

**Analyse zur Darstellung und Bewertung von
fünf Krebsstudien an Mäusen im Rahmen des
Wiedergenehmigungsverfahrens des
Wirkstoffs Glyphosat**

Dr. Peter Clausing, PAN Germany



Hamburg – 29.Februar 2016

Einleitung und gesetzlicher Hintergrund

In der Europäischen Union (EU) endet die Genehmigung für den Pestizidwirkstoff Glyphosat im Juni 2016. Die Wiedergenehmigung für den europäischen Markt hängt entscheidend davon ab, ob die EU anerkennt, dass Glyphosat eine krebserregende Gefahr darstellt. Die endgültige Entscheidung liegt bei der Generaldirektion Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (DG SANTE) der Europäischen Kommission. Wenn DG SANTE Glyphosat als „wahrscheinlich krebserregend für den Menschen“ einstuft, dann kann es – entsprechend der geltenden EU-Gesetzgebung (Verordnung 1107/2009, Anhang II, 3.6.3) nicht wiedergenehmigt werden, es sei denn die menschliche Exposition ist „vernachlässigbar“.

Die Klassifizierung als „vermutlich krebserregend für Menschen“ (Kategorie 1B) hängt von der Beurteilung ab, ob „ausreichend Beweise“ aus Tierversuchen bestehen um „eine karzinogene Wirkung bei Tieren nachzuweisen“ (Verordnung über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen [CLP] 1272/2008, Anhang I; 3.6.2.1). Die Definition des Begriffes „ausreichend“ wurde von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) der WHO übernommen (CLP-Verordnung 1272/2008, Anhang I, 3.6.2.2.3), die da lautet: „Es wurde ein ursächlicher Zusammenhang zwischen einem Stoff und der erhöhten Häufigkeit bösartiger Neoplasmen oder einer entsprechenden Kombination von gutartigen und bösartigen Neoplasmen hergestellt: a) bei zwei oder mehreren Tierarten oder b) in zwei oder mehreren unabhängigen Studien zu einer Tierart, welche in verschiedenen Zeiträumen oder in verschiedenen Laboratorien oder unter verschiedenen Protokollen durchgeführt wurden (Hervorhebung hinzugefügt).“

Die Verordnung stellt außerdem fest: „Die Einstufung eines Stoffes als karzinogen ist ein Vorgang, der zwei miteinander in Zusammenhang stehende Prozesse beinhaltet: die Bewertung der Stärke der Beweiskraft der Nachweise und die Berücksichtigung aller anderen maßgeblichen Informationen, die für die Einstufung von Stoffen mit möglicher karzinogener Wirkung beim Menschen nach Gefahrenkategorien von Bedeutung sind“ (CLP-Verordnung 1272/2008, Anhang I, 3.6.2.2.2), um dann fortzufahren: „Die Bewertung der Stärke der Beweiskraft der Nachweise umfasst die quantitative Auswertung der aufgetretenen Tumore in epidemiologischen und tierexperimentellen Studien und die Bestimmung ihrer statistischen Signifikanz“ (CLP-Verordnung 1272/2008, Anhang I, 3.6.2.2.3).

Bei Beantragung der (Wieder)-Genehmigung von Pestizidwirkstoffen in der EU, müssen als Teil des Dossiers die Berichte und Zusammenfassungen der Ergebnisse von Karzinogenitätsstudien entsprechend den OECD-Testrichtlinien Nr. 451 oder 452 (OECD 2009a, OECD 2009b) eingereicht werden. In beiden Testrichtlinien wird auf die OECD Leitlinien Nr. 35 (OECD 2002) und Nr. 116 (OECD 2012) referenziert, deren Inhalte sich auf das Design, die Durchführung und die Ergebnisbewertung von chronischen Toxizitätsstudien und Karzinogenitätsstudien beziehen. Bezüglich der Leitlinie Nr. 116 wird dort auf den Entwurf aus dem Jahr 2009 Bezug genommen. Die finale Version wurde am 13. April 2012 veröffentlicht.

Für die Datenauswertung stehen unterschiedliche Arten von statistischen Tests zur Verfügung. Diese Tests gehören in erster Linie zu einem von zwei Testtypen – paarweisen Vergleichen und Trendtests. Bei paarweisen Vergleichen werden die Daten der einzelnen mit der Testsubstanz behandelten Gruppen jeweils getrennt voneinander mit den Daten der jeweils mitgetesteten Kontrollgruppe verglichen. Bei den Trendtests, insbesondere dem

Cochran-Armitage-Trendtest, wird der Datentrend (zunehmende oder abnehmende Werte) aller Gruppen gleichzeitig mit den Daten der mitlaufenden Kontrollgruppen verglichen.

Die ältere Leitlinie Nr. 35 betont unter Bezugnahme auf der Umweltbehörde der USA (Environmental Protection Agency, U.S. EPA): „Signifikanz in nur einem der zwei Arten von Tests ist ausreichend, um die Hypothese zurückzuweisen, dass das Ergebnis zufällig entstanden ist“ (OECD 2009a, S. 62). Die Leitlinie Nr. 116 verweist weiterhin auf die zitierte Feststellung der U.S. EPA und empfiehlt darüber hinaus in einem Fließdiagramm explizit die Anwendung von Trendtests zur Beurteilung der Tumorfrequenzen (OECD 2009b, S. 123).

Die Vorgeschichte: Ursprüngliche Nachlässigkeit und äußerer Druck

Entsprechend der Verordnung (EC) Nr. 1107/2009 kann sich der Antragsteller für die (Wieder)-Zulassung eines Pestizidwirkstoffs – im Fall von Glyphosat die Glyphosate Task Force (GTF) – das Bericht erstattende Mitgliedsland (Reporting Member State, RMS) selbst aussuchen, d.h. jenes Land, dessen Behörden das vom Antragsteller eingereichte Dossier zu bewerten haben. Die GTF wählte Deutschland aus, und bezüglich der Bewertung der toxikologischen Informationen, einschließlich der Bewertung der Karzinogenität, lag die Zuständigkeit beim Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR).

In dem Dossier, das im Mai 2012 von Monsanto Europe S.A. im Auftrag der GTF eingereicht wurde, wird die Schlussfolgerung gezogen, dass Glyphosat „kein onkogenes Potenzial“ habe (GTF, S. 525). Das BfR stimmte in seinem Bewertungsbericht zur Wiedergenehmigung **(Renewal Assessment Report, RAR) dieser Schlussfolgerung zu, indem es feststellte, dass** „eine Klassifizierung und Kennzeichnung als Karzinogen vom RMS als nicht angemessen betrachtet wird“ (RAR, Volume 1. S. 65).

Am 20. März 2015 teilte die IARC mit, dass sie Glyphosat „als wahrscheinlich krebserregend für Menschen“ betrachtet (Gruppe 2A, entsprechend der IARC-Nomenklatur ähnlich der CLP-Kategorie 1B, IARC 2015a). Am 29. Juli 2015 veröffentlichte die IARC ihre vollständige Monographie zu Glyphosat, die von 17 internationalen Experten erarbeitet wurde (IARC 2015b). Daraufhin beauftragte die EFSA das BfR mit der Durchführung einer vergleichenden Analyse der IARC-Monographie mit dem RAR des BfR, was das Addendum zum RAR vom 31. August 2015 zum Ergebnis hatte (Addendum 2015).

Anerkennung der Tatsachen nach Neubewertung der Daten

Nachfolgend werden wir uns primär auf die fünf Krebsstudien an Mäusen konzentrieren, die Teil des Dossiers/RARs sind. Es sollte aber beachtet werden, dass sich das Addendum auch mit Krebsstudien an Ratten befasst hat (wobei eingestanden wurde, dass zwei von neun Rattenstudien signifikante karzinogene Effekte aufwiesen) und mit den von der IARC berücksichtigten Belegen für den Wirkungsmechanismus der karzinogenen Effekte.

Bezüglich des kanzerogenen Wirkmechanismus räumte das BfR in Übereinstimmung mit der IARC ein: „Aus den verfügbaren Daten für Glyphosat gibt es Hinweise auf die Entstehung von oxidativem Stress in Tests, die an menschlichen Zellkulturen und in-vivo-Säuger-Testsystemen durchgeführt wurden. Insbesondere kann die Feststellung der IARC unterstützt

werden, dass es Hinweise aus Rattenversuchen zu oxidativem Stress in Blutplasma, Leber, Gehirn und Nieren in Folge einer Exposition mit Glyphosat gibt“ (Addendum S. 79).

Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass es Belege für einen Wirkungsmechanismus der Glyphosat-induzierten Krebsentstehung gibt sowie Belege aus Krebsstudien mit Ratten, konzentrieren wir uns im Folgenden auf die fünf Mäusestudien. Zuvor rufen wir uns nochmal ins Gedächtnis, dass der Nachweis von Karzinogenität bei „zwei oder mehreren unabhängigen Studien an einer Spezies“ ausreicht, um eine Substanz als „vermutlich karzinogen beim Menschen“ einzustufen (siehe Einleitung).

In seinem Addendum erkennt das BfR einen signifikanten Anstieg von Tumoren nach Glyphosat- Verabreichung in allen fünf validen Langzeit-Fütterungsstudien an Mäusen . Dies ist ein dramatischer Unterschied zu der Version des RAR vom 31. März 2015, in welchem das BfR nur bei einer einzigen Mäusestudie (von 2001) von einem signifikanten Anstieg der Tumorfrequenz, d.h. bei Lymphdrüsenkrebs, berichtete (siehe Tab. 1).

Damals, im RAR vom März 2015 argumentierte das BfR, dass der signifikante Anstieg von Lymphdrüsenkrebs in der Mäusestudie von 2001 keine Relevanz habe, weil diese Studie an einem Mäusestamm (Swiss Albino) durchgeführt wurde, welcher durch eine hohe Rate an spontaner Tumorbildung für diesen speziellen Tumor gekennzeichnet ist, und dass in den anderen vier Mäusestudien, in welchen andere Mäusestämme (CD-1-Stämme) verwendet wurden, dieser Effekt nicht auftrat.

Außerdem wurden im RAR vom 31. März 2015 Nierentumore in drei Studien und Blutgefäßkrebs in zwei Studien beobachtet, aber nicht als substanzbedingt betrachtet (siehe Tab. 1). In seinem Addendum gesteht das BfR ein, dass „das BfR sich anfangs auf die statistische Bewertung in den Studienberichten verlassen habe, die in Übereinstimmung mit den individuellen Studienplänen durchgeführt und dokumentiert wurde“ (Hervorhebung hinzugefügt, Addendum S. 37).

Tabelle 1: Signifikanter Anstieg der Tumorfrequenz bei männlichen Mäusen (markiert mit +) unter Verwendung von paarweisen Tests (RAR vom März 2015) im Vergleich zum Cochran- Armitage-Trend-Test (Addendum). Seit 2012, werden Trend-Tests als Methode der statistischen Bewertung von der OECD explizit empfohlen.

Jahr	Höchste Dosis (mg/kg KGW)	Nierentumore		Blutgefäßkrebs		Lymphdrüsenkrebs	
		BfR März	BfR August	BfR März	BfR August	BfR März	BfR August
1983	4.841	-	+				
1993	1.000			-	+	-	-
1997	4.843	-	+	-	+	-	+
2001	1.460	-	+			+ ^{@)}	- ^{*)}
2009	810					-	+

KGW = Körpergewicht; ^{@)} statistisch signifikant, basierend auf dem paarweisen Z-Test entsprechend dem Studienbericht; ^{*)} beinahe statistisch signifikant (p=0.0655)

Im besagten Addendum berichtet das BfR, nach Anwendung des Trendtests, von einer signifikanten Erhöhung der Häufigkeit bei einer oder sogar bei mehreren Tumortypen bei männlichen Mäusen in jeder dieser fünf Studien.

Beharren auf den alten Schlussfolgerungen trotz neuer Fakten

Obwohl das BfR bei Anwendung des empfohlenen Trendtests statistisch signifikante Anstiege der Tumorfrequenzen bei allen fünf Mäusestudien einräumen muss (Tab. 1), verwirft das BfR in weiterer Folge all diese signifikanten Krebsbefunde mit der Begründung, sie stünden nicht in Zusammenhang mit der Behandlung durch Glyphosat, sondern wären Zufallserscheinungen. (Addendum S. 90-93).

Das ist eine bemerkenswerte Wendung. Insbesondere, weil in der RAR-Version vom 31. März 2015 das Hauptargument des BfR für die fehlende Relevanz der Zunahme von Lymphdrüsen-Krebs in der Studie von 2001 darin bestand, auf vermeintlich fehlende statistisch signifikante Effekte in den anderen vier Studien zu verweisen.

In der Zusammenfassung des Addendum (S. iii) verheddert sich das BfR in Widersprüchen. Während es die oben erwähnten statistisch signifikanten Anstiege einräumt, argumentierte es, dass „vermieden werden sollte, dass Schlussfolgerungen nur auf der statistischen Signifikanz einer gesteigerten Tumorfrequenz einer einzigen Studie basieren, ohne die biologische Relevanz des Befundes in Betracht zu ziehen“ (Hervorhebung hinzugefügt). Mit dieser Stellungnahme ignoriert das BfR die Tatsache, dass es sich um fünf verschiedene Studien mit statistisch signifikanten Anstiegen von bis zu drei verschiedenen Tumortypen handelt.

Obwohl das BfR einräumt, dass es „bestimmte Hinweise auf oxidativen Stress anhand der Tests an menschlichen Zellkulturen und in-vivo-Säuger-Testsystemen gibt“ und dass „die Feststellung der IARC, dass es Hinweise zu oxidativem Stress in Blutplasma, Leber, Gehirn und Nieren durch eine Einwirkung von Glyphosat gibt, unterstützt werden kann“ (Addendum S. 79), zögert das BfR nicht, in der Zusammenfassung des Addendum zu behaupten, dass „mechanistische und andere Studien keine weiteren Hinweise auf einen karzinogenen Mechanismus liefern“ (Addendum S. iii).

Historische Kontrollen

In seinem Versuch, das Verwerfen der signifikanten Tumorbefunde in diesen fünf Mäusestudien zu begründen, argumentiert das BfR, dass all diese Befunde irrelevant seien, weil dieses Verwerfen durch sogenannte historische Kontrolldaten abgedeckt sei. Mit anderen Worten, es wird behauptet, dass die Daten zu Tumorfrequenzen von Kontrollgruppen früherer Krebsstudien an Mäusen die statistischen Signifikanzen bei den infrage stehenden fünf Mäusestudien widerlegen.

Um die Unsinnigkeit dieses Arguments voll zu verstehen, ist es notwendig, sich die diesbezüglichen Empfehlungen der gültigen Leitlinie (OECD 2012) vor Augen zu führen:

Für historische Kontrolldaten stellt die Leitlinie Nr. 116 (OECD 2012) auf Seite 135 folgendes fest (Hervorhebung hinzugefügt): „bei jeglicher Diskussion über historische Kontrolldaten, muss betont werden, dass der mitlaufenden Kontrollgruppe stets die größte Beachtung bei

der Studie mit den Swiss-Mäusen, die eine beträchtlich höhere Inzidenz für Lymphdrüsenkrebs haben, waren die beobachteten Häufigkeiten im Rahmen der historischen Kontrollen (Addendum Seite 91, Hervorhebung hinzugefügt).

Tabelle 2: Vergleich der Studiendaten (soweit verfügbar) von fünf validen Krebsstudien an Mäusen, die im Bewertungsbericht zur Wiedergenehmigung (RAR Addendum 2015) verwendet wurden, mit dem Charles River Pool an historischen Kontrolldaten.

Studie	Stamm	Studienbeginn	Studienort
Charles River historische Kontrolldaten	CrI:CD-1(ICR)BR	Zwischen 1987 und 1996	Im Addendum nicht spezifiziert. Der Pool von 51 Studien impliziert, dass die Daten von verschiedensten Laboratorien stammen
1983	CD-1, Unterstamm im RAR nicht spezifiziert	Vor 1983	In RAR von 2015 nicht spezifiziert
1993	CD-1, Unterstamm im RAR nicht spezifiziert	Vor 1993	In RAR von 2015 nicht spezifiziert
1997	Crj:CD-1	1995	Institute of Environmental Toxicology, Tokyo, Japan
2001	Swiss Albino	1997	Rallis Research Ctr., Rallis, India
2009	CrI:CD-1(ICR)BR	2005	Harlan Laboratories, Sharnlow, UK

Einen ähnlichen Widerspruch findet man sogar innerhalb der RAR-Version vom 31. März 2015 in Bezug auf die Studie aus dem Jahr 2009. Dort wurde beschrieben, dass die historischen Kontrolldaten von dem Labor erbeten wurden, welches die Studie durchgeführt hatte, und dass die gelieferten Kontrolldaten jedoch unbrauchbar waren. Im Band 3 wird festgestellt: „... die Qualität und der regulatorische Wert der historischen Kontrolldaten ist sehr beeinträchtigt ...“ (RAR Volume 3, S. 509). Im Gegensatz dazu wird in Band 1 des RAR festgestellt, dass die Beobachtung einer „leichten Erhöhung der Inzidenz bei den Männchen der höchsten Dosisgruppe“ (in Wirklichkeit war es ein signifikanter Anstieg) als nicht relevant betrachtet wird, weil dies „... voll von den historischen Kontrolldaten abgedeckt wird“ (RAR Volume 1, S. 65).

In Bezug auf den signifikanten Anstieg von Blutgefäßkrebs, stellt das BfR einfach fest: „die Hintergrundhäufigkeiten für Blutgefäßkrebs bei männlichen CD-1 Mäusen, die von den Charles River Laboratories geliefert wurden, betragen bis zu 6/50 (12 %) ... Deshalb werden die Inzidenzen für Blutgefäßkrebs als spontan und ohne Bezug zur Behandlung betrachtet“ (Addendum, S. 91). Das bedeutet, dass das BfR den signifikanten Anstieg in der an Crj:CD-1-Mäusen durchgeführten Studie von 1997 deshalb für bedeutungslos hält, weil bei CrI:CD-1(ICR)BR- Mäusen eine Hintergrund-Inzidenz von „bis zu 12%“ beobachtet wurde, wobei nicht einmal spezifiziert wurde wie viele der 51 Studien eine so hohe Inzidenz aufwiesen. Neben dem Mangel, dass verschiedene Stämme miteinander verglichen wurden, sollte

beachtet werden, dass die OECD empfiehlt, den medialen Wert und sogenannte interquartile Spannweiten zu verwenden (OECD 2012, S. 135). Aufgrund der Verwendung von arithmetischen Mittelwerten und der einfachen Spannweite historischer Daten (Addendum, S. 191) folgte das BfR nicht den Empfehlungen der OECD.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass das Argument des BfR, dass die signifikanten Befunde der fünf Karzinogenitätsstudien an Mäusen aufgrund einer hohen Hintergrund-Inzidenz belanglos seien, auf einer völlig unangemessenen Handhabung der Daten basiert.

Übermäßige Toxizität

Weiterhin wird im Addendum versucht, die signifikanten Krebsbefunde in Tierstudien mit dem Argument einer „übermäßigen Toxizität“ (S. ii) bzw. eines „Hochdosis-Phänomens“ (S. 36) als unbedeutend abzutun. Auch hier lohnt es sich, die Argumente des BfR mit den Empfehlungen der gültigen Richtlinien und Leitlinien zu vergleichen.

Das BfR bezieht sich auf eine Höchstdosis von 1000 mg/kg, die in den Tierversuchen nicht überschritten werden sollte. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass eine Höchstdosis von 1000 mg/kg in der OECD Richtlinie für chronische Toxizitätsstudien (2009b) Erwähnung findet, nicht aber in der OECD Richtlinie für Karzinogenitätsstudien, obwohl sie auf 1000 mg/kg begrenzt werden darf, wenn sie in Kombination mit chronischen Toxizitätsstudien durchgeführt werden.

Das BfR bezieht sich auch auf eine Empfehlung, dass im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Verminderung der Gewichtszunahme (als Anzeichen für Toxizität) um 10 % nicht überschritten werden sollte. Unter Bezugnahme auf die Studien von 1983 und 1997 argumentiert das BfR, dass aufgrund der „verringerten Körpergewichtszunahme um mehr als 15 % im Vergleich zur Kontrolle, bei gleichzeitiger nicht Beeinflussung der Überlebensrate“ (Addendum, S. ii) die „übermäßige Toxizität“ einen verfälschenden Effekt gehabt habe.

Zunächst sollte auf den exakten Wortlaut in der OECD Leitlinie 116 geachtet werden, wo es heißt, dass „die Höchstdosis idealerweise einige Anzeichen von Toxizität aufweisen sollte, wie eine leichte Beeinträchtigung der Körpergewichtszunahme (nicht mehr als 10 %) ohne dass dabei „Nekrosen“ oder „metabolische Sättigung“ hervorgerufen werden. Es gibt keinerlei Erwähnung von „Nekrosen“ oder „metabolischer Sättigung“ in den Zusammenfassungen der Langzeitstudien an Mäusen, wie sie im RAR vom 31. März 2015 präsentiert werden. Auch ist angesichts der biologischen Variabilität eine 15-prozentige Verringerung der Körpergewicht Zunahme eine moderate Abweichung von dem Ideal von „nicht mehr als 10 %“.

Wichtiger noch in Bezug auf die Studie von 1997, ist im RAR vom 31. März 2015 dokumentiert, dass die beobachtete Verringerung der Körpergewichtszunahme in Zusammenhang mit einer geringeren Futteraufnahme steht. In der Tat ist die Reduzierung der Futteraufnahme und die verringerte Körpergewichtszunahme bei den weiblichen Tieren in dieser Studie sogar noch größer, obwohl diese keine signifikant erhöhte Tumorraten bei irgendeiner der Tumorenarten aufwiesen. Hinzu kommt, dass es hinlänglich bekannt ist, dass Körpergewicht und Spontanumorraten positiv korreliert sind (siehe OECD 2012, S.

diese sowohl das Überleben als auch die Tumorzinzidenz, insbesondere bei Lymphdrüsenkrebs, beeinflussen könnten.

Hier vertreten wir die Ansicht, dass die Behauptungen der EFSA aus folgenden Gründen falsch sind:

Behauptung (a): die Dosierung übersteigt die Grenzdosis

Die Fehlerhaftigkeit dieser Behauptung wurde oben zusammen mit den Überlegungen zur Hochdosis der anderen Studien detailliert diskutiert (siehe obigen Abschnitt zu „Übermäßiger Toxizität“).

Behauptung (b): die Häufung von Lymphdrüsenkrebs ist in anderen Studien nicht reproduzierbar

Dies ist eine falsche Behauptung. Wie der Tabelle 1 zu entnehmen ist, lässt sich in drei von fünf Studien ein signifikanter Anstieg von Lymphdrüsenkrebs nachweisen, wenn die korrekte statistische Methode, d.h. der Trendtest, verwendet wird. Zusätzlich zur statistischen Signifikanz an sich, gab es einen dosisabhängigen Anstieg bei zwei der drei Studien (Tab. 3). Es ist wichtig, zu beachten, dass eine solche Dosisabhängigkeit die biologische Relevanz beobachteter karzinogener Effekte unterstreicht.

Tabelle 3: Prozentuale Häufigkeit von Lymphdrüsenkrebs bei männlichen Mäusen in den drei Studien mit statistischer Signifikanz. Zur Beachtung: in den Studien von 1997 und 2009 wurden CD-1-Mäuse verwendet, in der Studie von 2001 Swiss-Albino-Mäuse.

<i>Jahr</i>	<i>Kontrolle</i>	<i>Niedrige Dosis</i>	<i>Mittlere Dosis</i>	<i>Hohe Dosis</i>
1997	4 %	4 %	0 %	12 %
2001	20 %	30 %	32 %	38 %
2009	0 %	2 %	4 %	10 %

Behauptung (c): kein karzinogenes Potenzial aufgrund hoher Hintergrund-Inzidenzen

Das ist eine falsche Behauptung. In dieser konkreten Studie muss die relativ hohe Hintergrundinzidenz im Zusammenhang mit den historischen Kontrolldaten dieses konkreten Mäusestamms und dieses konkreten Labors gesehen werden. Es sollte beachtet werden, dass dies die einzige der fünf Mäusestudien ist, für die in der Tat akzeptable historische Kontrolldaten vorliegen, und dass diese Kontrolldaten den Befund einer Glyphosat-induzierten Steigerung von Lymphdrüsenkrebs sogar unterstützen statt infrage stellen.

Wie im RAR festgestellt wird, übersteigt die signifikant erhöhte Inzidenz von Lymphdrüsenkrebs bei den Männchen der Hochdosis nicht nur den Mittelwert der historischen Kontrollen, sondern befindet sich sogar „außerhalb der Spannweite der historischen Kontrollen“ (RAR Volume 1, S. 63).

In Übereinstimmung mit der gültigen OECD-Leitlinie, „dass die mitgeführte Kontrollgruppe immer der wichtigste Bezugspunkt bei der Testung auf erhöhte Tumorraten darstellt“ (ohne

CD 2012, S. 135), führt die hohe Hintergrund-Inzidenz nicht dazu, dass die noch höhere- und in der Hochdosis statistisch signifikant höhere Inzidenz der Glyphosat-behandelten Gruppen als unbedeutend betrachtet werden sollten.

Außerdem wurde bei Anwendung des Cochran-Armitage-Trend-Tests ein signifikanter Anstieg von Lymphdrüsen Krebs auch in zwei weiteren Studien festgestellt, die andere Mäusestämme (Crj-CD-1, Crl-CD-1(ICR)BR) mit einer deutlich niedrigeren Hintergrund-Inzidenz verwendeten.

Behauptung (d): Studie aufgrund von viralen Infektionen nicht akzeptabel

Dies ist eine falsche Behauptung. Die Wortwahl in der EFSA-Einschätzung („Studie war ... aufgrund viraler Infektionen nicht akzeptabel ...“) Suggestiert, dass in dieser Studie eine virale Infektion nachgewiesen wurde, die vermutlich zu der hohen Spontanrate an Lymphdrüsenkrebs beigetragen hat. Doch das ist nicht wahr. Im RAR (Volume 1, S. 63) wird eindeutig folgendes festgestellt: „Es ist keine Information über eine mögliche Häufung solcher Viren in den Zuchtkolonien, aus denen die Mäuse für die Glyphosat-Studien bezogen wurden, verfügbar. Stattdessen wird auf eine Veröffentlichung von Taddesse-Heath et al. (2000) Bezug genommen, in der in allgemeiner Form „der Beitrag verbreiteter Infektionen mit mausspezifischen onkogenen Viren zur hohen, bemerkenswert variablen Inzidenz von Tumoren des lymphoretikulären Systems“ betont wird (RAR Volume 1, S. 63).

Im RAR werden keinerlei Beweise dafür geliefert, dass die in der Studie aus dem Jahr 2001 verwendeten Mäuse tatsächlich mit onkogenen Viren infiziert waren. Die oben zitierte Feststellung der EFSA ist eindeutig irreführend und zielt darauf ab, die Befunde der Studie aus dem Jahr 2001 zu diskreditieren.

Fehlende Übereinstimmung bei Wiederholung von Tierversuchen

Die EFSA behauptet, dass „Beweise für Karzinogenität nicht aufgrund fehlender Übereinstimmung bei Wiederholung von Tierversuchen bestätigt werden konnten“ (EFSA 2015, S. 11). Für diese Behauptung gibt es keine Beweise.

Wie der Tabelle 1 entnommen werden kann, war es möglich die folgenden Befunde zu replizieren:

- (a) ein signifikanter Anstieg von Lymphdrüsenkrebs in drei von fünf Studien (davon in zwei Studien mit klarer Dosis-Wirkungsbeziehung)
- (b) ein signifikanter Anstieg von Nierentumoren in drei von fünf Studien
- (c) ein signifikanter Anstieg von Blutgefäßkrebs in zwei von fünf Studien

Das führt zu der Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse durchaus replizierbar waren.

Leicht erhöhte Inzidenz nur bei Dosierungen an oder oberhalb der Grenzdosis bzw. der Maximal Tolerierbaren Dosis

Das ist eine falsche Feststellung. Diese Feststellung wäre selbst dann noch falsch, wenn man die falsche Behauptung der EFSA akzeptieren würde, dass es für Karzinogenitätsstudien eine „Grenzdosis“ (limit dose) von 1.000 mg/kg Körpergewicht gibt, denn in der

Studie von 2009 wurde auch bei einer Dosis von 810 mg/kg noch ein signifikanter Anstieg von Lymphdrüsenkrebs ($p < 0.01$) festgestellt (Tabelle 1).

Am wichtigsten ist jedoch, dass in den OECD-Richtlinien keine „Grenzdosis“ für Karzinogenitätsstudien definiert ist (OECD 2009a, OECD 2009b). Die OECD-Leitlinie Nr. 116 nimmt auf beides Bezug, Karzinogenitätsstudien (Richtlinie Nr. 421, OECD 2009a) und die Richtlinie für chronische Toxizitätsstudien (Richtlinie Nr. 422, OECD 2009b). In dieser Leitlinie wird der Begriff „Grenzdosis“ nicht verwendet, sondern es wird eine Höchstdosis von 1.000 mg/kg als Option erwähnt: „Wie in den Testrichtlinien erwähnt, kann eine Höchstdosis von 1.000 mg/kg Körpergewicht und Tag angezeigt sein, es sei denn, die menschliche Exposition weist auf die Notwendigkeit der Verwendung eines höheren Dosisniveaus hin (OECD 2012, S. 66). Der Hinweis auf „Testrichtlinien“ (Plural) schließt die Richtlinie Nr. 422 (Chronische Toxizitätsstudien) mit ein, wo der Begriff „Grenzdosis“ verwendet und als 1.000 mg/kg definiert ist. Damit wird klar, dass die Bezugnahme der EFSA auf den Begriff „Grenzdosis“ und auf ein Limit von 1.000 mg/kg im Zusammenhang mit Karzinogenitätstestung falsch ist.

Zur Untersuchung des karzinogenen Potenzials einer chemischen Verbindung empfiehlt die Richtlinie Nr. 421 (OECD 2009a, S. 5) das als „Maximal Tolerierte Dosis“ bezeichnete Konzept (OECD 2012, S. 53). Diesem Konzept zufolge „sollte das höchste Dosisniveau normalerweise so gewählt werden, dass Toxizität belegt wird, zum Beispiel durch eine Verringerung der Körpergewichtszunahme (etwa 10%)“ (OECD 2009, S. 5). Zusätzlich zur Bezugnahme auf die „Grenzdosis“, behauptet die EFSA dass die „Maximal Tolerierte Dosis“ (MTD) überschritten wurde. Diese Behauptung wird im Addendum 1 zum RAR erläutert. Unter Bezugnahme auf die Beobachtung einer erhöhten Inzidenz bei Nierentumoren wird hier festgestellt: „ein verzerrender Effekt übermäßiger Toxizität kann bei der Hochdosis von 1.460-4.841 mg/kg Körpergewicht und Tag nicht ausgeschlossen werden. In den zwei Studien mit CD-1 Mäusen, aber nicht in der Studie mit Swiss Albino-Mäusen, war die Körpergewichtszunahme um mehr als 15% im Vergleich zur Kontrolle reduziert, aber die Mortalität bzw. das Überleben waren nicht beeinträchtigt (Addendum 1, 2015, S. ii). Was die EFSA und das BfR außer Acht lassen ist, dass die Bedenken bezüglich einer verringerten Körpergewichtszunahme sich vor allem auf eine mögliche Maskierung karzinogener Effekte und nicht auf ihre Verstärkung bezieht: „Heute weiß man, dass es bei Nagetierarten und -stämmen, die für die Sicherheitsbewertung und Gefahrenidentifizierung verwendet werden, eine positive Korrelation zwischen Körpergewicht und dem Auftreten bestimmter Tumore gibt; ... Darüber hinaus kann es sein, dass je geringer das Körpergewicht eines Tieres ist, dieses umso weniger empfindlich gegenüber einer toxizitätsauslösenden Substanz, einschließlich Krebs, reagiert“ (OECD 2012, S.64). Schließlich sollte beachtet werden, dass eine verringerte Körpergewichtszunahme – zumindest in der Studie, wo die Daten öffentlich zugänglich waren (Studie von 1997, RAR Volume 3 B6, S. 522) – offensichtlich durch einen verringerten Futterverbrauch zustande kam, was zu weiteren Zweifeln an dem Argument „übermäßiger Toxizität“ beiträgt.

Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Die Glyphosate Task Force reichte Daten für die Wiedergenehmigung von Glyphosat in der Europäischen Union ein und behauptete, dass Glyphosat „kein onkogenes Potenzial“ habe. Das eingereichte Dossier enthielt die Berichte zu von Krebsstudien an Mäusen, die nicht mit den von der OECD-Leitlinie Nr. 116 empfohlenen statistischen Methode ausgewertet worden waren. Das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), d.h. die Behörde, die für den Bewertungsbericht für Glyphosat mitverantwortlich war, stimmte dieser Schlussfolgerung zu, indem es feststellte: „Klassifizierung und Etikettierung bezüglich der Karzinogenität wird vom Bericht erstattenden Mitgliedsland (RMS) als nicht angemessen betrachtet.“ Als die Internationale Agentur für Krebsforschung der WHO (IARC) ankündigte, dass sie Glyphosat als „wahrscheinlich krebserregend beim Menschen“ betrachtet, eine Schlussfolgerung, die später durch die Glyphosat-Monographie der IARC unterstützt wurde, verwendeten das BfR und die EFSA in ihrem eigenen Bewertungsbericht verschiedenste Argumente, um die krebserregenden Effekte von Glyphosat als belanglos abzutun. Im hier vorliegenden Dokument wird der Umgang von BfR und EFSA mit den Ergebnissen von Krebsstudien an Mäusen als emblematisches Beispiel analysiert. Die oben beschriebenen Belege zeigen, dass die Argumente des BfR und der EFSA weder eine formale noch eine wissenschaftliche Basis haben. Es wurden grobe Verdrehungen von Tatsachen durch diese beiden Institutionen identifiziert, mit denen diese versuchen ihre falsche Schlussfolgerung zu verteidigen, dass Glyphosat in den fünf Langzeitversuchen mit Mäusen keine Krebseffekte zeigen würde, und deshalb keine Krebsgefahr darstelle. Dieser Versuch umfasst die Verwendung nicht adäquater Verfahren der mathematisch-statistischen Datenauswertung und die Präsentation verzerrter und gefälschter Fakten um diese nicht adäquate Auswertung zu verteidigen. Unter anderem betreffen diese Verzerrungen und Falschdarstellungen die historischen Kontroll-daten, den Begriff der „übermäßigen Toxizität“, angebliche virale Infektionen der Versuchstiere, und das vermeintliche Fehlen der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse verschiedener Studien.

Die Verzerrungen und Falschdarstellungen werden offensichtlich anhand der Widersprüche zwischen den verschiedenen Teilen des Bewertungsberichts selbst und durch den Vergleich der vom BfR und der EFSA aufgestellten Behauptungen mit dem Inhalt der geltenden Richtlinien, Leitlinien und Verordnungen. Das führt zu der Schlussfolgerung, dass die beiden Behörden in Komplizenschaft mit der Glyphosate Task Force eine nachweisliche Krebsgefahr bestreiten, um die Wiedergenehmigung von Glyphosat in der Europäischen Union zu ermöglichen.

Regulation 1107/2009: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32009R1107&from=DE>

Taddesse-Heath, L.; Chattopadhyay, S.K.; Dillehay, D.; L.; Lander, M.R.; Nagashfar, Z.; Morse III, H.C.; Hartley, J.W. (2000): Lymphomas and high-level expression of murine leukemia viruses in CFW mice *Journal of Virology* 74:6832-6837

Hamburg, 29. Februar 2016



Dr. Peter Clausing

Pestizid Aktions-Netzwerk (PAN) e.V.
Nernstweg 32
D-22765 Hamburg
Tel. +49 (0)40-3991910-0
www.pan-germany.org

peter.clausing@pan-germany.org,

Tel. +49-176 7801 2705