

DOI 10.17590/20190402-104828

Neue Meta-Analyse zu glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln ändert die Bewertung des Wirkstoffs nicht

Stellungnahme Nr. 008/2019 des BfR vom 3. April 2019

Glyphosat ist bei bestimmungsgemäßer und sachgerechter Anwendung nicht krebserzeugend. Das ergab die umfassende Bewertung des Pflanzenschutzmittelwirkstoffs durch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und zahlreicher anderer nationaler und internationaler Behörden. Auch eine neue Meta-Analyse, in der bereits veröffentlichte Studien zusammenfassend ausgewertet wurden, ändert diese Einschätzung des BfR nicht.

In der Meta-Analyse gingen Luoping Zhang, Universität von Kalifornien in Berkeley, und ihr Team der Frage nach, ob Personen, die glyphosathaltige Pflanzenschutzmittel einsetzen (wie Landwirte oder Gärtner), ein erhöhtes Risiko hatten an Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) zu erkranken, einer Form von Lymphknotenkrebs. Die Wissenschaftlerinnen werteten dazu aktualisierte Daten der „Agricultural Health Study“ (AHS), einer großen Kohortenstudie, sowie von fünf Fall-Kontroll-Studien aus.

Die Analyse der Forscherinnen ergab, dass Personen, die glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln am stärksten ausgesetzt waren, häufiger an einem NHL erkrankten als Personen, die weniger oder nicht exponiert waren. Dieses Ergebnis wird aus Sicht der Autorinnen durch frühere Tierversuche sowie durch „mechanistische“ Studien gestützt, in denen nach Ursachen geforscht wird. Es gebe demnach eine „überzeugende“ Verknüpfung zwischen der Aufnahme glyphosathaltiger Pflanzenschutzmittel und einem erhöhten Risiko für NHL.

Das BfR ist anderer Ansicht. Die Meta-Analyse mit dem Bezug auf glyphosathaltige Pflanzenschutzmittel ist wissenschaftlich zwar interessant, aber mit großer Unsicherheit behaftet: In den Untersuchungen konnte nicht hinreichend genau ermittelt werden, wieviel Glyphosat die Studienteilnehmer tatsächlich ausgesetzt waren. Berücksichtigt werden sollte auch, dass nach jetzigem Kenntnisstand Landwirte in den USA stärker mit glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln in Kontakt kommen können (etwa, weil größere Flächen behandelt werden oder mit dem Flugzeug gesprüht wird).

Einige der von Zhang und Kolleginnen verwendeten Fall-Kontroll-Studien haben eine Erhöhung des NHL-Risikos gefunden. Diese Untersuchungen sind jedoch für die Bewertung des Wirkstoffs Glyphosat nur sehr eingeschränkt in Betracht zu ziehen, da nicht zwischen Glyphosat und den unterschiedlichen in den ausgebrachten Produkten enthaltenen Beistoffen unterschieden werden kann. Zudem wurde in einigen Studien nicht ausreichend berücksichtigt, dass die Landwirte möglicherweise weiteren Pflanzenschutzmitteln ausgesetzt waren.

Auch wenn ein schwacher Zusammenhang zwischen der Aufnahme von glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln und dem Risiko für NHL durch die Meta-Analyse dargelegt wird, ist dieses Ergebnis mit erheblichen Unsicherheiten in den entsprechenden Untersuchungen verbunden. Aus Sicht des BfR ist bei Gesamtbetrachtung aller Erkenntnisse ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Exposition (dem Kontakt) mit dem Wirkstoff Glyphosat und dem Auftreten eines NHL daher nach wie vor nicht belegt.

Das BfR hat im August 2015 in seiner Gesamteinschätzung der epidemiologischen Daten, in Übereinstimmung mit der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC), eine „limited evidence“ für einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber glyphosathaltigen

Pflanzenschutzmitteln und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) festgestellt¹. Im Ergebnis der Peer-Reviews und des finalen Expert Meetings wurde dieser Zusammenhang mit „very limited evidence“ in der Bewertung der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eingeschätzt. Die Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) hat zusätzlich zum CLH-Dossier (Harmonisierte Einstufung und Kennzeichnung) eine eigene Bewertung der epidemiologischen Studien durchgeführt und bestätigte, dass einige Fall-Kontroll- und Meta-Studien einen schwachen Zusammenhang von Exposition gegenüber glyphosathaltigen Pflanzenschutzmitteln mit NHL zeigen. Das Risk Assessment Committee (RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) kam aber 2017 zu dem Ergebnis, dass die Kriterien für eine Einstufung als karzinogen in der Gesamtbetrachtung der epidemiologischen Untersuchungen nicht erfüllt sind².

In der Publikation „*Exposure to Glyphosate-Based Herbicides and Risk for Non-Hodgkin Lymphoma: A Meta-Analysis and Supporting Evidence*“³ von Luoping Zhang et al. (2019) wird über eine Analyse bereits publizierter epidemiologischer Studien⁴ berichtet. Zhang und Kollegen (2019) analysierten den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von NHL und hoher Exposition gegenüber glyphosathaltigen Herbiziden (GHH) in der Agricultural Health Study (AHS). Als hohe Exposition gegenüber GHH wird hier eine im Gruppenvergleich hohe Exposition verstanden. Zhang et al. (2019) identifizieren die hohe Exposition in der AHS-Studie anhand einer kumulativen Exposition der Anwender. Vergleichbare Informationen für Anwendungen in der Europäischen Union (EU) liegen dem BfR nicht vor, so dass ein Vergleich mit der üblichen Exposition von Anwendern in der EU derzeit nicht möglich ist. In der AHS wurden Anwender von Pflanzenschutzmitteln in US-Bundesstaaten Iowa und North Carolina erfasst. Es wird davon ausgegangen, dass die Exposition für diese Region der USA und den Untersuchungszeitraum repräsentativ war. Dem BfR liegen jedoch keine gesicherten Informationen vor, ob die Aufwandmengen beim Einsatz von GHH in den USA und Europa vergleichbar sind. Das BfR geht davon aus, dass die behandelte Fläche pro Anwender in den USA höher als in Europa ist und auch andere Anwendungstechniken (z. B. Applikation mit Luftfahrzeugen) zum Einsatz kommen.

Basierend auf Daten von fünf Fall-Kontroll-Studien aus Schweden, Frankreich, Kanada und den USA sowie den jüngst aktualisierten Ergebnissen der US-amerikanischen AHS (Andreotti et al., 2018), ergibt die Analyse von Zhang und Kollegen ein um circa 41 % erhöhtes relatives Risiko für ein Auftreten von NHL bei hoher gegenüber niedriger GHH Exposition (statistischer Unsicherheitsbereich: 13 % bis 75 %). Die Stärke dieses Zusammenhangs liegt in der gleichen Größenordnung wie bei zuvor publizierten Meta-Analysen (Chang & Delzell, 2016; IARC, 2015; Schinasi & Leon, 2014) und entspricht in etwa 6 zusätzlichen NHL Fällen im Jahr pro 100.000 hochexponierten Personen (bspw. Landwirte, Unsicherheitsbereich: 2 bis 11 Fälle).

Im Vergleich zu vorangegangenen Meta-Analysen konnte die Unsicherheit der Schätzung aufgrund der Betrachtung mehrerer, wissenschaftlich rechtfertigbarer Analyse-Szenarien reduziert werden. Eine Reduktion der Unsicherheit bei der Erhebung der Exposition und den Erkrankungsfällen in den zugrundeliegenden Studien ist durch die Studie von Zhang et al. (2019) nicht möglich. Eine Einzelbetrachtung der analysierten Studien ist nicht geeignet, um einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber GHH und NHL aufzuzeigen. Daher ergänzt eine umfassende Bewertung der Studie von Andreotti et al. (2018) im Kontext aller vorhandenen epidemiologischen Studien basierend auf der Meta-Analyse von Zhang et

¹ Addendum 1 zum RAR vom 31.08.2015.

² RAC Opinion zu Glyphosat vom 15.03.2017.

³ <https://www.toxicologia.org.ar/wp-content/uploads/2019/02/1-s2.0-S1383574218300887-main.pdf>

⁴ Andreotti et al., 2017, *J Natl Cancer Inst*, 110, 509; De Roos et al., 2003, *Occup Environ Med*, 60, e11; Eriksson et al., 2008, *Int J Cancer*, 123, 1657; Hardell et al., 2002, *Leuk Lymphoma*, 43, 1043; Orsi et al., 2009, *Occup Environ Med*, 66, 291; McDuffie et al., 2001, *Cancer Epidemiol Biomarkers*, 10, 1155.

al. (2019) die Einschätzung des BfR vom 27. November 2017 der isoliert betrachteten Publikation von Andreotti et al. (2018).

Das BfR schätzt ein, dass eine hohe GHH-Exposition somit ein moderat erhöhtes Risiko für NHL bergen könnte. Die Kausalität dieses Zusammenhangs kann aber durch die vorliegenden Daten nicht abgesichert werden. Dies ist auf verschiedene Ursachen, wie die ungenaue Erfassung der Exposition sowie der Expositionshöhe durch nicht sachgerechtes Anwenden von GHH und die mögliche parallele Exposition gegenüber anderen Herbiziden (die nicht in allen Studien gleich erfasst wurden) zurückzuführen.

Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich sowohl die EU-Wirkstoffbewertung als auch die Einstufung und Kennzeichnung gemäß CLP-Verordnung auf den technischen Wirkstoff beziehen. In den epidemiologischen Studien wurde naturgemäß jedoch die Exposition gegenüber GHH erfasst. Es kann daher auf Grundlage der epidemiologischen Studien keine gesicherte Aussage dazu getroffen werden, ob die fraglichen Effekte von der aktiven Substanz Glyphosat oder von Beistoffen in den Formulierungen bzw. durch Verstärkung von Glyphosat-Wirkungen durch Beistoffe hervorgerufen wurden (bereits im Addendum 1 zum RAR (2015) hatte das BfR angemerkt, dass z.T. eine signifikant höhere Toxizität von GHH im Vergleich zum reinen Wirkstoff nachgewiesen wurde).

Um die großen Unsicherheiten der epidemiologischen Daten zu reduzieren, ist die Gewinnung weiterer Daten im Rahmen einer unabhängigen epidemiologischen Studie unter Anwendungsbedingungen in Europa erforderlich. Das BfR empfiehlt die Planung, Finanzierung und Durchführung einer entsprechenden Studie in Europa, um belastbarere Aussagen treffen zu können. Diese epidemiologische Studie sollte eine möglichst präzise Charakterisierung der in Europa bestehenden Exposition gegenüber Pflanzenschutzmitteln beinhalten.

Auf Basis der vorläufigen Einschätzung kommt das BfR zu dem Schluss, dass das Vorliegen eines Zusammenhangs zwischen der Exposition gegenüber GHH und NHL im Vergleich zur bisherigen Einschätzung plausibler geworden ist, wobei die Kausalität des Zusammenhangs weiterhin nicht abgesichert ist. Um die Kriterien der CLP-Verordnung für eine Einstufung als karzinogen zu erfüllen, müssten diese Befunde jedoch durch weitere Studien gestützt werden. In der Gesamtschau ist eine erneute Befassung der für die Einstufung und Kennzeichnung zuständigen europäischen Behörden derzeit daher aus deutscher Sicht nicht angezeigt.

Darüber hinaus regt das BfR an, die Vergleichbarkeit der zugelassenen Anwendungen von GHH inklusive der Aufwandmengen und Anwendungshäufigkeit in den USA und Europa zu überprüfen. Auf dieser Basis könnte ggf. beurteilt werden, inwieweit die oben genannten Schätzungen über zusätzliche NHL-Fälle bei hochexponierten Anwendern auf die Situation in der EU übertragbar sind.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema:

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/glyphosat-126638.html

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

