

27. November 2015

Hr. Vytenis Andriukaitis
Kommissar für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Europäische Kommission
Rue de la Loi / Wetstraat 200
1049 Brüssel
Belgien

Cc: (nur als Email)

Hr. Phil Hogan, Europäischer Kommissar für Landwirtschaft und ländliche Entwicklung
Dr. Ladislav Miko, Stellvertretender Generaldirektor, DG Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
Dr. Bernhard Url, Geschäftsführender Direktor, EFSA
Dr. Giovanni La Via, Vorsitzender, Umweltausschuss EP
EFSA Wissenschaftliche Gremium für Pflanzenschutz, Pflanzenschutzmittel und ihre Rückstände (PPR-Gremium)
Hr. Christian Schmidt, Bundesminister für Ernährung und Landwirtschaft
Dr. Helmut Tschiersky, Präsident des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL)
Professor Dr. Dr. Andreas Hensel, Präsident des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)
Dr. Christopher Wild, Direktor, IARC
Hr. Jim Jones, Stellvertretender Leiter, US EPA

Offener Brief: Überprüfung der Karzinogenität von Glyphosat durch EFSA und BfR

Sehr geehrter Herr Kommissar Andriukaitis,

Wir sind eine Gruppe unabhängiger WissenschaftlerInnen von akademischen Einrichtungen und Regierungsinstituten aus der ganzen Welt, die den Einfluss von Umweltfaktoren auf das Krebsrisiko und die Gesundheit erforschen. Wir schreiben Ihnen gemeinsam, um Ihnen unsere schweren Bedenken betreffend die jüngst erfolgten Entscheidung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) [1] mitzuteilen. Laut dieser EFSA-Entscheidung sei es „unwahrscheinlich“, dass das häufig verwendete Herbizid Glyphosat „eine Krebsgefahr für den Menschen darstellt“. Wir ersuchen Sie, diesen Brief an die Vertreter aller EU - Mitgliedsstaaten vor der nächsten Sitzung des Ständigen Ausschusses für Pflanzen, Tiere, Lebensmittel und Futtermittel (10/11 Dezember) weiterzuleiten.

Die Entscheidung der EFSA-basiert auf dem Bewertungsbericht zur Wiedergenehmigung (Renewal Assessment Report, RAR)^[2], den das Deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zur Verfügung gestellt hat, und steht im Widerspruch zu den diesjährigen Ergebnissen der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC), der renommierten Krebsforschungsagentur der Weltgesundheitsorganisation (WHO), wonach Glyphosat „*wahrscheinlich beim Menschen krebserregend*“ ist. Diese IARC Klassifizierung basiert auf einer umfassenden Überprüfung von toxikologischer und epidemiologischer Literatur, die Peer Reviews unterzogen wurde. Diese IARC Untersuchung wurde von einer Arbeitsgruppe bestehend aus 17 unabhängigen FachwissenschaftlerInnen in einem Zeitraum von 12 Monaten durchgeführt. Diese Überprüfung der

IARC stellte einen dosisabhängigen Zusammenhang zwischen Glyphosat und einem Anstieg von bösartigen Tumoren in verschiedenen Körperstellen bei Versuchstieren und einem erhöhten Auftreten von Non-Hodgkin-Lymphomen bei exponierten Menschen fest.

Wir haben diese beiden unterschiedlichen Entscheidungen zur krebserregenden Wirkung von Glyphosat beim Menschen überprüft und festgestellt, dass die Entscheidung der IARC WG (Working Group) die wesentlich glaubhaftere ist. Die IARC WG Entscheidung ist das Ergebnis offener und transparenter Verfahren unabhängiger WissenschaftlerInnen, die sorgfältige Erklärungen zu Interessenkonflikten abgegeben haben und in keiner Weise der Chemieindustrie nahe stehen oder von ihr finanziell unterstützt werden. Sie verfügt über vollständige Referenzangaben und verwendet ausschließlich Berichte, die in der frei zugänglichen, einer Peer Review unterzogenen biomedizinischen Literatur publiziert wurden. Die IARC WG Entscheidung zu Glyphosat steht in der Reihe einer langen Tradition von eingehend erforschten und höchst glaubwürdigen Berichten zur Karzinogenität von Hunderten von Chemikalien, die in den vergangenen Jahrzehnten von der IARC herausgegeben wurden und heute von internationalen Agenturen und Aufsichtsbehörden in der ganzen Welt als Grundlage für Risikobewertung, Regulation und Gesundheitspolitik verwendet werden.

Im Gegensatz dazu ist die BfR Entscheidung nicht glaubwürdig, weil sie nicht evidenzbasiert ist und nicht mit offenen und transparenten Verfahren getroffen wurde.

Daher richten wir den dringenden Appell an Sie und die Europäische Kommission, das fehlerhafte Resultat der EFSA zu Glyphosat bei der Formulierung der Gesundheits- und Umweltpolitik zu Glyphosat in Europa vollkommen außer Acht zu lassen und sich für eine transparente, offene und glaubhafte Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur auszusprechen.

Die IARC Working Group Entscheidung

Das Monographien - Programm der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) identifiziert die Umweltursachen von Krebs beim Menschen und hat seit 1971 über 950 Wirkstoffe überprüft. Das Monographien - Programm untersucht die Exposition durch Chemikalien, Arzneimittel, Gemische, berufsbedingte Expositionen, Lebensstil und Lebensgewohnheiten sowie physikalische und biologische Einwirkungen. Die Monographien werden von einer aus internationalen WissenschaftlerInnen gebildeten Ad Hoc Working Group (WG) in 12 Monaten ausgearbeitet und zuletzt in einem achttägigen Meeting abgeschlossen. Diese Working Group evaluiert die komplette öffentlich zugängliche wissenschaftliche Literatur zu einer bestimmten Substanz und trifft in einem transparenten und strikten Verfahren^[3] eine Entscheidung über den Grad, bis zum dem die wissenschaftliche Beweislage nachweist, dass eine Substanz Krebs erregen kann oder nicht.

Für die Monographie 112^[4] haben 17 FachwissenschaftlerInnen das Krebsrisiko von 4 Insektiziden und des Herbizids Glyphosat^[5] untersucht. Die WG kam zu der Schlussfolgerung, dass die Daten für Glyphosat die Kriterien erfüllt, die für *wahrscheinlich krebserregend für den Menschen* festgelegt sind. Dieses Ergebnis löste weltweit eine große Debatte über die Sicherheit von Glyphosat aus und führte zu einer sorgfältigen Evaluierung der Ergebnisse der IARC Monographie durch zahlreiche Agenturen, als diese am 29. Juli 2015 zur Verfügung gestellt wurde.

Das BfR Addendum

Im Oktober 2015 berichtete die EFSA^[1] über ihre Auswertung des Bewertungsbericht zur Wiedergenehmigung (Renewal Assessment Report, RAR)^[2] von Glyphosat. Die EFSA kam zu folgender Schlussfolgerung: "Es ist unwahrscheinlich, dass Glyphosat ein krebserregendes Risiko für Menschen darstellt und die Evidenz ermöglicht keine Klassifizierung betreffend seines krebserregenden Potentials". Das Addendum 1 (das BfR Addendum) des RAR^[2] diskutiert die wissenschaftliche Begründung für den Unterschied zur Schlussfolgerung der IARC WG.

Wir haben ernste Bedenken gegenüber der wissenschaftlichen Auswertung im BfR Addendum und sind der Ansicht, dass es hinsichtlich der dosisabhängigen Krebsgefahr durch die Glyphosat-Exposition in die Irre führt. Da das BfR Addendum als Grundlage für die Schlussfolgerung^[1] der Europäischen Lebensmittelsicherheitsbehörde EFSA diene, ist es von entscheidender Bedeutung, dass wir unsere Bedenken bekannt machen. Wir sind ebenso besorgt über einige der Implikationen des BfR Addendums zur Verwendung der Humandaten bei der Identifizierung von Krebsrisiken.

Unsere Kommentare zum BfR Addendum werden sich auf die Humanevidenz, die Evidenz durch Labortiere und die mechanistische Evidenz konzentrieren.

Humanevidenz

Das BfR stimmt der IARC WG darin zu, dass „*begrenzte Evidenz* für die Karzinogenität von Glyphosaten bei Menschen“ vorliegt. Beim IARC Überprüfungsverfahren liegt *begrenzte Evidenz* vor, wenn „eine positive Assoziation zwischen der Exposition und einem Wirkstoff beobachtet wurde, jedoch Zufall, Verzerrung oder Konfundierung nicht mit ausreichender Gewissheit ausgeschlossen werden können“.^[3] Die Schlussfolgerung der EFSA, wonach „*es unwahrscheinlich ist, dass Glyphosat ein Krebsrisiko für Menschen darstellt*“ ist nicht angezeigt, wenn die verfügbaren Daten eine Festlegung von *begrenzter Evidenz* für die Karzinogenität beim Menschen abstützen. Das BfR Addendum (S. ii) bezeichnet die Interpretation der IARC als „vorsorglich“ und sieht das BfR als eine „vorsichtiger Meinung“ gegenüber dieser Klassifizierung einnehmend, weil "keine konsistent positive Assoziation beobachtet wurde", „die aussagekräftigste Studie zeigte keinen Effekt“ und sagt weiters, dass die Studien „zwischen den Effekten von Glyphosat und den Beistoffen nicht unterscheiden konnten“. Wir werden nun die zwei ersten Argumente diskutieren und am Ende dieses Briefes auf das dritte Argument eingehen.

Das Ergebnis der *begrenzten Evidenz* durch die IARC WG bezog sich auf das Non- Hodgkin Lymphom (NHL). Qualitativ hochwertige Kohorten-Studien sind insbesondere für die Bestimmung der krebserregenden Wirkung eines Wirkstoffes wertvoll, weil das Design der Auswertung der Exposition förderlich sein und das Potential für bestimmte Verzerrungen reduzieren kann. Die einzige Kohorten-Studie, die über die Karzinogenität von Glyphosat zur Verfügung stand, war die Agricultural Health Study^[6] (AHS). Diese Studie erbrachte für NHL (RR 1,1, 0,7-1,9) ein Nullresultat, ohne sichtbare Reaktion auf die Exposition in den Resultaten. Das BfR bezeichnet diese Studie als „die aussagekräftigste Studie“ und hält fest, dass sie für NHL „negativ“ war.

Die Lehrbücher der Epidemiologie beschreiben verschiedene potentielle Einschränkungen für Fall-Kontrollstudien^[7,8]. Das BfR verwendet diese Einschränkungen, um alle Fall-Kontrollstudien als unzuverlässig zu bezeichnen. Dadurch wird der Eindruck erweckt, dass die Qualität all dieser Studien gleich ist und diese Studien für eine umfassende Auswertung nicht herangezogen werden können. Das ist nicht richtig: Gut angelegte Fall-Kontrollstudien sind als eine effiziente Alternative zu Kohorten-Studien anerkannt^[8]. Eine Arbeitsgruppe der IARC bewertete sorgfältig alle verfügbaren epidemiologischen Daten sowie die Stärken und Schwächen der Studien. Das ist entscheidend um feststellen zu können, ob die positiven Assoziationen, die in Fall-Kontrollstudien vorkommen, eine zuverlässige Indikation einer Assoziation darstellen oder einfach nur auf Zufall oder Methodenfehlern beruhen. Um eine vernünftige Interpretation der Ergebnisse zu liefern, muss eine Auswertung die Studien ihrer Qualität entsprechend gewichten und nicht einfach die Zahl an Positiva und Negativa zusammenzählen. Die in der IARC Monographie^[9] zitierten Meta-Analysen, die von der WG durchgeführt wurden, sind ausgezeichnete Beispiele für eine objektive Auswertung der Existenz eines konsistent positiven Zusammenhangs. Beide Meta-Analysen zeigten statistisch signifikante Assoziationen. Das BfR bietet keine Begründung für seine Auswertung einer „nicht konsistenten positiven Assoziation“. Und trotz der potentiellen Vorteile einer prospektiven Kohorten Studie versus Fall-Kontrolle, gibt es weniger Fälle, die in Analysen inkludiert werden können, je nach der Dauer für das Follow-up, was zu eingeschränkter statistischer Aussagekraft führt. Es gab nur 92 NHL-Fälle in der unbereinigten Analyse der AHS und weniger in den bereinigten Analysen, im Vergleich zu 650 in einer Pool-Fall-Kontrollanalyse aus den USA^[10].

Die abschließende Schlussfolgerung des BfR (S. 21), wonach „keine eindeutige Evidenz für einen klaren und deutlichen Zusammenhang von NHL mit Glyphosat vorliegt“, ist irreführend. Die IARC verwendet, wie viele andere Institutionen, drei Level für die Evidenz für Humandaten^[3]. *Ausreichende Evidenz* bedeutet, dass „eine kausale Beziehung zwischen Glyphosat und NHL gefunden wurde“. Die IARC sagt nicht, dass die Evidenz *ausreichend* sei. Das BfR schlussfolgert, dass die IARC Bezeichnung „*begrenzte Evidenz*“ nicht anwendbar wäre, weil hier keine „eindeutige und konsistente Überzahl“ vorliegen würde. Das ist allerdings in Wahrheit das Äquivalent für das Kriterium der *ausreichenden Evidenz*, nicht der *begrenzten Evidenz*. Daher ist die Schlussfolgerung des BfR ident mit der Schlussfolgerung, dass keine *ausreichende Evidenz* vorliegt. Begründete Bedenken für die öffentliche Gesundheit werden dann laut, sobald die „Kausalität glaubhaft ist“, d. h. sobald *begrenzte Evidenz* vorliegt. Die wissenschaftliche Sprache des BfR ist irreführend, international nicht akzeptiert und entspricht daher nicht den EU- Richtlinien.

Evidenz aus Tierstudien zur Karzinogenität

Wir halten die Schlussfolgerungen des BfR zu den Daten der Tierkarzinogenität für wissenschaftlich inakzeptabel. Die Überprüfung der IARC WG fand bei CD-1 Mäusen^[11] einen signifikant positiven Trend für seltene renale Tumore , wenn auch keiner der Vergleiche der individuellen Expositionsgruppen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant war. Ein signifikant positiver Trend bedeutet, dass ein in den Daten erkennbares Muster ein wachsendes Risiko bei ansteigender Dosis aufzeigt. Die WG identifizierte auch einen signifikant positiven Trend für ein Hämangiosarkom bei männlichen CD-1 Mäusen^[12], wobei sich wiederum keine individuelle Expositionsgruppe signifikant von den Kontrollen unterschied. Und schließlich sah die WG auch einen signifikanten Anstieg beim

Auftreten vom Pankreasinsel-Zelladenom bei zwei Studien mit Sprague-Dawley Ratten^[13-15]. Bei einer dieser Rattenstudien waren die Schilddrüsenadenome bei weiblichen und Leberadenome bei männlichen Ratten erhöht. Daher wurde Glyphosat in beiden Mäusestudien positiv für bösartige Tumore befunden und positiv in zwei von fünf untersuchten Rattenstudien für gutartige Tumore. Gemäß den IARC Untersuchungskriterien^[3] stellt die Evidenz bei den Mäusen eine *ausreichende Evidenz* bei Tieren dar und das erhöhte Vorkommen von gutartigen Tumoren stellt eine zusätzliche Bestätigung dar.

Das BfR meinte zustimmend (S. 43), dass es „offensichtlich ist, dass die IARC eine „*ausreichende Evidenz* für Karzinogenität feststellt, da die aufgezählten Kriterien dafür vollständig erfüllt werden.“ Die IARC WG kam zu dieser Schlussfolgerung unter Verwendung von Daten, die für eine unabhängige wissenschaftliche Auswertung ausreichend detailliert öffentlich zugänglich waren (eine Bedingung der IARC Präambel^[3]). Von dem BfR Addendum ausgehend, scheint es drei zusätzliche Mäusestudien und zwei zusätzliche Rattenstudien gegeben zu haben, die zwar unveröffentlicht sind, aber für Untersuchungen verfügbar waren. BfR berichtete über zwei zusätzliche Studien mit positiven Trends für renale Tumore, einer bei CD-1 Mäusen^[16] und einer bei Swiss-Webster Mäusen^[17]. Eine dieser Studien^[16] berichtet auch über positive Trends bei Hämangiosarkomen. Außerdem berichtet das BfR über zwei Studien bei CD-1 Mäusen, die signifikante Trends für bösartige Lymphome aufzeigen^[16,18]. Bei allen der nun beschriebenen Mäusetumore wurde ein positiver Trend im Vergleich zu den Parallelkontrollen verzeichnet.

Dennoch hat sich das BfR bei allen Studien mit CD-1 Mäusen, einschließlich der von der IARC untersuchten, über die beobachteten Trends beim Tumoraufreten hinweggesetzt, weil es keine individuellen Behandlungsgruppen gab, die sich von den Kontrollen deutlich unterscheiden würden und weil die maximal beobachtete Reaktion angeblich innerhalb der Bandbreite der historischen Kontrolldaten liegen würde (Tabelle 5.3-1, S. 90). Es ist Vorsicht geboten, wenn historische Kontrolldaten für die Auswertung von Daten zur Karzinogenität beim Tier herangezogen werden. In praktisch allen Richtlinien^[3,19], wissenschaftlichen Berichten^[20] und Publikationen^[21-23] zu diesem Thema gilt als die empfohlene erste Wahl die Verwendung der mitlaufenden Kontrollen. So besagt in etwa die Präambel zu den IARC Monographien, dass es „grundsätzlich nicht angezeigt ist, eine Tumor-Response unberücksichtigt zu lassen, wenn diese signifikant über den Parallelkontrollen liegt, indem man sich darauf beruft, dass diese in die Bandbreite der historischen Kontrollen fallen würde...“. Bei der Verwendung von historischen Daten ist darauf zu achten, dass diese von Studien mit demselben Zeitrahmen stammen, unter Verwendung der genau identen Tierart, idealerweise aus demselben Labor und vom selben Lieferanten, und auch vom selben Pathologen überprüft wurden^[19]. Das war bei der historischen Datenbank, die das BfR verwendet hat, nicht der Fall. Eine der Mäusestudien^[11] wurde eindeutig durchgeführt, bevor diese historische Kontrolldatenbank entwickelt worden war, eine Studie^[16] verwendete Crj:CD-1 Mäuse statt CrI:CD-1 Mäusen und eine Studie^[12] gab den Mäuse-Unterstamm nicht an und wurde im Jahr 1993 publiziert (vermutlich vor 1988 begonnen). Somit verwendete nur eine einzige Studie^[19] denselben Mäusestamm wie die historischen Kontrollen, wurde allerdings über 10 Jahre nachdem das historische Datenkontrollset entwickelt worden war publiziert. Bemerkenswert ist, dass die vom BfR verwendeten historischen Kontrolldaten aus Studien von sieben Laboratorien stammen, die Charles River Laboratory CD1 Mäuse verwenden. Auch zu

beachten ist, dass es einen zweiten Bericht^[25] derselben Autoren mit einer größeren Kontrolldatenbank gibt, die dieselben Mäusestämme von 11 Laboratorien über denselben Zeitraum (1987-2000) verwenden und ganz andere Resultate erbringen. So zeigt die Publikation^[24] aus dem Jahr 2000 fünf von 46 Studien mit renalen Adenomen (nicht mehr als zwei in einer Studie) und vier von 46 Studien mit renalen Adenokarzinomen (eines in jeder Studie), während der Bericht von 2005^[25] nur jeweils eine von 54 Studien mit einem einzelnen renalen Adenom und einem einzelnen Adenokarzinom anführt. Keine der übrigen Studien zeigte renale Tumore.

Angesichts dieser Evidenz ist es offensichtlich, dass das BfR von der üblichen wissenschaftlichen Praxis abgewichen ist, um zu dieser Schlussfolgerung zu gelangen. Das BfR berichtete sieben positive Mäusestudien, drei mit einem Anstieg bei renalen Tumoren, zwei mit positiven Ergebnissen bei Hämangiosarkomen, und zwei mit positiven Ergebnissen bei bösartigen Lymphomen. Zusätzlich berichtete das BfR über positive Tumorbefunde bei Ratten. Wenn man nun die unsachgerechte Verwendung der historischen Daten beiseite lässt, so lautet die eindeutige Schlussfolgerung, dass es sich dabei nicht um negative Studien handelt, sondern in Wahrheit um Studien, die die Karzinogenität von Glyphosat bei Labortieren dokumentieren.

Mechanistische Information

Das BfR Addendum verwirft die Ergebnisse der WG wonach „es aussagekräftige Evidenz darüber gibt, dass Glyphosat Genotoxizität verursacht“ indem es vorbringt, „nicht publizierte, von der IARC WG nicht einsehbare Studien seien überwiegend negativ während die publizierten und einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess unterliegenden Studien nicht gemäß den Richtlinienprinzipien angefertigt worden seien, und daher weniger Gewicht bekommen sollten. Im Sinne der Transparenz überprüft die IARC nur öffentlich verfügbare Daten. Daher macht es die Verwendung von vertraulichen Daten, die dem BfR übermittelt wurden, jede/m nicht mit dem BfR assoziierten WissenschaftlerIn unmöglich diese Schlussfolgerung mit wissenschaftlicher Gewissheit zu überprüfen. Zu einer weiteren Verzerrung seiner Interpretation trägt das BfR bei, indem es die Evidenz über Chromosomenschädigungen bei exponierten Menschen^[24], die in der IARC Monographie hervorgehoben wurde, nicht berücksichtigte.

Das BfR bestätigt (S. 79), dass die von der IARC WG ausgewerteten Studien zu oxidativem Stress überwiegend positiv ausfielen, stimmt aber nicht zu, dass dies starke Evidenz für einen oxidativen Stress-Mechanismus darlegt. Sie spielten die Signifikanz dieser Ergebnisse vor allem aufgrund fehlender Positivkontrollen in einigen Studien herunter und weil viele der Studien Glyphosat-Rezepturen statt pures Glyphosat verwendeten. Die WG formulierte (S.77): „Es gibt klare Evidenz, dass Glyphosat, AMPA und Glyphosat-basierte Rezepturen oxidativen Stress herbeiführen können.“ Unter wissenschaftlicher Betrachtung können diese Arten von mechanistischen Studien eine Schlüsselrolle spielen, um zwischen den Effekten von Gemischen, reinen Substanzen und Metaboliten zu unterscheiden. Wir möchten das BfR dazu anregen, diesen Forschungsbereich sorgfältig zu überprüfen.

Und schließlich möchten wir uns klar dagegen aussprechen, dass Daten aus Studien, die in Journalen veröffentlicht werden, die einem wissenschaftlichen Begutachtungsprozess unterliegen, automatisch

weniger Gewicht bekommen als regulatorische Studien. Sobald eine Chemikalie oder ein Gemisch auf dem Markt ist, wird der Großteil der Forschung von Forschungslaboratorien durchgeführt, die eine Reihe von verschiedenen Modellen anwenden, um spezielle Fragen zur Toxizität zu beantworten, denen keine Testrichtlinien zugeordnet sind. Diese publizierten und einer Peer Review unterzogenen Ergebnisse sind sehr wichtig, um die Mechanismen der Karzinogenität zu erfassen und sollten in einer Auswertung entsprechend der Qualität der Studie und nicht nur entsprechend der Richtlinienregeln gewichtet werden.

Allgemeine Anmerkungen

Der wissenschaftliche Fortschritt basiert auf Daten, sorgfältiger Auswertung dieser Daten und einer strikten Überprüfung der Ergebnisse und Schlussfolgerungen. Ein wichtiger Aspekt dieses Verfahrens ist die Transparenz und Möglichkeit die Ergebnisse anderer zu hinterfragen und zu diskutieren. Das stellt die Validität der Ergebnisse sicher und bietet eine solide Grundlage für Entscheidungen. Viele der Aspekte der Transparenz haben für den RAR^[2] oder das BfR Addendum keine Gültigkeit. So wurden Zitierungen von nahezu sämtlichen Quellen, sogar aus der offenen wissenschaftlichen Literatur, aus dem Dokument entfernt. Um Ergebnisse eines wissenschaftlichen Berichts objektiv evaluieren zu können, ist eine vollständige Liste der zitierten unterstützenden Evidenz notwendig. Ein weiteres Beispiel: Bei allen Dokumenten wurden keine AutorInnen oder MitarbeiterInnen genannt, wobei es sich hierbei um eine Anforderung praktisch aller wissenschaftlichen Journale handelt. Dies steht im direkten Kontrast zu den Auswertungen der IARC WG, die alle AutorInnen und alle Publikationen auflistet, wie auch eine öffentliche Bekanntgabe von relevanten Interessenkonflikten vor jedem WG Meeting vornimmt^[26].

Ein weiterer wichtiger Aspekt im wissenschaftlichen Prozess ist die sorgfältige Auswertung und Analyse der Fakten. Verschiedene Richtlinien wurden für das Analysieren von Karzinogenitäts-Daten entwickelt, der Großteil nach Konsultationen mit WissenschaftlerInnen aus der ganzen Welt. Einer der am meisten verwendeten Leitfäden ist die OECD Richtlinie zu Durchführung und Design von Studien zur chronischen Toxizität und Karzinogenität^[19], die im BfR Addendum zitiert wird. Diese OECD Richtlinie steht im Widerspruch zu den vom BfR verwendeten Methoden, sowohl bei den historischen Kontrollen, wie auch der Trendanalyse, was ja die beiden Begründungen des BfR für das Verwerfen der positiven Befunde waren. Somit verwendet das BfR das Konzept der Testrichtlinien, um substantielle wissenschaftliche Evidenz aus ihrer Risikoauswertung herauszuhalten und die OECD Richtlinie bei der Behandlung wichtiger Fragen zur historischen Kontrolle und Trendanalyse zu ignorieren.

Aufgrund der potentiellen Auswirkungen dieses umfassend genutzten Pestizids auf die öffentliche Gesundheit, ist es von essentieller Wichtigkeit, dass jegliche wissenschaftliche Evidenz offen und frei verfügbar ist, und auf eine objektive Art und Weise einer Überprüfung unterzogen werden kann sowie, dass finanzielle Zuwendungen, Interessenskonflikte und Zugehörigkeiten von AutorInnen vollständig bekannt gemacht werden. Viele Aspekte der von BfR und EFSA durchgeführten Auswertung entsprechen diesen fundamentalen Objektivitätskriterien nicht und lassen Zweifel an ihrer Validität aufkommen.

Zusammenfassung

Die IARC WG kam zu der Schlussfolgerung, dass Glyphosat „wahrscheinlich beim Menschen krebserregend“ ist und nahm es in die IARC Kategorie 2A auf, da *ausreichende Evidenz* der Karzinogenität bei Tieren vorliegt, *begrenzte Evidenz* der Karzinogenität beim Menschen und *aussagekräftige* mechanistische Daten.

- Die IARC WG fand einen Zusammenhang zwischen Non-Hodgkin Lymphom und Glyphosat, basierend auf der verfügbaren Humanevidenz.
- Die IARC WG fand signifikante karzinogene Effekte bei Labortieren für zwei Tumorarten bei zwei Mäusestudien und gutartige Tumore bei zwei Rattenstudien.
- Und abschließend erkannte die IARC WG klare Evidenz für die Gentoxizität und oxidativen Stress von Glyphosat, ausschließlich beruhend auf öffentlich zugänglicher Forschung, einschließlich von Ergebnissen über DNA-Schäden im peripheren Blut von exponierten Menschen.

Im RAR schlussfolgerte das BfR (Bd. 1, S 160), dass „eine Klassifizierung und Kennzeichnung als krebserregend nicht gerechtfertigt ist“ und dass „Glyphosat frei von gentoxischem Potential“ ist.

- Das BfR stimmte der IARC in Bezug auf eine *eingeschränkte Evidenz* beim Menschen zu, wies dann jedoch jeglichen Zusammenhang ohne Begründung als „nicht ausreichend konsistent“ zurück.
- Unter Verwendung eines nicht adäquaten historischen Kontroll-Datensets in einer unrichtigen Weise und unter Nicht-Beachtung der eingeführten OECD Richtlinien, die sie aber im Bericht zitiert, verwarf das BfR die Evidenz von renalen Tumoren bei 3 Mäusestudien sowie Hämangiosarkomen und bösartige Lymphome bei jeweils 2 Mäusestudien. Auf diese Art verwarf das BfR fälschlicherweise alle von Glyphosat verursachten karzinogenen Effekte bei Tieren, indem sie diese als Zufallserscheinungen abtat.
- Das BfR ignorierte wichtige Evidenz aus Laboruntersuchungen sowie vom Menschen bezüglich einer Gentoxizität.
- Das BfR bestätigte zwar, dass Glyphosat oxidativen Stress verursacht, wies jedoch im Anschluss diese Resultate mit der Begründung zurück, dass es keine weiteren unterstützenden Ergebnisse gäbe, weil es sämtliche andere Evidenz zurückgewiesen hatte.

Die konservativste und vorsichtigste wissenschaftliche Interpretation der Krebsresultate beim Menschen und bei Labortieren, unterstützt von den mechanistischen Daten, ist jene, dass Glyphosat *wahrscheinlich beim Menschen krebserregend* ist. Auf der Grundlage dieser Schlussfolgerung und wegen des Fehlens von gegenteiliger Evidenz liegt es nahe, daraus zu schließen, dass auch Glyphosat-Rezepturen als *wahrscheinlich beim Menschen krebserregend* betrachtet werden sollten.

Wir sind davon überzeugt, dass die vom BfR vertretenen Argumente zur Missachtung der Humanevidenz, Tierevidenz und mechanistischen Evidenz fundamental fehlerhaft und wissenschaftlich fehlerhaft sind und daher zurückgewiesen werden müssen. Wir sprechen uns sehr deutlich dagegen aus, dass das BfR publizierten Studien nahezu kein Gewicht gibt und sich stark auf nicht öffentlich verfügbare Daten aus einem limitierten Set von Untersuchungen verlässt, welche das

notwendige Minimum an Daten für die Zulassung eines Pestizids darstellen. Wir sind davon überzeugt, dass die Bewertung der IARC WG als „*wahrscheinlich beim Menschen krebserregend*“ die Resultate der publizierten wissenschaftlichen Literatur zu Glyphosat exakt darstellt und scheinbar sogar die nicht publizierten Studien, auf die sich das BfR bezieht. Im Umkehrschluss bedeutet es, dass die Auswertung des BfR und folglich auch die Auswertung der EFSA nicht den aktuellen Stand des Wissens wiedergeben.

Daher wiederholen wir unseren dringenden Appell an Sie und die Europäische Kommission, in Ihren Entscheidungen in Zusammenhng mit Glyphosat, Umwelt und Gesundheit die fehlerhaften EFSA-Schlussfolgerungen außer Acht zu lassen und sich für eine transparente, offene und glaubhafte Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur auszusprechen.

Die in diesem Brief vertretenen Meinungen sind die Ansichten der unter diesem Brief aufgelisteten WissenschaftlerInnen und implizieren NICHT, dass diese Ansichten von den Organisationen, denen diese WissenschaftlerInnen angehören, bestätigt oder unterstützt werden.

Hochachtungsvoll,

Prof. Christopher J. Portier (Corresponding Author)
Senior Contributing Scientist, Environmental Defense Fund, Washington, DC
Visiting Professor, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands
Adjunct Professor, Emory University, Atlanta, Georgia, USA
Honorary Professor, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia
Former Director, National Center for Environmental Health, Atlanta, USA
Former Director, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, USA
Former Associate Director, US National Toxicology Program, RTP, NC, USA
CH-3600 Thun, Switzerland
cportier@mac.com
+41 79 605 7958

Wichtige Anmerkung: Dieser Brief wurde von 95 weiteren internationalen WissenschaftlerInnen unterzeichnet. Das englische Original ist zu finden unter: <http://www.zeit.de/wissen/umwelt/2015-11/glyphosat-offener-brief.pdf>

Referenzen

1. European Food Safety Authority, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance glyphosate. *EFSA Journal*, 2015. 13(11): p. 4302.
2. European Food Safety Authority. Final Addendum to the Renewal Assessment Report. 2015; Available from: <http://registerofquestions.efsa.europa.eu/roqFrontend/outputLoader?output=ON-4302>.
3. IARC. PREAMBLE TO THE IARC MONOGRAPHS 2006; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Preamble/CurrentPreamble.pdf>.
4. Guyton, K.Z., et al., Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *Lancet Oncol*, 2015. 16(5): p. 490-1.
5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Glyphosate, in *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum, I.M. Program, Editor*. 2015. p. 1-92.
6. De Roos, A.J., et al., Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the Agricultural Health Study. *Environ Health Perspect*, 2005. 113(1): p. 49-54.
7. Checkoway, H., N. Pearce, and D. Kriebel, *Research methods in occupational epidemiology*. 2nd ed. *Monographs in epidemiology and biostatistics*. 2004, New York: Oxford University Press. xiv, 372 p.
8. Rothman, K.J., S. Greenland, and T.L. Lash, *Modern epidemiology*. 3rd ed. 2008, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins. x, 758 p.
9. Schinasi, L. and M.E. Leon, Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*, 2014. 11(4): p. 4449-527.
10. De Roos, A.J., et al., Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. *Occup Environ Med*, 2003. 60(9): p. E11.
11. Epa, Glyphosate; EPA Reg. # 524-308; mouse oncogenicity study, B. William Dykstra. *Toxicology*, Editor. 1985.
12. JCFA, Evaluation of certain food additives and contaminants: Forty-ninth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. 1999, Joint Committee on Food Additives (including C. Portier), World Health Organization/Food and Agriculture Organization: Geneva. p. 96.
13. Epa, Second peer review of Glyphosate. 1991. p. 1-19.
14. Epa, Glyphosate - EPA Registration No. 524-308 - 2-Year Chronic Feeding/Oncogenicity Study in Rats with Technical Glyphosate, I. William Dykstra. *Toxicology Branch*, Editor. 1991.
15. Epa, Glyphosate; 2-Year Combined Chronic Toxicity/ Carcinogenicity Study in Sprague-Dawley Rats - List A Pesticide for Reregistration, B. William Dykstra. *Toxicology*, Editor. 1991. p. 1-29.

16. Sugimoto, 18-Month Oral Oncogenicity Study in Mice. Unpublished, designated ASB2012-11493 in BfR RAR, 1997
17. Unknown, A chronic feeding study of glyphosate (roundup technical) in mice. unpublished, designated ABS2012-11491 in BfR RAR, 2001.
18. Unknown, Glyphosate Technical: Dietary Carcinogenicity Study in the Mouse. unpublished, designated ABS2012-11492 in BfR RAR, 2009.
19. OECD, Guidance Document 116 on the Conduct and Design of Chronic Toxicity and Carcinogenicity Studies, H.a.S.P. Environment, Editor. 2012, OECD: Paris.
20. NRC Committee to Review the Styrene Assessment in the National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens, in Review of the Styrene Assessment in the National Toxicology Program 12th Report on Carcinogens: Workshop Summary. 2014, National Academies Press: Washington (DC).
21. Keenan, C., et al., Best practices for use of historical control data of proliferative rodent lesions. *Toxicol Pathol*, 2009. 37(5): p. 679-93.
22. Haseman, J.K., G.A. Boorman, and J. Huff, Value of historical control data and other issues related to the evaluation of long-term rodent carcinogenicity studies. *Toxicol Pathol*, 1997. 25(5): p. 524-7.
23. Greim, H., et al., Evaluation of historical control data in carcinogenicity studies. *Hum Exp Toxicol*, 2003. 22(10): p. 541-9.
24. Giknis, M. and C. Clifford, Spontaneous Neoplastic Lesions in the CrI:CD-1(ICR)BR Mouse. 2000, Charles River Laboratories.
25. Giknis, M. and C. Clifford, Spontaneous Neoplastic Lesions in the CrI:CD-1(ICR)BR Mouse in Control Groups from 18 Month to 2 year Studies. 2005, Charles River Laboratories.
26. IARC Monograph 112. List of Working Group Participants. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2015 26 March, 2015 [cited 2015 24 November]; Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/vol112-articipants.pdf>.