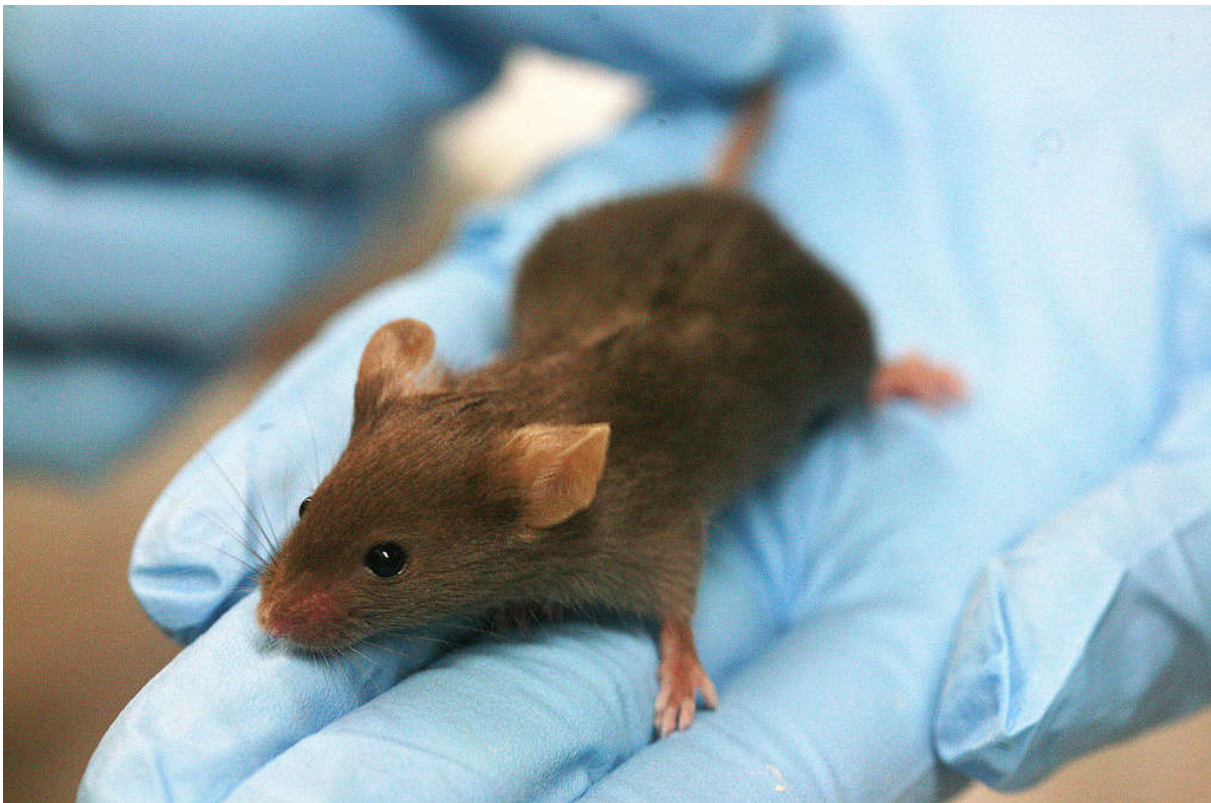


Die Sache mit der Maus

**Belege für eine systematische Falschauslegung von
Krebsstudien an Mäusen im
Wiederzulassungsverfahren für Glyphosat**



**HINTERGRUNDPAPIER ZUR GEMEINSAMEN
PRESSEKONFERENZ VOM 21.04.2016**

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 werden.²

Im Mai 2012 reichte Monsanto im Namen der Glyphosate Task Force (GTF)³ 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 Glyphosat-Dosierung ist unten tabellarisch und auf der folgenden Seite graphisch dargestellt:

Tabelle 1: 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

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.

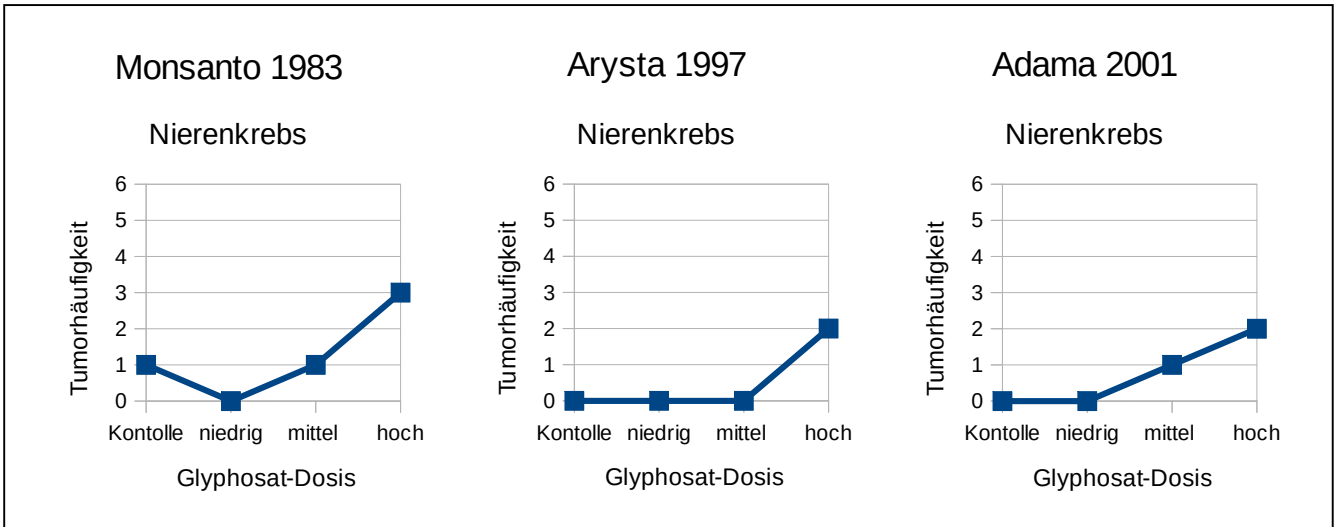
3 Die GTF ist ein Zusammenschluss von Glyphosat-Herstellern: <http://www.glyphosat.de/impresum>

4 Deutschland wurde dadurch zum berichterstattenden Mitgliedsland (Reporting Memberstate (RMS)).

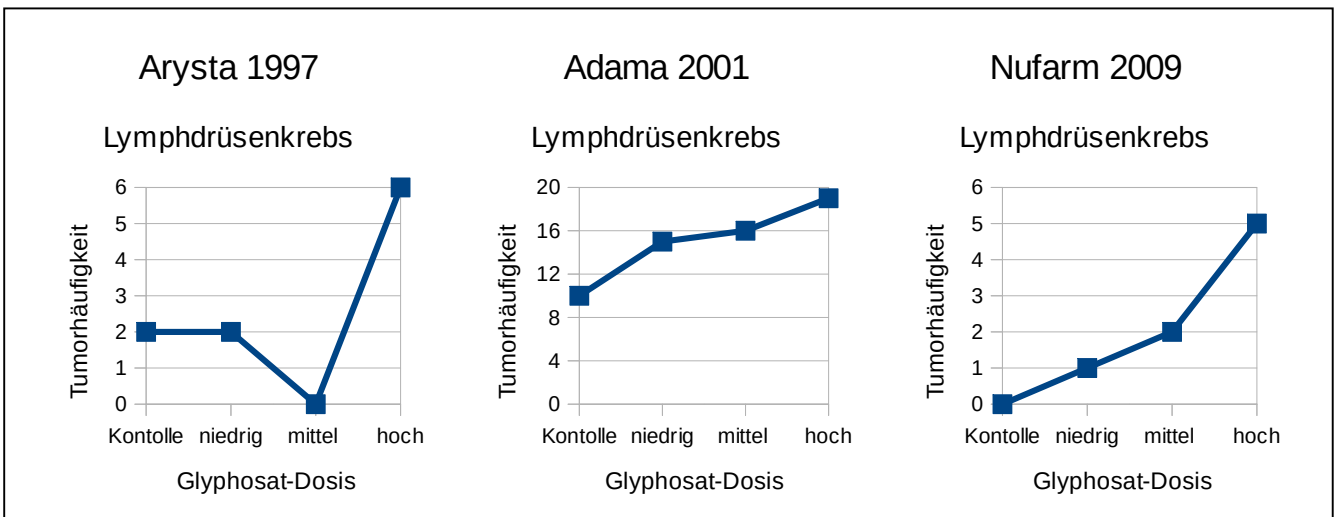
5 „Final addendum to the Renewal Assessment Report“ Okt. 2015 (Seiten 1013 - 1040 und Seiten 4184 - 4200)

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 Tumorfrequenz mit steigender Glyphosat-Dosierung:

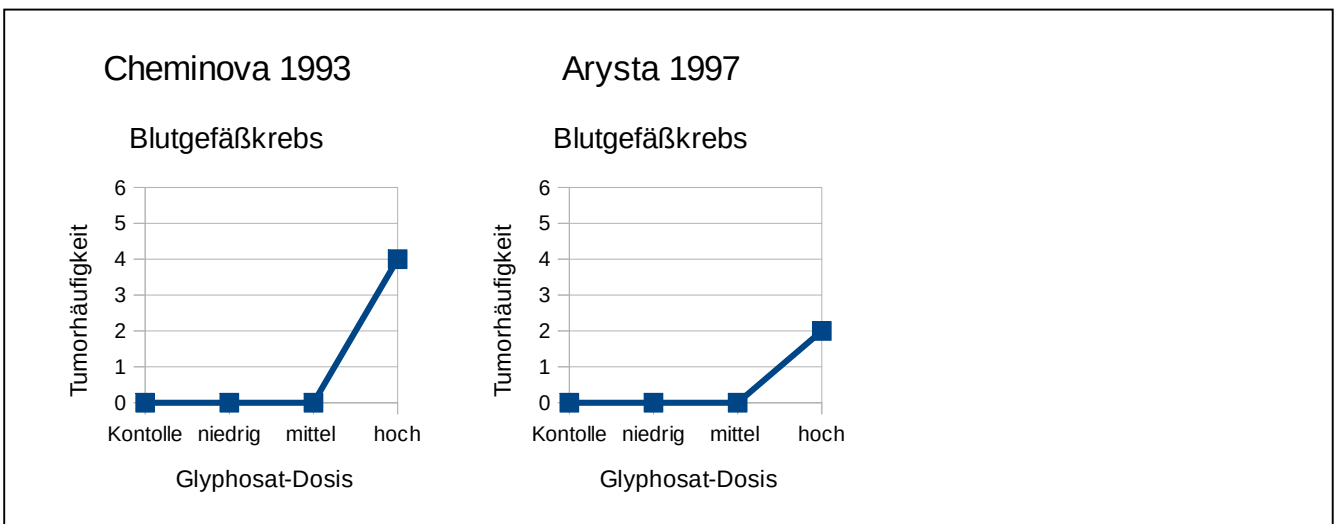
Nierenkrebs:



Lymphdrüsenkrebs:



Blutgefäßkrebs:



Aussagen zu den Kanzerogenitätsstudien durch das BfR⁶:

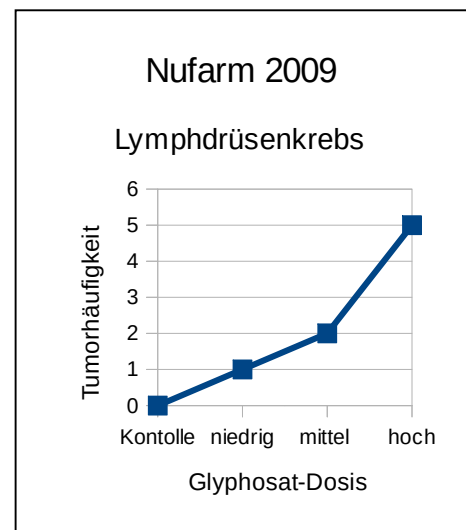
Zusätzlich zu den bereits in die erste Wirkstoffprüfung eingeflossenen Dokumenten wurden mehr als 1000 neue Studien geprüft und ausgewertet. Diese liefern keine Hinweise auf eine krebserzeugende, reproduktionsschädigende oder fruchtschädigende Wirkung durch Glyphosat bei den Versuchstieren. „Die Daten geben keinen Anlass, die gesundheitlichen Grenzwerte des Wirkstoffs wesentlich zu verändern“, sagt Professor Dr. Dr. Andreas Hensel.

BfR-Pressemitteilung vom 20.01.2014⁷

Kommentar von GLOBAL 2000 und Umweltinstitut München:

Diese Aussage steht in augenscheinlichem Widerspruch zu den Ergebnissen der Langzeit-Karzinogenitätsstudien an Mäusen, die das BfR zu bewerten hatte.

Ähnliche Aussagen finden sich aber schon in den Zulassungsanträgen der Industrie und wurden im Bewertungsbericht des BfR bestätigt. Konkret wollen wir dies nun am Beispiel der zuletzt von **Nufarm (2009)**⁸ durchgeführten Karzinogenitätsstudie darlegen (siehe Abb. rechts).



Unrichtige Darstellungen am Beispiel „Nufarm 2009“

Bewertung der Studie durch die GTF⁹

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.

6 Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bewertete für die EU die Humantoxizität von Glyphosat.

7 http://www.bfr.bund.de/de/presseinformation/2014/03/glyphosat_nicht_giftiger_als_bisher_angenommen_aber_bestimmte_beistoffe_sind_kritisch_zu_betrachten-188897.html

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

9 RAR Seite 1028

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 NOAEL¹⁰ 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.

Kommentar von GLOBAL 2000 und Umweltinstitut München:

Die Aussage der Glyphosate Task Force (GTF), es seien keine behandlungsbedingten histopathologischen Befunde 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 Tumorfrequenzen: Kontrolle: 0%, niedrige Dosis: 2%, mittlere Dosis 4% und hohe Dosis: 10% ($p = 0,0037$ nach Cochran Armitage¹¹)

Bewertung durch den RMS im ersten Zwischenbericht¹²:

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 comprehensive range of other relevant endpoints were also investigated and supported.

Übersetzung ins Deutsche:

Kommentar des berichterstattenden 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 und Umweltinstitut München:

Aus obigen Gründen ist auch diese Bewertung des BfR nicht nachvollziehbar.

¹⁰ NOAEL (No Observed Adverse Effect Level): die größte Dosis, bei der noch kein negativer Effekt beobachtbar ist.

¹¹ 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.

¹² Am 18. Dezember 2013 veröffentlichte das BfR einen Entwurf des Bewertungsberichts.

Bewertung durch das BfR im finalen Bewertungsbericht¹³:

Am 31. März 2015, also elf Tage nach der Krebseinstufung von Glyphosat durch die IARC, veröffentlicht das BfR 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, "1 st new 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 und Umweltinstitut München:

Das BfR 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“¹⁴.

13 Am 31 März 2015 veröffentlichte das BfR seinen finalen Bewertungsbericht.

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

Bewertung durch das BfR im Addendum des RAR¹⁵:

Da zwei der fünf vom BfR im Zwischenbericht als Negativergebnis beurteilten Mäusestudien auch von der IARC untersucht¹⁶ und dort als positive Krebsbefunde beurteilt wurden¹⁷, musste das BfR 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 und Umweltinstitut München:

Das BfR sieht sich veranlasst, die bereits korrigierte Bewertung ein weiteres Mal zu korrigieren: Anstatt eines „leichten“ und „statistisch nicht signifikanten“ Anstiegs erkennt es nun einen „dosisabhängigen, statistisch signifikanten Anstieg“ bei bösartigen Lymphomen.

Das BfR 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.

15 Am 31. August 2015 finalisierte das BfR sein Addendum zum finalen Bewertungsbericht.

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

17 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 RMS¹⁸ 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 und Umweltinstitut München:

Obige Aussage des BfR ist in dreifacher Hinsicht bemerkenswert:

1. Das BfR räumt ein, es habe ursprünglich auf die von der GTF zur Verfügung gestellten statistische Auswertung *vertraut*.
2. Das BfR begründet mit diesen von den Antragstellern „zur Verfügung gestellten“ Auswertungen die Diskrepanz zwischen den positiven Krebsbefunden der IARC und seinen negativen Befunden.
3. Das BfR 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 empfiehlt¹⁹.

Zusammenfassung:

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

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

19 OECD Guidance 116, 2009b, S. 123

- Ursprünglich:** „Keine Anzeichen für Karzinogenität bis zum höchsten Dosisniveau“²⁰
- Später:** „Schwacher Anstieg der Inzidenz maligner Lymphome, aber statistisch nicht signifikant“²¹
- Zuletzt:** „Statistisch signifikanter Anstieg von malignen Lymphomen, der als behandlungsbedingt angesehen werden könnte“²²

Auch die Bewertungen der verbleibenden vier Mäusestudien durchliefen vergleichbare Metamorphosen: So hatte das BfR in seinem Zwischenbericht vom Dezember 2013 mit einer Ausnahme²³ für alle übrigen Kurven behauptet, es gäbe **keine Hinweise für Kanzerogenität**. Im Addendum vom 31.8.2015 räumt es 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 Lymphomen²⁴ in den Studien Arysta 1997, Adama 2001 und Nufarm 2009 ein²⁵.

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

Wie das BfR diese Empfehlung begründet, hat der Toxikologe Dr. Peter Clausning ausführlich analysiert und in einem Gutachten zusammengefasst.

Die Analyse finden Sie hier als Download:

<https://www.global2000.at/sites/global/files/Analyse%20Dr.%20Peter%20Clausning.pdf>

Für Rückfragen zu diesem Hintergrundpapier stehen zur Verfügung:

Sophia Guttenberger,
Referentin für Verbraucherschutz

Helmut Burtscher,
Biochemiker, Vorstand

Umweltinstitut München e.V.
Landwehrstr 64a
D-80336 München

GLOBAL 2000/Friends of the Earth Austria
Neustiftgasse 36
A-1070 Wien

sg@umweltinstitut.org
Tel.: +49/89/307749-24
www.umweltinstitut.org

helmut.burtscher@global2000.at
Tel.: +43/69914200034
www.global2000.at

20 Zwischenbericht des RAR vom 18.12.2013

21 Finale Version des RAR vom 31.03.2015

22 Addendum zum RAR vom 31.08.2015 (Seite 4192 - 4200)

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

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

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