

Zusammenfassung mit Quellennachweisen

der von GLOBAL 2000 in die zweite Gesprächsrunde

„Glyphosat - Informationsaustausch zur aktuellen Situation“

vom 6. April 2016 im Rahmen des

DIALOG ZUKUNFT PFLANZENBAU

eingebraachten Argumente

1.) Die Kanzerogenitätsstudien der Glyphosat-Hersteller

Um für Pestizide eine Wirkstoffzulassung für den europäischen Markt zu erreichen, müssen die Hersteller belegen, dass ihr Pestizid nicht krebserregend ist. Dazu reichen sie bei den Behörden unter anderem **Langzeit-Kanzerogenitätsstudien**¹ mit Versuchstieren ein.

Ist in diesen Studien keine dosisabhängige Zunahme von bösartigen Tumoren feststellbar, ist das ein Hinweis, dass das untersuchte Pestizid nicht krebserregend ist. Ist hingegen ein ursächlicher Zusammenhang zwischen dem Pestizid und der Zunahme bösartiger Tumoren feststellbar, darf das Pestizid in Europa nicht zugelassen werden².

Im Mai 2012 reichte Monsanto im Namen der Glyphosate Task Force³ bei den deutschen Zulassungsbehörden⁴ ein Dossier ein, welches fünf Kanzerogenitätsstudien mit Labormäusen⁵ enthielt. In allen Studien traten bösartige Tumoren in Nieren, Blutgefäßen oder Lymphdrüsen auf. Der Zusammenhang mit der Glyphohosat-Dosierung ist unten tabellarisch und auf der folgenden Seite graphisch dargestellt:

Tabelle: Anzahl der männlichen Tiere (49 - 51 pro Gruppe) mit Tumorbildung in Abhängigkeit der Glyphosat-Dosis in fünf Langzeit-Kanzerogenitätsstudien mit Labormäusen

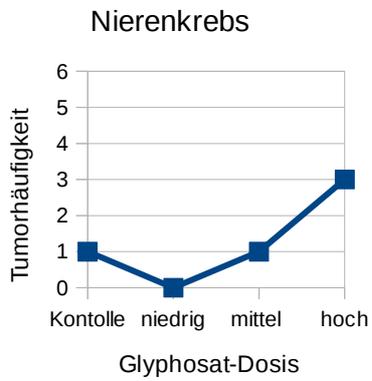
Tumortypus	Studie	Kontrolle	Niedrige Dosis	Mittlere Dosis	Hohe Dosis
Nierenkrebs	Monsanto 1983	1	0	1	3
	Arysta 1997	0	0	0	2
	Adama 2001	0	0	1	2
Angiosarkom	Cheminova 1993	0	0	0	4
	Arysta 1997	0	0	0	2
Lymphom	Arysta 1997	2	2	0	6
	Adama 2001	10	15	16	19
	Nufarm 2009	0	1	2	5

Abbildung 1. Die Dosis-Wirkungskurven jener fünf Langzeit-Krebsstudien, die als Belege für die Unbedenklichkeit von Glyphosat eingereicht worden waren, zeigen einen ansteigenden Trend der

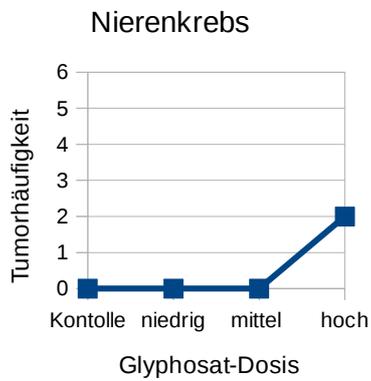
- 1 Vier Gruppen mit jeweils 50 männlichen und 50 weiblichen Mäusen erhalten über einen Zeitraum von 18 Monaten ansteigende Glyphosat-Dosierungen im Futter: Eine Null-, eine Niedrig, eine Mittel und eine Hochdosierung.
- 2 gemäß der Verordnung Nr. 1272/2008 EG ist eine Substanz als Karzinogen der Kategorie 1A oder 1B einzustufen, wenn positive Krebsbefunde in mindestens zwei Studien vorliegen.
- 3 Zusammenschluss von Herstellern und Vertreibern von Glypyhosat: <http://www.glyphosat.de/impressum>
- 4 Deutschland wurde dadurch zum berichtertsattenden Mitgliedsland (Reporting Memberstate (RMS))
- 5 „Final addendum to the Renewal Assessment Report“ Okt. 2015 (Seiten 1013 - 1040 und Seiten 4184 - 4200)

Tumorhäufigkeit mit steigender Glyphosat-Dosierung:

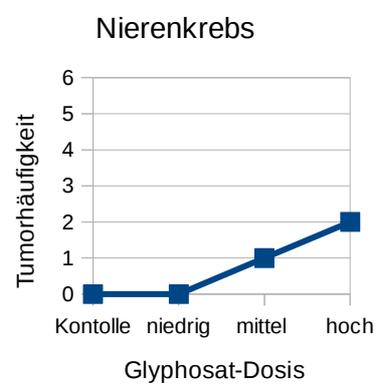
Monsanto 1983



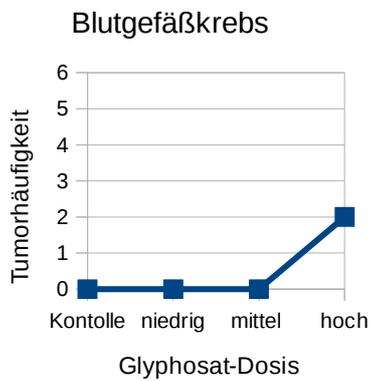
Arysta 1997



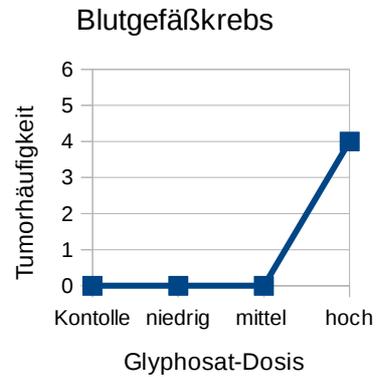
Adama 2001



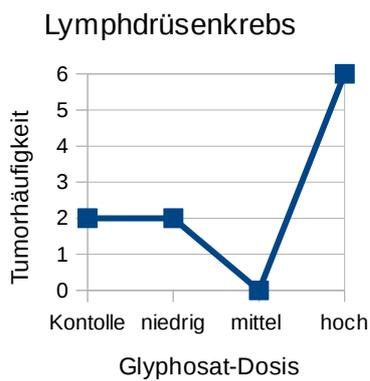
Arysta 1997



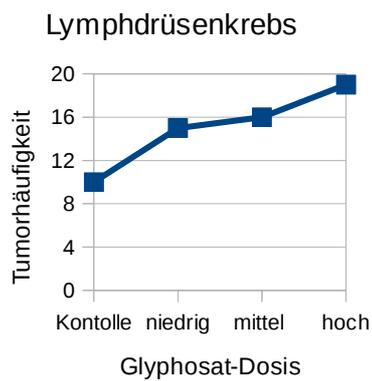
Cheminova 1993



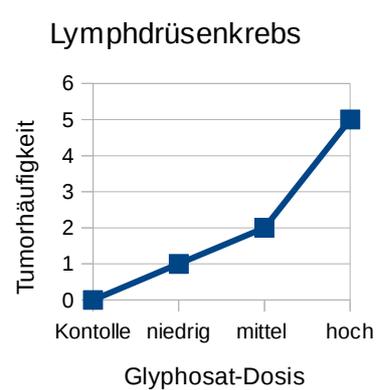
Arysta 1997



Adama 2001



Nufarm 2009



2.) Aussagen zu den Kanzerogenitätsstudien durch die AGES:

„Am Ende des Tages stehen wir mit Resultaten von mehreren Tausend Tieren. Und wenn wir die Ergebnisse dieser Tierstudien vergleichen, hier die Ratten ohne Glyphosat und auf der anderen Seite die Ratten mit Glyphosat-Behandlung – und auch Mäuse – dann ist festzustellen, dass da **keine Unterschiede in den Resultaten** waren bei der Kanzerogenität. Das heißt: Glyphosat hat aufgrund unserer Erfahrungen aufgrund unserer Bewertungen kein kanzerogenes Risiko.“

AGES-Interview in der ORF-Sendung „heute konkret“ vom 3. März 2016

Kommentar von GLOBAL 2000:

Diese Aussage steht in augenscheinlichem Widerspruch zu den Ergebnissen der Langzeit-Karzinogenitätsstudien an Mäusen.

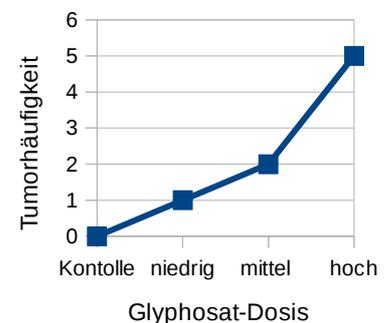
Ähnliche Aussagen wurden aber bereits von den Antragsstellern ebenso wie von den Zulassungsbehörden getätigt.

Dies wollen wir nun am Beispiel der zuletzt von **Nufarm (2009)**

⁶ durchgeführten Karzinogenitätsstudie darlegen (siehe Abb.).

Nufarm 2009

Lymphdrüsenkrebs



3.) Unrichtige Darstellungen am Beispiel „Nufarm 2009“

3.1) Bewertung der Studie durch die GTF⁷

Histopathology

There were no treatment-related histopathological findings observed in any dose group of either sex.

Conclusion by the Notifiers

Based on the study results the NOEL and NOAEL in mice after chronic exposure to Glyphosate technical for 18 month is 810 mg/kg bw/day for males, and 1081 mg/kg bw/day for females. It is concluded that Glyphosate technical is not carcinogenic in mice.

Übersetzung ins Deutsche:

Histopathologie

Es wurden in keiner Dosisgruppe und bei keinem Geschlechts behandlungsbedingte histopathologische Befunden beobachtet.

Schlussfolgerung der Antragsteller:

Basierend auf den Ergebnissen der Studie beträgt der NOEL und NOAEL⁸ bei Mäusen nach 18 Monaten chronischer Exposition durch technisches Glyphosat 810 mg/kg KG / für männliche Tiere und 1081 mg/kg KG / Tag für weibliche Tiere. Es wird festgestellt, dass technisches Glyphosat bei Mäusen nicht kanzerogen ist.

⁶ Eine Zusammenfassung dieser Karzinogenitätsstudie findet sich im RAR auf den Seiten 1023 bis 2030

⁷ RAR Seite 1028

⁸ NOAEL (No Observed Adverse Effect Level): die größte Dosis, bei der noch keine negativer Effekt beobachtbar ist

Kommentar von GLOBAL 2000:

Die Aussage der Glyphosate Task Force (GTF), es seien keine behandlungsbedingten histopathologischen Befunden beobachtet worden, ist angesichts obiger Dosis-Wirkungskurve nicht nachvollziehbar.

Tatsächlich zeigen die histopathologischen Befunde dieser Karzinogenitätsstudie eine **dosisabhängige und statistisch signifikante Zunahme** der Lymphome bei den männlichen Tieren mit folgenden Tuzmorffrequenzen: Kontrolle: 0%, niedrige Dosis: 2%, mittlere Dosis 4% und hohe Dosis: 10% ($p = 0,0037$ nach Cochran Armitage⁹)

3.2) Bewertung durch den RMS im ersten Zwischenbericht¹⁰:

RMS comments
The study is considered acceptable and setting of the NOAEL at the highest dose level of 5000 ppm (equivalent to 810 mg/kg bw/day in males and 1081 mg/kg bw/day in females) is supported. Indeed, there was no evidence for carcinogenicity up to this dose level and a very comprehensive range of toxicological endpoints were investigated. The study suggests a

Übersetzung ins Deutsche:

Kommentar des Bericht erstattenden Mitgliedstaats

Die Studie wird als akzeptabel erachtet, und die Festlegung des NOAEL bei der höchsten Dosis von 5000 ppm (entspricht 810 mg/kg KG / Tag bei männlichen und 1081 mg/kg KG / Tag bei weiblichen Tieren) wird unterstützt. Tatsächlich gab es keine Anzeichen für Karzinogenität bis zu diesem Dosisniveau [...]

Kommentar von GLOBAL 2000:

Aus obigen Gründen ist auch diese Bewertung des Reporting Member States (RMS) nicht nachvollziehbar.

9 Der Trendtest nach Cochran Armitage ist der laut geltendem OECD-Testleitfaden Nr. 116 (Publikationsdatum: 13.4.2012) das für die Auswertung von Langzeit-Karzinogenitätsstudien empfohlene statistische Verfahren.

10 Am 18. Dezember 2013 veröffentlichte das BfR einen Entwurf des Bewertungsberichts

3.3) Bewertung durch den RMS im finalen Bewertungsbericht¹¹:

Am 31. März 2015, also elf Tage nach der Krebseinstufung von Glyphosat durch die IARC, veröffentlicht der RMS die finale Fassung des Bewertungsberichts.

Darin heißt es nun:

There was a weak increase in malignant lymphoma incidence in male mice at the top dose level. The actual numbers of affected animals were 0, 1, 2, and 5 in the control, low, mid and high dose groups (n=51 in each of them). In females, the respective figures were 11/51, 8/51, 10/51 and, again, 11/51. Thus, no evidence of any change in lymphoma frequency was seen in female mice in this study. Even in males, the difference was not statistically significant but a possible effect might be suspected and should be clarified because of the increase in malignant lymphoma in the study by ██████ (2001, ASB2012-11491, "1st new study", see above) and because of a weakly higher incidence in the study by ██████ (1997, ASB2012-11493, "3d new study", see below).

Übersetzung ins Deutsche:

Es gab einen schwachen Anstieg der Inzidenz maligner Lymphome bei männlichen Mäusen an der Höchstdosierung. Die tatsächlichen Zahlen der betroffenen Tiere waren 0, 1, 2 und 5 in der Kontrolle, der niedrig-, mittel- und Hochdosisgruppe (n = 51 in jeder Gruppe). Bei den Weibchen waren die entsprechenden Zahlen 11/51, 8/51, 10/51 und wiederum 11/51. Demnach fanden sich in dieser Studie keine Hinweise für eine Änderung in der Lymphom Frequenz bei den weiblichen Mäusen. Sogar bei den Männchen war der Unterschied statistisch nicht signifikant, allerdings könnte ein möglicher Effekt vermutet werden und sollten abgeklärt werden, aufgrund der Zunahme von maligne Lymphome in der Studie von ██████ (2001, ASB 2.012-11.491, "1st neue Studie", siehe oben) und wegen einer schwach höhere Inzidenz in der Studie von ██████ (1997, ASB 2012-11493, "3d neue Studie", siehe unten).

Kommentar von GLOBAL 2000:

Der RMS widerspricht hier seiner ursprünglichen Bewertung "keine Anzeichen für Karzinogenität" und räumt erstmals einen "leichten Anstieg" der Tumorfrequenz ein. Er bezeichnet diesen Anstieg allerdings ohne nähere Begründung als "statistisch nicht signifikant"¹².

11 Am 18. Dezember 2013 veröffentlichte der RMS einen Entwurf des Bewertungsberichts

12 Tatsächlich ergibt die Auswertung mit dem empfohlenen Trendtest (laut OECD Guidance 116) ein signifikantes Ergebnis (p = 0,0037).

3.4) Bewertung durch den RMS im Addendum des RAR¹³:

Da zwei der fünf vom RMS im Zwischenbericht als Negativergebnis beurteilten Mäusestudien auch von der IARC untersucht¹⁴ und dort als positive Krebsbefunde beurteilt wurden¹⁵, musste der RMS nun diese offensichtliche Diskrepanz untersuchen und erklären:

However, re-evaluation of the incidences of malignant lymphoma reported by ██████████ (2009, [ASB2012-11490](#)) and ██████████ (1997, [ASB2012-11493](#)) showed statistically significant increases with dose for male CD-1 mice (Table 3-7 and Table 3-8).

Übersetzung ins Deutsche:

Allerdings zeigte eine Neubewertung der von ██████████ (2009, ASB 2012-11490) und ██████████ (1997, ASB2012-11493) berichteten Inzidenzen maligner Lymphome dosisabhängige statistisch signifikante Anstiege für männliche CD-1-Mäuse (Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8).

Kommentar von GLOBAL 2000:

Der RMS sieht sich veranlasst, die bereits korrigierte Bewertung ein weiteres Mal zu korrigieren: Anstatt eines "leichten" und "statistisch nicht signifikanten" Anstiegs erkennt er nun einen "dosisabhängigen, statistisch signifikanten Anstieg" bei bösartigen Lymphomen.

Der RMS versucht dies folgendermaßen zu erklären:

ii) Differences in evaluation of individual study reports

Due to the application of different statistical approaches selected for evaluation, IARC and RMS came to diverging conclusions when evaluating cancer incidences in animal studies. IARC included a trend test (generally according to Cochran-Armitage) for statistical evaluation of the data (IARC, 2015, [ASB2015-8421](#)). In contrast, initially, the RMS relied on the statistical evaluation provided with the study reports, which was performed and documented as foreseen in the individual study plans (RAR, April 2015, [ASB2015-1194](#)). The later were mostly based on pairwise comparison of treatment groups using tests including Fishers exact test, Chi-Square test, or Z-test. As a consequence, IARC reported a positive carcinogenic response in some of these studies, while RMS did not. According to guidance documents for the evaluation of carcinogenicity studies published in support of respective OECD test guidelines (OECD 2012, ENV/JM/MONO(2011)47, [ASB2015-8445](#) and OECD 2002, ENV/JM/MONO(2002)19, [ASB2013-3754](#)), both statistical approaches are appropriate.

13 Am 18. Dezember 2013 veröffentlichte das BfR einen Entwurf des Bewertungsberichts

14 Diese beiden älteren Studien von Monsanto (1983) und Cheminova (1993) waren für die IARC-Experten trotz Firmengeheimnis für eine Bewertung ausreichend zugänglich.

15 IARC-MONOGRAPHS – 112, Seite 30 - 35

Übersetzung ins Deutsche:

ii) Unterschiede in der Bewertung der einzelnen Studienberichte

Aufgrund der Anwendung verschiedener statistischer Bewertungsmethoden kamen IARC und RMS¹⁶ in ihren Bewertung der Krebsinzidenzen in Tierstudien zu divergierenden Schlussfolgerungen. IARC verwendete für die statistische Auswertung der Daten einen Trendtest (in der Regel nach Cochran-Armitage) (IARC, 2015, ASB 2015-8421). Im Gegensatz dazu vertraute der RMS ursprünglich auf die mit den Studienberichten zur Verfügung gestellten statistischen Auswertung, welche so wie in den einzelnen Studienplänen vorgesehen durchgeführt und dokumentiert wurden (RAR, April 2015, ASB 2015-1194). Diese basierten meist auf dem paarweisen Vergleich der behandelten Gruppen, unter Verwendung von Tests wie Fishers Exact Test, Chi-Quadrat-Test oder Z-Test. Als Folge berichtete IARC in einigen dieser Studien positive Krebsergebnisse, während der RMS dies nicht tat. Gemäß den für die Bewertung von Karzinogenitätsstudien zur Unterstützung der jeweiligen OECD-Testrichtlinien veröffentlicht Leitlinien-Dokumente (OECD 2012, ENV / JM / MONO (2011) 47, ASB2015-8445 und OECD 2002, ENV / JM / MONO (2002) 19, ASB2013-3754), sind beide statistischen Ansätze geeignet.

Kommentar von GLOBAL 2000:

Obige Aussage des RMS ist in dreifacher Hinsicht bemerkenswert:

1. der RMS räumt ein, er habe ursprünglich auf die von der GTF zur Verfügung gestellten statistische Auswertung *vertraut*.
2. der RMS begründet mit diesen von den Antragstellern "zur Verfügung gestellten" Auswertungen die Diskrepanz zwischen den positiven Krebsbefunden der IARC und seinen negativen Befunden.
3. Der RMS erklärt unter Berufung auf OECD-Testrichtlinien beide statistischen Auswertungen für "geeignet". Dabei verschweigt er, dass die von ihm zitierten Testrichtlinien besagen, dass "*Signifikanz, mit einer der beiden Methoden ausreicht, um das Ergebnis als signifikant anzusehen*" und dass die aktuelle OECD-Testrichtlinie den Trend-Test nach Cochran Armitage dezidiert empfiehlt¹⁷.

16 Gemeint ist hier das BfR (RMS steht für Reporting Member State. Die zuständige Behörde in Deutschland ist das BfR)

17 OECD Guidance 116, 2009b, S. 123

4. Zusammenfassung:

Am Beispiel einer von fünf regulatorischen Langzeit-Karzinogenitätsstudien wurde hier gezeigt wie der RMS seine Bewertung des Studienergebnisses schrittweise änderte.

Ursprünglich: *„Keine Anzeichen für Karzinogenität bis zum höchsten Dosisniveau“*¹⁸

Später: *„Schwacher Anstieg der Inzidenz maligner Lymphome, aber statistisch nicht signifikant“*¹⁹

Zuletzt: *„Statistisch signifikanter Anstieg von malignen Lymphomen, der als behandlungsbedingt angesehen werden könnte“*²⁰

Auch die Bewertungen der verbleibenden vier Mäusestudien durchliefen vergleichbare Metamorphosen: So hatte der RMS in seinem Zwischenbericht vom Dezember 2013 mit einer Ausnahme²¹ für alle übrigen Kurven behauptet, es gäbe **keine Hinweise für Kanzerogenität**. Im Addendum vom 31.8.2015 räumt er dann signifikante Zunahmen von Nierentumoren in den Studien von Monsanto 1983, Arysta 1997 und Adama 2001, signifikante Zunahmen von Angiosarkomen in den Studien von Cheminova 1993 und Arysta 1997 und signifikante Zunahmen von Lymphomen²² in den Studien Arysta 1997, Adama 2001 und Nufarm 2009 ein²³.

Trotz dieser Erkenntnisse beharrt der RMS bis heute auf seiner ursprünglichen Empfehlung, Glyphosat sei als nicht krebserregend einzustufen.

Wie der RMS diese Empfehlung begründet, hat der Toxikologe Dr. Peter Clausing analysiert und für GLOBAL 2000 zusammengefasst. Seine Analyse steht hier als Download zur Verfügung: <https://www.global2000.at/glyphosat-zulassung-wir-zeigen-monsanto-bfr-und-efsa>

18 Zwischenbericht des RAR vom 18.12.2013

19 Finale Version des RAR vom 31.03.2015

20 Addendum zum RAR vom 01.08.2015 (Seite 4192 - 4200)

21 Angiosarkome in der Studie von Adama (2001) sind im paarweisen Vergleich signifikant, nicht aber mit Trend-Test

22 Ein erhöhtes Risiko für Lymphome aus der Gruppe der Non Hodgkin Lymphome wird in epidemiologischen Studien mit Glyphosat-Exposition durch Landarbeiter in Zusammenhang gebracht.

23 Addendum zum RAR vom 01.08.2015 (Seite 4192 - 4200)