

Stellungnahme  
des Einzelsachverständigen Prof. Dr. Eberhard Greiser  
(überarbeitete Fassung)

für die 40. Sitzung  
des Ausschusses für Ernährung und Landwirtschaft

zur öffentlichen Anhörung

**Glyphosat:**  
**Auswirkungen auf die Gesundheit von Anwenderinnen und Anwendern und**  
**Verbraucherinnen und Verbrauchern sowie die Tiergesundheit sowie mögliche**  
**Konsequenzen im Hinblick auf die Zulassung als Pestizid-Wirkstoff**

am Montag, dem 28. September 2015,  
ab 15:00 Uhr

Marie-Elisabeth-Lüders-Haus,  
Adele-Schreiber-Krieger-Straße 1, 10117 Berlin,  
Anhörungssaal: 3.101



Prof. Dr. med. Eberhard Greiser

Universität Bremen  
Zentrum für Sozialpolitik - SOCIUM  
Mary-Somerville-Straße 5  
28359 Bremen  
und  
Epi.Consult GmbH  
Ortsstr. 1 A  
54534 Musweiler

### **Vorbemerkung 1**

#### **Interessenkonflikt**

Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Analysen zur Bewertung von epidemiologischen Studien zu möglichen Erkrankungen nach Exposition durch Herbizide mit Glyphosat als Wirkstoff durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) der WHO wurden ohne Beauftragung und ohne Honorierung durch Irgendjemanden durchgeführt.

### **Vorbemerkung 2**

Aufgrund der kurzfristigen Berufung als Einzelsachverständiger (22.9.2015, 17.35) ist es mir lediglich möglich, aus dem Fragenkatalog für Sachverständige die Frage 1 zu beantworten. Ich habe eine Ergänzung meines ursprünglichen Statements vorgenommen, nach das BfR am 28.9.2015 eine kurze Stellungnahme zu den Ergebnissen der IARC-Monographie zu Glyphosat ins Netz gestellt hatte (BfR-Hintergrundinformation 034/2015).

## **Fragenliste für die Anhörung am 28. September 2015**

### **1. Welche Sachgrundlage haben die unterschiedlichen Ansichten zu der Frage, ob Glyphosat kanzerogen sein dürfte?**

#### **Wie sind diese Unterschiede zu bewerten?**

Ich werde meine Antwort auf epidemiologische Studien beschränken, da ich auf dem Gebiet der Toxikologie keine Kompetenz aufweise.

Ich werde im Folgenden die Bewertung durch die IARC mit der Bewertung durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) vergleichen.

1.1 Bewertungsgrundlage: Das BfR hat nach Mitteilung von Staatssekretär in der Antwort auf eine kleine Anfrage des Abgeordneten Harald Ebner und Kollegen (Fraktion der Grünen im Bundestag) am 29.6.2015 (BT Drucksache 18/5347) eine Liste von 92 "Studien, die das BfR zur Bewertung der Kanzerogenität von Glyphosat verwendet hat".

Der Präsident des BfR, Prof. Dr. Dr. Hensel, hat in einem Interview für die Online-Zeitschrift TopAgrar (6.9.2015) wiederum die Liste von 92 Publikationen als Grundlage für die Bewertung von Glyphosat angeführt.

Diese 92 "Studien" sind daraufhin analysiert worden, ob sie

a) Eingang fanden in die Bewertung der möglichen Karzinogenität von Glyphosat, wie sie in Band 8 des RAR (Appendix B 6.1 ("Toxicology and Metabolism")) im Text aufgeführt worden sind,

b) welcher Textkategorie sie zuzuordnen wären.

**Tabelle 1. Analyse von 92 "Studien, die das BfR zur Bewertung der Kanzerogenität von Glyphosat verwendet hat"**

Textkategorie	Anzahl gesamt	Anzahl fehlender Quellen in Appendix B6.1 (RAR Vol. 8)
Epidemiologie	34	12 <sup>§</sup>
Non-Hodgkin-Lymphome	12	2 <sup>§</sup>
...davon Reviews	2	2*
Andere Malignome als NHL	18	7
Reviews zu anderen Malignomen	4	1*
Toxikologie	40	18
...davon publiziert	19	7
...davon nicht publiziert	21	11
Leserbriefe	16	
Öffentliche Dokumente	2	
Alle Quellen	92	30 <sup>&amp;</sup>

\* 1 dieser Reviews erschien erst 2014, konnte also im RAR 2013 noch nicht enthalten sein.

§ eine Studie zu Non-Hodgkin-Lymphomen erschien erst 2014

&unter Berücksichtigung der nach 2013 erschienen Publikationen 28.

Die Analyse der 92 angeblich für die Bewertung herangezogenen Publikationen zeigt:

1. Von den 92 als Studien deklarierten Publikationen handelt es sich lediglich bei 28 um epidemiologische Studien, bei weiteren 40 um tierexperimentelle (toxikologische) Studien.
2. Von den 28 epidemiologischen Studien war 1 bei Erstellung des RAR2013 noch nicht publiziert.
3. Von den verbleibenden 27 epidemiologischen Studien, die bis 2013 publiziert worden waren, fanden 7 keinen Niederschlag im Abschnitt über epidemiologische Studien des RAR 2013.
4. Von den 40 aufgeführten toxikologischen Studien fanden 18 keinen Niederschlag im Textteil des RAR 2013.
5. Von den 40 aufgeführten toxikologischen Studien waren 21 Geheimdokumente der Glyphosat-Hersteller, so dass eine Nachvollziehbarkeit der Bewertung dieser Studien durch das BfR unmöglich ist.
6. Von den 92 "Studien" waren 16 Leserbriefe und weitere 3 Übersichtsarbeiten (Reviews), die zwar zur Beurteilung beitragen können, aber keine Studien darstellen.
7. Es verbleiben demnach von den ursprünglich 92 Dokumenten und Publikationen, die als "Studien" deklariert wurden, für den Bereich der Epidemiologie relevant sind, maximal 21 Studien und maximal 3 Übersichtsarbeiten, für den Bereich der Toxikologie an nachprüfbar, d.h. publizierten Studien ganze 12. Zählt man die öffentlichen Dokumente noch als relevant für die Bewertung der Karzinogenität hinzu, dann verbleiben von den 92 ursprünglich genannten Publikationen 38. Bei den Leserbriefen handelt es sich um der Regel um von den Glyphosat-Herstellern induzierte Leserbriefe mit dem Ziel, die Ergebnisse von exzellenten epidemiologischen oder toxikologischen Studien in Frage zu stellen.

Die Monographie der IARC weist dagegen insgesamt 269 Publikationen oder öffentlich verfügbare Dokumente auf.

### **Insgesamt fehlende relevante Studien**

Beim Vergleich der epidemiologischen Studien, die in der 92-Liste aufgeführt sind, mit relevanten epidemiologischen Studien, die im Rahmen von Literaturrecherchen von mir ermittelt worden waren, fiel auf, dass vier Studien vollkommen fehlten, obgleich sie vor 2014 publiziert worden waren. Es sind deshalb noch einmal zwei Literaturrecherchen in der National Library of Medicine der National Institutes of Health der USA durchgeführt worden. Dabei wurden die Suchbegriffe "Pesticides" und "Lymphoma" sowie "Pesticides" und "Multiple Myeloma" eingesetzt worden. Nachfolgend finden sich die Ergebnisse beider Recherchen mit den in der BfR-Evaluation fehlenden Publikationen.

The screenshot shows the PubMed search interface. At the top, there is a navigation bar with 'NCBI Resources' and 'How To'. Below that, the 'PubMed.gov' logo is visible, along with the search box containing 'lymphoma pesticides'. The search results are displayed in a table-like format with columns for 'Article types', 'Text availability', and 'Summary'. The search results section shows 'Items: 1 to 200 of 562'. Navigation buttons for 'First', 'Prev', 'Page 1 of 3', 'Next', and 'Last' are present.

- [Lymphoma risk and occupational exposure to pesticides: results of the Epilymph study.](#)  
 45. Cocco P, Satta G, Dubois S, Pili C, Pilleri M, Zucca M, 't Mannetje AM, Becker N, Benavente Y, de Sanjosé S, Foretova L, Staines A, Maynadié M, Nieters A, Brennan P, Miligi L, Ennas MG, Boffetta P. *Occup Environ Med.* 2013 Feb;70(2):91-8. doi: 10.1136/oemed-2012-100845. Epub 2012 Nov 1. PMID: 23117219 [Similar articles](#)
  
- [Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study.](#)  
 118. Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delval P, Berthou C, Fenaux P, Marit G, Soubeyran P, Huguet F, Milpied N, Leparrier M, Hemon D, Troussard X, Clavel J. *Occup Environ Med.* 2009 May;66(5):291-8. doi: 10.1136/oem.2008.040972. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19017688 **Free PMC Article** [Similar articles](#)
  
- [Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota.](#)  
 417. Cantor KP, Blair A, Everett G, Gibson R, Burmeister LF, Brown LM, Schuman L, Dick FR. *Cancer Res.* 1992 May 1;52(9):2447-55. PMID: 1568215 **Free Article** [Similar articles](#)

NCBI Resources How To

PubMed.gov  
US National Library of Medicine  
National Institutes of Health

PubMed multiple myeloma pesticides  
Create RSS Create alert Advanced


Article types  
Clinical Trial  
Review  
Customize ...

Text availability  
Abstract

Summary 20 per page Sort by Most Recent Send to

**Search results**  
**Items: 1 to 20 of 145**

<< First < Prev Page 1 of 8 Next > Last >>

 [Pesticide exposures and multiple myeloma in Iowa men.](#)

106. Brown LM, Burmeister LF, Everett GD, Blair A.  
Cancer Causes Control. 1993 Mar;4(2):153-6.  
PMID: 8481493  
[Similar articles](#)

Es ist nicht erklärlich, wieso den Mitarbeitern des BfR bei einem so simplen Verfahren wie einer Literaturrecherche diese relevanten Studien entgangen sein könnten, da die Methodik einer korrekten Literaturrecherche zu den Basisfertigkeiten bei der Erstellung von Übersichten medizinischen bzw. epidemiologischen Wissensstandes gehört. Es ist zu fragen, welche Funktion, die im BfR tätigen Epidemiologen eigentlich bei der Erstellung der Risikobewertung für Glyphosat gehabt haben könnten.

### **Welche Rolle spielt bei der Bewertung der Karzinogenität von Glyphosat der Blutspiegel, bei dem keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind?**

In der Toxikologie ist seit Jahrzehnten der No-adverse-effect-level etabliert, d.h. derjenige Pegel (meistens im Blut), bei dem keine unerwünschten Wirkungen zu erwarten sind. Die Anwendung eines solchen Pegels in der Arbeitsmedizin ist wohl begründet, wenn es gilt, z.B. akuten Vergiftungen vorzubeugen. Das BfR nimmt auf dieses Konzept bei seiner Bewertung der möglichen Karzinogenität im Appendix B 6.1 (RAR Band 8) auf S. 518 Stellung, indem es in einer Publikation von Acquavella und Koautoren die Blutspiegel von Glyphosat, die bei Bauern und Bäuerinnen im Rahmen der Farm Family Exposure Study in Minnesota und South Carolina erhobenen Blutspiegel in Beziehung setzt zu Blutspiegeln, die in der EU als Folge einer zulässigen täglichen Aufnahme festgelegt worden sind (EU Review Report 6511/VI/99-final vom 21.1.2008). Das BfR ist der Auffassung, dass die Beweiskraft epidemiologischer Studien dürftig (tenuous) sein müsste, wenn kein direkter Bezug zu den aufgenommenen Dosen herstellbar wäre. Unter



diesen Gesichtspunkten hebt das BfR hervor, dass die in der Studie von Acquavella bestimmten täglichen Mengen der Aufnahme von Glyphosat lediglich 0.03% der von der EU als akzeptabel betrachteten täglichen Aufnahme-Dosis ausmachten. Dieser kritische Vorbehalt, abgeleitet einerseits aus einer Studie (Acquavella und Koautoren) und andererseits einer EU-Direktive aus dem Jahre 2008, muss unter zwei Gesichtspunkten betrachtet werden:

1. Die Studie von Acquavella und Koautoren ist als Auftragsstudie von Chemiefirmen zu sehen, die Glyphosathaltige Herbizide herstellen (Bayer, Dow, Du Pont, FMC, Monsanto, Syngenta) bzw. durch einen Lobbyverband (American Chemistry Council).
2. Die EU-Direktive gibt keine Hinweise, welche täglichen Aufnahme-Dosen akzeptabel wären zur Vermeidung chronischer Effekte, sondern beschränkt sich auf akute Wirkungen, die entstehen können durch Verschlucken von Herbiziden mit Glyphosat als Inhaltsstoff, durch Einatmen beim Versprühen des Herbizids, zur Vermeidung der Entstehung von Allergien usw..

Soweit dem BfR-Report entnommen werden kann, wird davon ausgegangen, dass für die Vermeidung von gesundheitlichen Effekten beim Menschen die Einhaltung der Grenzwerte für eine maximale tägliche Aufnahme-Dosis (ADI) ausreichend ist.

Dieses Konzept lässt jedoch vollkommen außer Acht, dass die Ergebnisse epidemiologischer Studien zur Krebsentstehung seit Jahrzehnten ohne Ausnahme den Schluss erlauben, dass es für Karzinogene keine als ungefährlich zu betrachtende Schwellendosis gibt. Das bedeutet, dass der Paracelsus zugeschriebene Satz: "Die Dosis macht das Gift." für Karzinogene nicht gelten kann.

### **Bewertung epidemiologischer Studien durch das BfR**

Im Folgenden werden einzelne epidemiologische Studien mit ihrer Bewertung durch das BfR dargestellt. Dabei findet sich jeweils nach dem englischen Text (als Ausriss aus dem Renewal Application Report (RAR) Band 8, Appendix B 6.1 (Toxicology and Metabolism = Toxikologie und Stoffwechsel) bzw. den Ausrissen aus den englisch-sprachigen Publikationen die Übersetzungen ins Deutsche.

1. **Hardell L, Eriksson M (1999);** A case-control study of non-Hodgkin lymphoma and exposure to pesticides. *Cancer* 85:1353-1360.

Hardell und Eriksson führten in Nord- und Mittelschweden eine Fall-Kontroll-Studie durch, bei der sie 404 Fälle von Non-Hodgkin-Lymphom und 741 Vergleichspersonen mit einem extensiven Fragebogen und nachfolgenden Telefoninterviews befragten. für die Exposition mit Herbiziden mit dem Wirkstoff Glyphosat ergab sich eine Erhöhung des

Erkrankungsrisikos um 130%, die jedoch wegen der geringen Anzahl von Exponierten statistisch nicht signifikant war.

## Kritik des BfR

### Klimisch evaluation

Reliability of study:

Not reliable

Comment:

Study prone to selection and recall bias. No evidence of relevant glyphosate exposures. Medical history was assessed, but not reported.

Relevance of study:

Not relevant (Exposure to multiple chemicals and though glyphosate exposure data were convincing (7/1145 subjects) and statistically non-significant positive associations reported.)

Klimisch code:

3

## Übersetzung ins Deutsche

### Evaluation nach Klimisch

Zuverlässigkeit der Studie:

nicht zuverlässig

Kommentar:

Bei der Studie besteht die Gefahr von Selektionsfehlern und von Verzerrungen. Die medizinische Vorgeschichte wurde erhoben, aber nicht in die Publikation einbezogen.

Relevanz der Studie:

Nicht relevant (Exposition gegenüber multiplen Chemikalien und obgleich die Glyphosat-

Expositions-

daten überzeugend waren (7 von 1145 Personen) und statistisch nicht signifikant, wurde dennoch über einen positiven Zusammenhang berichtet.)

Klimisch-Kode

3

**Bewertung der BfR-Kritik:** Die Studie von Hardell und Eriksson (1999) wurde 2002 gemeinsam mit einer weiteren Studie (Nordström M, Hardell L, Magnuson A, Hagberg H & Rask-Andersen A (1998)) im Jahre 2002 zusammengefasst und publiziert (siehe nachfolgende Studie). Dabei wurden andere Gründe angeführt, warum die Studie überhaupt nicht zu verwerfen wäre.

**Anmerkung:** Die Evaluation von epidemiologischen Studien nach Klimisch ist in der Epidemiologie vollkommen unbekannt. Bei Recherchen stellte sich heraus, dass im Jahre 1997 von drei Mitarbeitern der BASF GmbH eine Checkliste zur Überprüfung von tierexperimentellen Studien publiziert worden war. In dieser Checkliste ist an keiner Stelle von einer Anwendung der Checkliste für epidemiologische Studien die Rede. Ihre Anwendung, wie vom BfR offenkundig in Routine durchgeführt ist wissenschaftlich absurd.

REGULATORY TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY 25, 1–5 (1997)  
ARTICLE NO. RT961076

## A Systematic Approach for Evaluating the Quality of Experimental Toxicological and Ecotoxicological Data<sup>1</sup>

H.-J. KLIMISCH,<sup>2</sup> M. ANDREAE, AND U. TILLMANN  
*BASF Aktiengesellschaft, D-67056 Ludwigshafen, Germany*

Received November 7, 1996

**2. Hardell L, Eriksson M, Nordström M (2002).** Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin's lymphoma and hairy cell leukemia: Pooled analysis of two Swedish case-control studies. *Leukemia Lymphoma* 43:1043-1049.

Die Autoren hatten für diese Publikation die Daten von zwei früher publizierten Fall-Kontroll-Studien gepoolt. Sie fanden für eine vorhergegangene Exposition gegenüber Glyphosathaltigen Herbiziden eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos an Non-Hodgkin-Lymphomen um 204%.

## Das BfR bewertet diese Publikation folgendermaßen:

### Klimisch evaluation

Reliability of study:

Not reliable

Comment:

This publication combines the results of two previous studies by the authors on HNL (Hardell and Eriksson, 1999, ASB2012-11838) and HCL (Nordström, et al., 1998, TOX1999-687). No information about exposure duration, exposure concentration, as well as medical history, lifestyle factors (e.g. smoker, use of prescribed drugs etc). Study documentation is insufficient for assessment.

Relevance of study:

Not relevant (Due to reliability of data set drawn from Hardell and Eriksson, 1999, ASB2012-11838)

Klimisch code:

3

## Übersetzung ins Deutsche:

### Evaluation nach Klimisch

Zuverlässigkeit der Studie:

nicht zuverlässig

Kommentar:

Diese Publikation kombiniert die Ergebnisse zweier früherer Studien der Autoren zu Non-Hodgkin-Lymphomen (Hardell und Eriksson, 1999) und zu Haarzellleukämie (Nordström et al, 1998). Keine Informationen über die Dauer der Exposition, die Konzentration der Exposition, als auch zur medizinischen Vorgeschichte, Lebensstilfaktoren (z.B. Rauchen, verordnete Arzneimittel usw.). Die Studiendokumentation ist nicht brauchbar für eine Beurteilung.

Relevanz der Studie:

nicht relevant (infolge fehlender Zuverlässigkeit der Daten der Studie von Hardell und Eriksson, 1999).

Klimisch-Kode:

3

Bei den zwei vorhergegangenen Studien, deren Daten in der Publikation von Hardell, Eriksson und Nordström analysiert wurden, handel es sich um:

1. Hardell L& Eriksson M (1999); A case-control study of Non-Hodgkin Lymphoma and Exposure to Pesticides. Cancer 85:1353-1360.

2. Nordström M, Hardell L, Magnuson A, Hagberg H& Rask-Andersen A (1998); Occupational exposures, animal exposure and smoking as risk factors for hairy cell leukaemia evaluated in a case-control study. British Journal of Cancer 77:2048-2052.

**Beschreibung der Erhebung von Exposition gegenüber Glyphosat, von Vorerkrankungen und Rauchverhalten in der Studie von Hardell & Eriksson 1999, S. 1354.**

**Assessment of Exposure**

An 18-page questionnaire was mailed to the study subjects or to the next of kin for deceased individuals with an enclosed letter informing them that participation was voluntary. A complete working history was requested as well as information about exposure to different chemicals. For example, regarding the use of pesticides, subjects were asked for use within different occupations, such as forestry, farming, gardening, etc.; wet contact if not handling the sprayer; brand names of the different pesticides; and so on. In-depth knowledge of concentrations of active ingredients usually was lacking. Information also was assessed on years of exposure and cumulative exposure in days. Also, smoking habits, previous diseases, and certain food habits were assessed, the results of which will be presented in another paper.

**Übersetzung ins Deutsche**

An alle Teilnehmer der Studie wurde ein 18-seitiger Fragebogen verschickt. Wenn die potentiellen Teilnehmer verstorben waren, wurde der Fragebogen an die nächsten Angehörigen versandt. Im Begleitbrief wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen.

Es wurde um eine lebenslange Beschreibung aller Arbeitsverhältnisse gebeten mit Informationen über alle verschiedenen verwendeten Chemikalien. Bei Pestiziden wurden beispielsweise die Anwendung in verschiedenen Berufsgruppen wie Forstwirtschaft, Landwirtschaft oder Gartenbau usw. erfragt. Es wurde gefragt nach Naß-Kontakten mit den Pestiziden, falls nicht das Versprühen der Pestizide die eigentliche Tätigkeit war.

Detaillierte Informationen über die Konzentration der Inhaltsstoffe der Pestizide konnten in der Regel nicht erfragt werden. Es wurden ebenfalls die Anzahl der Jahre mit Kontakt zu den Pestiziden erhoben wie auch die kumulative Anzahl von Tagen mit Kontakt zu den verschiedenen Pestiziden. Ebenso erfragt wurde das Rauchverhalten, vorausgegangene Erkrankungen und besondere Ernährungsgewohnheiten. Die Analysen dieser zusätzlichen Fragen werden in einer gesonderten späteren Publikation veröffentlicht werden.

### **Beschreibung der Exposition gegenüber Chemikalien in der Publikation von Nordström und Koautoren (1998), S. 2049.**

A complete working history and information about various exposures and leisure time activities were obtained from an extensive questionnaire mailed to the participants. Two written reminders were sent to those who did not return the first questionnaire.

To obtain an as uniform assessment of exposures as possible, all persons were carefully questioned if data was missing in the questionnaire. These supplementary questions were made over the phone by a trained interviewer, using written instructions. The total numbers of days of exposure to various agents were estimated. A minimum exposure of 1 working day (8 h) and an induction period of at least 1 year were used in the coding of exposures to chemicals. Some exposures (e.g. organic solvents) that may occur both in leisure time activities and occupationally were calculated together in the coding process. All interviews and all coding were made blinded with respect to the persons case or control status. The aim of the study was not disclosed to the subjects, and the questions dealt with a broad range of exposures, without focusing on any one in particular.

### **Übersetzung ins Deutsche**

In einem ausführlichen Fragebogen wurde eine komplette Arbeitsplatz-Geschichte (lebenslang) sowie Freizeitaktivitäten in einem detaillierten Fragebogen erfasst. Der Fragebogen wurde per Post verschickt. Bis zu zwei Erinnerungen wurden an diejenigen versandt, die den Fragebogen nicht zurückgeschickt hatten.

...Per Telefon wurde durch eigens geschulte Interviewer nach möglicherweise fehlenden Informationen Zusatzfragen gestellt. Dafür standen den Interviewern schriftliche Anweisungen zur Verfügung. Die Gesamtzahl von Tagen der Exposition gegenüber verschiedenen Stoffen wurden geschätzt. Bei der Kodierung der verschiedenen Chemikalien

wurde eine Latenzzeit von mindestens einem Jahr und eine Mindestexpositionsdauer von einem Tag angesetzt. Einige Expositionen (z.B. organische Lösungsmittel), die sowohl am Arbeitsplatz als auch bei Freizeitaktivitäten erfolgt sein konnten, wurden kumulativ kodiert. Den Interviewern und den Kodierern der erhobenen Daten war unbekannt, ob es sich bei den Interviewten um Patienten (=Fälle) oder um Vergleichspersonen (=Kontrollen) handelte (=Verblindung). Die eigentliche Fragestellung wurde den Studienteilnehmern nicht mitgeteilt. Die Fragen deckten ein breites Spektrum von möglichen Expositionen ab, ohne dass auf spezifische Expositionen ein besonderer Schwerpunkt gelegt wurde.

### **Anmerkung:**

Da bei der Durchführung der Studie von Nordström und Koautoren der gleiche Fragebogen verwendet wurde wie bei der Studie von Hardell und Eriksson, sind Vorerkrankungen der Studienteilnehmer in vergleichbarer Weise erhoben worden.

### **Vergleich der Bewertung des BfR mit der Publikation**

Die vom BfR für die fehlende Zuverlässigkeit der Studie angegebenen Defizite finden sich in der Publikation also nicht, weil alle als fehlend monierten Daten tatsächlich erhoben worden sind.

Prof. Lennart Hardell wurde um die Übersendung des seinerzeit in der Studie verwendeten Fragebogens gebeten. Dieser steht mittlerweile in einer Übersetzung ins Deutsche zur Verfügung.

### **Versuch der Aufklärung der Diskrepanz zwischen der Bewertung des BfR und den tatsächlichen Studieninhalten und zum Verfasser der Bewertung**

Der Bundestagsabgeordnete Özdemir (Bündnis 90/Grüne) richtete zur Aufklärung dieser offenkundigen Diskrepanz 1.9.2015 eine Anfrage an das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft.

**„Haben ursprünglich die Glyphosat-Herstellerfirmen bzw. die sogenannte Glyphosat Task Force die Studie von Hardell & Eriksson („Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin’s lymphoma“, 2002) mit „No information about exposure duration, No information about medical history, No information on lifestyle factors (e.g. smokers, use of prescribed drugs etc.), No information about exposure concentration (Auszug aus S. 523-524, Glyphosate Volume 3, Annex B 6.1 Toxicology and Metabolism) nach Kenntnis der Bundesregierung bewertet, und falls ja, inwiefern hat dies das BfR überprüft?“**

Der parlamentarische Staatssekretär Peter Bleser beantwortete die diesbezügliche Frage am 7.9.2015 folgendermaßen:

**Diese Studie war dem BfR bekannt und bereits ausgewertet worden bevor sie mit dem Dossier der Antragsteller vorgelegt wurde. Die Studie fasst zwei frühere Studien zusammen (Hardell & Eriksson (1999) und Nordström et al. (1998), die dem BfR ebenfalls bereits bei Vorlage der Unterlagen der Antragsteller bekannt waren. Die Studien wurden vom BfR eigenständig anhand der Originalunterlagen bewertet. Zusammenfassend wurde im RAR sowohl zu der Studie von Hardell et al. (2002) als auch zu den Einzelstudien eingeschätzt, dass sie Limitierungen (engl. limitations) für die Risikobewertung aufweisen. Selbst die nachfolgend von der IARC vorgelegte Monographie kommt zu der Schlussfolgerung, dass diese Studien in ihrer wissenschaftlichen Aussagekraft limitiert sind.**

Daraus ergibt sich, dass das Ministerium für Landwirtschaft und Ernährung bzw. das BfR nicht bereit waren zu erläutern, in welchem Umfang das BfR möglicherweise von der chemischen Industrie vorformulierte Bewertungen der Publikation von Hardell und Eriksson modifiziert haben könnte oder ob es sich bei den Bewertungen ausschließlich um Bewertungen des BfR handelt.

**Das BfR hat am 28.9.2015 ergänzende Argumente zu einzelnen Studien vorgebracht (Hintergrundinformation Nr. 34/2015).**

Dabei wird zwar nicht auf die oben als unkorrekt dargestellten angeblichen Mängel eingegangen, jedoch als weiterer Grund für die negative Bewertung die Tatsache angeführt, dass es sich bei der einen der Ausgangsstudien (Hardell und Eriksson (1999)) um eine Studie zu Non-Hodgkin-Lymphomen, bei der zweiten (Nordström und Koautoren (1998)) jedoch Risikofaktoren zur Entstehung von Haarzell-Leukämien analysiert worden wären.

Das BfR meint dazu:

"In dieser Studie werden zwei Studien zusammengeführt, die unterschiedliche toxikologische Endpunkte (NHL, hairy cell leukemia) betrachten. Diese Zusammenlegung ist nicht nur biologisch zu hinterfragen. In der statistischen Methodik ist ein solches Vorgehen, ohne Begründung unterschiedliche toxikologische Endpunkte zu kombinieren, fachlich nicht akzeptiert und wird vom BfR aus toxikologischer Sicht kritisiert."



## **Bewertung der neuerlichen Kritik des BfR**

Den Toxikologen des BfR ist offenkundig entgangen, dass es sich bei der Haarzell-leukämie nach der offiziellen WHO-Klassifikation um eine Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome handelt. Möglicherweise haben sie auch übersehen, dass die WHO seit 2008 in einer Neuordnung der Untergruppen der lymphatischen Malignome die Haarzell-Leukämie ebenso als Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome klassifiziert hat wie auch das Multiple Myelom oder die chronisch-lymphatische Leukämie (CLL). Vermutlich haben die Toxikologen auch die Publikation von Campo und Koautoren (2011) übersehen. (Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein HH, Jaffe E. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. Blood 2011; 5019-5032.)

Auch die Studie von Orsi und Koautoren (2009) hätte den Toxikologen des BfR zu denken geben können, weil in ihr die Haarzell-Leukämie als Untergruppe der Non-Hodgkin-Lymphome analysiert worden waren.

(Orsi L, Delabre L, Monnereau A, Delyal P, Berthon C, Fenaux P, Marit G, Soubeyran P, Huguet F, Milpied N, Leporrier D, Hemon D, Troussard X, Clavel J. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. Occup Environ Med 2009; 66:291-298.)

Zu der Studie von Orsi und Koautoren merkt das BfR in seiner Hintergrundinformation 034/2015 an, dass keine Assoziationen zwischen Glyphosat und NHL erkennbar wären. Bei einer Meta-Analyse über alle in der Publikation aufgeführten Untergruppen von NHL ergibt sich eine Odds Ratio von 1.33 (95%-Vertrauensbereich 0.81-2.22). Der habilitierte medizinische Statistiker unterscheidet zwischen erhöhten Odds Ratios und signifikant erhöhten Odds Ratios. Der Wert von 1.33 zeigt mithin eine nicht signifikante Erhöhung des Erkrankungsrisikos von 33% an. Wenn man die einzelnen relevanten Studien lediglich danach sortiert, bei welchen die Vertrauensbereiche den Wert 1.0 nicht einschließen, verbleiben von allen Studien lediglich die von De Roos (2003) mit einer Odds Ratio von 2.1 (95%-Vertrauensbereich 1.1-4.0) sowie die von Eriksson (2008) mit einer Odds Ratio von 2.19 (95%-Vertrauensbereich 1.42-3.38). Diese beiden Studien waren von den Mitarbeiter-tern des BfR jedoch beide auch als "nicht zuverlässig" abqualifiziert worden.

**3. De Roos AJ, Zahm SH, Cantor KP, Weisenburger DD, Holmes FF, Burmeister LF, Blair A 2003.** Integrative assessment of multiple pesticides as risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men. Occupational and Environmental Medicine 60:e11.

Die Autoren hatten für diese Publikation die Daten von drei früheren Studien des National Cancer Institute der USA gepoolt. Bei diesen Studien handelt es sich um:

1. Zahm SH und Koautoren (1990); A case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) in eastern Nebraska. Epidemiology 1:349-356.
2. Hoar SK und Koautoren (1986); Agricultural herbicide use and risk of lymphoma and soft-tissue sarcoma. JAMA 256:1141-1147.
3. Cantor KP und Koautoren (1992); Pesticides and other agricultural risk factors for non-Hodgkin's lymphoma among men in Iowa and Minnesota. Cancer Research 52:2447-2455.

De Roos und Koautoren fanden bei der gepoolten Auswertung der Daten der drei Studien, dass bei Erkrankten (=Fällen) die Häufigkeit der Glyphosat-Exposition bei 5,2% lag im Vergleich zu 3,2% bei Vergleichspersonen (=Kontrollen). Das sich daraus ergebende zusätzliche Risiko für die Entwicklung eines Non-Hodgkin-Lymphoms lag bei 110%.

**Das BfR bewertete diese Publikation folgendermaßen:**

**Klimisch evaluation**

Reliability of study:	Not reliable
Comment:	No useful information about exposure duration, exposure concentration, as well as medical history, lifestyle factors (e.g. smoker, use of prescribed drugs etc) were reported. Specific lymphomas are not identified (NHL captures all types of lymphoma other than Hodgkin's lymphoma). Documentation is insufficient to associate exposures with specific NHL diseases.
Relevance of study:	Not relevant (No report of identifying various types of lymphoma under the NHL umbrella; no definite association between specific NHL diseases and glyphosate can be made)
Klimisch code:	3

## Übersetzung ins Deutsche:

### Evaluation nach Klimisch:

Zuverlässigkeit der Studie: nicht zuverlässig

Kommentar:

Keine brauchbare Information über die Dauer der Exposition, über die Konzentration der Exposition sowie über Vorerkrankungen und über Lebensstilfaktoren (Rauchen, verordnete Arzneimittel usw.). Spezifische Unterarten von Non-Hodgkin-Lymphomen werden nicht identifiziert (unter Non-Hodgkin-Lymphomen werden alle Arten von Lymphomen außer Morbus Hodgkin

sub-

sumiert. Die Dokumentation ist unbrauchbar, um Beziehungen (von Pestiziden) zu spezifischen Non-Hodgkin-Lymphomen zu analysieren.

Relevanz der Studie:

Nicht relevant. (Kein Bericht über die Identifizierung verschiedene Arten von Non-Hodgkin-Lymphomen; keine endgültige Beziehung zwischen Glyphosat und den verschiedenen Arten von Non-Hodgkin-Lymphomen kann berechnet werden.)

Klimisch-Kode:

3

Für die Aufklärung des Sachverhaltes muss für die Erhebung der Pestizidanwendungen auf die Publikation von De Roos und Koautoren (2003), für Rauchen und Vorerkrankungen auf die Publikation der drei Studien zurückgegriffen werden, die in der Publikation von De Roos (2003) als Quellen der Daten genannt werden.

## **Erhebung der Pestizid-Anwendung (De Roos und Koautoren (2003)), S. 2.**

### **Interviews**

Interviews were conducted with the subjects or their next of kin if the subjects were dead or incapacitated. In each study, detailed questions were asked about the use of agricultural pesticides as well as other known or suspected risk factors for NHL. In Nebraska, information was obtained through questioning about the use of any pesticide, followed by prompting for selected specific pesticides, with details on the total number of years of use and average number of days per year. In Iowa and Minnesota, use was assessed by a direct question about a selected list of specific pesticides. Pesticide users were also asked the first and last year each pesticide was used. In Kansas, use of pesticides was assessed by an open ended question without prompting for specific pesticides, and duration of use and days per year were obtained for groups of pesticides (herbicides, insecticides, and fungicides), but not for each pesticide individually.

### **Übersetzung ins Deutsche:**

Die Interviews wurden mit den Studienteilnehmern durchgeführt oder mit Angehörigen für den Fall, dass mit den Studienteilnehmern selber wegen Krankheit oder Tod kein Interview durchgeführt werden konnte. In jeder der drei Studien wurden detaillierte Fragen über die Anwendung der landwirtschaftlichen Pestizide gestellt neben anderen Fragen zu bekannten oder vermuteten Risikofaktoren für Non-Hodgkin Lymphome. In Nebraska wurde nach Anwendung jeden Pestizids, danach wurde nach spezifischen Pestiziden gefragt mit Detailangaben zur Anzahl von Jahren der Anwendung und der durchschnittlichen Anzahl von Tagen pro Jahr. In Iowa und in Minnesota wurde eine Liste von Pestiziden abgefragt. Die Anwender wurden für jedes Pestizid nach dem ersten und nach dem letzten Jahr der Anwendung gefragt. In Kansas wurde mit einer offenen Frage nach Pestiziden überhaupt gefragt ohne Nachfrage nach spezifischen Pestiziden. Dauer der Anwendung und Anzahl von Tagen pro Jahr wurden lediglich für Pestizidgruppen (Herbizide, Insektizide, Fungizide) erhoben, jedoch nicht für jedes einzelne Pestizid.

**Rauchen und Vorerkrankungen in der Publikation von Zahm und Koautoren (1990), S. 352.**

None of the other factors covered in the interviews, including family history of cancer, prior radiation treatment, other aspects of the medical history, tobacco consumption, or use of hair coloring products, was responsible for the observed 2,4-D associations.

**Übersetzung ins Deutsche:**

Keiner der in den Interviews erfragten Faktoren wie Krebserkrankungen in der Familie, vorhergegangene Röntgentherapie, andere Aspekte von Vorerkrankungen, Tabakkonsum, oder die Verwendung von Haarfärbemitteln zeigte eine Beziehung zu den Effekten infolge 2,4-D.

**Rauchen und Vorerkrankungen in der Publikation von Cantor und Koautoren (1986), S. 2447.**

**We asked about sociodemographic characteristics, medical history, smoking habit, occupational history, residential history, familial history of cancer, and other known and suspected risk factors.**

**Übersetzung ins Deutsche:**

Wir fragte nach sozio-demographischen Charakteristika, medizinischer Vorgeschichte, Rauchgewohnheiten, lebenslangen Arbeitsverhältnissen, lebenslangen Anschriften, Krebserkrankungen in der Familie und nach anderen bekannten oder vermuteten Risikofaktoren.

**Rauchen und Vorerkrankungen in der Publikation von Hoar und Koautoren (1986), S. 1145.**

### **Nonfarming Exposures**

Nonfarming exposures did not confound the association between NHL and agricultural use of herbicides. Non-farming pesticide use in home gardens and yards was not associated with NHL. The OR associated with ever smoking at least 100 cigarettes was slightly below 1 (OR, 0.7; 95% CI, 0.5, 1.0), as it was for lifetime consumption of at least 100 cups of coffee (OR, 0.8; 95% CI, 0.5, 1.4). Consumption of raw, unpasteurized milk products had no effect on NHL risk (OR, 1.1; 95% CI, 0.8, 1.6). Eight patients with NHL had diabetes, half the expected number (OR, 0.5; 95% CI, 0.2, 1.2). No subjects had systemic lupus erythematosus, celiac disease, or immunodeficiency syndromes or had received immunosuppressive drugs. Seven patients with NHL reported previous radiation treatment (OR, 0.9; 95% CI, 0.4, 2.2). Subjects reporting a family history of cancer had a significant risk of NHL (OR, 2.3; 95% CI, 1.6, 3.2). Three patients and four controls reported a relative with lymphoma (OR, 4.0; 95% CI, 0.7, 22.2).

### **Risikofaktoren außerhalb der Landwirtschaft**

Risikofaktoren außer der Landwirtschaft hatten keinen Einfluss auf die Beziehung zwischen Herbiziden und Non-Hodgkin-Lymphomen....

Es folgen die Ergebnisse von verschiedenen möglichen Risikofaktoren, nämlich:

- Anwendung von Pestiziden im Hausgarten oder im Hof,
- Rauchen von mindestens 100 Zigaretten (lebenslang),
- Trinken von mindestens 100 Tassen Kaffee (lebenslang),
- Verzehr von Milchprodukten aus Rohmilch,
- Zuckerkrankheit,
- Systemischer Lupus erythematosus,
- Immunschwäche,
- Einnahme von Arzneimitteln zur Hemmung des Immunsystems,
- Strahlentherapie,
- Krebserkrankungen in der Familie,
- Erkrankungen an Lymphdrüsenkrebs in der Familie.

Daraus ergibt sich, dass in der Studie von Zahm und Koautoren sowohl nach Vorerkrankungen, als auch nach Rauchverhalten und weiteren möglichen Risikofaktoren für Non-Hodgkin-Lymphomen gefragt worden war.

### **Bewertung der Kritik des BfR:**

Aus den Details der drei Studien ergibt sich, dass die vom BfR als fehlend monierten Erhebungen in allen drei Studien tatsächlich gemacht worden sind, d.h. dass sowohl eine

detaillierte Erfassung der Anwendung von sämtlichen Pestiziden erfolgt ist, als auch eine Erhebung des Rauchverhaltens, von Vorerkrankungen und von Krebserkrankungen in der Familie.

In einer neuerlichen Bewertung einiger epidemiologischer Studien\* kritisiert das BfR, dass bei keiner der drei Studien Glyphosat analysiert worden wäre und dass deshalb auch bei einer Zusammenfassung aller drei Studien keine Aussage zu den Erkrankungsrisiken durch Glyphosat-Exposition möglich wäre.

Die Toxikologen des BfR haben bei ihrer Kritik möglicherweise übersehen, dass es gute epidemiologische Praxis ist, in epidemiologischen Studien nicht den Inhalt des gesamten Fragebogens einer Studie wiederzugeben, sondern nur über diejenigen Variablen zu berichten, die für die Analyse der in Frage stehenden Risikofaktoren relevant sind.

Die Toxikologen des BfR haben möglicherweise auch übersehen, dass alle drei Studien von Wissenschaftlern des National Cancer Institute der USA durchgeführt worden sind, von denen nicht angenommen werden kann, dass sie zum Zwecke der Erstellung einer neuen Publikation aus drei vorhergegangenen Studien Glyphosat-Expositionen erfunden haben könnten.

\*BfR Hintergrundinformation Nr. 034/2015 vom 28.9.2015, 4 Seiten.

**4. Eriksson M, Hardell L, Carlberg M, Akerman M (2008). Pesticide exposure as risk factor for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. International Journal of Cancer 123: 1657-1663.**

Eriksson und Koautoren befragten für diese Studie insgesamt 910 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und 1.016 Vergleichspersonen. Sie konnten aufgrund der sehr großen Anzahl von Patienten bei den Analysen nach verschiedenen Untergruppen des Non-Hodgkin-Lymphoms differenzieren. Das Gesamtergebnis zeigte eine Verdoppelung des Erkrankungsrisikos nach Exposition gegenüber Glyphosat mit einem deutlichen Anstieg des Erkrankungsrisikos bei längerer Expositionsdauer (bei mehr als 10 Tagen Gesamtexposition stieg das zusätzliche Risiko auf 136% an).

**Beurteilung des BfR der Studie von Eriksson und Koautoren (2008)**

### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:	Not reliable
Comment:	Multiple avenues for bias were introduced in study design, execution and data processing. No information about exposure duration, used glyphosate products and application rates. Other factors (i.e. smoking habits, medication etc.) were assessed but not included in the evaluation.
Relevance of study:	Relevant with reservation
Klimisch code:	3

### **Übersetzung ins Deutsche Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:	nicht zuverlässig
Kommentar:	Vielfache Verzerrungsmöglichkeiten durch Studienplanung, Durchführung und Datenverarbeitung. Keine Information über die Dauer der Exposition, verwendete Glyphosat-Produkte und Anwendungshäufigkeit. Andere Faktoren (z.B. Rauchverhalten, Arzneimittel usw.) wurden erfasst, aber nicht in die Evaluation einbezogen.
Relevanz der Studie:	Relevant mit Einschränkungen
Klimisch-Kode:	3

**Beschreibung der Erfassung von Expositionen und anderen Faktoren in der Publikation von Eriksson und Koautoren (2008), S. 1658.**



### *Assessment of exposure*

All subjects who accepted to participate received a comprehensive questionnaire, which was sent out shortly after the subjects had been telephone interviewed by the other research group we had collaboration with as stated earlier. Their interview, however, did not focus on work environment or chemical exposure, but rather dealt with other life style factors and diseases. Our questionnaire included a total work history with in depth questions regarding exposure to pesticides, organic solvents and several other chemicals. For all pesticides not only numbers of years and numbers of days per year, but also approximate length of exposure per day were questioned. Since most work with pesticides was performed in an individualized manner, no job-exposure matrix was judged to be applicable. Furthermore, the questionnaire also included questions on *e.g.*, smoking habits, medications, leisure time activities and proximity from home to certain industrial installations, but data on these factors are not included in this article.

Specially trained interviewers scrutinized the answers and collected additional exposure information by phone if important data were lacking, incomplete or unclear. These interviewers were blinded with regard to case/control status. All exposures during the same calendar year as the diagnosis and the year before were disregarded in the cases. Correspondingly, the year of enrolment and the year before were disregarded for the controls. As in our previous lymphoma studies we used a minimum criterion of one full day exposure to be categorized as exposed.<sup>8,18</sup>

### **Übersetzung ins Deutsche**

Alle potentiellen Studienteilnehmer, die einer Teilnahme an der Studie zugestimmt hatten, erhielten einen umfassenden Fragebogen. Dieser wurde versandt, kurz nachdem sie von einer anderen Forschergruppe, mit der wir zusammenarbeiteten, per Telefon interviewt worden waren. Dieses Interview hatte jedoch nicht Arbeitsbedingungen oder Exposition gegenüber Chemikalien zum Thema, sondern andere Lebensstilfaktoren und Erkrankungen. Unser eigener Fragebogen umfasste die Erfassung des gesamten Arbeitslebens mit sehr weit gehenden Fragen zur Exposition gegenüber Pestiziden, organischen Lösungsmitteln und mehreren anderen Chemikalien. Für jedes Pestizid wurde nicht nur die Anzahl von Jahren mit Exposition und Anzahl von Tagen pro Jahr mit Exposition, sondern auch die ungefähre Dauer der Exposition pro Tag erfragt. Da die Arbeit mit Pestiziden in der Regel sehr individuell gestaltet war, hielten wir es für gerechtfertigt, keine Job-Exposure-Matrix einzusetzen. Darüber hinaus enthielt der Fragebogen auch Fragen zu z.B. Rauchgewohnheiten, Arzneimittel, Freizeitgewohnheiten und Nähe der Wohnung zu bestimmten Industrie-Anlagen. Die Auswertungen zu diesen Fragen sind jedoch nicht Bestandteil dieser Publikation.

Besonders geschulte Interviewer bearbeiteten die erhobenen Fragen und führten weitere Telefongespräche, falls wichtige Fragen nicht beantwortet worden waren bzw. unvollständig oder unklar. Diese Interviewer hatten keine Information darüber, ob der Studienteilnehmer zur Gruppe der Erkrankten oder zur Vergleichsgruppe gehörte. Alle

Expositionen während des Diagnosejahres (des Non-Hodgkin-Lymphoms) und des Jahres davor wurden bei den Analysen nicht berücksichtigt. In gleicher Weise wurde bei der jeweiligen Vergleichsperson eines Erkrankten für das Diagnosejahr und das Jahr davor verfahren. Analog zu unseren vorangegangenen Studien zu bösartigem Lymphdrüsenkrebs haben wir auch bei dieser Studie als Untergrenze für die Exposition mit einem Pestizid überhaupt das Minimum mit einem ganzen Tag der Exposition festgelegt, um eine Person überhaupt als exponiert einstufen zu können.

### **Bewertung der Kritik des BfR:**

Aus der Beschreibung der Studie ergibt sich eindeutig, dass die Kritik des BfR in keinem der Punkte zutrifft. Vielmehr ist auch in dieser Studie nach dem Stand der epidemiologischen Wissenschaft extensiv die Erfassung von Pestiziden betrieben worden.

### **Das BfR hat eine einzige epidemiologische Studie zum möglichen Zusammenhang zwischen der Anwendung von Herbiziden mit dem Wirkstoff Glyphosat positiv bewertet.**

Es handelt sich dabei um eine Publikation auf der Basis von Daten der Agricultural Health Study (De Roos AJ und Koautoren (2005); Environmental Health Perspectives 113:49-54). Dabei ist im Vergleich der Qualität dieser Studie mit den oben angeführten allesamt negativ bewerteten Studien qualitativ kein Unterschied feststellbar. Zu den Autoren gehören führende Epidemiologen des National Cancer Institute wie auch bei anderen abqualifizierten Studien. Das medizinische Journal gehört ebenso wie die Journale, deren Publikationen als wissenschaftlicher Abfall(not reliable) abqualifiziert wurden, zu den Top-Journalen internationaler wissenschaftlicher Fachzeitschriften.

### **Vom BfR pauschal abqualifizierte Studien**

Eine Reihe von weiteren epidemiologischen Studien wurden vom BfR pauschal als unbrauchbar für eine Bewertung der möglichen Gesundheitsgefährdung von Herbiziden mit Glyphosat als Inhaltsstoff bezeichnet, weil die von den Autoren dieser Publikationen

berechneten Risikoerhöhungen zwar eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos auswiesen, diese jedoch statistisch nicht signifikant waren (Pahwa und Koautoren (2012), McDuffie und Koautoren (2001), Lee und Koautoren (2004). Es ist unklar, auf welcher Entscheidungsbasis andere Studien, deren Ergebnisse ebenfalls statistisch nicht signifikant waren, einer ausführlichen Bewertung für würdig befunden wurden.

## **Ergebnisse von Meta-Analysen**

Aus Appendix B 6.1 des RAR-Reports Band 8 ist nicht ersichtlich, dass den Mitarbeitern des BfR die epidemiologische Methode der Meta-Analyse bekannt gewesen sein könnte.

Bei der Meta-Analyse handelt es sich um ein statistisches Verfahren, mit dem einander ähnliche Studien gewichtet zusammengefasst werden.

Das Problem vieler epidemiologischer Studien ist es, dass ungleich zu Tierversuchen die Anzahl von Beobachtungen (d.h. Erkrankungen) nicht beliebig erhöht werden kann. Dieses kann dann bei exzellent geplanten und durchgeführten Studien dazu führen, dass sich als Ergebnis zwar eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos findet, jedoch wegen zu geringer Anzahl von Erkrankten die statistische Signifikanz nicht erreicht wird.

In der Epidemiologie gibt es zur Lösung dieses Problems prinzipiell zwei Verfahren:

1. das Poolen von Daten verschiedener Studien,
2. die Meta-Analyse.

Bei der Meta-Analyse ist es nicht erforderlich, dass sämtliche Faktoren der zusammen zu führenden Studien ein identisches Format aufweisen.

In der Monographie der IARC ist über zwei Meta-Analysen berichtet worden (Monographie Glyphosate, Juli 2015, S. 30): eine von Schinasi & Leon 2014 publizierte (Schinasi L, Leon ME (2014); 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 11:4449-4527), die auf eine Risikoerhöhung von 50% (95%-Vertrauensbereich 10-100% kam, sowie eine von der Arbeitsgruppe der IARC durchgeführte Meta-Analyse, die als Ergebnis eine Risikerhöhung von 30% (95%-Vertrauensbereich 3-65%) erbrachte.

Vom Sachverständigen ist davon unabhängig eine Meta-Analyse berechnet worden, die zu einer Risikoerhöhung von 40% (95%-Vertrauensbereich 21-62%) führte. Auch bei dieser Meta-Analyse ergab sich eine Homogenität der Streuungen, d.h. die Studien waren

sich in ihren Ergebnissen so ähnlich, dass eine Meta-Analyse ohne weitere Korrekturen durchgeführt werden durfte.

### **Beurteilung der Qualität der IARC-Monographie zu Non-Hodgkin-Lymphomen und Exposition gegenüber Herbiziden mit Glyphosat als Wirkstoff**

Die von der IARC-Arbeitsgruppe vorgelegte Monographie entspricht in allen Punkten den gebräuchlichen wissenschaftlichen Kriterien, d.h. alle der Monographie zugrunde liegenden Publikationen und Dokumente sind frei zugänglich, die Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz entspricht den von der IARC festgelegten Kriterien, die Bewertungen sind in jedem Punkt wissenschaftlich nachvollziehbar.

### **Bewertung der Qualität des Reassessment Reports (RAR) für Glyphosat im Hinblick auf epidemiologische Studien**

Der vorgelegte RAR - Appendix B 6.1 (Toxicology and metabolism) entspricht in seinem Abschnitt B.6.5.3 (Published data on carcinogenicity (released since 2000) in Bezug auf die angewendeten Methoden zur Ermittlung eines möglicherweise durch die Anwendung von Herbiziden mit dem Wirkstoff Glyphosat in keiner Weise wissenschaftlichen Kriterien:

1. Die verwendete Datenbasis ist unvollständig, obgleich alle publizierten Daten zur Verfügung gestanden hätten.
2. Wissenschaftlich hervorragenden Studien ist bescheinigt worden, dass sie deswegen unzuverlässig wären, weil angeblich relevante Daten vollständig fehlten. Zu den häufigsten als fehlend monierten Daten gehörten genaue Informationen über die Anwendung von Herbiziden mit dem Inhaltsstoff Glyphosat, Rauchverhalten, Vorerkrankungen. Eine Nachprüfung in den entsprechenden Publikationen erbrachte in jedem Fall, dass alle diese Informationen im Detail in den Publikationen beschrieben wurden. Dieses Verhalten des BfR entspricht einer offenkundigen Fälschung von Studieninhalten.

Es existiert schlechterdings keine Regel zur Bewertung wissenschaftlicher Studien, die es gestattet, aus Weiß Schwarz zu machen - mit anderen Worten: zum Zwecke der Abwertung einer Studie das Fehlen von essentiellen Variablen zu behaupten, die nachweislich in den Studien vorhanden sind. Um dieses zu erkennen, bedarf es lediglich einer basalen Kenntnis des Englischen, nicht einmal spezifisch epidemiologischer Qualifikation.

3. Es erfolgte keine Gesamtbewertung der wissenschaftlichen Evidenz, etwa im Sinne einer Meta-Analyse.

### **Mögliche Konsequenzen für eine korrekte Bewertung des Erkrankungsrisikos durch die Anwendung von Herbiziden mit Glyphosat als Wirkstoff**

1. Die vom BfR vorgelegte wissenschaftlich unhaltbare Bewertung als Grundlage für eine Verlängerung der EU-weiten Zulassung von Herbiziden mit dem Wirkstoff Glyphosat muss zurückgezogen und überarbeitet werden.
2. Da sich aus den publizierten wissenschaftlichen Studien nicht ableiten lässt, welches Erkrankungsrisiko für die Bundesrepublik zutreffen könnte, ist eine epidemiologische Studie unerlässlich, in der sowohl die Anzahl der gegenüber Glyphosat exponierten Personen geschätzt werden könnte als auch das durch Glyphosat-Exposition hervorgerufene zusätzliche Erkrankungsrisiko an Non-Hodgkin-Lymphomen. Da bei handelt es sich um eine schwerwiegende, relativ häufig auftretende systemische Krebserkrankung, zu deren Behandlung eine aggressive Chemotherapie erforderlich ist. Dennoch sind daran, so die Auswertung der Daten zweier deutscher Krebsregister, nach 5 Jahren zwischen 35 und 40% der Erkrankten verstorben.

### **Möglicher Einfluss von Glyphosat auf die menschliche Fortpflanzung**

Drei epidemiologische Studien haben es wahrscheinlich gemacht, dass Herbizide mit dem Wirkstoff Glyphosat in verhängnisvoller Weise in die menschliche Fortpflanzung eingreifen könnten.

**1. Savitz DA, Arbuckle T, Kaczor D, Curtis KM (1997).** Male pesticide exposure and pregnancy outcome. *American Journal of Epidemiology* 146:1025-1036.

Savitz und Koautoren untersuchten die Möglichkeit der Beeinträchtigung von Schwangerschaften durch Pestizid-Expositionen der Väter im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study. Sie konnten bei 1.898 PAREN den Verlauf von 3.984 Schwangerschaften analysieren. Sie fanden, dass eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft nur dann häufiger auftrat, wenn die Väter Pestizide zur Bekämpfung von Unkräutern auf der Hoffläche mischten oder anwendeten. Fehlgeburten traten häufiger auf nach der Anwendung verschiedener Pestizide auf (signifikante Risikoerhöhungen für Herbizide insgesamt +40%, für Thiocarbamate +90%, für Insektizide insgesamt +60%, für Carbarly +110%). Für Glyphosat fand sich eine nicht-signifikante Risikoerhöhung von +40%). Eine vorzeitige Geburt trat nach Anwendung verschiedener Pestizide häufiger auf (signifikante Risikoerhöhungen nach Anwendung von Hofherbiziden insgesamt +110%, nach Triazinen

+220%, nach Atrazine +390%, nach 2,4-DB +250%). Nach Glyphosat fand sich eine nicht-signifikante Risikoerhöhung um 140%.

### Beurteilung des BfR der Studie von Savitz und Koautoren (1997)

#### Klimisch evaluation

Reliability of study:	Not Reliable
Comment:	No information about exposure duration, used glyphosate products and application rates. No information, if the subjects used more than one pesticide. Due to study design and evaluation methods, study results are not reliable.
Relevance of study:	Not Relevant (Study design is not suitable for assessment of glyphosate exposure).
Klimisch code:	3

### Übersetzung ins Deutsche

#### Evaluation nach Klimisch

Zuverlässigkeit der Studie:	nicht zuverlässig
Kommentar:	Keine Information über die Dauer der Exposition, verwendete Glyphosat-Produkte and
Anwendungshäufig-	keit. Keine Information darüber, ob mehr als ein
Pesti-	zid angewendet wurde. Infolge des Studiendesigns und der Auswertungsmethoden sind die
Studienergeb-	nisse nicht zuverlässig.
Klimisch-Kode:	3

### Beurteilung der BfR-Kritik

Da die Befragungen im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study durchgeführt wurden, wäre eine genaue Beurteilung dessen, in welcher Form die Fragen tatsächlich gefragt wurden, nur anhand einer Analyse der Fragebogeninstrumente möglich. Diese sind in der PhD-These von TE Arbuckle enthalten, die sie 1994 an der University of North Carolina at Chapel Hill eingereicht hatte. Da ein Versuch, Zugang zu dieser Arbeit zu erhalten, noch nicht erfolgreich war, kann lediglich auf andere Publikationen, die im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study entstanden sind. Dazu gehört auch die Publikation von

Arbuckle

und Koautoren (s.u.), aus der das System der Fragestellung und der Detaillierungsgrad hervorgehen. Die BfR-Kritik, dass nicht ersichtlich wurde, ob die Anwendung von mehr als einem Pestizid durch eine Person erfolgte, wird jedoch bereits durch die Publikation von Savitz widerlegt. Dort finden sich im Ergebnisteil (S. 1028) mehrere Hinweise, dass die Analysen unter Berücksichtigung der Anwendung von mehreren Pestiziden durchgeführt wurden.

### **Hinweis auf die Erfassung von Mehrfach-Expositionen bei Savitz et al.; S. 1028**

Odds ratios (ORs) greater than 1.5 were found for crop herbicide application combined with use of thiocarbamates (OR = 1.9, 95 percent confidence interval (CI) 1.1–3.3) and carbaryl (OR = 1.9, 95 percent CI 1.1–3.1), with atrazine, glyphosate, and other (unclassified) pesticides yielding adjusted odds ratios of 1.5. There was some overlap among pregnancies in which there was male exposure to thiocarbamates and carbaryl, with 126 exposed to thiocarbamates, 156 exposed to carbaryl, and 67 exposed to both.

### **Übersetzung ins Deutsche**

Odds Ratios (ORs) über 1.5 fanden sich für die Anwendung von Ackerherbiziden in Kombination mit Thiocarbamaten (OR= 1.9, 95%-Vertrauensbereich (CI) 1.1-3.3) und mit Carbaryl (OR= 1.9, 95%-Vertrauensbereich 1.1-3.1) oder bei der Kombination mit Atrazin, Glyphosate und anderen (nicht-klassifizierten) Pestiziden mit ORs von 1.5. Es gab eine gewisse Überschneidung bei Schwangerschaften, bei denen eine Exposition der Väter mit Thiocarbamaten und Carbaryl, wobei 126 mit Thiokarbamaten exponiert waren, 156 mit Carbaryl und 67 mit beiden Stoffen.

### **Beurteilung der Kritik des BfR**

Die Kritik einer fehlenden Erfassung der Expositionsdauer ist deswegen vollkommen unangebracht, weil es bei der Fragestellung (Exposition innerhalb von drei Monaten vor der Empfängnis) überhaupt nicht darauf ankommt, wie groß insgesamt die Expositionsdauer war, sondern ob im kritischen Drei-Monats-Zeitraum überhaupt eine Exposition stattfand. Das kritisierte Fehlen der Erhebung von Mehrfachexpositionen wird durch den Text aus dem Ergebnisteil (s.o.) widerlegt. Es scheint möglich, dass bei der Bewertung der Studie die Publikation nur partiell gelesen wurde.

**2. Arbuckle TE, Lin Z, Mery LS (2001);** An explanatory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population. environmental Health Perspectives 109:851-857.

Arbuckle und Koautoren untersuchten in wie weit die Exposition gegenüber Glyphosat vor der Empfängnis das Risiko für Fehlgeburten erhöhen könnte. 2110 Bäuerinnen mit insgesamt 3936 Geburten dienten als Studienpopulation im Rahmen der Ontario Farm Family Health Study. Das wesentliche Ergebnis der Studie ist, dass eine Exposition von Frauen vor der Empfängnis zu einer signifikanten Erhöhung der Wahrscheinlichkeit einer Fehlgeburt zwischen der 12. und 19. Schwangerschaftswoche um 70% führt.

### Kritik des BfR

#### Klimisch evaluation

Reliability of study:	Not reliable
Comment:	No information about exposure duration, used glyphosate products and application rates. No information, if the subjects used more than one pesticide.
Relevance of study:	Not relevant (Study design is not suitable for assessment of glyphosate exposure).
Klimisch code:	3

Three highly relevant confounding factors were not considered in the OFFHS questionnaire: history of previous spontaneous abortion(s), maternal age and smoking.

### Übersetzung ins Deutsche

#### Evaluation nach Klimisch

Zuverlässigkeit der Studie:	nicht zuverlässig
Kommentar: Exposition,	Keine Information über die Dauer der  verwendete Glyphosat-Produkte und Häufigkeit der Anwendung. Keine Information, ob mehr als ein Pestizid angewendet wurde.
Relevanz der Studie:	Nicht relevant (Studiendesign ist ungeeignet,



die

Glyphosat-Exposition zu erheben.)

Klimisch-Kode:

3

Zuverlässigkeit der Studie:

nicht zuverlässig

Kommentar:

Keine Information über Dauer der Exposition, verwendete Glyphosat-Produkte und Anwendungshäufigkeit. Keine Information, ob mehr als ein Pestizid angewendet wurde.

Relevanz der Studie:

Nicht relevant (Das Studiendesign ist ungeeignet für die Erhebung der Glyphosat-Exposition)

Klimisch-Kode:

3

**Ergänzende Bemerkung:**

Drei extrem wichtige Einflussfaktoren wurden beim Fragebogen der Ontario Farm Family Health Study nicht berücksichtigt: Frühere Fehlgeburten, Alter der Mutter, Rauchen.

**Erhebung von Expositionen (1) Arbuckle und Koautoren, S. 851**

We merged reproductive and pesticide exposure history data to create pesticide unit variables for months preceding and during each pregnancy. Exposure to pesticides was analyzed for two windows: preconception, the 4-month period from 3 months before conception to the calendar month of conception (consistent with potential sperm-mediated effects); and postconception, the 3-month period from the first calendar month after conception to the end of the first trimester (consistent with a fetotoxic effect). Exposures that occurred after a pregnancy loss but within the period of interest (i.e., first trimester) were not considered in assessing exposure status. We also created pregnancy-specific variables for all other time-related factors (parental age, smoking, farm activities, and alcohol and caffeine intake).

### **Übersetzung ins Deutsche**

Wir poolten Expositionsdaten von demjenigen, der auf der Farm verantwortlich war für den täglichen Betriebsablauf, Mann oder Ehefrau, um den Verlauf der monatlichen Verwendung von Pestiziden auf dem Farmgelände und im Wohnbereich zu erstellen. Für jedes Pestizid identifizierten wir die aktiven Bestandteile und Anwendungsgebiete. Dabei stützten wir uns auf eine Datenbank, in der sich Daten über alle in Canada registrierten Produkte befanden. Wo immer möglich ordneten wir die Produkte chemischen Familien zu. Wir nahmen eine Einteilung der Pestizide in vier Hauptgruppen vor: Herbizide, Insektizide, Fungizide und sonstige. Wir identifizierten wirksame Bestandteile und chemische Familien, die am häufigsten auf den Farmen in unserer Studie angewendet wurden. Dieses geschah ebenfalls für diejenigen Produkte, von denen nach der wissenschaftlichen Literatur angenommen werden konnte, dass sie Effekte im Hinblick auf die menschliche Fortpflanzung haben könnten. Dieses Verfahren führte zu 17 verschiedenen chemischen Einheiten (darunter Glyphosat), die im Rahmen der Studie untersucht wurden.

## **Erhebung von Expositionen (2) Arbuckle und Koautoren, S. 852**

We merged reproductive and pesticide exposure history data to create pesticide unit variables for months preceding and during each pregnancy. Exposure to pesticides was analyzed for two windows: preconception, the 4-month period from 3 months before conception to the calendar month of conception (consistent with potential sperm-mediated effects); and postconception, the 3-month period from the first calendar month after conception to the end of the first trimester (consistent with a fetotoxic effect). Exposures that occurred after a pregnancy loss but within the period of interest (i.e., first trimester) were not considered in assessing exposure status. We also created pregnancy-specific variables for all other time-related factors (parental age, smoking, farm activities, and alcohol and caffeine intake).

### **Übersetzung ins Deutsche**

Wir haben Daten über das Fortpflanzungsverhalten mit Expositionsdaten für Pestizide so zusammengeführt, dass wir für jedes Pestizid für die Monate vor und nach der Empfängnis jeder Schwangerschaft Daten verfügbar hatten. Die Exposition gegenüber Pestiziden wurde für zwei Zeitfenster analysiert: für die vier-Monats-Periode 3 Monate vor der Empfängnis bis zum Monat der Empfängnis und nach der Empfängnis vom ersten Monat nach der Empfängnis bis zum 3. Trimester der Schwangerschaft (identisch mit dem Zeitraum möglicher Fetotoxizität). Expositionen, die erst nach einer Fehlgeburt, jedoch im ersten Trimester der Schwangerschaft auftraten, haben wir bei unseren Analysen nicht berücksichtigt. Wir haben gleichzeitig Schwangerschafts-spezifische Variable generiert für alle anderen Zeit-spezifischen Faktoren, d.h. Alter von Vater und Mutter, Rauchen, Berufstätigkeit auf der Farm und Kaffee-Genuß.

### **Bewertung der Kritik des BfR**

Alle Daten, die vom BfR als fehlend kritisiert worden waren, sind tatsächlich in der Studie differenziert erhoben worden.

In einer im BfR-Hintergrundpapier 034/2015 nachgeschobenen Kritik an dieser Publikation wird als Grund dafür, dass sie in der "zusammenfassenden Darstellung" des

RAR keine Erwähnung gefunden habe, "da sie keine reproduktionstoxikologischen Effekte am Menschen nachgewiesen" habe.

Aus diesem Schluß kann man nur auf eine profunde Unkenntnis der menschlichen Fortpflanzungsvorgänge schließen - ohne der nicht-humantoxikologischen Kompetenz der BfR-Mitarbeiter im Geringsten nahe treten zu wollen.

### **3. Garry VF, Harkins ME, Eriksson LL, Long-simpson LK, Holland SE, Burroughs BL**

**(2002)**; Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. Environmental Health Perspectives 110(suppl. 3):441-449.

Die Autoren führten im Red River Valley in Minnesota, USA, mit 1070 Farmern durch, die eine Lizenz zur Pestizid-Anwendung besaßen. Von diesen waren 851 verheiratet oder lebten in einem Ehe-ähnlichen Verhältnis. 851 Frauen, die mit einem lizenzierten Pestizid-Anwender zusammen lebten, beteiligten sich an einem Telefon-Interview. Dieses fand in zeitlichem Abstand zu den Telefon-Interviews mit dem männlichen Partner statt. Insgesamt ergaben sich daraus Interviews mit 695 Familien. Daraus gelangte man zu 536 Geburten, bei denen der Vater Pestizide anwendete. Das für Glyphosat-Anwendung spezifische Ergebnis war ein um 260% erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ADHS (Zappelphilipp-Syndrom) bei Kindern, deren Vater vor dem Zeitpunkt der Empfängnis Glyphosat angewendet hatte.

#### **Kritik des BfR**

##### **Klimisch evaluation**

Reliability of study:

Not reliable

Comment:

Epidemiological study with some methodological / reporting deficiencies (selection of study subjects, no information about exposure duration, exposure concentration, pesticide use frequency).

Relevance of study:

Not relevant because of methodological deficiencies.

Klimisch code:

## **Übersetzung ins Deutsche**

### **Evaluation nach Klimisch**

Zuverlässigkeit der Studie:	Nicht zuverlässig
Kommentar:	Epidemiologische Studie mit einigen methodischen/Datenerhebungs-Defiziten (Selektion der Studienteilnehmer, keine Information über die Dauer der Exposition, Konzentration der Exposition, Häufigkeit der Pestizid-Anwendung).
Relevanz der Studie:	Nicht relevant wegen methodischer Mängel.

### **Bewertung der Kritik des BfR**

Das BfR verkennt vollkommen, dass es bei der Fragestellung, ob eine Pestizid-Anwendung vor der Empfängnis zu einer Störung der Embryonal-Entwicklung führen könnte, nicht auf die Dauer oder Konzentration des Pestizids ankommt, sondern vor allem auf den Zeitpunkt der Anwendung.

Die Selektion der Teilnehmer an der Studie (wie oben beschrieben) entspricht in höchsten Maße einem wissenschaftlichen Studiendesign für eine solche Fragestellung. Eine Verzerrung durch die Auswahl der Teilnehmer an der Studie ist überhaupt nicht zu erkennen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Kritik des BfR vermutlich auf einem Unkenntnis epidemiologischer Methodik beruht.

### **Zusammenfassende Bewertung für den Bereich der epidemiologischen Studien aus dem Bereich der menschlichen Fortpflanzung**

Das BfR wendet offenkundig zur Abqualifizierung wissenschaftlich exzellent geplanter und durchgeführter Studien auch auf diesem Feld dieselben Techniken an wie im Bereich epidemiologischer Studien zur Erkrankungsrisiken an Non-Hodgkin-Lymphomen nach vorausgegangener Glyphosat-Exposition: Behauptung des Fehlens von Variablen, die nachweislich von den Studienautoren erhoben wurden bzw. die Forderung der Erhebung

von Variablen, die vollkommen den Anforderungen eines wissenschaftlichen Studiendesigns zuwider laufen.

Bremen, 10.10.2015

Prof. Dr. med. Eberhard Greiser