

# **Glyphosat – Gesundheitsgefährdung im Expertenstreit**

Edmund Maser

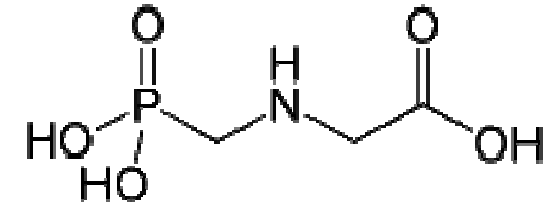


**Institut für Toxikologie und Pharmakologie  
für Naturwissenschaftler  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein  
Campus Kiel  
24105 Kiel**



# Geschichte von Glyphosat

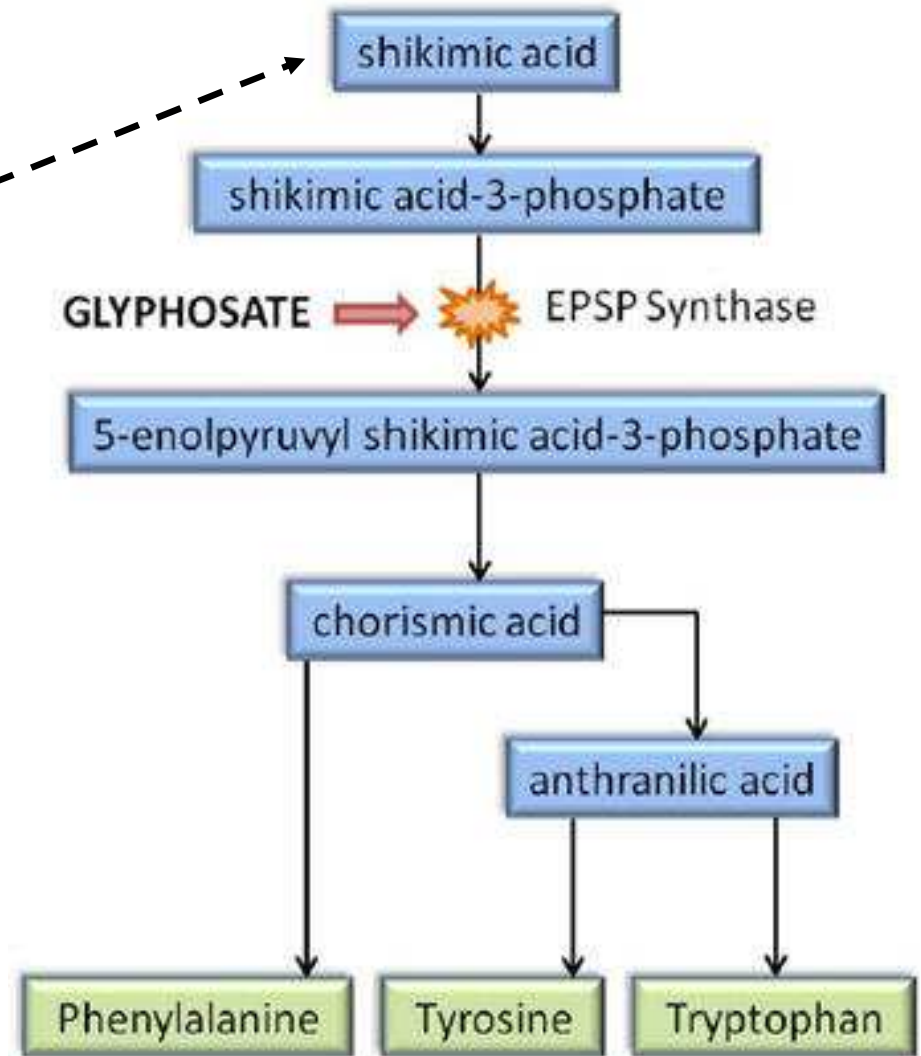
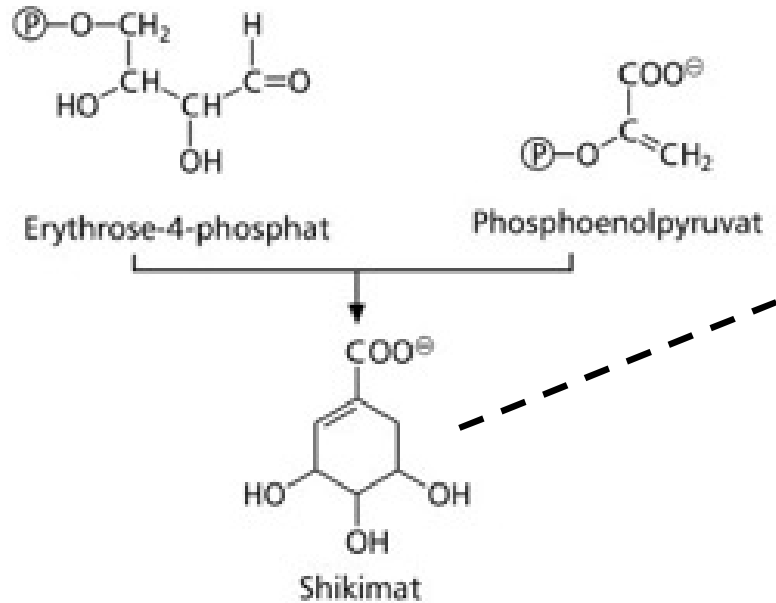
---



- 1971 **Monsanto** läßt Glyphosat als Herbizid patentieren.
- 1974 die Substanz kommt erstmals als Wirkstoff des Herbizids **Roundup** auf den Markt.
- 1990er es werden gentechnisch veränderte Pflanzen mit Glyphosat-Resistenz zugelassen. Dies ermöglichte es, Glyphosat während des gesamten späteren Wachstums der Pflanzen einzusetzen.
- 2015 **kontroverse Diskussionen** um die Toxizität und Karzinogenität
- 2016 gesetzlich vorgeschriebenes Verfahren für die **erneute Genehmigung** der Verwendung von Glyphosat in Europa

# **Wirkungsweise**

# Glyphosat ist nicht-selektiv und wirkt systemisch



- Glyphosat blockiert das Enzym 5-Enoylpyruvylshikimat-3-Phosphat-Synthase (**EPSPS**).
- EPSPS wird zur Synthese von aromatischen Aminosäuren über den **Shikimat-Weg** benötigt.
- Dieser Shikimat-Weg ist wichtig in **Pflanzen**, aber auch in vielen **Mikroorganismen**.
- Grund für die Blockade ist die chemische Ähnlichkeit von Glyphosat mit Phosphoenolpyruvat.

# Anwendung von Glyphosat (1)

---

- ... wird über grüne Pflanzenteile aufgenommen (**Diffusion**).
- ... wirkt gegen einkeim- und zweikeimblättrige Pflanzen.
- Verwendung im Acker-, Wein- und Obstbau, beim Anbau von Zierpflanzen, auf Wiesen, Weiden und Rasenflächen sowie im Forst.
- Den meisten Glyphosat-Formulierungen werden grenzflächenaktive Substanzen (**Netzmittel oder Spreizer**) zugesetzt, die für eine gleichmäßige Benetzung der Blätter sorgen und so die Aufnahme verbessern.
- Innerhalb der Pflanze wird Glyphosat über das **Phloem** verteilt.
- Glyphosat, das auf den **Boden** gelangt, wird dort **adsorbiert** und kann daher nur in geringem Maße von Pflanzen aufgenommen werden.

# Anwendung (2)

---

- Da Glyphosat über alle grünen Pflanzenteile aufgenommen wird, wird es eingesetzt, **bevor** die eigentliche Feldfrucht gesät wird.
- Zu diesem Zeitpunkt sind oft schon viele Unkräuter aufgegangen, die von der Glyphosatanwendung getroffen werden können.
- Üblich ist auch eine Sprühanwendung **unmittelbar nach** der Saat. Schnell und oberflächlich keimende Unkräuter werden dadurch getroffen, während die tiefer eingesäten Kulturpflanzen verschont bleiben
- In bereits etablierten Wein- und Obstplantagen kann Glyphosat eingesetzt werden, wenn sich keine Blätter der Weinstöcke oder der Obstbäume in einem bodennahen Anwendungsbereich befinden.

# Sikkation

---

- Ziel: **Abreifebeschleunigung** der Kulturpflanze sowie der gleichzeitigen **Abtötung** von **Unkräutern**.
- Zeitpunkt: maximal sieben Tage vor der Ernte von Getreide, Raps und Leguminosen.
- Die Sikkation mit Glyphosat ist in Deutschland insgesamt nicht von großer Bedeutung:
  - In **Küstennähe** wurden geschätzte **65 %** der Wintergerstenbestände aufgrund eines großen Unkrautdrucks behandelt.
  - In Ostdeutschland wurden in nassen Jahren bis zu **20 %** der Wintergetreide- und Rapsflächen behandelt
  - in Restdeutschland weniger als **5 %** der Fläche.
- In der Schweiz ist die Sikkation verboten.
- In Deutschland ist die Sikkation seit 2014 nur für besonders schwierige Erntesituationen erlaubt, aber nicht mehr für die Steuerung des Erntetermins (Drusch).

# **Glyphosat in Deutschland**

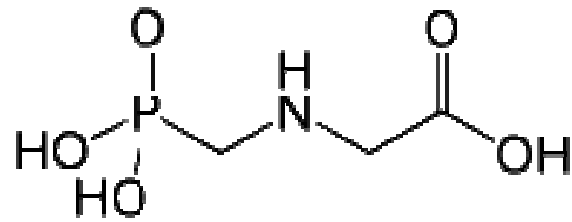


# Bedeutung in Deutschland

---

- Glyphosat wird in der deutschen Landwirtschaft zu **drei** verschiedenen **Zeitpunkten** verwendet:
  - um die Aussaat herum,
  - zwischen Ernte der Winterfrucht und Aussaat der Sommerfrucht
  - und – stark eingeschränkt – vor der Ernte (Sikkation).
- In 2011 wurden ca. **30 - 40 %** der deutschen Ackerfläche mit Glyphosat behandelt.
- Glyphosat-resistente Nutzpflanzen spielen in Deutschland keine Rolle.

# Toxikologie



# Umweltverhalten

---

- Kaum Hydrolyse im Wasser
- Kaum Photolyse unter Sonneneinstrahlung (< 1% in 30 Tagen)
- Mikrobieller Abbau in Gewässern:  $t_{1/2}$  ca. 7 – 14 Tage
- Mikrobieller Abbau im Boden:
  - $t_{1/2}$  Acker ca. 1 Tag
  - $t_{1/2}$  Waldboden ca. 30 Tage

# Nichtzielorganismus Mensch

---

- Beim Menschen werden **20–30 %** des Glyphosats aus der Nahrung durch den **Darm aufgenommen**.
- Aufgenommenes Glyphosat wird **schnell** wieder **ausgeschieden**: 90 - 95 % in **6-14 h** via **Urin** (nicht-konjugiert); 5 - 8 % biliär.
- Hauptmetabolit: AMPA (Aminomethylphosphonsäure)
- **ADI-Wert (EU) = 0,3 mg/kg KG x d.**
- Der **AOEL** (Annehmbare Anwenderexposition) = **0,2 mg/kg KG x d.**
- Die bei Landwirten beobachtete maximale systemische Exposition beträgt **0,004 mg/kg KG x d.**
- Der maximale Wert ohne toxische Wirkung (**NOAEL**) beträgt **175 mg/kg KG x d.**
- Die EU Behörde für Lebensmittelsicherheit geht bei Lebensmittelrückständen von 0,3 mg/kg bei Mais und 7 mg /kg bei Sojabohnen von keinem Gesundheitsrisiko für den Verbraucher aus.

# Die akute Toxizität ist gering ....

---

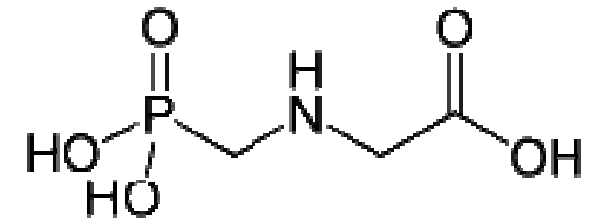
Glyphosat: LD<sub>50</sub> Maus (oral): > 10 g/kg KG

Glyphosat: LD<sub>50</sub> Ziege (oral): > 3 g/kg KG

Glyphosat: LD<sub>50</sub> Ratte (oral): > 5 g/kg KG

**Round-Up:** LD<sub>50</sub> Ratte (oral): > **1,5 g/kg KG**

(Mon 2193)



## Für menschliche Plazentazellkulturen

Glyphosat: LD<sub>50</sub> = 4,54 g/L

**Round-Up:** LD<sub>50</sub> = **2,52 g/L**

(Mon 2193)

Die halbmaximale Inhibitionskonzentration (IC<sub>50</sub>) von **Progesteron** bei Mäusezellkulturen liegt nach einer Studie bei **24,4 mg/l** für **Roundup**.

# Es mangelt an Studien zur chronischen Toxizität

---

## Z.B.:

Untersuchungen zur chronischen Toxizität an **Mäusen (728d)** und **Ratten (365d)** wiesen trotz hoher Dosierungen **keine signifikanten Unterschiede** zwischen den Versuch- und Kontrollgruppen aus (Pfeil und Niemann, 2004).

Basierend auf wenige Ratten-, Mäuse- und Kaninchenstudien wurde der NOAEL auf **175 mg/kg KG x d** festgelegt.

# Karzinogenität und Teratogenität

---

Glyphosat wurde **lange Zeit** relativ einhellig **als nicht krebserregend** bewertet:

- 2000: Übersichtsarbeit über umfassende Laborstudien an Versuchstieren: **keine Hinweise** für Karzinogenität, Mutagenität, Neurotoxizität und Reproduktionstoxizität für den Menschen.
- 2012: Übersichtsarbeit über 21 epidemiologische Studien (7 Kohortenstudien, 14 Fall-Kontroll-Studien): **kein konsistentes Muster** für einen Kausalzusammenhang zwischen Krebs und Glyphosat-Exposition.
- 2015: Übersichtsarbeit über 14 Karzinogenitätsstudien: **keine Hinweise** auf krebserregende Effekte im Zusammenhang mit Glyphosat.
- EPA 2000: es gibt Beweise, dass Glyphosat **nicht kanzerogen** für den Menschen ist.
- EPA 2015: es gibt keine überzeugenden Hinweise für potenzielle Interaktionen von Glyphosat mit Östrogen, Androgen und Thyroxin. Die EPA empfiehlt **keine weiteren Versuche** von Glyphosat mit Säuge- und Wildtieren.

# Chronologie der jüngsten Ereignisse (1)

---

Hintergrund: Das für 2016 gesetzlich vorgeschriebene Verfahren für die erneute Genehmigung der Verwendung von Glyphosat in Europa.

Zur Neubewertung bzw. –zulassung von Glyphosat durch die EU fungiert Deutschland als „Rapporteur“. Das BfR ist hier federführend und erarbeitet einen „Renewal Assessment Report“ (RAR).



# Chronologie der jüngsten Ereignisse (2)

---

10.03.2015 IARC der WHO publiziert **Monographie zur Kanzerogenität** von Tetrachlorvinphos, Parathion, Malathion, Diazinon und **Glyphosat**:

**Glyphosat ist wahrscheinlich** für den Menschen **krebserzeugend (Kategorie 2A)**

**Kontroverse** zwischen:

WHO IARC →



← WHO JMPR + EFSA + BfR

# Chronologie der jüngsten Ereignisse (3)

---

- Juli 2015      BfR prüft die Monographie der IARC und übermittelt ihre Einschätzung an die EFSA
- EFSA und Behörden der Mitgliedsstaaten der EU bestätigen mehrheitlich die Einschätzung des BfR, dass „beim Menschen bei einer sachgerechten Anwendung in der Landwirtschaft keine krebserzeugenden, erbgutverändernden oder entwicklungsschädigenden Risiken von Glyphosat zu erwarten sind“
- 12.11.2015:      Schlussfolgerung („Conclusion“) über Glyphosat durch die EFSA und die EU-Mitgliedsstaaten: es ist unwahrscheinlich, dass Glyphosat eine krebserregende Gefahr für den Menschen darstellt.

# Chronologie der jüngsten Ereignisse (4)

---

- 27.11.2015      **Offener Brief** von 96 WissenschaftlerInnen an den EU-Gesundheitskommissar:  
„The EFSA **conclusion** that `Glyphosate is unlikely to pose a carcinogenic hazard to humans´ is **inappropriate** when available data support the determination of limited evidence of carcinogenicity in humans.“
- 13.01.2016      EFSA antwortet auf den Offenen Brief  
„Es gibt keinen ausreichenden Beleg für eine Assoziation zwischen glyphosatbasierenden Formulierungen und Non-Hodgkin Lymphomen“

# Bewertung der IARC im März 2015 (1)

---

IARC stützt ihre Bewertung, dass Glyphosat wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen ist („*probably carcinogenic to humans*“) auf folgende **Human-Studien**:

- mehrere Fall-Kontroll-Studien aus den USA, Kanada und Schweden zeigten ein **gesteigertes Risiko**, am **NHL** zu erkranken.
- die *Agricultural Health Study* (AHS), eine epidemiologische Kohortenstudie mit 57.311 Landwirten aus Iowa und North Carolina. (Hier sah die **AHS keinen Zusammenhang** zwischen der Glyphosat-Exposition)
- Drei Studien wiesen auf einen **möglichen Zusammenhang** zwischen Glyphosat und Multiplen Myelom hin, allerdings besteht hier auch nach Einschätzung der IARC **größere Unsicherheit**.
- Für durch Glyphosat begünstigte Krebserkrankungen in **Gehirn, Speiseröhre, Magen oder Prostata** sowie **Weichteilsarkome** gab es laut IARC in den wenigen durchgeführten Untersuchungen **keine Hinweise**.

# Bewertung der IARC im März 2015 (2)

---

IARC stützt ihre Bewertung, dass Glyphosat wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen ist („*probably carcinogenic to humans*“) auf folgende **Tier-Studien**:

- Eine Fütterungsstudie bei Mäusen ergab bei männlichen Tieren einen signifikanten Anstieg von **Adenomen oder Karzinomen der Nierentubuli**, aber nicht bei weiblichen Tieren.
- In einer Studie an Mäusen stieg bei männlichen Exemplaren die Häufigkeit von **Hämangiosarkomen** an, wiederum nicht bei weiblichen Individuen.
- Von den ausgewerteten Fütterungsstudien an Ratten zeigten zwei eine signifikante Zunahme von **Inzelzelladenomen der Bauchspeicheldrüse** bei Rattenmännchen, eine davon zudem für Leberkrebs bei männlichen und für **Schilddrüsenadenome** bei weiblichen Tieren.
- Bei zwei weiteren Studien war kein signifikanter Anstieg der Rate einer Krebsform zu erkennen.
- Eine glyphosathaltige Formulierung hatte bei Mäusen die **Promotion von Hauttumoren** zur Folge.
- Die **genotoxische** Wirkung von Glyphosat sieht die IARC als gut belegt an.
- Dass Glyphosat, sein Abbauprodukt AMPA und glyphosathaltige Formulierungen **oxidativen Stress** auslösen, sei ebenfalls gut belegt.

# Kontroverse Bewertung EFSA/BfR vs. IARC (1)

---

**IARC** führt eine **rein gefahrenbezogene Analyse** durch:

- keine Empfehlung für Regierungen und Behörden.
- einzige Frage ist die **Eigenschaft**, ob ein Wirkstoff in der Lage ist, Krebs zu erzeugen.
- diese Klassifizierung berücksichtigt **nicht** die **Wahrscheinlichkeit**, dass Krebs tatsächlich erzeugt wird, wenn dies von der Höhe der Aufnahme abhängig ist.

Das **BfR** macht dagegen eine **risikobezogene Bewertung** und berücksichtigt:

- die Gefährlichkeit eines Stoffes
- die geschätzte **Exposition** bzw. tatsächliche Aufnahmemenge
- Aus diesen beiden Informationen wird das **Risiko** ermittelt, an Krebs zu erkranken.

# Kontroverse Bewertung EFSA/BfR vs. IARC (2)

---

## Epidemiologische Studien

De Roos et al. (2005): Cancer incidence among glyphosate-exposed pesticide applicators in the agricultural health study, *Env. Health Persp.*, 113, 49-54

	NHL	No NHL	Total		
Exposed	71	40,964	41,035	= 0.173 %	} 9.5 %
Non-exposed	21	13,259	13,280	= 0.158 %	
	92	54,223	54,315	= 0,169 %	

- Diskussionspunkte:**
- Kein reines Glyphosate (u.a. **Netzmittel**)
  - Variationen in der **Definition von NHL** (Non-Hodgkin Lymphoma)
  - **Statistik**, Studiendesign
  - Weitere Risikofaktoren („**confounders**“)

# Kontroverse Bewertung EFSA/BfR vs. IARC (3)

---

## Tier- Studien zur Kanzerogenität

→ Diskussionspunkte:

### Statistik:

- Cochran **Trend**-Analyse (+) vs. „**pair-wise**“ Vergleich mit der entsprechenden Kontrollgruppe (-).

### Biologische Relevanz:

- Effekte nur bei Dosen an oder über der MTD („**maximum tolerated dose**“); hier sind „**confounders**“ möglich.

### Beispiel: 5 Studien zu Nierentumoren in Mäusen:

- 1 Studie zeigte **keinen Anstieg**
- 1 Studie zeigte Tumoren **nur** in den **Kontrollen** und **niedrigen** Dosierungen
- 2 Studien zeigten Tumoren bei **Dosierungen > 4 mg/kg KG + Tag**
- 1 Studie: hier hatten alle Gruppen eine **virale Infektion**



# Kontroverse Bewertung EFSA/BfR vs. IARC (4)

---

## Mechanistische Studien

→ Diskussionspunkte:

### Genotoxizität:

- Tierstudien und *in vitro*-Studien wurden sowohl mit reinem Glyphosat als auch mit Glyphosat-Formulierungen (u.a. **Tallowamine**) durchgeführt: hier sollten die Studien mit reinem Glyphosat statistisch mehr gewichtet werden.

### Beispiel: 16 in vivo Studien mit Nagern (somatische Zellen):

- 13 Studien zeigten **keinen** Effekt.
- in 2 Studien wurden Effekte (DNA-Addukte, DNA-Strangbrüche) erst bei Dosierungen an oder jenseits der **LD<sub>50</sub>** gesehen. Dies könnten sekundäre Effekte wie **Cytotoxizität** sein.
- eine Studie hatte **wissenschaftliche Mängel**.

### Beispiel: 2 in vivo Studien mit Nagern (Keimzellen):

- Keine Effekte in Ratten oder Mäusen in Dosierungen bis zu 2,000 mg /kg KG

# Kontroverse Bewertung EFSA/BfR vs. IARC (5)

---

## Fazit (EFSA):

Considering a **weight of evidence** approach, taking into account the quality and reliability of all available data, it is concluded that glyphosate is **unlikely to be genotoxic *in vivo*** and does not require hazard classification regarding mutagenicity according to the CLP Regulation.

It is noted that **unpublished studies** that were the core basis of the EFSA evaluation **were not available to the IARC** experts as reported in the IARC monograph 112 on glyphosate.

# Wie geht es weiter ?

---

April 2016

Hersteller „lenken ein“: 14 Studien zum krebserregenden Potential werden öffentlich zugänglich gemacht. Aber unter **Auflagen**:

- **vertrauliche** Informationen
- nur in einem **Leseraum** ausgelegt
- **Verbot von Fotos oder Kopien**
- nur **handschriftliche** Notizen erlaubt

Mai/

Juni 2016

**Neuzulassung** wahrscheinlich für **7 Jahre** (statt 15 Jahre)

Weitere Beschränkungen ? (Kleinanwender etc.)

# Forderungen...

---

- Pestizide wie Glyphosat gehören nicht in Lebensmittel.
- Möglicherweise können auch geringe Dosen langfristig zu Gesundheitsschäden führen.
- Es fehlen Langzeitstudien zur Aufnahme und Wirkung von Glyphosat in geringen Mengen.
- Die Diskussion muss breiter geführt werden vor dem Hintergrund der Massentierhaltung und der Profit-Gier von Groß-Unternehmen.
- Reduktion des Einsatzes in Landwirtschaft (Verbot des Spritzens kurz vor der Ernte)
- Verbot des Einsatzes im Privatbereich
- Es muss ein „Ausstiegsplan“ mit klaren Reduktionszielen erarbeitet werden

# University on the Baltic

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

