und mehr finden müssen. In der gesamten Publikation von Klimisch und Koautoren findet sich dagegen kein einziger Fachausdruck, der auf epidemiologische Studien anwendbar wäre. Das bedeutet, dass die vorgebliche Beurteilung von epidemiologischen Methoden mithilfe der von Klimisch und Koautoren vorgeschlagenen Verfahren nichts anderes ist, als eine Pseudo-Begutachtung und damit eine wissenschaftliche Täuschung.

Bei der Pseudo-Bewertung von epidemiologischen Studien im Renewal Assessment Report des BfR<sup>1</sup> sowie im EFSA-Report<sup>2</sup> sind bis auf eine Ausnahme sämtliche epidemiologischen Studien mit dem Klimisch-Code 3 ("not reliable" = nicht zuverlässig) beurteilt worden.

Klimisch und Koautoren beschreiben das Ziel für die Beurteilung der Zuverlässigkeit folgendermaßen: Evaluation der inhärenten Qualität eines Testberichtes oder einer Publikation in Bezug auf die nach Möglichkeit standardisierte Methodik und auf die Art und Weise, mit der die Experimente und ihre Auswertungen beschrieben worden sind zur Erläuterung der Klarheit und Plausibilität der Ergebnisse<sup>4</sup>. Von Klimisch und Koautoren wird die Kategorie 3 ("not reliable") folgendermaßen beschrieben: Diese Kategorie umfasst Studien oder Daten aus der Literatur bzw. aus Berichten, in denen Wechselwirkungen zwischen den Meßsystemen und den Testsubstanzen vorhanden waren oder in denen Organismen bzw. Testsysteme herangezogen wurden, die keinen Bezug zur Exposition aufwiesen (z.B. unphysiologische Anwendungsmethoden) oder in einer Art und Weise angewendet wurden, die nicht akzeptabel ist, die Dokumentation ungeeignet für eine Bewertung ist und die nicht überzeugend ist für eine Meinungsbildung von Experten<sup>5</sup>.

Dieses zeigt deutlich, dass die Mitarbeiter des BfR versucht haben, epidemiologische Methoden mit einer für Tierexperimente vorgeschlagenen Methodik zu bewerten an-

---

<sup>4</sup> Klimisch et al. 1997, S. 2: "Reliability - Evaluating the inherent quality of a test report or publication relating to preferably standardized methodology and the way that the experimental procedure and results are described to give evidence of the clarity and plausibility of findings."

<sup>5</sup> Klimisch et al., 1997, S.2-3: "3. Not reliable. This includes studies or data from the literature/reports in which there are interferences between the measuring system and the test substance or in which organisms/test systems were used which are not relevant in relation to the exposure (e.g. unphysiologic pathways of application) or which were carried out or generated according to a method which is not acceptable, the documentation of which is not sufficient for an assessment and which is not convincing for an expert judgement."

statt epidemiologische Bewertungskriterien anzuwenden, wie es erforderlich gewesen wäre.

## **2.3 Bewertung epidemiologischer Studien im Renewal Assessment Report (RAR) des BfR**

### **2.3.1 Epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen der Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen und Glyphosat**

Am Beispiel einer schwedischen Publikation soll die Art der Bewertung von epidemiologischen Studien im Detail erläutert werden. Hardell und Koautoren<sup>6</sup> hatten die Daten von zwei vorher durchgeführten Fall-Kontroll-Studien gepoolt ausgewertet.

Die Methodik einer epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie ist seit Jahrzehnten festgeschrieben. Dabei wird eine Gruppe von Erkrankten intensiv nach allen überhaupt denkbaren Risikofaktoren für ihre Erkrankung mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens befragt. Üblicherweise wird dabei so vorgegangen, dass z.B. sämtliche Berufstätigkeiten erfragt werden und für jede Berufstätigkeit nach möglichen Risikofaktoren (chemischer Art oder physikalischer Art, z.B. Strahlung) erfragt werden. Dieselben Risikofaktoren werden auch für nicht-berufliche Tätigkeiten erhoben. Seit Jahrzehnten wird auch bei allen epidemiologischen Studien nach dem Rauchverhalten und nach dem Ernährungsverhalten gefragt. Da Vorerkrankungen das Risiko für nachfolgende Erkrankungen erhöhen können, wird auch dieser Komplex erhoben. Schließlich gehört zu jeder fachgerecht durchgeführten epidemiologischen Studie ebenfalls die Erhebung des Sozialstatus.

In vergleichbarer Weise wie die Erkrankten werden Vergleichspersonen aus der Allgemeinbevölkerung ohne die in Frage stehende Erkrankung befragt. Findet sich bei der Auswertung der Daten in der Gruppe der Erkrankten ein statistisch signifikantes höheres Vorkommen eines möglichen Risikofaktors, so kann dieses darauf hindeuten, dass dieser Faktor zum Erkrankungsrisiko beitragen könnte.

---

<sup>6</sup> Hardell L, Eriksson M, Nordström M. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: Pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leukemia Lymphoma* 2002; 43:1043-1049.

## Publikation von Hardell und Koautoren (2002)

Für die Bewertung der Publikation von Hardell und Koautoren findet sich im Renewal Assessment Report des BfR<sup>7</sup> folgende Zusammenfassung:

### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:	Not reliable
Comment:	This publication combines the results of two previous studies by the authors on HNL (Hardell and Eriksson, 1999, ASB2012-11838) and HCL (Nordström, et al., 1998, TOX1999-687). No information about exposure duration, exposure concentration, as well as medical history, lifestyle factors (e.g. smoker, use of prescribed drugs etc). Study documentation is insufficient for assessment.
Relevance of study:	Not relevant (Due to reliability of data set drawn from Hardell and Eriksson, 1999, ASB2012-11838)
Klimisch code:	3

## Übersetzung ins Deutsche:

### **Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:	Nicht zuverlässig
Kommentar:	Diese Publikation kombiniert die Ergebnisse zweier früherer Studien der Autoren zu Non-Hodgkin-Lymphomen (Hardell und Eriksson, 1999) und zu Haarzell-Leukämie (Nordström et al, 1998). Keine Informationen über die Dauer der Exposition, die Konzentration der Exposition, als auch zur medizinischen Vorgeschichte, Lebensstilfaktoren (z.B. Rauchen, verordnete Arzneimittel usw.). Die Studiendokumentation ist nicht brauchbar für eine Beurteilung.
Relevanz der Studie:	Nicht relevant (infolge fehlender Zuverlässigkeit der Daten der Studie von Hardell und Eriksson, 1999.)
Klimisch-Code:	3

Würden die kritischen Anmerkungen im RAR zutreffen, wäre die Publikation von Hardell und Koautoren tatsächlich unbrauchbar, weil wesentliche Anforderungen an epidemiologische Studien nicht erfüllt wären.

---

<sup>7</sup> RAR Glyphosate Band 3, S. 524

Eine Überprüfung anhand der Publikation selbst führt jedoch zu einer abweichenden Beurteilung. Auf der zweiten Seite der Publikation von Hardell und Eriksson<sup>8</sup> aus dem Jahre 1999 findet sich folgender Absatz:

#### **Assessment of Exposure**

An 18-page questionnaire was mailed to the study subjects or to the next of kin for deceased individuals with an enclosed letter informing them that participation was voluntary. A complete working history was requested as well as information about exposure to different chemicals. For example, regarding the use of pesticides, subjects were asked for use within different occupations, such as forestry, farming, gardening, etc.; wet contact if not handling the sprayer; brand names of the different pesticides; and so on. In-depth knowledge of concentrations of active ingredients usually was lacking. Information also was assessed on years of exposure and cumulative exposure in days. Also, smoking habits, previous diseases, and certain food habits were assessed, the results of which will be presented in another paper.

#### Übersetzung ins Deutsche

An alle Teilnehmer der Studie wurde ein 18-seitiger Fragebogen verschickt. Wenn die potentiellen Teilnehmer verstorben waren, wurde der Fragebogen an die nächsten Angehörigen versandt. Im Begleitbrief wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen.

Es wurde um eine lebenslange Beschreibung aller Arbeitsverhältnisse gebeten mit Informationen über alle verschiedenen verwendeten Chemikalien. Bei Pestiziden wurden beispielsweise die Anwendung in verschiedenen Berufsgruppen wie Forstwirtschaft, Landwirtschaft oder Gartenbau usw. erfragt. Es wurde gefragt nach Nass-Kontakten mit den Pestiziden, falls nicht das Versprühen der Pestizide die eigentliche Tätigkeit war. Detaillierte Informationen über die Konzentration der Inhaltsstoffe der Pestizide konnten in der Regel nicht erfragt werden. Es wurden ebenfalls die Anzahl der Jahre mit Kontakt zu den Pestiziden erhoben wie auch die kumulative Anzahl von Tagen mit Kontakt zu den verschiedenen Pestiziden. Ebenso erfragt wurde das Rauchverhalten, vorausgegangene Erkrankungen und besondere Ernährungsgewohnheiten. Die Analysen dieser zusätzlichen Fragen werden in einer gesonderten späteren Publikation veröffentlicht werden.

Prof. Hardell wurde um eine Übersendung des bei der Studie verwendeten Fragebogens gebeten. Die sofort zur Verfügung gestellte Version des Fragebogens wurde vom Übersetzungsdienst des Deutschen Bundestages auf Veranlassung der Fraktion von Bündnis90/Grüne ins Deutsche übertragen.

---

<sup>8</sup> Hardell L, Eriksson M. A case-control study of Non-Hodgkin Lymphoma and Exposure to Pesticides. Cancer 1999; 85:1353-1360.



Um sicher zu gehen, wurde auch die zweite Publikation, deren Daten in die Publikation von Hardell und Koautoren (2002) eingegangen waren, überprüft. In dieser Publikation<sup>9</sup> fand sich auf Seite 2049 folgender Abschnitt zur Erhebung der Risikofaktoren:

A complete working history and information about various exposures and leisure time activities were obtained from an extensive questionnaire mailed to the participants. Two written reminders were sent to those who did not return the first questionnaire.

To obtain an as uniform assessment of exposures as possible, all persons were carefully questioned if data was missing in the questionnaire. These supplementary questions were made over the phone by a trained interviewer, using written instructions. The total numbers of days of exposure to various agents were estimated. A minimum exposure of 1 working day (8 h) and an induction period of at least 1 year were used in the coding of exposures to chemicals. Some exposures (e.g. organic solvents) that may occur both in leisure time activities and occupationally were calculated together in the coding process. All interviews and all coding were made blinded with respect to the persons case or control status. The aim of the study was not disclosed to the subjects, and the questions dealt with a broad range of exposures, without focusing on any one in particular.

### Übersetzung ins Deutsche

In einem ausführlichen Fragebogen wurde eine komplette Arbeitsplatz-Geschichte (lebenslang) sowie Freizeitaktivitäten in einem detaillierten Fragebogen erfasst. Der Fragebogen wurde per Post verschickt. Bis zu zwei Erinnerungen wurden an diejenigen versandt, die den Fragebogen nicht zurückgeschickt hatten.

...Per Telefon wurde durch eigens geschulte Interviewer nach möglicherweise fehlenden Informationen Zusatzfragen gestellt. Dafür standen den Interviewern schriftliche Anweisungen zur Verfügung. Die Gesamtzahl von Tagen der Exposition gegenüber verschiedenen Stoffen wurden geschätzt. Bei der Kodierung der verschiedenen Chemikalien wurde eine Latenzzeit von mindestens einem Jahr und eine Mindestexpositionsdauer von einem Tag angesetzt. Expositionen (z.B. organische Lösungsmittel), die sowohl am Arbeitsplatz als auch bei Freizeitaktivitäten erfolgt sein konnten, wurden kumulativ kodiert. Den Interviewern und den Kodierern der erhobenen Daten war unbekannt, ob es sich bei den Interviewten um Patienten (=Fälle) oder um Vergleichspersonen (=Kontrollen) handelte (=Verblindung). Die eigentliche Fragestellung wurde den Studienteilnehmern nicht mitgeteilt. Die Fragen deckten ein breites Spektrum von möglichen Expositionen ab, ohne dass auf spezifische Expositionen ein besonderer Schwerpunkt gelegt wurde.

---

<sup>9</sup> Nordström M, Hardell L, Magnuson A, Hagberg H, Rask-Andersen A.  
Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. *Brit J Cancer* 1998; 77:2048-2052.

Da bei der Durchführung der Studie von Nordström und Koautoren der gleiche Fragebogen verwendet wurde wie bei der Studie von Hardell und Eriksson, sind Vorerkrankungen der Studienteilnehmer in vergleichbarer Weise erhoben worden.

Aus dem Vergleich der Publikationen mit der Bewertung des RAR ergibt sich zweifelsfrei, dass alle als fehlend monierten Daten tatsächlich nach dem Stand der epidemiologischen Wissenschaft erhoben worden sind.

Bei weiteren epidemiologischen Studien wurde im RAR in vergleichbarer Weise verfahren.

### Publikation von De Roos und Koautoren (2003)

Bei einer Publikation von De Roos und Koautoren<sup>10</sup> aus dem Jahre 2003 waren die Daten von drei vorausgegangenen Studien<sup>11,12,13</sup> des National Cancer Institute der USA zusammengefasst worden.

Der Renewal Assessment Report bewertete die Publikation folgendermaßen:

#### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:

Not reliable

Comment:

No useful information about exposure duration, exposure concentration, as well as medical history, lifestyle factors (e.g. smoker, use of prescribed drugs etc were reported. Specific lymphomas are not identified (NHL captures all types of lymphoma other than Hodgkin's lymphoma). Documentation is insufficient to associate exposures with specific NHL diseases.

Relevance of study:

Not relevant (No report of identifying various types of lymphoma under the NHL umbrella; no definite association between specific NHL diseases and glyphosate can be made)

Klimisch code:

3

---

<sup>10</sup> De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A. Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med* 2003; 60:e11.

<sup>11</sup> Zahm SH, Weisenburger DD, Babbitt PA et al. A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. *Epidemiology* 1990; 1:349-356.

<sup>12</sup> Hoar SK, Blair A, Holmes FF et al. Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. *JAMA* 1986; 256:1141-1147.

<sup>13</sup> Cantor KP, Blair A, Everett G et al. Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 1992; 52:2447-2455.

## Übersetzung ins Deutsche:

### **Evaluation nach Klimisch:**

Zuverlässigkeit der Studie:	Nicht zuverlässig
Kommentar:	Keine brauchbare Information über die Dauer der Exposition, über die Konzentration der Exposition sowie über Vorerkrankungen und über Lebensstilfaktoren (Rauchen, verordnete Arzneimittel usw.). Spezifische Unterarten von Non-Hodgkin-Lymphomen werden nicht identifiziert (unter Non-Hodgkin-Lymphomen werden alle Arten von Lymphomen außer Morbus Hodgkin subsumiert. Die Dokumentation ist unbrauchbar, um Beziehungen (von Pestiziden) zu spezifischen Non-Hodgkin-Lymphomen zu analysieren.)
Relevanz der Studie:	Nicht relevant. (Kein Bericht über die Identifizierung verschiedene Arten von Non-Hodgkin-Lymphomen; keine endgültige Beziehung zwischen Glyphosat und den verschiedenen Arten von Non-Hodgkin-Lymphomen kann berechnet werden.)
Klimisch-Code:	3

Für die Aufklärung des Sachverhaltes muss für die Erhebung der Pestizidanwendungen auf die Publikation von De Roos und Koautoren (2003), für Rauchen und Vorerkrankungen auf die Publikation der drei Studien zurückgegriffen werden, die in der Publikation von De Roos (2003) als Quellen der Daten genannt werden.

## Erhebung der Pestizid-Anwendung (De Roos und Koautoren (2003), S. 2.

### **Interviews**

Interviews were conducted with the subjects or their next of kin if the subjects were dead or incapacitated. In each study, detailed questions were asked about the use of agricultural pesticides as well as other known or suspected risk factors for NHL. In Nebraska, information was obtained through questioning about the use of any pesticide, followed by prompting for selected specific pesticides, with details on the total number of years of use and average number of days per year. In Iowa and Minnesota, use was assessed by a direct question about a selected list of specific pesticides. Pesticide users were also asked the first and last year each pesticide was used. In Kansas, use of pesticides was assessed by an open ended question without prompting for specific pesticides, and duration of use and days per year were obtained for groups of pesticides (herbicides, insecticides, and fungicides), but not for each pesticide individually.

### Übersetzung ins Deutsche:

#### **Interviews**

Die Interviews wurden mit den Studienteilnehmern durchgeführt oder mit Angehörigen für den Fall, dass mit den Studienteilnehmern selber wegen Krankheit oder Tod kein Interview durchgeführt werden konnte. In jeder der drei Studien wurden detaillierte Fragen über die Anwendung der landwirtschaftlichen Pestizide gestellt neben anderen Fragen zu bekannten oder vermuteten Risikofaktoren für Non-Hodgkin Lymphome. In Nebraska wurden Informationen zum Pestizid-Gebrauch erhoben durch Fragen zu Pestiziden allgemein mit nachfolgenden Fragen zu spezifischen Pestiziden, die Anzahl von Jahren der Anwendung und der durchschnittlichen Anzahl von Tagen pro Jahr mit Anwendung. In Iowa und Minnesota wurde direkt eine Liste von ausgewählten Pestiziden abgefragt. Die Anwender wurden außerdem nach dem ersten und nach dem letzten Jahr der Anwendung gefragt. In Kansas wurde in einer offenen Frage nach Pestiziden gefragt, ohne dass gezielt nach spezifischen Pestiziden gefragt wurde. Die Dauer der Anwendung und die Anzahl von Tagen mit Anwendung pro Jahr wurden lediglich für Gruppen von Pestiziden (Herbizide, Insektizide, Fungizide) erfragt, nicht jedoch für jedes Pestizid einzeln.

## Rauchen und Vorerkrankungen in der Publikation von Zahm und Koautoren (Zahm et a., S. 352):

None of the other factors covered in the interviews, including family history of cancer, prior radiation treatment, other aspects of the medical history, tobacco consumption, or use of hair coloring products, was responsible for the observed 2,4-D associations.

Übersetzung ins Deutsche:

Keiner der in den Interviews erfragten Faktoren wie Krebserkrankungen in der Familie, vorhergegangene Röntgentherapie, andere Aspekte von Vorerkrankungen, Tabakkonsum, oder die Verwendung von Haarfärbemitteln zeigte eine Beziehung zu den Effekten infolge 2,4-D-Anwendung.

Rauchen und Vorerkrankungen in der Publikation von Cantor und Koautoren (1986), S. 2447.

**We asked about sociodemographic characteristics, medical history, smoking habit, occupational history, residential history, familial history of cancer, and other known and suspected risk factors.**

Übersetzung ins Deutsche:

Wir fragten nach sozio-demographischen Charakteristika, medizinische Vorgeschichte, Rauchverhalten, sämtliche Berufstätigkeiten, Wohnorte, Krebserkrankungen in der Familie, sowie nach anderen bekannten oder vermuteten Risikofaktoren (für Non-Hodgkin-Lymphome).

1145:

### **Nonfarming Exposures**

Nonfarming exposures did not confound the association between NHL and agricultural use of herbicides. Nonfarming pesticide use in home gardens and yards was not associated with NHL. The OR associated with ever smoking at least 100 cigarettes was slightly below 1 (OR, 0.7; 95% CI, 0.5, 1.0), as it was for lifetime consumption of at least 100 cups of coffee (OR, 0.8; 95% CI, 0.5, 1.4). Consumption of raw, unpasteurized milk products had no effect on NHL risk (OR, 1.1; 95% CI, 0.8, 1.6). Eight patients with NHL had diabetes, half the expected number (OR, 0.5; 95% CI, 0.2, 1.2). No subjects had systemic lupus erythematosus, celiac disease, or immunodeficiency syndromes or had received immunosuppressive drugs. Seven patients with NHL reported previous radiation treatment (OR, 0.9; 95% CI, 0.4, 2.2). Subjects reporting a family history of cancer had a significant risk of NHL (OR, 2.3; 95% CI, 1.6, 3.2). Three patients and four controls reported a relative with lymphoma (OR, 4.0; 95% CI, 0.7, 22.2).

### Übersetzung ins Deutsche:

#### **Risikofaktoren außerhalb der Landwirtschaft**

Risikofaktoren außer der Landwirtschaft hatten keinen Einfluss auf die Beziehung zwischen Herbiziden und Non-Hodgkin-Lymphomen

Es folgen die Ergebnisse von verschiedenen möglichen Risikofaktoren, nämlich:

- Anwendung von Pestiziden im Hausgarten oder im Hof,
- Rauchen von mindestens 100 Zigaretten (lebenslang),
- Trinken von mindestens 100 Tassen Kaffee (lebenslang),
- Verzehr von Milchprodukten aus Rohmilch,
- Zuckerkrankheit,
- Systemischer Lupus erythematosus,
- Immunschwäche,
- Einnahme von Arzneimitteln zur Hemmung des Immunsystems,
- Strahlentherapie,
- Krebserkrankungen in der Familie,
- Erkrankungen an Lymphdrüsenkrebs in der Familie.

Dies belegt, dass alle vom BfR als fehlend monierten Informationen tatsächlich nach dem Stand der Wissenschaft vollständig erhoben worden waren. Dass vom BfR moniert wird, es fehlten Angaben zu Untergruppen von malignen Lymphomen wirkt bizarr, weil es Ziel der Studie war, das Erkrankungsrisiko für Non-Hodgkin-Lymphome allgemein und nicht etwa für sämtliche Untergruppen zu analysieren.

#### Publikation von Eriksson und Koautoren (2008)

Eriksson und Koautoren<sup>14</sup> befragten für diese Studie insgesamt 910 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und 1.016 Vergleichspersonen. Sie konnten aufgrund der sehr großen Anzahl von Patienten bei den Analysen nach verschiedenen Untergruppen des Non-Hodgkin-Lymphoms differenzieren. Das Gesamtergebnis zeigte eine Verdoppelung des Erkrankungsrisikos nach Exposition gegenüber Glyphosat mit einem deutlichen Anstieg des Erkrankungsrisikos bei längerer Expositionsdauer (bei mehr als 10 Tagen Gesamtexposition stieg das zusätzliche Risiko auf 136% an).

#### Beurteilung des RAR der Studie von Eriksson und Koautoren (2008)

##### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:

Not reliable

Comment:

Multiple avenues for bias were introduced in study design, execution and data processing. No information about exposure duration, used glyphosate products and application rates. Other factors (i.e. smoking habits, medication etc.) were assessed but not included in the evaluation.

Relevance of study:

Relevant with reservation

Klimisch code:

3

---

<sup>14</sup> Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M. Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. Int J Cancer 2008; 123:1657-1663.

## Übersetzung ins Deutsche:

### **Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:	Nicht zuverlässig
Kommentar:	Vielfache Verzerrungsmöglichkeiten durch Studienplanung, Durchführung und Datenverarbeitung. Keine Information über die Dauer der Exposition, verwendete Glyphosat-Produkte und Anwendungshäufigkeit. Andere Faktoren (z.B. Rauchverhalten, Arzneimittel usw.) wurden erfasst, aber nicht in die Evaluation einbezogen.
Relevanz der Studie:	Relevant mit Einschränkungen
Klimisch-Code:	3

## Publikation von Eriksson und Koautoren (2008), S. 1658.

### *Assessment of exposure*

All subjects who accepted to participate received a comprehensive questionnaire, which was sent out shortly after the subjects had been telephone interviewed by the other research group we had collaboration with as stated earlier. Their interview, however, did not focus on work environment or chemical exposure, but rather dealt with other life style factors and diseases. Our questionnaire included a total work history with in depth questions regarding exposure to pesticides, organic solvents and several other chemicals. For all pesticides not only numbers of years and numbers of days per year, but also approximate length of exposure per day were questioned. Since most work with pesticides was performed in an individualized manner, no job-exposure matrix was judged to be applicable. Furthermore, the questionnaire also included questions on *e.g.*, smoking habits, medications, leisure time activities and proximity from home to certain industrial installations, but data on these factors are not included in this article.

Specially trained interviewers scrutinized the answers and collected additional exposure information by phone if important data were lacking, incomplete or unclear. These interviewers were blinded with regard to case/control status. All exposures during the same calendar year as the diagnosis and the year before were disregarded in the cases. Correspondingly, the year of enrolment and the year before were disregarded for the controls. As in our previous lymphoma studies we used a minimum criterion of one full day exposure to be categorized as exposed.<sup>8,18</sup>



## Übersetzung ins Deutsche:

Alle potentiellen Studienteilnehmer, die einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, erhielten einen umfassenden Fragebogen. Dieser wurde versandt, kurz nachdem sie von einer anderen Forschergruppe, mit der wir zusammenarbeiteten, per Telefon interviewt worden waren. Dieses Interview hatte jedoch nicht Arbeitsbedingungen oder Exposition gegenüber Chemikalien zum Thema, sondern andere Lebensstilfaktoren und Erkrankungen. Unser eigener Fragebogen umfasste die Erfassung des gesamten Arbeitslebens mit sehr weit gehenden Fragen zur Exposition gegenüber Pestiziden, organischen Lösungsmitteln und mehreren anderen Chemikalien. Für jedes Pestizid wurde nicht nur die Anzahl von Jahren mit Exposition und Anzahl von Tagen pro Jahr mit Exposition, sondern auch die ungefähre Dauer der Exposition pro Tag erfragt. Da die Arbeit mit Pestiziden in der Regel sehr individuell gestaltet war, hielten wir es für gerechtfertigt, keine Job-Exposure-Matrix einzusetzen. Darüber hinaus enthielt der Fragebogen auch Fragen zu z.B. Rauchgewohnheiten, Arzneimittel, Freizeitgewohnheiten und Nähe der Wohnung zu bestimmten Industrie-Anlagen. Die Auswertungen zu diesen Fragen sind jedoch nicht Bestandteil dieser Publikation.

Besonders geschulte Interviewer bearbeiteten die erhobenen Fragen und führten weitere Telefongespräche, falls wichtige Fragen nicht beantwortet worden waren bzw. unvollständig oder unklar waren. Diese Interviewer hatten keine Information darüber, ob der Studienteilnehmer zur Gruppe der Erkrankten oder zur Vergleichsgruppe gehörte. Alle Expositionen während des Diagnosejahres (des Non-Hodgkin-Lymphoms) und des Jahres davor wurden bei den Analysen nicht berücksichtigt. In gleicher Weise wurde bei der jeweiligen Vergleichsperson eines Erkrankten für das Diagnosejahr und das Jahr davor verfahren. Analog zu unseren vorangegangenen Studien zu bösartigem Lymphdrüsenkrebs haben wir auch bei dieser Studie als Untergrenze für die Exposition mit einem Pestizid überhaupt das Minimum mit einem ganzen Tag der Exposition festgelegt, um eine Person überhaupt als exponiert einstufen zu können.

Daraus ergibt sich eindeutig, dass alle im RAR als fehlend monierten Informationen tatsächlich nach dem Stand der Wissenschaft erhoben worden sind.

Der RAR hat eine einzige epidemiologische Studie zum möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Herbiziden mit dem Wirkstoff Glyphosat positiv bewertet.

Es handelt sich dabei um eine Publikation auf der Basis von Daten der Agricultural Health Study von De Roos AJ und Koautoren<sup>15</sup>. Dabei ist im Vergleich der Qualität dieser Studie mit den oben angeführten allesamt negativ bewerteten Studien qualitativ kein Unterschied feststellbar. Zu den Autoren gehören führende Epidemiologen des National Cancer Institute der USA wie auch bei anderen abqualifizierten Studien. Das medizinische Journal gehört ebenso wie die Journale,

---

<sup>15</sup> De Roos AJ, Blair A, Rusiecki JA et al. Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. Environ Health Perspect 2005; 113:49-54.

deren Publikationen als wissenschaftlicher Abfall (not reliable) abqualifiziert wurden, zu den Top-Journalen internationaler wissenschaftlicher Fachzeitschriften.

Die in der Publikation dargestellten Risikoerhöhungen von 10% (95%-Vertrauensbereich: -30%- +90%) ist statistisch nicht signifikant und basiert auf lediglich 95 Erkrankungen an Non-Hodgkin-Lymphom. Angesichts der relativ geringen Beobachtungszeit in der Agricultural Health Study von 6,7 Jahren wären nur bei sehr viel längerer Beobachtungszeit ähnlich viele Erkrankungsfälle zu erwarten gewesen wie bei allen in den USA durchgeführten Fall-Kontroll-Studien (650 Fälle).

### Im RAR pauschal negativ bewertete Studien

Eine Reihe von weiteren epidemiologischen Studien wurden vom BfR pauschal als unbrauchbar für eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefährdung von Herbiziden mit Glyphosat als Inhaltsstoff bezeichnet, weil die von den Autoren dieser Publikationen berechneten Risikoerhöhungen zwar eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos auswiesen, diese jedoch statistisch nicht signifikant waren (Pahwa und Koautoren<sup>16</sup>, McDuffie und Koautoren<sup>17</sup>, Lee und Koautoren<sup>18</sup>). Es ist unklar, auf welcher Entscheidungsbasis andere Studien, deren Ergebnisse ebenfalls statistisch nicht signifikant waren, einer ausführlichen Bewertung für würdig befunden wurden.

### **2.3.2 Im RAR nicht bewertete epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Non-Hodgkin-Lymphomen und Glyphosat**

Im Renewal Assessment Report sind vier Studien nicht einbezogen worden. Dabei handelt es sich um zwei Studien, die vor 2000 publiziert worden waren<sup>19,20</sup> sowie um

---

<sup>16</sup> Pahwa P, Karunanayake CP, Dosman JA et al. Multiple myeloma and exposure to pesticides: A Canadian case-control study. *J Agromed* 2012; 17:40-50.

<sup>17</sup> McDuffie HH, Pahwa P, McLaughlin JR et al. Non-Hodgkin's lymphoma and specific pesticides exposure in men: Cross-Canada Study of Pesticides and Health. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1155-1163.

<sup>18</sup> Lee WJ, Cantor KP, Berzofsky JA et al. Non-Hodgkin's lymphoma among asthmatics exposed to pesticides. *Int J Cancer* 2004; 111:298-302.

<sup>19</sup> Brown LM, Burmeister LF, Everett GD et al. Pesticide exposure and multiple myeloma in Iowa men. *Cancer Causes Control* 1993; 4:153-156.

<sup>20</sup> Cantor KP, Blair A, Everett G et al. 1992; *Cancer Res* 1992; 52:2447-2455.

zwei weitere mit neueren Publikationsdaten<sup>21,22</sup>. Die Nichtberücksichtigung von Studien, die vor dem Jahre 2000 publiziert worden waren, wird vom BfR damit begründet, dass solche Studien bereits in einem früheren Renewal Assessment Report behandelt worden wären. Dieses Argument ist zwar formal korrekt, lässt jedoch außer Acht, dass zu einer vollständigen Beurteilung der möglichen gesundheitlichen Auswirkungen eines Pestizids logischerweise die Analyse der Gesamtheit aller wissenschaftlichen Publikationen unverzichtbar ist.

Die Nichtbehandlung der Publikationen von Orsi und Koautoren (2009) und von Cocco und Koautoren (2013) ist vollkommen unerklärlich und ist möglicherweise das Ergebnis von Literaturrecherchen, bei denen die Qualitätssicherung versagt hat, indem nicht kontrolliert wurde, ob tatsächlich alle relevanten Publikationen gefunden worden waren.

### **2.3.3 Epidemiologische Studien zum Zusammenhang der Störung der menschlichen Fortpflanzung und Glyphosat**

Im Renewal Assessment Report finden sich Beurteilungen mehrerer Publikationen, die nahelegen, dass Herbizide mit dem Wirkstoff Glyphosat in verhängnisvoller Weise auf die menschliche Fortpflanzung Einfluss nehmen könnten.

#### Studie von Savitz und Koautoren (1997)

Savitz und Koautoren<sup>23</sup> untersuchten die Möglichkeit der Beeinträchtigung von Schwangerschaften durch Pestizid-Expositionen der Väter im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study. Sie konnten bei 1.898 Paaren den Verlauf von 3.984 Schwangerschaften analysieren. Sie fanden, dass eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft nur dann häufiger auftrat, wenn die Väter Pestizide zur Bekämpfung von Unkräutern auf der Hoffläche mischten oder anwendeten. Fehlgeburten traten häufiger auf nach der Anwendung verschiedener Pestizide auf

---

<sup>21</sup>Cocco P, Satta G, Dubois S et al. Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epi-lymph study. *Occup Environ Med* 2013; 70:91-98.

<sup>22</sup>Orsi L, Delabre L, Monnereau A et al. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. *Occup Environ Med* 2009; 66:291-298.

<sup>23</sup>Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D et al. Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 1997; 146:1025-1036.

(signifikante Risikoerhöhungen für Herbizide insgesamt +40%, für Thiocarbamate +90%, für Insektizide insgesamt +60%, für Carbarly +110%). Für Glyphosat fand sich eine nicht-signifikante Risikoerhöhung von +40%). Eine vorzeitige Geburt trat nach Anwendung verschiedener Pestizide häufiger auf (signifikante Risikoerhöhungen nach Anwendung von Hofherbiziden insgesamt +110%, nach Triazinen +220%, nach Atrazine +390%, nach 2,4-DB +250%). Nach Glyphosat fand sich eine nicht-signifikante Risikoerhöhung um 140%.

### Beurteilung der Publikation von Savitz und Koautoren (1997) im RAR

#### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:	Not Reliable
Comment:	No information about exposure duration, used glyphosate products and application rates. No information, if the subjects used more than one pesticide. Due to study design and evaluation methods, study results are not reliable.
Relevance of study:	Not Relevant (Study design is not suitable for assessment of glyphosate exposure).
Klimisch code:	3

### Übersetzung ins Deutsche

#### **Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:	Nicht zuverlässig
Kommentar:	Keine Information über die Dauer der Exposition, verwendete Glyphosat-Produkte und Anwendungshäufigkeit. Keine Information darüber, ob mehr als ein Pesticid angewendet wurde. Infolge des Studiendesigns und der Auswertungsmethoden sind die Studienergebnisse nicht zuverlässig.
Klimisch-Code:	3

Da die Befragungen im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study durchgeführt wurden, wäre eine genaue Beurteilung dessen, in welcher Form die Fragen tatsächlich gefragt wurden, nur anhand einer Analyse der Fragebogeninstrumente möglich. Diese sind in der PhD-Thesis von TE Arbuckle enthalten, die sie 1994 an der University of North Carolina at Chapel Hill eingereicht hatte. Da ein Versuch,

Zugang zu dieser Arbeit zu erhalten, noch nicht erfolgreich war, kann lediglich auf andere Publikationen, die im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study entstanden sind, zurückgegriffen werden. Dazu gehört auch die Publikation von Arbuckle und Koautoren (s.u.), aus der das System der Fragestellung und der Detaillierungsgrad hervorgehen. Die BfR-Kritik, dass nicht ersichtlich wurde, ob die Anwendung von mehr als einem Pestizid durch eine Person erfolgte, wird jedoch bereits durch die Publikation von Savitz widerlegt. Dort finden sich im Ergebnisteil (S. 1028) mehrere Hinweise, dass die Analysen unter Berücksichtigung der Anwendung von mehreren Pestiziden durchgeführt wurden.

#### Hinweis auf die Erfassung von Mehrfach-Expositionen bei Savitz et al.; S. 1028

Odds ratios (ORs) greater than 1.5 were found for crop herbicide application combined with use of thiocarbamates (OR = 1.9, 95 percent confidence interval (CI) 1.1–3.3) and carbaryl (OR = 1.9, 95 percent CI 1.1–3.1), with atrazine, glyphosate, and other (unclassified) pesticides yielding adjusted odds ratios of 1.5. There was some overlap among pregnancies in which there was male exposure to thiocarbamates and carbaryl, with 126 exposed to thiocarbamates, 156 exposed to carbaryl, and 67 exposed to both.

#### Übersetzung ins Deutsche

Odds Ratios (ORs) über 1.5 fanden sich für die Anwendung von Ackerherbiziden in Kombination mit Thiocarbamaten (OR= 1.9, 95%-Vertrauensbereich (CI) 1.1-3.3) und mit Carbaryl (OR= 1.9, 95%-Vertrauensbereich 1.1-3.1) oder bei der Kombination mit Atrazin, Glyphosat und anderen (nicht-klassifizierten) Pestiziden mit adjustierten Odds Ratios von 1.5. Es gab eine gewisse Überschneidung bei Schwangerschaften, bei denen eine Exposition der Väter mit Thiocarbamaten und Carbaryl, wobei 126 mit Thiokarbamaten exponiert waren, 156 mit Carbaryl und 67 mit beiden Stoffen.

Die Kritik im Renewal Assessment Report an einer fehlenden Erfassung der Expositionsdauer ist deswegen vollkommen unangebracht, weil es bei der Fragestellung (Exposition innerhalb von drei Monaten vor der Empfängnis) überhaupt nicht darauf ankommt, wie groß insgesamt die Expositionsdauer war, sondern ob im kritischen Drei-Monats-Zeitraum überhaupt eine Exposition stattfand. Das kritisierte

Fehlen der Erhebung von Mehrfachexpositionen wird durch den Text aus dem Ergebnisteil ("Exposition der Väter mit Thiocarbamaten und Carbaryl, wobei 126 mit Thiocarbamaten exponiert waren, 156 mit Carbaryl und 67 mit beiden Stoffen") widerlegt.

### Studie von Arbuckle und Koautoren (2001)

Arbuckle und Koautoren<sup>24</sup> untersuchten in wie weit die Exposition gegenüber Glyphosat vor der Empfängnis das Risiko für Fehlgeburten erhöhen könnte. 2110 Bäuerinnen mit insgesamt 3936 Geburten dienten als Studienpopulation im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study. Das wesentliche Ergebnis der Studie ist, dass eine Exposition von Frauen vor der Empfängnis zu einer signifikanten Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt zwischen der 12. und 19. Schwangerschaftswoche um 70% führt.

### Beurteilung der Studie von Arbuckle und Koautoren im RAR

#### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:	Not reliable
Comment:	No information about exposure duration, used glyphosate products and application rates. No information, if the subjects used more than one pesticide.
Relevance of study:	Not relevant (Study design is not suitable for assessment of glyphosate exposure).
Klimisch code:	3

Three highly relevant confounding factors were not considered in the OFFHS questionnaire: history of previous spontaneous abortion(s), maternal age and smoking.

### Übersetzung ins Deutsche

#### **Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:	Nicht zuverlässig
Kommentar:	Keine Information über die Dauer der Exposition, verwendete Glyphosat-Produkte und Häufigkeit

---

<sup>24</sup> Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. Environ Health Perspect 2001; 109:851-857.

	der Anwendung. Keine Information, ob mehr als ein Pestizid angewendet wurde.
Relevanz der Studie:	Nicht relevant (Studiendesign ist ungeeignet, die Glyphosat-Exposition zu erheben.)
Klimisch-Code:	3
<b>Ergänzende Bemerkung:</b>	Drei extrem wichtige Einflussfaktoren wurden beim Fragebogen der Ontario Farm Family Health Studie nicht berücksichtigt: Frühere Fehlgeburten, Alter der Mutter, Rauchen.

### Erhebung von Expositionen (1) Arbuckle und Koautoren, S. 851

We pooled pesticide exposure information from the farm operator (the person responsible for the day-to-day operations of the farm, if different from the husband or wife), husband, and wife to construct a history of monthly agricultural and residential pesticide use. For each pesticide reported, we identified the active ingredients and uses using a database of registered pesticide products in Canada. Where possible, we categorized the active ingredients into chemical families. We divided all pesticides reported into four major classes of use: herbicides, insecticides, fungicides, and miscellaneous others (including those that could not be classified). We identified the active ingredients and chemical families that were most frequently used on the farms in the study, as well as those most likely to have adverse reproductive effects according to the literature. This categorization produced 17 pesticide unit variables that we examined in this study.

### Übersetzung ins Deutsche:

Wir poolten Expositionsdaten von demjenigen, der auf der Farm verantwortlich war für den täglichen Betriebsablauf, Mann oder Ehefrau, um den Verlauf der monatlichen Verwendung von Pestiziden auf dem Farmgelände und im Wohnbereich zu erstellen. Für jedes Pestizid identifizierten wir die aktiven Bestandteile und Anwendungsgebiete. Dabei stützten wir uns auf eine Datenbank, in der sich Daten über alle in Canada registrierten Produkte befanden. Wo immer möglich ordneten wir die Produkte chemischen Familien zu. Wir nahmen eine Einteilung der Pestizide in vier Hauptgruppen vor: Herbizide, Insektizide, Fungizide und sonstige. Wir identifizierten wirksame Bestandteile und chemische Familien, die am häufigsten auf den

Farmen in unserer Studie angewendet wurden. Dieses geschah ebenfalls für diejenigen Produkte, von denen nach der wissenschaftlichen Literatur angenommen werden konnte, dass sie Effekte im Hinblick auf die menschliche Fortpflanzung haben könnten. Dieses Verfahren führte zu 17 verschiedenen chemischen Einheiten (darunter Glyphosat), die im Rahmen der Studie untersucht wurden.

## Erhebung von Expositionen (2) Arbuckle und Koautoren, S. 852

We merged reproductive and pesticide exposure history data to create pesticide unit variables for months preceding and during each pregnancy. Exposure to pesticides was analyzed for two windows: preconception, the 4-month period from 3 months before conception to the calendar month of conception (consistent with potential sperm-mediated effects); and postconception, the 3-month period from the first calendar month after conception to the end of the first trimester (consistent with a fetotoxic effect). Exposures that occurred after a pregnancy loss but within the period of interest (i.e., first trimester) were not considered in assessing exposure status. We also created pregnancy-specific variables for all other time-related factors (parental age, smoking, farm activities, and alcohol and caffeine intake).

### Übersetzung ins Deutsche:

Wir haben Daten über das Fortpflanzungsverhalten mit Expositionsdaten für Pestizide so zusammengeführt, dass wir für jedes Pestizid für die Monate vor und nach der Empfängnis jeder Schwangerschaft Daten verfügbar hatten. Die Exposition gegenüber Pestiziden wurde für zwei Zeitfenster analysiert: für die vier-Monats-Periode 3 Monate vor der Empfängnis bis zum Monat der Empfängnis und nach der Empfängnis vom ersten Monat nach der Empfängnis bis zum 3. Trimester der Schwangerschaft (identisch mit dem Zeitraum möglicher Fetotoxizität). Expositionen, die erst nach einer Fehlgeburt, jedoch im ersten Trimester der Schwangerschaft auftraten, haben wir bei unseren Analysen nicht berücksichtigt. Wir haben gleichzeitig Variablen spezifisch für die jeweilige Schwangerschaft generiert für alle anderen Zeit-spezifischen Faktoren, d.h. Alter von Vater und Mutter, Rauchen, Berufstätigkeit auf der Farm und Kaffee-Genuß

Alle Daten, die im RAR als fehlend kritisiert wurden, sind tatsächlich in der Studie differenziert erhoben worden. Die im RAR als fehlend kritisierte Dauer der

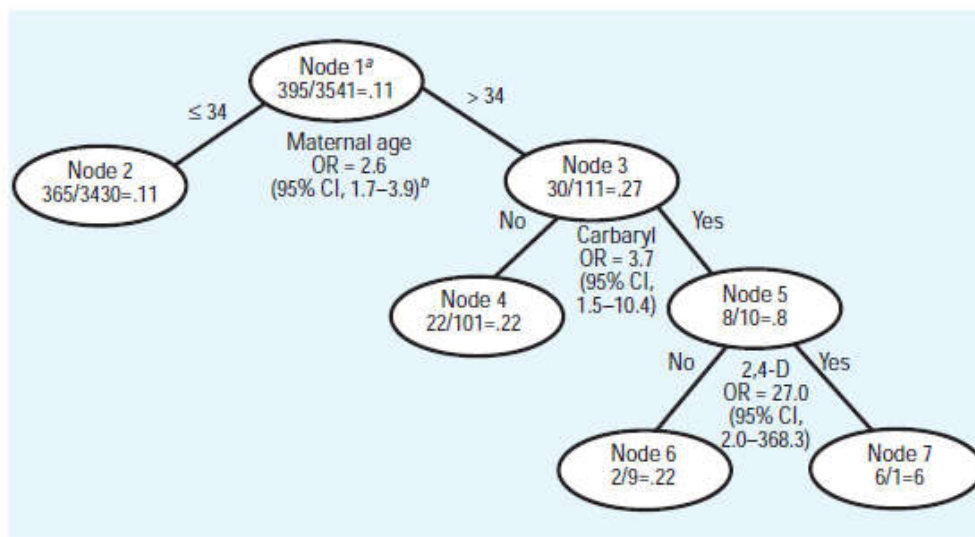


Anwendung ist für die in der Studie analysierte Fragestellung vollkommen irrelevant, weil nicht die Gesamtdauer der Anwendung von Glyphosat-haltigen Herbiziden als Risikofaktor untersucht werden wollte, sondern eine Exposition in der kritischen 3-Monats-Phase vor der Empfängnis, also in einem Zeitraum, der für die darauf folgende Schwangerschaft kritisch sein könnte.

Selbst beim flüchtigen Lesen der Publikation läßt sich bei Betrachtung von Abbildung 1 erkennen, dass das Alter der Mutter erhoben worden sein muß, da sonst eine Differenzierung nach Alter bei der Geburt (Maternal Age  $\leq 34$ ,  $>34$ ) schwerlich möglich gewesen wäre. Das im RAR als fehlend kritisierte Alter der Mutter musste zwangsläufig erhoben worden sein, da sonst keineswegs eine Stratifizierung der Ergebnisse nach dem Alter der Mutter möglich gewesen wäre.

Im Übrigen wäre es unvorstellbar, dass in einer renommierten epidemiologischen Forschungsinstitution wie der School of Public Health der University of North Carolina in Chapel Hill nicht bekannt gewesen sein sollte, dass das Alter der Mutter in zahlreichen epidemiologischen Studien als bestimmender Faktor für das Auftreten von Fehlgeburten identifiziert worden war.

**Abbildung 1 der Publikation von Arbuckle und Koautoren (2001), S. 855.**



**Figure 1.** Classification and Regression Tree analysis of crude spontaneous abortion risk (< 20 weeks' gestation)—preconception exposure to pesticide active ingredients and other risk factors.

<sup>a</sup>In the nodes, the numerators represent the number of cases; the denominators are the number of non-cases. <sup>b</sup>Left branch of node used as referent group.

## Publikation von Garry und Koautoren (2002)

Die Autoren<sup>25</sup> führten im Red River Valley in Minnesota, USA, eine Studie durch mit 1070 Farmern, die eine Lizenz zur Pestizid-Anwendung besaßen. Von diesen waren 851 verheiratet oder lebten in einem Ehe-ähnlichen Verhältnis. 851 Frauen, die mit einem lizenzierten Pestizid-Anwender zusammen lebten, beteiligten sich an einem Telefon-Interview. Dieses fand in zeitlichem Abstand zu den Telefon-Interviews mit dem männlichen Partner statt. Insgesamt ergaben sich daraus Interviews mit 695 Familien. Daraus gelangte man zu 536 Geburten, bei denen der Vater Pestizide anwendete. Das für Glyphosat-Anwendung spezifische Ergebnis war ein um 260% erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ADHS (Zappelphilipp-Syndrom) bei Kindern, deren Vater vor dem Zeitpunkt der Empfängnis Glyphosat angewendet hatte.

## Bewertung der Studie von Garry und Koautoren im Renewal Assessment Report

### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:

Not reliable

Comment:

Epidemiological study with some methodological / reporting deficiencies (selection of study subjects, no information about exposure duration, exposure concentration, pesticide use frequency).

Relevance of study:

Not relevant because of methodological deficiencies.

Klimisch code:

## Übersetzung ins Deutsche:

### **Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:

Nicht zuverlässig

Kommentar:

Epidemiologische Studie mit einigen methodischen/Datenerhebungs-Defiziten (Selektion der Studienteilnehmer, keine Information über die Dauer der Exposition, Konzentration der Exposition, Häufigkeit der Pestizid-Anwendung).

Relevanz der Studie:

Nicht relevant wegen methodischer Mängel.

Klimisch-Code

3

---

<sup>25</sup> Garry VF, Harkins ME Eriksson LL et al. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. Environ Health Perspect 2002; 110 (suppl. 3):441-449.

Die Autoren des RAR verkennen vollkommen, dass es bei der Fragestellung, ob eine Pestizid-Anwendung vor der Empfängnis zu einer Störung der Embryonal-Entwicklung führen könnte, nicht auf die Dauer oder Konzentration des Pestizids ankommt, sondern vor allem auf den Zeitpunkt der Anwendung.

Die Auswahl der Teilnehmer an der Studie (wie oben beschrieben) entspricht in höchsten Maße einem wissenschaftlichen Studiendesign für eine solche Fragestellung. Eine Verzerrung durch die Auswahl der Studienteilnehmer ist überhaupt nicht zu erkennen, da tatsächlich alle verfügbaren Personen in die Studie einbezogen wurden und schon deshalb von einer irgendwie gearteten Selektion überhaupt nicht die Rede sein kann. Auch ist von den Autoren genau beschrieben worden, wie sie vorgehen, um zu den Studienteilnehmern zu gelangen. Der Vorwurf einer unzureichenden Beschreibung des Prozederes für die Auswahl der Teilnehmer ist deswegen völlig haltlos.

### **2.3.4 Epidemiologische Studien im Final Appendix der EFSA**

Nach Rückkopplung mit allen EU-Staaten hat die EFSA am 19.11.2015 die finale Fassung des Renewal Assessment Report<sup>26</sup> ins Netz gestellt. In dieser Fassung sind alle Änderungen gegenüber der früheren Version des RAR<sup>27</sup> durch farbige Markierungen gekennzeichnet. Die Abschnitte zu epidemiologischen Studien finden sich auf den Seiten 1040-1058 (Carcinogenität), sowie auf den Seiten 1186-1188 und 1207-1216 (menschliche Fortpflanzung).

Soweit auf diesen Seiten detailliert zu einzelnen Publikationen Stellung genommen wird, finden sich hier die gleichen Formulierungen wie im ursprünglichen Renewal Assessment Report des BfR, d.h. es wird an den Behauptungen festgehalten, dass die Studien nicht zuverlässig seien, weil relevante Daten, z.B. zur Exposition mit Glyphosat, Rauchverhalten, Vorerkrankungen usw. nicht erhoben worden wären.

Spätestens seit der öffentlichen Anhörung des Bundestagsausschusses für Ernährung und Landwirtschaft am 28.9.2015 musste dem BfR jedoch klargeworden sein, dass diese Behauptungen jeder materiellen Grundlage entbehrten. Dieses wurde sowohl durch ein detailliertes Statement für die Anhörung dieses Bundestagsaus-

---

<sup>26</sup> s. Fußnote 2.

<sup>27</sup> s. Fußnote 1.

schusses<sup>28</sup> als auch durch die Publikation eines Offenen Briefes an den EU-Gesundheitskommissar Andriukaitis von 94 wissenschaftlichen Experten aus 25 Ländern<sup>29</sup> belegt. Die Reaktion des BfR auf den Offenen Brief bestand in einem Kommentar auf der Homepage des BfR, in dem ausgeführt wurde, dass die Kritikpunkte an der Bewertung des RAR in Bezug auf eine wahrscheinliche Carcinogenität von Glyphosat "nicht nachvollziehbar" wären.

Erstmalig taucht in der finalen Fassung des RAR auch ein Hinweis auf die Meta-Analyse von Schinasi und Leon<sup>30</sup> auf Seite 78 und identischer Form auf Seite 1043 auf:

- Schinasi and Leon (2014, ASB2014-4819) published the results of epidemiologic research on the relationship between non-Hodgkin lymphoma (NHL) and occupational exposure to pesticides. Phenoxo herbicides, carbamate insecticides, organophosphorus insecticides and lindane were positively associated with NHL. However, no association between NHL an glyphosate was reported.

#### Übersetzung ins Deutsche:

Schinasi und Leon [...] publizierten die Ergebnisse epidemiologischer Forschung zur Beziehung von Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) und beruflicher Exposition gegenüber Pestiziden. Phenoxo-Herbizide, Carbamat-Insektizide, Organophosphor-Insektizide und Lindan zeigten einen Zusammenhang mit NHL. Jedoch wurde kein Zusammenhang zwischen NHL und Glyphosat berichtet.

Diese Feststellung steht im direkten Gegensatz zu den Ergebnissen der Meta-Analysen, über deren Ergebnisse Schinasi und Leon berichteten. Hier findet sich nämlich in Tabelle 5 (s.u.) ein gegenteiliger Befund, nämlich eine statistisch signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos um 50% (Odds Ratio: 1.5). Für eine Unterform des Non-Hodgkin-Lymphoms, dem B-Zell-Lymphom findet sich sogar eine Verdopplung des Erkrankungsrisikos bei denjenigen, die beruflich mit Glyphosat-haltigen Herbiziden in Berührung kamen (Odds Ratio: 2.0). Zweifellos entsprechen beide Erwähnungen der Ergebnisse der Meta-Analysen von Schinasi und Leon im Finalen Addendum des Renewal Assessment Reports nicht den tatsächlichen Ergebnissen.

<sup>28</sup> Greiser E. Stellungnahme des Einzelsachverständigen Prof. Dr. Eberhard Greiser. Deutscher Bundestag. Ausschuss für Ernährung und Landwirtschaft. Ausschussdrucksache 18 (10)326-H. ÖA "Glyphosat" am 28. Sept. 2015. 27. September 2015.

<sup>29</sup> Portier CJ, Armstrong BK, Baguley BC et al. Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between the International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA). J Epidemiol Comm Health. online 3.3.2016 as 10.1136/jech 2015 207005.

<sup>30</sup> Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticides chemical groups and active ingredients: Systematic review and meta-analysis. J Environ Res Public Health 2014; 11:4449-4527.

## Schinasi & Leon (2014), Seite 4513. Tabelle 5 (Ausschnitt)

**Table 5.** Meta analytic summary estimates of association between herbicides and insecticides with non-Hodgkin lymphoma.

Chemical group or active ingredient	Meta Risk Ratio estimate, 95% CI	I <sup>2</sup>	Papers contributing
<b>HERBICIDES</b>			
<i>Amide herbicides</i>			
Amide herbicides	1.3, 0.8–1.9	22.2%	[18,27,34,46]
Alachlor	0.9, 0.6–1.3	43.0%	[30,39]
<i>Aromatic acid herbicides</i>			
Benzoic acid herbicides	1.3, 0.9–1.9	0.0%	[18,27,34,46]
Dicamba	1.4, 1.0–2.1	0.0%	[30,43]
<i>Carbamate/thiocarbamate herbicides</i>			
Carbamate/thiocarbamate herbicides	1.4, 1.1–2.0	0.0%	[18,43,60]
<i>Dinitroanilines</i>			
Dinitroanilines	1.2, 0.8–1.7	0.0%	[27,43]
Trifluralin	0.9, 0.6–1.3	0.0%	[18,30,43,45]
<i>Organophosphorus herbicides</i>			
Glyphosate	1.5, 1.1–2.0	32.7%	[30–33,43,46]
Glyphosate-association with B cell lymphoma	2.0, 1.1–3.6	0.0%	[32,63]

Sucht man in den 4322 Seiten weiter nach dem Namen Schinasi, so findet man auf Seite 4136 den Hinweis, dass eine Beziehung zwischen Glyphosat-Exposition und B-Zell-Lymphom zu finden sei, ohne dass eine Zahl angegeben wäre. Auf den Seiten 4182 und 4183 wird schließlich unter Verweis auf die Empfehlung von Schinasi und Leon, dass weitere Untersuchungen erforderlich wären, geschlossen, dass ein Effekt von Glyphosat auf das Erkrankungsrisiko für NHL nicht völlig ausgeschlossen werden könnte, da die jüngste Meta-Analyse einen geringen Effekt für NHL und B-Zell-Lymphome gezeigt hätte. Da in der IARC-Monographie zu Glyphosat<sup>31</sup> lediglich von NHL insgesamt die Rede ist, kann mit der Erwähnung von einem Effekt bei B-Zell-Lymphomen nur die Meta-Analyse von Schinasi und Leon gemeint sein. In der Epidemiologie ist eine Risiko-Erhöhung um 100% ein sehr großer Effekt. Wenn BfR und EFSA in einer solchen Risiko-Erhöhung lediglich einen geringen Effekt sehen, zeigt diese Einstellung lediglich eine kaum erklärliche Fehleinstellung dieser beiden Behörden auf dem Gebiet der Epidemiologie und der Einschätzung von Erkrankungsrisiken.

<sup>31</sup> IARC Monographs 112. Glyphosate, 29.7.2015, Lyon; S. 30, Abschnitt 2.4. Meta-analyses.

### **3. Zusammenfassende Beurteilung des Verhaltens des Bundesinstitutes für Risikobewertung und der European Food Safety Authority bei der Bewertung von epidemiologischen Studien zum Zusammenhang zwischen Glyphosat-Exposition und Gesundheitsgefährdungen**

Das Bundesinstitut für Risikobewertung und die EFSA haben sich offenkundig die wissenschaftlich nicht begründbaren Bewertungen des Renewal Assessment Reports zu eigen gemacht, so dass davon ausgegangen werden muss, dass beide Institutionen zu identischen Bewertungen gekommen wären, wenn diese von ihnen primär vorgenommen worden wären.

Die anonymen Autoren des RAR haben für die wissenschaftliche Bewertung von epidemiologischen Studien ein Klassifikationsschema herangezogen, das ausschließlich für die Bewertung von tierexperimentellen Studien entwickelt worden war. Dabei haben sie in großem Umfang Methoden und Ergebnisse epidemiologischer Studien derartig verändert, dass vorgetäuscht wurde, relevante Daten (z.B. Exposition mit Glyphosat, Rauchverhalten, Vorerkrankungen) wären überhaupt nicht erhoben worden. Das ist eine systematische Falschinterpretation von publizierten wissenschaftlichen Studien. Mit diesen angeblichen Fehlern wurden diese Studien dann als nicht zuverlässig bewertet. Dieses Vorgehen ist nicht der wissenschaftlich begründeten Diskussion von Studiendesigns oder Ergebnissen gleich zu setzen, sondern stellt eine vorsätzliche Fälschung von Studieninhalten dar, vermutlich durchgeführt, um Studien als wissenschaftlich minderwertig qualifizieren zu können. Tatsächlich sind durch dieses Vorgehen wissenschaftliche Publikationen über wissenschaftlich exzellente Studien fälschlicherweise abqualifiziert worden.

### **4. Schlussfolgerungen**

Nach der Klassifikation des Krebsforschungszentrums der Weltgesundheitsorganisation ist davon auszugehen, dass die Anwendung von Glyphosat-haltigen Herbiziden wahrscheinlich zu einem erhöhten Risiko für die Entstehung von Non-Hodgkin-Lymphomen führt. Diese Erkrankung führt innerhalb von zehn Jahren nach Erkrankungsbeginn trotz aggressiver Chemotherapie zu einer Mortalität von 58% bei Männern und von 53% bei Frauen (Robert-Koch-Institut, 2010).

Es wäre gesundheitspolitisch fahrlässig, angesichts dieser wahrscheinlichen Gesundheitsrisiken nicht umgehend belastbare Daten über die reale Gefährdungssituation zu erheben. Dafür wären vier Schritte erforderlich:

- a) Erfassung der genauen Anzahl der Glyphosat-Exponierten,
- b) Durchführung einer international qualitäts-kontrollierten Fall-Kontroll-Studie zur exakten Bestimmung des Exzeßrisikos für Non-Hodgkin-Lymphome durch Glyphosat-haltige Herbizide,
- c) Biomonitoring einer Zufallsstichprobe der deutschen Bevölkerung auf Exposition mit Glyphosat, z.B. durch Analyse von Urinproben,
- d) Monitoring des Glyphosatgehaltes in Lebensmitteln.

Außerdem wäre es vielleicht an der Zeit, das Verhalten des Bundesinstituts für Risikobewertung, immerhin eine Bundesoberbehörde, daraufhin zu überprüfen, ob die Akzeptierung der Fälschungen der anonymen Autoren des Renewal Assessment Reports noch mit einem ordnungsgemäßen Verwaltungshandeln vereinbar ist.

Bremen/Musweiler, den 17.4.2016



Prof. Dr. med. Eberhard Greiser