

Glyphosat

ein Vergleich der Bewertungen internationaler Organisationen und seine Konsequenzen.

SCAHT
23. Februar 2017

Inhaltsverzeichnis

1	TITEL	3
2	IN KÜRZE	3
3	DAS PROBLEM - KEIN WISSENSCHAFTLICHER KONSENS	3
4	DAS PRODUKT - GLYPHOSAT UND SEINE FORMULIERUNGEN	4
5	DER HANDLUNGSBEDARF - DIE NEUZULASSUNG VON GLYPHOSAT	4
6	DER PROZESS - DIE REGISTRIERUNG IN DER EU UND DER SCHWEIZ	4
7	UNTERSCHIEDLICHE FRAGESTELLUNGEN: GEFÄHRDUNG UND RISIKO	5
8	UNTERSCHIEDLICHE INTERPRETATION EPIDEMIOLOGISCHER STUDIEN	5
9	UNTERSCHIEDLICHE DATENBASIS	6
9.1	UNVERÖFFENTLICHTE ROHDATEN AUS „GUIDELINE-STUDIEN“	7
9.2	RELEVANZ WISSENSCHAFTLICHER PUBLIKATIONEN	7
10	UNTERSCHIEDLICHE AUSWERTUNG DER DATEN	7
10.1	BERÜCKSICHTIGUNG HISTORISCHER KONTROLLEN	7
10.2	UNTERSCHIEDLICHE STATISTISCHE METHODEN - PAARWEISER VERGLEICH UND TRENDTEST	8
11	UNTERSCHIEDLICHE BEURTEILUNG DER BIOLOGISCHEN RELEVANZ	9
12	UNTERSCHIEDLICHE MECHANISMEN DER KREBSENTSTEHUNG	10
13	UNTERSCHIEDLICHE UNTERSUCHUNGSOBJEKTE - AKTIVWIRKSTOFF UND FORMULIERUNGEN	10
14	DIE LÖSUNG - NEUE FORMULIERUNGEN?	11
15	UND WIE SIEHT ES MIT DER UMWELT AUS?	11

1 Titel

Glyphosat – ein Vergleich der Bewertungen internationaler Organisationen und seine Konsequenzen.

2 In Kürze

2002 hat der Pflanzenschutzmittelwirkstoff Glyphosat in der EU eine Marktzulassung bis Ende 2015 erhalten. Im März 2015 hat die Internationale Krebsforschungsagentur (**IARC**), eine Institution, die der Weltgesundheitsorganisation (**WHO**) angegliedert ist, Glyphosat als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen bewertet. Als ein möglicher Mechanismus für die Krebsentstehung wurde die genotoxische Wirkung des Glyphosats, d.h. die Schädigung der Erbsubstanz angegeben. Falls die EU diese Bewertung übernehmen würde, wäre eine erneute Zulassung von Glyphosat nach geltendem EU-Recht nicht möglich.

Im Widerspruch zur IARC haben die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (**EFSA**), das deutsche Bundesinstitut für Risikobewertung (**BfR**) und ein weiteres gemeinsames Expertengremium der WHO und der Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der Vereinten Nationen (The Joint FAO/WHO Meeting on Pesticides Residues: FAO/WHO/**JMPR**), das für Pestizidbewertungen zuständig ist, den Wirkstoff Glyphosat als nicht krebserregend bewertet.

Die aktuelle Debatte hat eine termingerechte Entscheidung der Ständigen Kommission für Pflanzen, Tiere, Lebens- und Futtermittel (PAFF-Kommission) über eine Verlängerung der bisherigen Marktzulassung für weitere 15 Jahre verhindert. Stattdessen hat die EU-Kommission eine vorläufige Marktzulassung bis Ende 2017 erteilt und die Europäische Chemikalienagentur (**ECHA**) beauftragt, in der Zwischenzeit ein unabhängiges Gutachten zu den möglichen Gefahren (nicht Risiken) von Glyphosat zu erstellen.

Ziel des vorliegenden Faktenblatts ist es, mögliche Gründe für die scheinbar widersprüchlichen Aussagen der einzelnen Parteien zu einem möglichen Krebsrisiko durch das Herbizid Glyphosat aufzuzeigen. Darüber hinaus adressiert es auch die bei der Zulassungsprüfung geäußerten Bedenken zu indirekten negativen Auswirkungen des Glyphosateinsatzes auf die Biodiversität.

3 Das Problem - kein wissenschaftlicher Konsens

Im März 2015 hat die Internationale Krebsforschungsagentur (IARC) das Pflanzenschutzmittel Glyphosat als wahrscheinlich krebserregend beim Menschen eingestuft. Als ein möglicher Mechanismus für die Krebsentstehung wurde die genotoxische Wirkung des Glyphosats, d.h. die Schädigung der Erbsubstanz angegeben.

Die EFSA kommt jedoch basierend auf der Evaluation des BfR zum Schluss, dass Glyphosat als wahrscheinlich nicht humankarzinogen zu klassifizieren, und das, obwohl sie auf Ersuchen der Europäischen Kommission den Bericht der IARC bei ihrer Entscheidung mitberücksichtigt hat. Laut EFSA lassen weder die untersuchten Tierstudien noch die Beobachtungen am Menschen (epidemiologischen Daten) die Schlussfolgerung zu, dass es einen Zusammenhang zwischen der Glyphosat-Exposition und der Krebsentstehung beim Menschen gibt.

Im Einklang damit steht die Entscheidung des eigens einberufenen WHO/FAO/JMPR-Expertengremiums, Glyphosat nicht als Humankarzinogen zu klassifizieren.

Ziel des vorliegenden Faktenblatts ist es, mögliche Gründe für die scheinbar widersprüchlichen Aussagen der einzelnen Parteien zu einem möglichen Krebsrisiko durch das Herbizid Glyphosat aufzudecken.

4 Das Produkt – Glyphosat und seine Formulierungen

Glyphosat ist der aktive Wirkstoff in einem der weltweit am häufigsten eingesetzten Unkrautvernichtungsmittel. In den Handel gelangen Glyphosat-basierte Produkte als sogenannte Formulierungen. Die formulierten Produkte unterscheiden sich vom Wirkstoff durch den Zusatz weiterer Beistoffe (Formulierungshilfsstoffe), die dem Produkt die für die Anwendung nötigen Eigenschaften verleihen. Sie sorgen etwa dafür, dass Pflanzenschutzmittel leicht zu handhaben, gut auszubringen und lagerstabil sind. Je nach Anwendungsgebiet kommen unterschiedliche Formulierungen zum Einsatz.

5 Der Handlungsbedarf - die Neuzulassung von Glyphosat

Der Wirkstoff Glyphosat ist seit 2002 in der EU und der Schweiz zugelassen. Ursprünglich wäre diese Zulassung am 31.12.2015 ausgelaufen. Vor dem Hintergrund der Debatte über eine mögliche krebserzeugende Wirkung des Glyphosats wurde diese Frist zunächst um sechs Monate bis zum 30.06.2016 verlängert. Dadurch sollte Zeit gewonnen werden für eine abschließende Bewertung des Wirkstoffes. Da sich die EU-Staaten aber auch im Juni 2016 nicht darüber einigen konnten, ob der Wirkstoff weiterhin eingesetzt werden darf, hat die EU-Kommission am 29.6.2016 eigenständig die Zulassung des umstrittenen Wirkstoffes vorläufig um 18 Monate bis Ende 2017 verlängert. In der Zwischenzeit soll eine zweite europäische Zulassungsbehörde, die Europäische Chemikalienagentur (ECHA), ein unabhängiges Gutachten zu den möglichen Gesundheitsgefahren durch Glyphosat erstellen. Nach der gefahrenstoffrechtlichen Einstufung durch die ECHA will die EU-Kommission über eine Wiedenzulassung von Glyphosat für maximal weitere 15 Jahre entscheiden.

6 Der Prozess - die Registrierung in der EU und der Schweiz

Die (Re)-Registrierung von Pflanzenschutzmitteln in der EU folgt einer klaren Aufgabenteilung. Die Beurteilung des Wirkstoffs ist Aufgabe der EFSA. Nur Wirkstoffe, die nach einer Überprüfung durch die EFSA von der EU-Kommission zugelassen werden, dürfen in den EU Mitgliedstaaten in Form von formulierten Produkten in den Handel gebracht werden. Dabei entscheidet jeder Mitgliedstaat, welche Produkte auf nationaler Ebene genehmigt werden. Die unterschiedlichen Zulassungsbestimmungen sind auf verschiedene landwirtschaftliche Praktiken oder Umweltbedingungen zurückzuführen.

Jeder Wirkstoff wird in der Regel für 10 Jahre und damit nur für eine bestimmte Dauer zugelassen, damit neue Erkenntnisse über die Risiken berücksichtigt werden können. Kurz vor Ablauf der Zulassungsfrist findet daher eine erneute Überprüfung des Wirkstoffes statt. Nur wenn das Risiko immer noch annehmbar ist, kommt es zu einer Neuzulassung. Ein Wirkstoff kann jederzeit überprüft werden, wenn neue wissenschaftliche Erkenntnisse anzeigen, dass ein mögliches Risiko bestehen könnte.

Ein in der EU zugelassener Wirkstoff ist nicht automatisch auch in der Schweiz zugelassen, da die Schweiz eine eigene Wirkstoffzulassung hat. Diese berücksichtigt, wenn vorhanden, die Ergebnisse der Wirkstoffprüfungen der EFSA. Die Schweizer Pflanzenschutzmittelverordnung (PSMV) entspricht in grossen Zügen der EU Verordnung 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln. Es gelten also dieselben Prinzipien und Anforderungen, auch für die Neuzulassung von Glyphosat.

Die Prüfung des Glyphosat in der EU erfolgte gemeinschaftlich unter Beteiligung aller Mitgliedstaaten, der EFSA und der Europäischen Kommission. Dabei übernahm Deutschland (für den Humantoxikologischen Bereich vertreten durch das Bundesinstitut für Risikobewertung BfR, für den Umweltbereich durch das Umweltbundesamt) als sogenannter

"Berichtersteller" die Federführung bei der Erstellung eines Bewertungsberichts, der der EFSA im Dezember 2013 zur Prüfung und weiteren Verteilung an die anderen Mitgliedstaaten vorgelegt wurde. Unter Berücksichtigung aller eingegangenen Kommentare der Mitgliedsstaaten legte die EFSA im November 2015 einen Abschlussbericht vor, der der PAFF-Kommission als Entscheidungsgrundlage über die Neuzulassung des Wirkstoffes dienen sollte.

Bislang kam aber bei der Abstimmung in der PAFF-Kommission keine qualifizierte Mehrheit für die langfristige Erneuerung der Zulassung zustande. Stattdessen hat die EU-Kommission eine vorläufige Marktzulassung bis Ende 2017 erteilt und die **ECHA** beauftragt, in der Zwischenzeit ein unabhängiges Gutachten zu den möglichen Gefahren (nicht Risiken) von Glyphosat zu erstellen.

7 Unterschiedliche Fragestellungen: Gefährdung und Risiko

Ein möglicher Grund für die unterschiedliche Beurteilung der kanzerogenen Wirkung des Glyphosats auf den Menschen könnte darin begründet sein, dass die verschiedenen beteiligten Organisation nicht die gleichen Fragestellungen haben.

Um mögliche Gesundheitsrisiken durch den Gebrauch von Pflanzenschutzmitteln abzuschätzen, werden die Chemikalien im Rahmen eines Zulassungsverfahrens einer toxikologischen Risikobewertung unterzogen. Diese Risikobewertung berücksichtigt zwei Komponenten und zwar zum einen das Gefährdungspotential oder die Giftigkeit einer Chemikalie und zum anderen die Exposition des Menschen.

Das Gefährdungspotential beschreibt, wie der Name schon sagt, die Möglichkeit einer Chemikalie, Gesundheitsschäden zu verursachen. Aber nicht jede giftige Chemikalie muss zwangsläufig zu einem Gesundheitsschaden führen. Das Gesundheitsrisiko, also die Wahrscheinlichkeit für das tatsächliche Auftreten von Gesundheitsschäden, hängt davon ab, ob und in welchem Umfang der Mensch der Substanz ausgesetzt ist. Dies wird in der zweiten Komponente der Risikoanalyse, der Expositionsabschätzung, berücksichtigt. Generell gilt: Kommt der Mensch nicht in Kontakt mit der gefährlichen Substanz ist das Gesundheitsrisiko gleich Null. Je mehr von der Chemikalie aber in den Körper gelangt, umso grösser ist das Gesundheitsrisiko.

Genau wie die ECHA beschränkt sich die IARC in ihrer Beurteilung ausschliesslich auf die Beschreibung möglicher Gesundheitsschäden, macht aber bewusst keine Angaben dazu, wie wahrscheinlich solche Schäden tatsächlich sind. IARC betont, dass es in der Verantwortung der Regierungen und Behörden liegt, Vorkehrungen und Gesetze zum Schutz der Bevölkerung vor Gefahren zu erlassen.

Die EFSA und JMPR ermitteln im Gegensatz zur IARC und ECHA die tatsächliche Eintrittswahrscheinlichkeit für Gesundheitsschäden. D.h. sie gehen einen Schritt weiter, indem sie Art und Umfang der Exposition der Bevölkerung mit den Erkenntnissen aus der Gefahrenanalyse abgleichen. Dabei fokussiert das JMPR auf die Risiken durch Glyphosat-Rückstände in Lebensmitteln. Die EFSA bewertet zusätzlich, ob ein Gesundheitsrisiko für Anwender (z.B. Landwirte oder Gärtner), Arbeiter (z.B. Erntehelfer), Nebenstehende (z.B. Spaziergänger im gerade behandelten Feld) oder Anwohner (z.B. Bewohner von Häusern am Feldrand) besteht.

8 Unterschiedliche Interpretation epidemiologischer Studien

Ein Grund für die unterschiedliche Beurteilung der kanzerogenen Wirkung des Glyphosats auf den Menschen liegt in der unterschiedlichen Bewertung epidemiologischer Studien.

Im Rahmen der Risikobeurteilung werden neben den regulatorischen Studien der Industrie und den wissenschaftlichen Publikation auch Beobachtungen am Menschen berücksichtigt. Diese epidemiologischen Studien untersuchen, ob in der Bevölkerung ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber einer Chemikalie und dem Auftreten bestimmter Krankheiten besteht. Im Fall des Glyphosats wurde der Gesundheitszustand von Landwirten untersucht, die das Pflanzenschutzmittel angewendet hatten.

Es ist in vielerlei Hinsicht schwierig, aus epidemiologischen Studien eindeutige Rückschlüsse auf ein erhöhtes Krebsrisiko durch einen einzelnen Wirkstoff zu ziehen. Anders als bei vielen berufsbedingten Expositionen ist der Landwirt einer ganzen Reihe von Pflanzenschutzmitteln gleichzeitig ausgesetzt. Dadurch ist es schwierig, ein einzelnes Pflanzenschutzmittel für beobachtete Krankheitssymptome verantwortlich zu machen.

Hinzu kommt, dass es äußerst schwierig ist, Höhe und Dauer der Exposition genau zu bestimmen. Häufig versucht man die Exposition der Landwirte durch Befragungen zur Anwendung der Pflanzenschutzmittel abzuschätzen. Diese Daten sind mit einer grossen Unsicherheit behaftet und erschweren die Ableitung einer Dosis-Wirkungsbeziehung.

Eine weitere grosse Herausforderung bei epidemiologischen Studien ist es, den Einfluss von Störfaktoren zu identifizieren und zu quantifizieren. Störfaktoren sind Faktoren, die mit der Glyphosatexposition verknüpft sind und den Anschein erwecken, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Glyphosat und einer erhöhten Krebsrate besteht. Ein unterschiedlicher Gesundheitszustand kann ebenso einen Einfluss auf die Reaktion des Körpers haben wie unterschiedliches Alter oder unterschiedliche Lebensweisen.

In ihren Bewertungen stützen sich IARC und BfR auf die gleichen epidemiologischen Studien und schlussfolgern beide, dass es nur „begrenzte Hinweise“ für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber Glyphosat und einem erhöhten Krebsrisiko gibt.

Allerdings interpretieren IARC und BfR diesen Sachverhalt auf unterschiedliche Weise, weil sie unterschiedliche Anforderungskriterien haben, um Substanzen als kanzerogen oder nicht kanzerogen einzustufen. Die IARC sieht in den epidemiologischen Studien einen Hinweis für ein erhöhtes Risiko für das Non-Hodgkin Lymphom, eine Krebserkrankung des Lymphsystems. Das BfR teilt diese Meinung nicht.

Um solche Störfaktoren in epidemiologischen Studien zu minimieren und die Exposition genau zu charakterisieren, werden Pflanzenschutzmittel unter standardisierten Laborbedingungen getestet.

9 Unterschiedliche Datenbasis

Aufgrund der Limitationen der epidemiologischen Studien wird die Giftigkeit einer Substanz durch experimentelle Studien am Tier (*in vivo*) oder an Zellkulturen (*in vitro*) bestimmt. Daraus kann man ableiten, ob und ab welcher Konzentration eine Chemikalie einen Organismus schädigt. Dabei kann man grundsätzlich zwischen zwei Studientypen unterscheiden.

Auf der einen Seite gibt es die regulatorischen oder Guideline-Studien, die nach international anerkannten offiziellen Testrichtlinien durchgeführt werden und auf Methoden basieren, die über viele Jahre entwickelt und verbessert wurden, um nachzuweisen für welchen Einsatzzweck sie geeignet sind. Diese Studien durchlaufen einen Validierungsprozess, der der Qualitätssicherung dient.

Neben den regulatorischen Studien gibt es wissenschaftliche Studien, die nicht vom Hersteller zum Zwecke der Marktzulassung durchgeführt werden, sondern im Rahmen der

akademischen Forschung erhoben werden. Aus verschiedenen Gründen unterliegen akademische Publikationen oder Studien nicht den Anforderungen der regulatorischen Studien. Ihre Ergebnisse können aber in die Bewertung von Wirkstoffen im Rahmen der Zulassung einfließen.

9.1 Unveröffentlichte Rohdaten aus „Guideline-Studien“

Ein weiterer Grund für den mangelnden Konsens könnte darin liegen, dass die IARC ausschliesslich öffentlich zugängliche wissenschaftliche Daten bewertet hat, während sich die EFSA vor allem auf die regulatorischen Studien der Hersteller bezieht.

Um bei der Behörde die Zulassung eines Pflanzenschutzmittels zu beantragen, muss der Hersteller eine ganze Serie solcher Guideline-Studien sowohl zur Aktivsubstanz als auch zu den Formulierungen vorlegen. Art, Umfang und Durchführung dieser Studien sind vom Gesetzgeber im Pflanzenschutzmittelgesetz genauestens vorgeschrieben. Während die abschließende Risikobeurteilung der Genehmigungsbehörden publiziert wird, sind die Rohdaten aus Guideline-Studien Eigentum des Herstellers und werden aus patentrechtlichen Gründen i.d.R. nicht publiziert.

Die IARC hatte also keinen Zugang zu den Originaldaten dieser Guideline-Studien, sondern nur zu den veröffentlichten Daten, die weniger detailliert sind. Ohnehin beschränkt sich die IARC bewusst auf die Auswertung öffentlich zugänglicher Daten. Sie argumentiert, dass sie dadurch maximale Transparenz schafft, weil sie jedem Wissenschaftler die Möglichkeit gibt, ihre Auswertungen nachzuvollziehen (die EFSA hat inzwischen am 29. September 2016 die Originaldaten öffentlich zugänglich gemacht).

9.2 Relevanz wissenschaftlicher Publikationen

Auch bei der Bewertung der gleichen Studien können Experten zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen kommen.

Die Zulassungsbehörden sind angehalten, neben den regulatorischen Studien auch relevante Daten aus öffentlich zugänglichen, akademischen Publikation zu berücksichtigen. Die größte Herausforderung dabei besteht darin, unter der zum Teil großen Anzahl der Publikationen diejenigen Daten zu identifizieren, die für die Risikobeurteilung relevant sind.

Obwohl es generell sinnvoll ist, akademische Publikationen in die Risikobeurteilung mit einzubeziehen, können viele dieser Daten nicht oder nicht voll umfänglich für die Beurteilung verwendet werden. Nicht selten kann die Validität der Studienergebnisse nicht abschliessend geklärt werden, weil die Studiendetails nicht ausreichend dokumentiert sind. In anderen Fällen wurde ein Studiendesign gewählt, welches für regulatorische Zwecke ungeeignet ist. Entscheidend ist, ob die Studie Aufschluss über das regulatorische Schutzziel bieten kann. Nur valide und relevante Studienergebnisse können für die Bewertung verwendet werden.

In welchem Umfang wissenschaftliche Publikationen in den Entscheidungen berücksichtigt werden, liegt im Ermessen der jeweiligen Experten und wird von Fall zu Fall entschieden. Durch die Anwendung eines Weight-of Evidence Verfahrens versucht man, den Einfluss der Expertenmeinung zu minimieren. Dabei werden alle vorhandenen Studien entsprechend ihrer Qualität und Relevanz mit unterschiedlicher Gewichtung in die Gesamtbeurteilung einbezogen. Allerdings gibt es bislang keine harmonisierten Richtlinien für diese Weight-of-Evidence Ansätze.

10 Unterschiedliche Auswertung der Daten

10.1 Berücksichtigung historischer Kontrollen

Das BfR berücksichtigt bei seiner Auswertung historische Kontrolldaten, während die IARC dieses Verfahren kritisiert.

Um das krebserregende Potential von Pflanzenschutzmitteln zu untersuchen, muss der Hersteller Kanzerogenitätsstudien vorlegen, die die gesamte Lebenszeit der Versuchstiere abdecken. Gemäß internationalen Richtlinien werden z.B. Studien an Mäusen und Ratten durchgeführt, die in verschiedene Gruppen aufgeteilt und über einen Zeitraum von 18 bis 24 Monaten mit unterschiedlich hohen Dosen des Pflanzenschutzmittelwirkstoffs gefüttert werden.

Darüber hinaus gibt es in jeder Kanzerogenitätsstudie Kontrollgruppen, denen kein Pflanzenschutzmittel verfüttert wird. Diese Kontrollgruppen sind notwendig, weil Krebs auch spontan auftreten kann z.B. mit zunehmendem Alter. Um zu erkennen, ob bei den behandelten Tieren eine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorrates vorliegt, oder ob es sich um eine biologisch irrelevante zufällige Erhöhung gegenüber den Kontrollen handelt, müssen statistische Verfahren angewendet werden. Unterscheidet sich die Tumorfrequenz der behandelten und der Kontrolltiere, kann man mit Hilfe der statistischen Analyse klären, ob dieser Unterschied rein zufällig oder ob dieser statistisch signifikant ist. Darüber hinaus kann man Aussagen über die Stärke und das Ausmass des Effektes treffen.

Zudem ist es üblich, neben der Tumorzinzenz der Kontrolltiere im aktuellen Versuch auch die Daten aus vorhergehenden Studien (sogenannte „historische Kontrolldaten“) zu betrachten. Dadurch soll sichergestellt werden, dass die Streuung der spontanen Krebsrate in den Kontrolltieren der aktuellen Studie nicht von den Daten der vorangegangenen Studien abweicht und die Auswertung verfälscht. Beim Auftreten seltener Tumoren oder bei schwach signifikant erhöhten Krebsraten kann die Berücksichtigung historischer Kontrollen sinnvoll sein.

Bei der Neubewertung des Glyphosats zeigen einige Mäusestudien einen positiven Trend für eine erhöhte Tumorzinzenz gegenüber der jeweiligen Kontrollgruppe. Wenn man aber, die historischen Kontrollen mitberücksichtigt, ist dieser Trend nicht mehr zu erkennen.

Im Gegensatz zum IARC führt das BfR deshalb positive Krebsbefunde, die im Rahmen der Streuung der historischen Kontrolldaten liegen, nicht auf die Behandlung mit Glyphosat zurück.

10.2 Unterschiedliche statistische Methoden – paarweiser Vergleich und Trendtest

Die IRAC wendet bei der Auswertung alter Studien statistische Methoden an, die vom BfR als nicht adäquat bezeichnet werden.

Die Neubewertung des Glyphosats als Kanzerogen durch die IARC beruht z. T. darauf, dass die IARC bei der Neubewertung alte Studien mit bislang regulatorisch nicht angewendeten statistischen Tests ausgewertet hat. Das hat zur Folge, dass in einigen Studien jetzt ein statistisch signifikantes Krebsrisiko besteht, das bei der ursprünglichen Auswertung im Rahmen der Erstzulassung nicht bestand.

Es hat sich herausgestellt, dass gleiche Daten je nach statistischem Auswertungsverfahren einmal statistisch signifikant waren und ein anderes Mal nicht. Konkret zeigte sich in einigen der Kanzerogenitätsstudien in Mäusen eine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorrates, wenn man bei der statistischen Auswertung eine sog. Trendanalyse macht (Cochran-Armitage Trendtest für lineare Trends¹), die alle zur Verfügung stehenden Daten auf einmal

¹ Der Trendtest untersucht ob die Tumorzinzenz in allen Gruppen zusammen ansteigt, wenn man die Dosis erhöht.

² Der paarweise Vergleich untersucht, ob die Tumorzinzenz in einer einzelnen behandelten Gruppe

vergleicht. Wendet man dagegen den Fisher-Test (paarweiser Vergleich²) an, der die behandelten Gruppen jeweils einzeln mit der Kontrollgruppe vergleicht, kann keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden.

Das BfR argumentiert, dass die statistische Auswertung von Studien mit anderen als den ursprünglich vorgesehenen Tests nicht zulässig ist und weist damit von der IARC als statistisch signifikant bezeichnete Befunde zurück. Formal ist diese Argumentation nachvollziehbar, denn grundsätzlich sollte die Auswahl des statistischen Verfahrens auf die jeweilige Fragestellung abgestimmt sein und vor der Durchführung der Studie festgelegt werden. Dadurch will man das sog. „Fishing for significance“ verhindern, nämlich dass wiederholte Neuarrangieren der Daten für unterschiedliche statistische Auswertungen, mit dem Ziel, bei irgendeinem der Tests eine statistische Signifikanz festzustellen.

Im konkreten Fall ist jedoch auch zu berücksichtigen, dass die US EPA sowohl den Trendtest als auch den paarweisen Vergleich als zulässige statistische Auswerteverfahren berücksichtigen. In den Richtlinien der US EPA zur Ermittlung des Krebsrisikos wird eine statistisch signifikante Erhöhung in nur einem der Tests als ausreichender Beleg für eine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorrates angesehen.

Widersprüche in der statistischen Auswertung sorgen für Verwirrung und unterstreichen die besondere Notwendigkeit, die biologische Relevanz der Daten abzuwägen.

11 Unterschiedliche Beurteilung der biologischen Relevanz

Die Statistik macht keine Aussagen darüber, ob statistisch signifikante Unterschiede auch klinisch relevant oder wissenschaftlich bedeutsam sind oder ob ein kausaler Zusammenhang zwischen Pflanzenschutzmittel und Tumorrates besteht. Deshalb muss bei statistisch signifikanten Veränderungen stets die biologische Relevanz der Befunde geklärt werden.

Im Gegensatz zur IARC weist EFSA / BfR eine biologische Relevanz statistisch signifikanter Tumorbefunde zurück, weil sie als inkonsistent oder irrelevant eingestuft wurden.

Inkonsistente Befunde

- Innerhalb verschiedener Studien gab es keine Dosis-Wirkungsbeziehung, d.h. die Tumorrates stieg nicht wie zu erwarten mit steigender Dosis an. In solchen Fällen geht man davon aus, dass die vereinzelt bei niedrigen Dosierungen beobachteten Tumoren spontan aufgetreten sind und nicht auf das Glyphosat zurückzuführen sind. Andernfalls sollte man die gleichen Tumoren auch bei höheren Dosen sehen.
- Die gleiche Dosis Glyphosat zeigte in verschiedenen Studien unterschiedliche Effekte. Auch hier geht man davon aus, dass die unterschiedlichen Effekte durch Störfaktoren verursacht und nicht Glyphosat bedingt sind.
- Einige Effekte waren auf ein Geschlecht beschränkt, aber es konnte kein geschlechtsspezifischer Wirkungsmechanismus nachgewiesen werden.

Irrelevante Befunde

- Einige Tumorbefunde konnten nur bei extrem hohen Dosen festgestellt werden. Diese Dosierungen können zum Absterben der Körperzellen führen. Der Körper versucht den Verlust durch vermehrtes Wachstum neuer Zellen zu kompensieren. Verläuft dieser Prozess unkontrolliert, kann Krebs entstehen. In einem solchen Fall, ist der Krebs aber nicht substanzspezifisch, sondern als sekundärer Effekt zu betrachten. Zudem, wie bereits oben erläutert, lagen die Tumorrates nicht höher als bei den historischen Kontrollen.

² Der paarweise Vergleich untersucht, ob die Tumorzinzidenz in einer einzelnen behandelten Gruppe gegenüber der Kontrolle erhöht ist.

Gerade die biologische Relevanz von seltenen Tumoren oder solchen mit einer nur leicht erhöhten statistisch signifikanten Tumorzinzidenz kann besser bewertet werden, je grösser und detaillierter die zur Verfügung stehende Datenmenge ist. Bei der Neubewertung des Glyphosats konnte nur die EFSA als zuständige Zulassungsbehörde, nicht aber die IARC, auf alle Detaildaten der Guideline-Studien zurückgreifen.

12 Unterschiedliche Mechanismen der Krebsentstehung

Unterschiedliche Gewichtungen einzelner Studien zur Genotoxizität können zu unterschiedlichen Schlussfolgerungen geführt haben.

Die IARC betrachtet Glyphosat als genotoxisch und liefert damit eine mögliche Erklärung für die krebserzeugende Wirkung beim Menschen. Genotoxische Substanzen lösen Änderungen im genetischen Material der Zelle aus und sind häufig karzinogen. Dagegen stuft die EFSA Glyphosat als nicht genotoxisch ein.

Die Frage nach der genotoxischen Wirkung von Glyphosat ist im Zusammenhang mit der Krebsentstehung von zentraler Bedeutung. Grundsätzlich können genotoxische und nicht genotoxische Mechanismen zu Krebs führen. Bei nicht genotoxischen Substanzen gilt der Grundsatz von Paracelsus „Die Dosis macht das Gift“, d.h. der Körper kann aufgrund zahlreicher Abwehrmechanismen eine gewisse Menge der Schadsubstanz tolerieren, ohne geschädigt zu werden. Dagegen geht man bei genotoxischen Substanzen vorsichtshalber generell davon aus, dass es keinen Schwellenwert für eine schädliche Wirkung gibt, d.h. selbst kleinste Mengen eines Wirkstoffs könnten gesundheitsschädlich sein. Aus diesem Grund werden genotoxische Substanzen in der EU nicht als Pflanzenschutzmittel zugelassen.

Genotoxizitätstests sind ein wesentlicher Bestandteil der Gefährdungsanalyse im Rahmen der Pflanzenschutzmittelzulassung. Um das genotoxische Potential zu beurteilen, muss eine Vielzahl von Effekten in Betracht gezogen werden (z.B. Genmutationen und strukturelle und numerische Chromosomenveränderungen), die nicht alle in einem einzigen Test beurteilt werden können.

Um zu einer endgültigen Entscheidung zu kommen, müssen die Ergebnisse mehrerer Genotoxizitätstests im Rahmen des bereits erwähnten „Weight of Evidence“-Ansatzes gesamthaft bewertet werden.

Wieder stellt sich die Frage, welche Genotoxizitätstest relevant sind, um in der Risikobewertung berücksichtigt zu werden. Bei widersprüchlichen Ergebnissen stellt sich außerdem die Frage, wie stark man die Ergebnisse unterschiedlicher Tests in der Gesamtbeurteilung gewichtet. Wie schon erwähnt, existieren zur Zeit keine harmonisierten Richtlinien für dieses sog. „Weight of Evidence“-Verfahren.

Die Beantwortung der Frage, ob Glyphosat eine genotoxische Substanz ist, wird durch die Neubewertung durch die ECHA entschieden.

13 Unterschiedliche Untersuchungsobjekte – Aktivwirkstoff und Formulierungen

Das BfR hat nur die aktive Wirksubstanz bewertet, während die IARC auch unterschiedliche Formulierungen berücksichtigt hat.

Die EFSA muss, entsprechend dem geltenden EU-Recht, ausschließlich den Wirkstoff Glyphosat bewerten. Dagegen hat die IARC auch die formulierten Produkte bewertet.

Es wird diskutiert, ob nicht der Wirkstoff Glyphosat an sich, sondern die Beimischungen im Produkt für die krebserzeugende Wirkung verantwortlich sein könnten. Gestützt wird diese

Vermutung durch Studien, die darauf hindeuten, dass bestimmte Glyphosat-basierte Formulierungen genotoxisch d.h. DNA schädigend und somit krebsauslösend sein könnten, während Studien mit dem reinen Wirkstoff Glyphosat keine genotoxische Wirkung zeigten.

14 Die Lösung – Neue Formulierungen?

Falls tatsächlich die Beimischungen für die laut IARC krebserregende Wirkung verantwortlich wären, könnte man durch einen Austausch dieser Substanzen und unter Beibehalt des aktiven Wirkstoffs Glyphosat ein Produkt herstellen, das nicht kanzerogen/genotoxisch ist.

Welche der zahlreichen Beimischungen für die krebserzeugende Wirkung verantwortlich gemacht werden könnten, ist noch nicht eindeutig geklärt. Da in der Beurteilung der IARC verschiedene Formulierungen berücksichtigt wurden, aber bei der Evaluierung nicht zwischen Formulierungen unterschiedlicher Zusammensetzung unterschieden wurde, lässt sich ohne zusätzliche Auswertung der vorhandenen Daten nicht sagen, welche der Beistoffe für eine krebserregende Wirkung Glyphosat-basierter Herbizide verantwortlich sein könnten.

15 Und wie sieht es mit der Umwelt aus?

In der Debatte um die Neuzulassung von Glyphosat wurden auch mögliche Umweltauswirkungen diskutiert. So hat das deutsche Umweltbundesamt (UBA) im vorläufigen Beurteilungsbericht an die EFSA (Renewal Assessment Report, RAR) vor indirekten Auswirkungen eines intensiven Einsatzes von Glyphosat auf die Biodiversität gewarnt (Deutschland 2013 und EFSA 2015). Es schreibt in seinem RAR allerdings, dass dieses Risiko nicht durch besondere Eigenschaften des Wirkstoffs Glyphosat besteht, sondern durch den mengenmäßig grossen Einsatz von Herbiziden im landwirtschaftlichen Raum im Allgemeinen. Allein der weitverbreitete Einsatz von Glyphosat habe sie dazu bewogen, dieses Risiko in die Beurteilung von Glyphosat einzubeziehen. So werden in Deutschland weite Flächen von Raps (87% der Raps-Anbaufläche), Hülsenfrüchten (72%) und Gerste (66%) mit Glyphosat behandelt.

Bislang wurden indirekte Auswirkungen von Pflanzenschutzmitteln hauptsächlich in Bezug auf mögliche Vergiftungen von Wirbeltieren untersucht. Auswirkungen auf die Nahrungskette, also das Vorhandensein von ausreichend geeigneter Nahrung und Lebensraum für alle Tiere im landwirtschaftlichen Raum, wurden hingegen nur wenig untersucht. Das Umweltbundesamt stellt in seiner Beurteilung aber klar, dass für das übergeordnete Ziel der Pflanzenschutzmittelzulassung, die Vermeidung von unakzeptablen Auswirkungen auf die Umwelt, Auswirkungen durch Änderungen in der Nahrungskette bei der Zulassung mit berücksichtigt werden sollen. Dabei steht der Schutz von typischen Arten des Agrarökosystems im Vordergrund.

Dass der Einsatz von Pestiziden zu einer Abnahme z.B. der Rebhuhnpopulationen führen kann, wurde im Vereinigten Königreich gezeigt. Neben dem Rebhuhn waren weitere Arten z.B. Turteltauben, Rohrammer und Amseln betroffen. Während der Verlust von Nahrung für Vögel häufig auf den Einsatz von Insektiziden zurückzuführen ist, wurden für den Rückgang der Rebhuhnpopulationen auch Herbizide als wichtiger Faktor identifiziert. Für das Überleben der Jungvögel ist die Verfügbarkeit von Insekten als Nahrung im Getreidefeld entscheidend. Dazu müssen auch Blütenpflanzen als Lebensraum für Insekten vorhanden sein. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass sich Rebhuhnpopulationen besser entwickeln, wenn es in den Getreidefeldern Abschnitte gibt, die nicht mit Pestiziden behandelt wurden.

Daher schlägt das Umweltbundesamt in ihrer Bewertung (Draft Assessment Report) fünf Massnahmen vor, die vor indirekten Auswirkungen des Pestizideinsatzes schützen können:

- Extensive Landwirtschaft ohne Einsatz von Pestiziden und Düngern sowie mit nicht

- zu dichter Aussaat
- Einführung von Blühstreifen
 - Stoppelfelder belassen mit Spontanbegrünung und entsprechenden Erhaltungsmaßnahmen
 - Schaffung von Säumen mit extensivem Grasland entlang von Strassen/Wegen und Gewässern
 - Vernetzung von Biotopen (z. B. Ansaat von autochthonen Ökotypen von Wildkräutern)

Gemäss UBA sollten sie auf der Ebene der EU Mitgliedsstaaten umgesetzt werden.

In der Schweiz werden einige dieser vom UBA empfohlenen Massnahmen bereits im Rahmen der Direktzahlungsverordnung umgesetzt (DZV, Februar 2016). Landwirte, die eine Direktzahlung erhalten, müssen einen ökologischen Leistungsnachweis (ÖLN) erbringen. Dafür muss der Landwirt eine ausgeglichene Düngerbilanz nachweisen und mindestens 3.5% (Spezialkulturen) bzw. 7% (übrige Kulturen) seiner landwirtschaftlichen Nutzfläche in Biodiversitätsförderflächen, u.A. Brachen und Blühstreifen, umgewandelt haben. Im Jahr 2013 betrug ihr Anteil an der Schweizerischen landwirtschaftlichen Nutzfläche 12.4%. Eine weitere Möglichkeit zum Erhalt von Direktzahlungen ist die Extensive Produktion (Extenso) von z.B. Getreide, Raps, Eiweisserbsen und Ackerbohnen. Dabei dürfen zwar Herbizide aber weder Fungizide noch Insektizide eingesetzt werden.

Auch der Verein IP-Suisse, dem ca. 20'000 Landwirte in der Schweiz angehören, setzt sich für die Förderung der Biodiversität ein, indem sie z.B. Wildblumenflächen in Getreidefeldern zum Erhalt des Lebensraums der Feldlerche fördern.

Darüberhinaus werden in der Schweiz zur Zeit Massnahmenpläne zur Verbesserung der Biodiversität sowie zur Risikoreduktion und nachhaltigen Anwendung von Pflanzenschutzmitteln erarbeitet (Aktionsplan Pflanzenschutzmittel - Bundesamt für Landwirtschaft).