Hoge
Gezondheidsraad

GLYFOSAAT EN SAMENSTELLINGEN DIE GLYFOSAAT BEVATTEN

JANUARI 2020
HGR NR. 9561

.be

COPYRIGHT

Federale Overheidsdienst Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Hoge Gezondheidsraad
Victor Hortaplein 40 bus 10
B-1060 Brussel

Tel: 02/524 97 97
E-mail: info.hgr-css@health.belgium.be

Auteursrechten voorbehouden.
U kunt als volgt verwijzen naar deze publicatie:
Hoge Gezondheidsraad. Glyfosaat en samenstellingen die glyfosaat bevatten. Brussel: HGR; 2020. Advies nr. 9561.

De integrale versie van dit advies kan gedownload worden van de website: **www.hgr-css.be**

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

Hoge Gezondheidsraad

ADVIES VAN DE HOGE GEZONDHEIDSRAAD nr. 9561

Glyfosaat en samenstellingen die glyfosaat bevatten

In this scientific advisory report on public health policy, the Superior Health Council of Belgium provides guidance to public health policy-makers with respect to the use of glyphosate and glyphosate containing formulations.

This report aims at providing stakeholders with recommendations contributing to the decision making process on the further use of pesticides in general and glyphosate in particular.

Versie gevalideerd op het College van 08 januari 2020[1]

BEKNOPTE SAMENVATTING

Het gebruik van de onkruidverdelger glyfosaat is in de EU, met een paar beperkingen, opnieuw voor vijf jaar toegelaten, tot 15 december 2022. Die beslissing werd genomen ondanks stevige weerstand van een aantal partijen en de lopende discussie over de toxiciteit van glyfosaat in het algemeen en het kankerverwekkend vermogen in het bijzonder, op de sociale media, in de pers en in de wetenschappelijke literatuur. Het Milieubeschermingsagentschap van de VS (EPA), de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA) en een aantal nationale en internationale organisaties beweren niet dat glyfosaat kankerverwekkend is voor mensen, terwijl het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek (IARC) van oordeel is dat glyfosaat waarschijnlijk kankerverwekkend is voor mensen. Dat heeft het Europees Parlement ertoe aangezet op 6 februari 2018 een bijzondere commissie in het leven te roepen, gemeenzaam de PEST-Commissie genoemd, om de toelatingsprocedures voor pesticiden in de EU te onderzoeken. Deze Commissie beëindigde haar rapport op 18 december 2018 en de tekst werd door het EU-Parlement goedgekeurd op 16 januari 2019. Volgens de PEST-Commissie zijn de beperkingen op het verder gebruik van glyfosaat, zoals opgelegd in de verlengingsprocedure, bevestigd: de hulpstof talgamine moet uit de samenstellingen verdwijnen en glyfosaat mag niet op openbare plaatsen worden gebruikt. Er werden een aantal aanbevelingen geformuleerd, onder meer dat zoeken naar alternatieven nodig is en dat het voorzorgsbeginsel met grote voorzichtigheid moet worden toegepast. De PEST-Commissie benadrukte dat de individuele lidstaten van de EU zelf mogen beslissen over het gebruik van het product.

Samengevat en in verband met het kankerverwekkend vermogen van glyfosaat is het duidelijk dat het verschil tussen EPA en EFSA aan de ene kant en IARC aan de andere gedeeltelijk te wijten is aan het gebruiken van verschillende reeksen biologische en epidemiologische gegevens. Het is

[1] De Raad behoudt zich het recht voor om in dit document op elk moment kleine typografische verbeteringen aan te brengen. Verbeteringen die de betekenis wijzigen, worden echter automatisch in een erratum opgenomen. In dergelijk geval wordt een nieuwe versie van het advies uitgebracht.

geen verrassing dat verschillende conclusies dan niet onwaarschijnlijk zijn. Het belangrijkste verschil in benadering is of men kijkt naar het potentieel ("*hazard*") dan wel naar het risico ("*risk*"). Potentieel (hazard) verwijst naar de intrinsieke kwaadaardige eigenschappen, toxicologisch in het algemeen en kankerverwekkend in het bijzonder, van een product, een verbinding, een bereiding, een situatie, een toestel enz.; risico (risk) drukt mogelijke negatieve gevolgen voor mensen uit en is gelijk aan potentieel maal blootstelling. Neemt men volksgezondheid als uitgangspunt, dan beoordeelt men beter het risico dan het potentieel. Vanuit een biomechanistisch uitgangspunt kijkt men eerder naar het potentieel dan naar het risico. Te oordelen naar de documenten die de organisaties afleveren onderzoekt het IARC hoofdzakelijk het potentieel, terwijl het EPA en het EFSA zich op het risico toespitsten. Voor een neutrale waarnemer luidt de conclusie dat de carcinogeniciteit van glyfosaat niet kan worden uitgesloten vanuit een biomechanisch standpunt, maar dat het risico van negatieve gezondheidseffecten voor de bevolking klein is; glyfosaat wordt beschouwd als zwak carcinogeen. Die conclusie wordt evenwel aangevochten door tal van artikels en opinies die stellingen formuleren over wat kankerverwekkend is en wat niet. Daarnaast is er overtuigend bewijs dat de discussie werd gecompromitteerd door fraude, wantrouwen en zeer significante belangenconflicten, zowel bij individuele personen als bij organisaties.

De Belgische Hoge Gezondheidsraad (HGR) maakt zich zorgen over het gebruik van pesticiden in het algemeen en van glyfosaat in het bijzonder en ziet het verschijnen van de conclusie van de PEST-Commissie als een gelegenheid om uiting te geven aan die bezorgdheid. In het bijzonder neemt de HGR nota van de huidige polarisering van het debat tussen hen die erop hameren dat glyfosaat kankerverwekkend is en hen die erop hameren dat dit niet zo is; blijkbaar is geen van beide kanten bereid zijn standpunt te wijzigen, zelfs niet in het licht van nieuwe, relevante informatie. De HGR suggereert dat glyfosaat in België zou worden verboden zodra dat mogelijk is, en dat is in 2022 onder de voorwaarden die zijn uiteengezet in de huidige vergunning. De keuze voor het verbieden van glyfosaat dient gepaard te gaan met een aantal nevenmaatregelen, waaronder: (1) wat nog overblijft van de periode waarin glyfosaat toegelaten is, moet benut worden om geschikte experimenten te organiseren die het vraagstuk over de carcinogeniciteit kunnen oplossen, (2) alle betrokkenen dienen absolute waarborgen van transparantie en afwezigheid van belangenconflicten aan te tonen, (3) de periode waarin glyfosaat toegelaten is, moet gebruikt worden om alternatieve methoden voor onkruidbestrijding te onderzoeken. Ten slotte dient bij het overwegen van een verbod op glyfosaat gezorgd te worden voor het evenwicht tussen economische overwegingen op korte termijn en het voorzorgsbeginsel ter vrijwaring van de gezondheid van mens en milieu en het vermijden van economisch verlies op lange termijn; dit moet met grote zorg gebeuren en in overeenstemming met advies 9404 van de HGR (HGR, 2019).

Bovendien, hoewel de carcinogeniciteit van glyfosaat de meest in het oog springende kwestie is, zijn andere mogelijke toxische effecten van glyfosaat eveneens belangrijk, zoals het effect ervan op het darmmicrobioom van mensen en bestuivers en de hormoonverstorende en epigenetische transgenerationele effecten. De HGR stelt vast dat de controverse die het debat over de carcinogeniciteit overschaduwt, een stuk minder uitgesproken is bij de discussies over andere toxiciteitsparameters van de bereiding.

Sleutelwoorden en MeSH descriptor terms[2]

MeSH terms*	Keywords	Sleutelwoorden	Mots clés	Schlüsselwörter
'glyphosate'	glyphosate	glyfosaat	glyphosate	Glyphosat
-	herbicide	herbicide	herbicide	Herbizid
'toxicity'	toxicity	toxiciteit	toxicité	Toxizität
-	carcinogenicity	carcinogeniteit	carcinogénicité	Carcinogenität
-	EU-authorization procedure	EU-autorisatie procedure	UE-procédure d'autorisation	EU-Genehmigungsverfahren

MeSH (Medical Subject Headings) is de thesaurus van de NLM (National Library of Medicine) met gecontroleerde trefwoorden die worden gebruikt voor het indexeren van artikelen voor PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh.

[2] De Raad wenst te verduidelijken dat de MeSH-termen en sleutelwoorden worden gebruikt voor referentiedoeleinden en een snelle definitie van de scope van het advies. Voor nadere inlichtingen kunt u het hoofdstuk "methodologie" raadplegen.

INHOUDSTAFEL

I. INLEIDING EN VRAAGSTELLING 6
1. Bedoeling van het document 6
2. Identiteit van de molecule en gebruik ervan in reële omstandigheden 7
3. Geschiedenis van glyfosaat en Roundup: registratieprocedure in Europa 10
II. METHODOLOGIE 15
III. UITWERKING EN ARGUMENTATIE 16
1. Toxiciteit van glyfosaat 16
1.1 Carcinogeniciteit van glyfosaat 16
1.2 Bijkomende commentaren op de carcinogeniciteit van glyfosaat 20
1.3 Besluit over de carcinogeniciteit van glyfosaat 23
1.4 Niet-carcinogene toxiciteit van glyfosaat 28
1.4.1 Toxiciteit voor eencelligen en meercelligen (behalve zoogdieren) 28
1.4.2 Toxiciteit voor zoogdieren 29
1.4.3 Mogelijke moleculaire mechanismen van de toxiciteit 30
1.4.4 Aanvaardbare blootstellingsniveaus 31
1.4.5 Besluit 32
1.5 Risico's van het combineren van chemische stoffen 32
1.6 Wie zou aan glyfosaat blootgesteld kunnen worden en wie loopt risico? 34
1.7 Biodiversiteit, resistentie voor glyfosaat en alternatieven voor glyfosaat 35
2. Onderzoek van het PEST-rapport 39
IV. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN 41
1. Samenvatting, controverses, scenario's, bedenkingen 41
2. Conclusies en aanbevelingen van de HGR 44
V. REFERENTIES 46
VI. BIJLAGE(N) 54
VII. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP 57

AFKORTINGEN EN SYMBOLEN

ADI	aanvaardbare dagelijkse inname
AGG	*Assessment Group on Glyphosate*
AHS	*Agriculture Health Study* (onderzoek naar gezondheid in de landbouw in de VS)
AML	acute myeloïde leukemie
AMPA	aminomethylfosfonzuur
ANSES	*Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail* (Frans agentschap voor voedselveiligheid, milieu en werk)
ARfD	acute referentiedosis
ASS	autismespectrumstoornis
ATSDR	*Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (agentschap voor registratie van toxische stoffen en ziekten, VS)
BfR	*Bundesinstitut für Risikobewertung (bondsinstituut voor risicobeoordeling)*
CCD	bijenverdwijnziekte (*Colony Collapse Disorder*)
CDC	*Centers for Disease Control* (centra voor ziektebestrijding, VS)
CRB	Comité voor Risicobeoordeling
BI	betrouwbaarheidsinterval
CLP	klassering, etikettering en verpakking (*Classification, Labeling and Packaging*)
OBV	Ontwerpbeoordelingsverslag
DDT	dichloordifenyltrichloorethaan
ECHA	Europees Agentschap voor chemische stoffen
EFSA	Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid
EPA	*Environmental Protection Agency* (agentschap voor milieubescherming, VS)
EPSPS	5-enolpyruvylshikimaat-3-fosfaatsynthase
GLP	Goede Laboratoriumpraktijken
IARC	Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek
GOB	geïntegreerde onkruidbestrijding
LCA	levenscyclusanalyse
LD_{50}	letale dosis, 50 %
LOAEL	laagste niveau waarbij ongewenste effecten zijn vastgesteld
LR	lidstaat-rapporteur
MRL	maximale residulimiet
NHL	Non-Hodgkin lymfoom
NOAEL	*no observed adverse effect level* (hoogste niveau waarbij geen schadelijke effecten optreden)
ngo	niet-gouvernementele organisatie
NOEL	*no observed effect level* (niveau waarbij geen effect wordt vastgesteld)
NTP	*National Toxicology Program* (nationaal toxicologieprogramma, VS)
OR	*odds ratio* (verhouding tussen twee kansverhoudingen)
PAFF	*Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed* (Permanent Comité voor Planten, Dieren, Levensmiddelen en Diervoeders (EU))
PBPK	*physiologically based pharmacokinetic* (fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch product)
PKC	proteïnekinase C
POEA	polyoxyethyleenamine, talgamine
GBM	gewasbeschermingsmiddelen
RBC	Risicobeoordelingscomité
HGR	(Belgische) Hoge Gezondheidsraad
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WHO-JMPR	*Joint Meeting on Pesticide Residues* (WGO/FAO wetenschappelijke groep rond pesticideresidu's)

I. INLEIDING EN VRAAGSTELLING

1. Bedoeling van het document

De glyfosaatkwestie[3] is om meerdere redenen complex: het grootschalig gebruik van glyfosaat wereldwijd, zijn gunstige rol voor de landbouw, zijn enorm economisch belang en zijn reputatie als kankerverwekkende stof. De mededeling van het IARC dat glyfosaat kanker kan veroorzaken – in tegenstelling tot de geruststellende visie van het EFSA voordien (later bevestigd door het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA)) – was en is nog steeds bijzonder alarmerend voor de wetenschappelijke wereld, de media en de samenleving in haar geheel. Het debat is niet alleen complex maar wordt ook sterk gepolariseerd tussen hen die absoluut voor en hen die absoluut tegen het verder gebruik van glyfosaat zijn en de deelnemers lijken absoluut niet bereid hun standpunt te wijzigen. Deze uiteenlopende meningen vertroebelen de rede en belemmeren het opstellen van een weloverwogen conclusie. Er is niet alleen het inherente probleem dat de toxiciteit en het kankerverwekkend karakter voor de mens beoordeeld moeten worden, daarnaast zijn er nevenproblemen zoals de economische gevolgen van om het even welke beslissing over het verder gebruik ervan, verbeteringen in landbouwtechnieken en, niet in de laatste plaats, de toenemende vraag naar voedsel wereldwijd.

Met het oog op de problemen met glyfosaat en bij uitbreiding met pesticiden in het algemeen heeft het Europees Parlement de PEST-Commissie opgericht om de problematiek te onderzoeken, met de gezondheid van de hele Europese bevolking in het achterhoofd. De PEST-Commissie kreeg als opdracht de toelatingsprocedure voor pesticiden in de EU te onderzoeken. Een overzicht van voorbije en lopende EU-activiteiten met betrekking tot glyfosaat en pesticiden is in tabelvorm opgenomen in Bijlage 1.

In België wil de HGR, vanuit zijn rol en opdracht bij het vrijwaren van de menselijke gezondheid, zijn standpunt ter zake kenbaar maken. Het is echter *niet* de bedoeling van dit document de fundamentele wetenschappelijke gegevens te onderzoeken in een poging om een conclusie op te stellen over gezondheidsproblemen die verband houden met glyfosaat. Dat is namelijk al ettelijke keren door deskundigen gedaan en een bijkomende mening zou geen significante bijdrage leveren aan het debat. In de plaats daarvan is het de bedoeling hier een overzicht te geven van de beschikbare informatie, om inzicht te krijgen in een aantal fundamentele vragen met betrekking tot het gebruik van glyfosaat in het bijzonder en het gebruik van onkruidverdelgers en pesticiden in het algemeen en in hun bijdrage aan de toxicologie. De kernvragen zijn: (1) Welke argumenten zijn er om glyfosaat kankerverwekkend te noemen en hoe zwaar weegt het bewijs voor en tegen die carcinogeniciteit? (2) Waarom is de kwestie zo complex en is het debat zo gepolariseerd? (3) Wat is een aanvaardbaar standpunt over het verder gebruik van glyfosaat en wat zijn de aanvaardbare voorwaarden tot 2022 en (uiteindelijk) na die datum?

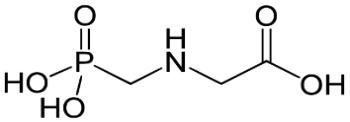
Het zou naïef zijn ervan uit te gaan dat dit document de ultieme antwoorden op deze vragen gaat geven. Ook staat het nagenoeg vast dat de opinie die in deze tekst aan bod komt, binnen zeer afzienbare tijd door andere documenten zal worden tegengesproken. Het glyfosaatdebat heeft tal van reacties uitgelokt van individuele personen en nationale en internationale instanties die betrokken zijn bij de kwestie en in ruimere zin bij de problemen van pesticiden voor gewasbescherming – nog los van economische weerslagen van om het even welke conclusie op korte en lange termijn. Het doel van dit document is de antwoorden op bovenstaande vragen onbevooroordeeld en zo grondig mogelijk te bepalen aan de hand van de beschikbare informatie en vanuit vijf invalshoeken: beschrijvend, wetenschappelijk, economisch, ecologisch en menselijke

[3] Als het over samenstellingen met glyfosaat gaat, zal de naam "Roundup" vaak worden gebruikt, al bestaan er nog tal van andere in de handel verkrijgbare samenstellingen. Daarnaast bevat Roundup® POEA, dat afzonderlijk ter sprake komt. Roundup® met pelargonzuur als werkzaam bestanddeel is eveneens verkrijgbaar maar wordt hier niet besproken.

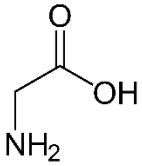
gezondheid. Hoewel die vijf invalshoeken stuk voor stuk belangrijk zijn bij de uiteindelijke evaluatie van glyfosaat, houden de bekommernissen van de HGR in de eerste plaats verband met het evalueren van de risico's voor de menselijke gezondheid.

2. Identiteit van de molecule en gebruik ervan in reële omstandigheden

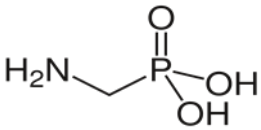
Glyfosaat of N-(fosfonomethyl)glycine (CAS 1071-83-6) is een relatief eenvoudige molecule met een vrije fosfaatgroep en een naburig stikstofatoom. De molecule is afgeleid van glycine, een essentieel aminozuur.



glyfosaat



glycine



AMPA

De molecule bestaat in een zure vorm (pKa1 = 2,34) en in verschillende zoutvormen, zoals het isopropylamine en de ammoniumzouten ervan. De zoutvormen zijn 10 tot 50 keer beter in water oplosbaar dan het vrije zuur. Een complete beschrijving van de scheikundige eigenschappen van glyfosaat staat in https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/glyphosate.

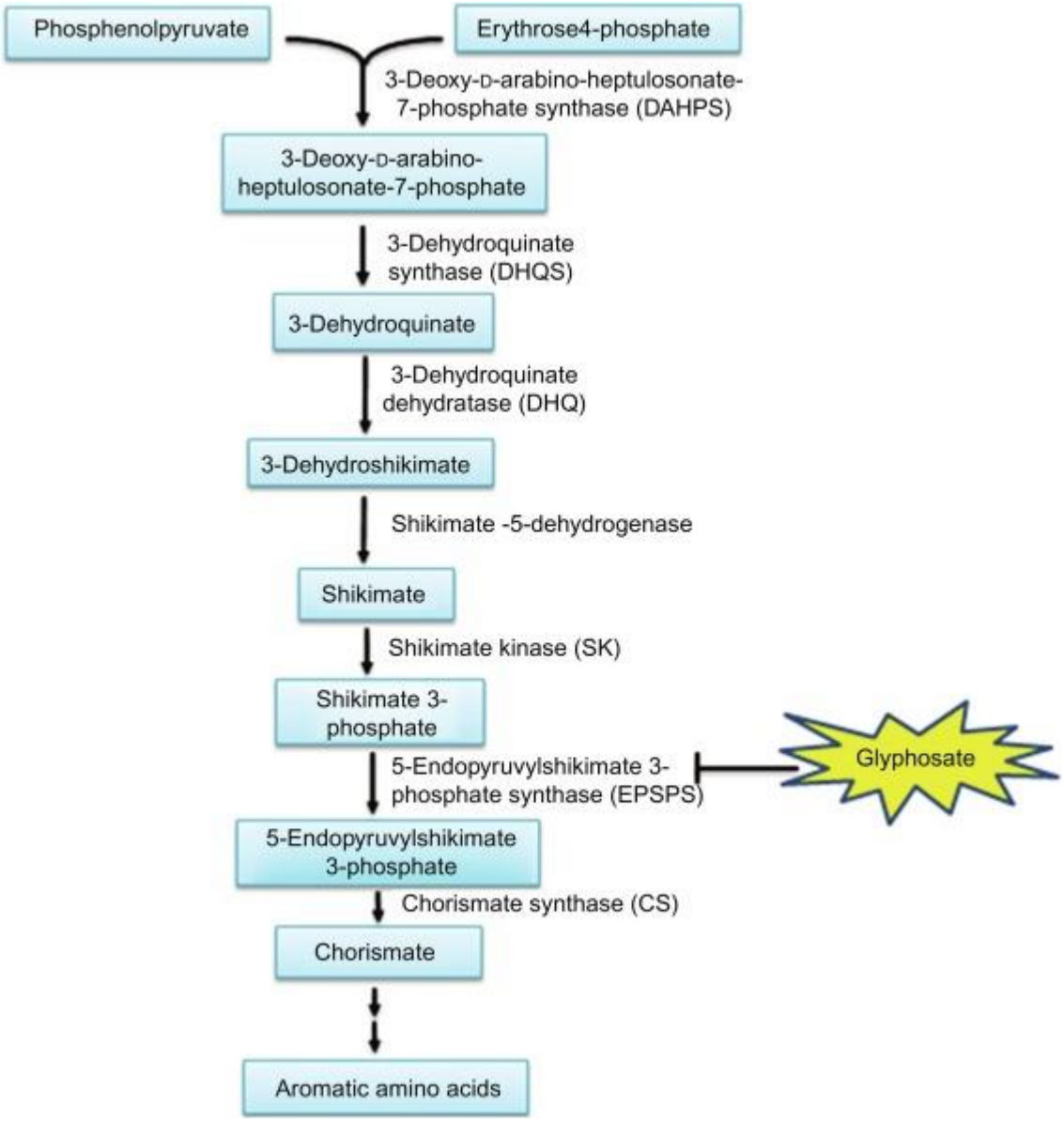
Studies over absorptie, distributie, stofwisseling en uitscheiding van glyfosaat wijzen erop dat de stof voor 30–36 % geabsorbeerd wordt door verschillende diersoorten na orale opname, terwijl opname via de huid wordt geschat op slechts ongeveer 2 %, zelfs bij hoge dosissen. Na orale opname wordt glyfosaat grotendeels teruggevonden in het maag-darmstelsel (meer dan 50 % van de dosis) en ongeveer 5 % van de dosis wordt teruggevonden in bot. Glyfosaat wordt ongewijzigd uitgescheiden in de stoelgang en in mindere mate in urine. De voornaamste metaboliet ervan is aminomethylfosfonzuur (AMPA) maar de metabolisatiegraad is heel laag, ook bij mensen, zoals werd vastgesteld na inname per ongeluk of bij wijze van zelfmoordpoging (Henderson et al., 2010). Het verband van de effecten van AMPA met het gebruik van glyfosaat is niet goed gedocumenteerd, aangezien AMPA eveneens als onzuiverheid aanwezig is in heel wat fosforhoudende detergenten. Aangezien de focus op glyfosaat ligt en AMPA in slechts zeer geringe concentraties in lichaamsvochten te vinden is, gaan we er in deze tekst niet verder op in.

De acute toxiciteit van glyfosaat en het isopropylaminezout daarvan voor ratten, muizen en geiten is laag: de LD_{50} (letale dosis, 50 %) bedraagt meer dan 5000 mg/kg. Dermale toxiciteit werd bij ratten en konijnen niet gevonden; huidirritatie werd tijdens experimenten bij mannen noch vrouwen gevonden. De toxiciteit bij inademing was zeer laag, met een LD_{50} > 4,43 mg/l voor ratten. Acute vergiftigingssymptomen bij mensen na zelfmoordpogingen met grote dosissen onkruidverdelgers op basis van glyfosaat bleven beperkt tot last in de maag en in enkele gevallen milde oog- en huidirritatie.

Voor het effect van glyfosaat op bodem, water, lucht en planten: raadpleeg Henderson et al., 2010.

Glyfosaat blokkeert de shikiminezuurroute (Figuur 1, Tiwari et al., 2019), die specifiek is voor planten en een aantal lagere micro-organismen, waaronder (darm)bacteriën. Glyfosaat remt 5-enolpyruvylshikimaat-3-fosfaatsynthase (EPSPS) en blokkeert daardoor de synthese van chorisminezuur (chorismaat), wat daaropvolgend de biosynthese van aminozuren blokkeert en tot de dood van het organisme leidt. Glyfosaat is bijgevolg alleen werkzaam in groeiende planten. Er zijn auteurs die beweren dat de plantendodende werking van glyfosaat te wijten is aan gebrekkige opname van CO_2 uit de lucht als gevolg van het remmen van EPSPS, wat de lange tijdspanne tussen het toepassen van glyfosaat en de dood van de plant beter zou verklaren (O'Duke and

Powles, 2008). De shikiminezuurroute is eveneens verantwoordelijk voor de productie van aromatische aminozuren, zoals tryptofaan, die een cruciale rol spelen in het metabolisme van het humaan darmmicrobioom. Bovendien hebben metabole interacties tussen de menselijke gastheer en het darmmicrobioom waarbij tryptofaan betrokken is, de modulatie van processen op de as tussen darm-hersenen tot gevolg: dit omvat de productie van serotonine, een cruciaal element bij neuronale interacties.



Figuur 1. Shikiminezuurroute (overgenomen uit Tiware et al., 2019)

Wat het precieze mechanisme ook mag zijn, glyfosaat is een uitstekende onkruidverdelger gebleken en dat verklaart het grootschalig gebruik ervan wereldwijd.

Glyfosaat is over de hele planeet het belangrijkste herbicide geworden, het wordt twee keer zo veel gebruikt als atrazine, het op één na vaakst gesproeide pesticide (Myers et al., 2016). Het heeft een unieke en bijzonder doeltreffende toxische werking op planten. Na besproeiing van de bladeren wordt het door de bladeren opgenomen en naar de wortels gevoerd. Daar werkt het remmend op het wortelgestel, waardoor dat afsterft samen met het bovengrondse blad en de worteluitlopers. Andere herbiciden (zoals diquat) doden alleen de bovengrondse delen van de plant maar laten de

wortels ongemoeid zodat ze weer kunnen uitlopen. Nog andere herbiciden (zoals simazine) kunnen slechts door de wortels opgenomen worden via een preventieve bodembehandeling. Het effect van glyfosaat kan met andere moleculen bijgevolg alleen bereikt worden via een gecombineerde toepassing van twee of meer werkzame stoffen met verschillende manieren van werken en een veilig (eco)toxisch profiel. Daarover gaat het in Deel III 1.5.

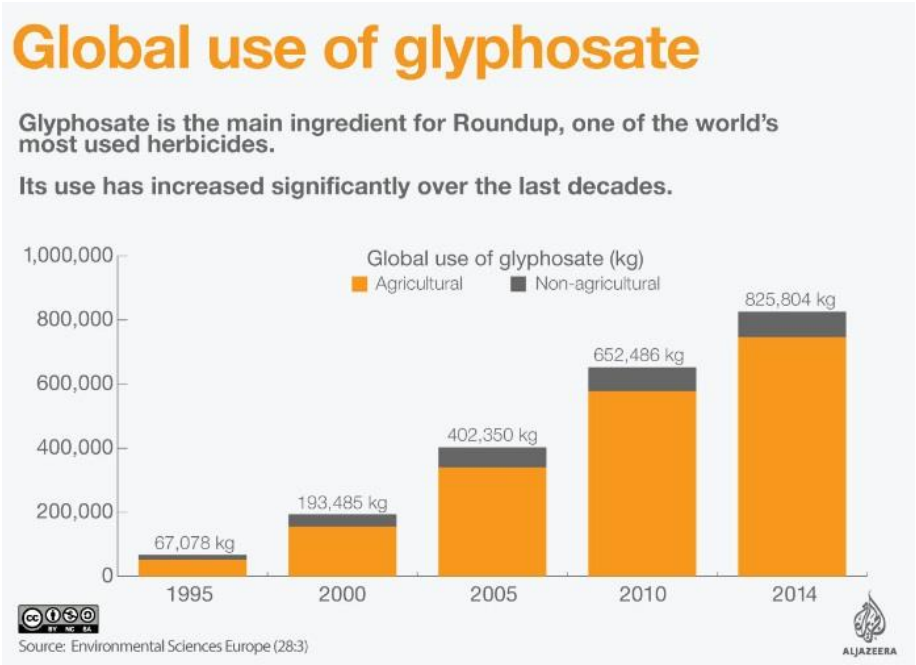
Glyfosaat wordt niet louter ingezet als herbicide tijdens de groei van gewassen, maar ook als middel om loof voorafgaand aan de oogst uit te drogen bij de teelt van o.m. maïs, erwten, sojabonen, vlas, rogge, linzen, triticale, boekweit, koolzaad, gierst, aardappelen, suikerbieten, en andere eetbare peulvruchten. Deze toepassingsvorm is problematisch, aangezien glyfosaat in dat geval net voor de oogst en de consumptie wordt gebruikt. (https://ensia.com/features/glyphosate-drying/). Glyfosaat werd op die manier voor het eerst toegepast in Schotland in de jaren '80. Een gewas wordt naar het einde van het groeiseizoen met het herbicide behandeld met de uitdrukkelijke bedoeling het natuurlijke, langzame afsterven en drogen van het gewas op het veld te bespoedigen. Het glyfosaat doodt het gewas zodat het vroeger droog genoeg is om te oogsten dan wanneer men het natuurlijk zou laten afsterven. Daardoor kan de landbouwer de akker leegmaken voor er ongunstige weersomstandigheden optreden. Aangezien graangewassen lang bewaard worden, is een voldoende laag vochtgehalte cruciaal om schimmelvorming te voorkomen. Deze toepassing heeft sindsdien aan belang gewonnen in Noord-Amerika, vooral in de noordelijke gebieden van de Great Plains en de graangordel van het Midwesten en van westelijk Canada, waar koud en vochtig weer vroeg op het jaar komt.

Gewassen voorafgaand aan de oogst met glyfosaat uitdrogen biedt de landbouwers nog enkele andere voordelen. Het versnelde drogingsproces zorgt ervoor dat na de oogst minder energie nodig is, bijvoorbeeld voor het gebruik van graandrogers. Deze praktijk brengt bij minder rijpe planten ook een fysiologisch inhaalproces op gang, zodat ze versneld afrijpen en op gelijke hoogte komen met rijpere exemplaren, wat een homogenere oogst verzekert. Daardoor kan het volgende gewas sneller worden ingezaaid en verbetert de onkruidbestrijding.

Roundup® bevat glyfosaat als werkzame stof en een aantal hulpstoffen, waarvan polyoxyethyleenamine toxicologisch gezien de belangrijkste is. Polyoxyethyleenamine of talgamine is een niet-ionogene oppervlakteactieve stof voor agrochemische samenstellingen; recentere samenstellingen van Roundup® bevatten ze echter niet meer.

We verwijzen naar de Veiligheidsinformatiebladen voor meer details over de fysisch-chemische eigenschappen van de verbinding en de samenstellingen ermee; informatie over toxiciteit en meer bepaald over de carcinogeniciteit wordt hierna besproken.

Het wereldwijd gebruik van glyfosaat wordt momenteel geraamd op 900.000 kg/jaar (zie Figuur 2), waarvan ongeveer 20 % wordt gebruikt in de VS (Benbrook, 2016 en de referenties daarin). Minder dan 10 % wordt gebruikt door niet-professionelen.



Figuur 2. Wereldwijd gebruik van glyfosaat, 1995–2014 (uit Environmental Sciences Europe 28.3)

TE ONTHOUDEN

Glyfosaat is een degelijk beschreven, goed bekende eenvoudige scheikundige verbinding.

Ze heeft een zuur karakter en de zouten ervan zijn makkelijk oplosbaar in water.

Als onkruidverdelger werkt ze in op de shikiminezuurroute in planten; deze cyclus ontbreekt bij hogere organismen.

Glyfosaat is het meest gebruikte pesticide ter wereld; 90 % ervan wordt door beroepsmensen gebruikt.

3. Geschiedenis van glyfosaat en Roundup®: registratieprocedure in Europa

De glyfosaatmolecule werd in 1950 voor het eerst gemaakt door het farmabedrijf Cilag. In 1961 werd in de VS op de verbinding een octrooi genomen als ontkalkingsmiddel, omdat het krachtige metaal-chelerende eigenschappen heeft. Pas in de jaren zeventig werd de werking als onkruidverdelger ontdekt. In 1970 werd de molecule meteen geoctrooieerd voor gebruik in Roundup® van Monsanto. Het werd in 1974 op de markt gebracht en aanvankelijk in het VK gebruikt voor onkruidbestrijding in de tarweteelt en in de VS voor industrieel gebruik buiten de landbouw.

Vanaf 1996 nam het gebruik van glyfosaat exponentieel toe, want toen bracht Monsanto genetisch gemanipuleerde gewassen op de markt die resistent zijn tegen glyfosaat. Dit maximaliseerde het onkruidbestrijdend potentieel van glyfosaat omdat met één toepassing het niet-resistente onkruid wordt gedood terwijl de resistente gewassen gevrijwaard blijven. Het gebruik van genetisch gewijzigde gewassen, hoe belangrijk ook, komt in dit document niet aan bod.

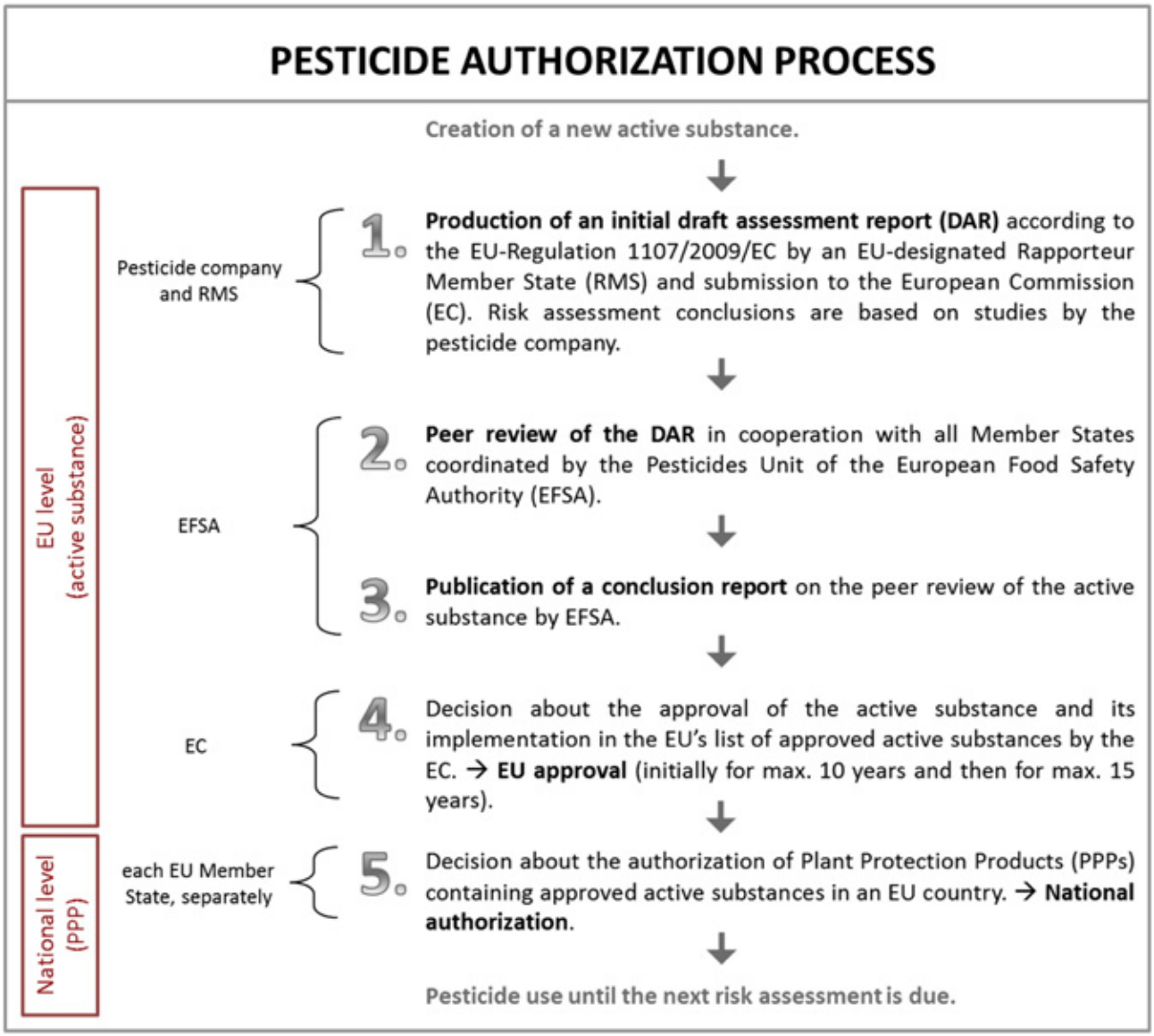
Het octrooi in de VS verviel in 2000 en sindsdien hebben tal van bedrijven glyfosaat onder uiteenlopende handelsbenamingen op de markt gebracht. In Europa zijn naar schatting meer dan 2000 gewasbeschermingsmiddelen geregistreerd die verband houden met glyfosaat.

Voor meer inzicht in de situatie binnen de EU werd de huidige registratieprocedure voor pesticiden samengevat (Szekacs en Darvas, 2018) en gedetailleerd uitgelegd door de EU (https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/authorisation_of_ppp/pppams_en). Een schematische weergave van het proces volgt hierna (Figuur 3, Storck et al., 2017).

In de toelatingsprocedure speelt de pesticideneenheid van het EFSA een centrale rol. Dat wordt gedetailleerd uitgelegd door het EFSA (https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/Pesticides-ebook-180424.pdf).

Naast het EFSA werd ook het ECHA, dat verantwoordelijk is voor de regelgeving i.v.m. het klasseren, etiketteren en verpakken (CLP) gevraagd zijn standpunt mee te delen. Centraal in het wetenschappelijk werk van het ECHA staat het Comité voor Risicobeoordeling (CRB) (https://echa.europa.eu/nl/about-us).

Van belang hierbij is op te merken dat de registratie in de EU zonaal gebeurt. Europa is opgedeeld is drie zones: noord, midden en zuid, met respectievelijk Zweden, Duitsland en Frankrijk als vertegenwoordigers. Deze zones houden verband met verschillen in klimaat, cultuur, bodemsamenstelling en landbouw. Goedkeuring voor het gebruik van herbiciden in één zone leidt niet automatisch tot goedkeuring in de andere zones, hoewel extrapolatie van de ene zone naar de andere mogelijk is.



Figuur 3. Toelatingsprocedure voor pesticiden in Europa (Storck et al., 2017)

Nu volgt een overzicht van de belangrijkste momenten in de geschiedenis van registratie en herregistratie van glyfosaat in Europa; een vollediger overzicht staat in bijlage 1.

1. In 1995 onderzocht Duitsland als lidstaat-rapporteur (LR) glyfosaat voor het eerst met het oog op registratie op EU-niveau. De registratie werd van kracht in 2002, krachtens richtlijn 2001/99/EG. Voorafgaand daaraan keurde elke individuele lidstaat het gebruik van glyfosaat goed.
2. De toelating verstreek in 2012 en het proces voor herregistratie werd opgestart, deze keer op basis van Verordening 1107/2009 die intussen was goedgekeurd. De aanvrager diende de vereiste documenten in, de lidstaat-rapporteur – opnieuw Duitsland (via zijn *Bundesinstitut für Risikobewertung*) – onderzocht de documenten en diende zijn conclusie in bij het EFSA en bij de Commissie.
3. Het EFSA had ongeveer drie jaar nodig om zijn besluit over glyfosaat te publiceren. Dat gebeurde uiteindelijk in oktober 2015 en in het gepubliceerde rapport stond dat "... het niet waarschijnlijk is dat glyfosaat een kankerrisico voor mensen inhoudt" https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4302.

4. Op 20 maart 2015 publiceerde het IARC zijn conclusie over de carcinogeniciteit van glyfosaat en de Europese Commissie droeg het EFSA op deze bevindingen te onderzoeken. De ontwerpversie van het EFSA-onderzoek werd op 30 oktober 2015 aan de Commissie voorgelegd en overgemaakt aan het Permanent Comité voor Planten, Dieren, Levensmiddelen en Diervoeders (waarnaar hierna wordt verwezen als Permanent Comité of PAFF).
5. Het Permanent Comité besloot bij consensus dat "op basis van de thans beschikbare informatie, er geen rechtvaardiging is om glyfosaat in de gevarencategorie kankerverwekkend in te delen".
6. De Commissie vroeg het EFSA nieuwe gegevens over de endocriene effecten van glyfosaat te bekijken die sinds oktober 2015 beschikbaar waren. Het EFSA besloot dat "... de bewijskracht erop wijst dat glyfosaat geen eigenschappen heeft die de endocriene werking verstoren".
7. Het CRB van het ECHA klasseerde glyfosaat als een stof die oogschade kan veroorzaken en toxisch is voor waterleven, maar vond geen bewijs voor carcinogene, mutagene of reproductieve toxiciteit. Deze mening werd op 15 juli 2017 aan de Europese Commissie voorgelegd.
8. De Commissie besliste dat er geen argumenten zijn om glyfosaat van de markt te houden, overeenkomstig verordening 1107/2009; een gekwalificeerde meerderheid (geen consensus!) was voorstander van een verlenging van de goedkeuring voor vijf jaar.
9. In februari 2018 richtte de Commissie de PEST-Commissie op om de vergunningsprocedure voor pesticiden in de EU te onderzoeken. De verslaggevers legden hun rapport voor en de PEST-Commissie aanvaardde het bij meerderheid op 18 december 2018. Dat rapport werd op 16 januari 2019 aan het Europees Parlement voorgelegd en met een meerderheidsstemming goedgekeurd (526 stemmen voor, 66 tegen, 72 onthoudingen).

Zowel deze samenvatting als de tabel in bijlage 1 illustreren dat de geschiedenis van glyfosaat op EU-niveau complex is en de complexiteit sinds 2015 is hoofdzakelijk te wijten geweest aan het verschil in mening tussen het IARC en het EFSA over de carcinogeniciteit van glyfosaat. Voorts zijn we getuige geweest van een haast exponentiële toename in artikels, opinies, hoofdartikels, publieke politieke verklaringen, brieven enzovoort, hetgeen gunstig is voor een beter wetenschappelijk inzicht. Er zijn evenwel tal van bijdragen geweest die feiten en cijfers vaak verdoezelden. Zoals reeds vermeld wordt het hele debat sterk verstoord door het enorme financiële belang van glyfosaat.

Hoewel de EU een standpunt heeft ingenomen over glyfosaat (het actieve herbicide in Roundup® dat bijna intuïtief wordt beschouwd als het bestanddeel van de samenstelling dat relevant is voor het debat over de carcinogeniciteit), komt het uiteindelijk aan elke lidstaat van de Unie afzonderlijk toe het gebruik van de samenstelling al dan niet toe te laten. Dit wordt ruim geïllustreerd door de Franse rechtbank die de vergunning voor onkruidverdelgers op basis van glyfosaat heeft geschrapt. Zes Europese lidstaten, waaronder België, hebben naar de Europese Commissie geschreven om strikte regels voor het gebruik van glyfosaat te vragen. In België is het gebruik van glyfosaat voor niet-professionelen verboden door het koninklijk besluit van 16 september 2018. Frankrijk zal het gebruik van glyfosaat verbieden in 2021. Op 4 september 2019 besloot Duitsland glyfosaat vanaf eind 2023 te verbieden. In juli 2019 was Oostenrijk van plan glyfosaat te verbieden in 2020.

TE ONTHOUDEN

De eerste goedkeuring voor het gebruik van glyfosaat in de EU dateert al van 1995.

Sedertdien is een nieuwe Verordening op EU-niveau (1107/2009) van kracht; alle verlengingen van goedkeuringen moeten volgens deze nieuwe regels verlopen.

Goedkeuring voor gebruik in de EU is een zonale procedure, met drie verschillende zones (noord, midden en zuid). Elke zone beslist over al dan niet goedkeuren; goedkeuring in één zone kan geëxtrapoleerd worden naar een andere, maar dat is niet noodzakelijk het geval.

De huidige vergunning werd in 2017 van kracht en verstrijkt in 2022.

Hoewel de EU het gebruik van glyfosaat goedkeurde, mogen de lidstaten beslissen of samenstellingen mogen worden gebruikt.

II. METHODOLOGIE

Met het oog op de PEST-Commissie die door het Europees Parlement werd opgericht, besliste de permanente werkgroep chemische stoffen van de HGR dat het nuttig en wenselijk zou zijn dat de HGR in de context van het maatschappelijk debat over glyfosaat en samenstellingen die glyfosaat bevatten zijn standpunt zou geven.

De groep besloot het onderwerp intern te behandelen met de leden-deskundigen van de groep en met de inbreng van externe onderzoekers.

Na analyse van het projectvoorstel stelden het Bureau en de voorzitter van het domein chemische stoffen een verslaggever aan.

De deelnemende deskundigen van de permanente werkgroep chemische stoffen leverden een algemene en een *ad hoc* belangenverklaring en de Deontologische Commissie evalueerde het potentiële risico van belangenconflicten.

Dit adviserend rapport is gebaseerd op een overzicht van de wetenschappelijke literatuur die is verschenen in (door vakgenoten nagekeken) wetenschappelijke bladen en in rapporten van ter zake bevoegde nationale en internationale organisaties, evenals op de opinie van de deskundigen.

Zodra het adviserend rapport de steun had van de permanente werkgroep chemische stoffen en door vakgenoten was nagekeken, werd het uiteindelijk gevalideerd door het Bureau.

III. UITWERKING EN ARGUMENTATIE

1. Toxiciteit van glyfosaat

1.1 Carcinogeniciteit van glyfosaat

Honderden, zo niet duizenden documenten over de toxiciteit en de carcinogeniciteit van glyfosaat zijn beschikbaar en reeds onderzocht door een aantal organisaties. De HGR kan om logistieke redenen geen onafhankelijk onderzoek verrichten van alle gepubliceerde en niet gepubliceerde informatie over de toxiciteit en de carcinogeniciteit van glyfosaat. In de plaats daarvan zal dit onderzoek worden beperkt tot recente literatuur en tot referenties van aanzienlijk belang; het zal ook het standpunt bekijken van vier organisaties die de kwestie al hebben onderzocht: het EPA in de VS, het EFSA en het ECHA voor Europa, het IARC voor de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO). We trachten hier de volgende vragen te beantwoorden: (1) Wat zijn de standpunten van deze organisaties en hoe worden ze in wetenschappelijke bewoordingen geformuleerd? En (2) via welke methode zijn ze tot dat standpunt gekomen en welke gegevens werden ter ondersteuning ervan gebruikt?

In wat volgt bespreken we de officiële verklaringen van de drie voornaamste organisaties (meestal, maar niet altijd, in verband met regelgevende procedures). Bijkomende commentaren worden samengevat in de volgende delen. Een beperkt aantal recente wetenschappelijke publicaties zal in beschouwing worden genomen.

De eerste organisatie die we bekijken is het Milieubeschermingsagentschap van de VS (*United States Environmental Protection Agency* of EPA), dat op 4 april 1985 een evaluatie over glyfosaat uitbracht na de registratie van de verbinding voor de VS-markt. Glyfosaat werd daarbij geklasseerd als "kankerverwekkend klasse C", wat inhoudt dat er sprake was van "bewijs dat kankerverwekkend potentieel suggereert" (stoffen met beperkt bewijs voor dieren en weinig of geen gegevens voor mensen). Het EPA veranderde zijn standpunt over de carcinogeniciteit van glyfosaat in 1991 in "bewijs van afwezigheid van kankerverwekkend vermogen voor mensen", met klassering als "kankerverwekkend groep E". Het EPA-rapport van 1991 is hier te vinden: https://archive.epa.gov/pesticides/chemicalsearch/chemical/foia/web/pdf/103601/417300-1991-10-30a.pdf. Aangezien de interne regels van het EPA bepalen dat de risicobeoordeling van een kankerverwekkende stof om de vijftien jaar moet worden overgedaan, werd glyfosaat in 2017 nogmaals onderzocht op carcinogeniciteit; de ontwerpversie van de beoordeling werd op 18 december 2017 vrijgegeven. De voorlopige conclusies van het EPA zijn in verregaande mate te vergelijken met het besluit van 1991: "het is niet waarschijnlijk dat glyfosaat kankerverwekkend is voor mensen wanneer het product wordt gebruikt in overeenstemming met het pesticide-etiket". Van belang is dat het EPA het onderscheid maakt tussen het potentieel van de carcinogeniciteit in biomedisch opzicht en het risico voor mensen – waarbij met andere woorden de mate van blootstelling eraan mee in overweging wordt genomen.

Een gedetailleerd overzicht van de methode die het EPA gebruikt, is te vinden bij https://www.epa.gov/fera/risk-assessment-carcinogenic-effects, https://www.greenfacts.org/glossary/def/epa-cancer-classification.htm en https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/evaluating-pesticides-carcinogenic-potential#a.

Overeenkomstig deze richtlijnen maakt het EPA gebruik van menselijke gegevens, gegevens van experimentele dierproeven op lange termijn en een reeks kortetermijnproeven zoals tests van de genetische toxiciteit, farmacokinetische en farmacodynamische gegevens, stofwisselingsonderzoek, onderzoek van de verhouding structuur-werking, enzovoort. Afgaand op

zijn website is het duidelijk dat alle gegevens, al dan niet door vakgenoten nagekeken, gebruikt mogen worden om het standpunt van de organisatie te ondersteunen, mits ze, volgens door het EPA bepaalde criteria, van afdoende wetenschappelijke kwaliteit zijn.

Het is aangetoond dat het EPA zich baseerde op ongepubliceerde informatie, meestal door de industrie geleverd tijdens het regelgevend proces. Het is verleidelijk erop te speculeren dat deze onderzoeken vertekend zijn omdat ze afkomstig zijn van een bedrijf dat economisch belang heeft bij het resultaat. Dergelijke onderzoeken, indien men ze het evalueren waard acht, werden evenwel verricht onder zeer strikte Goede Laboratoriumpraktijken (GLP), die bedoeld zijn om de juistheid van de resultaten van experimenten te waarborgen. Het spreekt vanzelf dat, terwijl de ruwe gegevens waarschijnlijk te vertrouwen zijn, zowel de conclusies van deze onderzoeken als de speculaties over de aard ervan voor discussie vatbaar zijn.

Heel wat andere VS-organisaties hebben een mening over de carcinogeniciteit van glyfosaat: het National Institute of Health's Agricultural Health survey, het *National Toxicology Program*, de Council on Environmental Quality, om er maar een paar te noemen. De standpunten van deze instanties komen in dit document niet aan bod.

Commentaar en conclusie over het EPA: het EPA heeft sinds 1970 als regeringsorganisatie veel geloofwaardigheid en vertrouwen gewonnen door zijn experimenten in 27 laboratoria over de hele VS. Het is niet duidelijk waarom het EPA zijn mening over glyfosaat in 1991 heeft gewijzigd; zo'n ommekeer is voor geen enkel ander pesticide ooit gebeurd. De regels van het EPA stellen dat de carcinogeniciteit van een verbinding opnieuw moet worden onderzocht telkens wanneer voldoende en relevantie nieuwe informatie beschikbaar wordt. Het valt echter niet mee ondubbelzinnig te bepalen wat voor nieuwe informatie beschikbaar is geworden tussen de evaluatie van 1985 en die van 1991. De standpunten van het EPA over glyfosaat uit 1991 en (vooral) 2017 hebben een storm van kritiek geoogst, hoewel sommige van die kritische stemmen waarschijnlijk een gevolg zijn van het lopende wereldwijde debat over glyfosaat, dat leidt tot het verdoezelen van feiten en tot "nepnieuws".

De tweede en derde organisatie voor het onderzoeken van glyfosaat hebben een band met de EU. Glyfosaat werd voor de Europese markt voor het eerst geregistreerd op 1 juli 2002, na een onderzoek van de aanvraag van 1995 door Monsanto en de andere industrieën die deelnamen aan de Glyphosate Task Force 1. De procedure van de EU werd in alle details gevolgd: het Ontwerpbeoordelingsverslag (OBV) werd gemaakt door Duitsland als evaluerend land, hoewel minder duidelijk is wié in Duitsland het onderzoek verricht heeft. De conclusie van het onderzoek was dat glyfosaat geen kankerverwekkende eigenschappen heeft. De volgende stap was dat de EU-Commissie na een onderzoek door alle lidstaten de registratie van glyfosaat voor de EU-markt toeliet. Dergelijke goedkeuringen zijn beperkt in de tijd en bedrijven hebben tijdig gevraagd dat de registratie van de samenstelling vernieuwd zou worden. Opnieuw was Duitsland het rapporterende land (de zogeheten lidstaat-rapporteur). Deze keer gebeurde de evaluatie door het *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR), een in 2002 opgerichte wetenschappelijke regeringsorganisatie. Het rapport over glyfosaat werd uitgebracht op 11 december 2013 (https://www.bfr.bund.de/cm/349/bfr-contribution-to-the-eu-approval-process-of-glyphosate-is-finalised.pdf). Het rapport van het BfR werd op 20 december overgemaakt aan het EFSA, die het onderzoek finaliseerde en daarbij rekening hield met de opmerkingen van de lidstaten. Het rapport van het EFSA besluit dat "glyfosaat waarschijnlijk geen kankerverwekkend gevaar voor mensen vormt" en stelt "een nieuwe veiligheidsmaatregel voor die de controle op glyfosaatresidu's in voedsel zal verstrengen". In een bijkomend document legt het EFSA tegelijk tot in de details uit hoe ze tot haar besluit is gekomen. Het rapport bepaalde eveneens dat het EFSA een raadpleging van deskundigen moet organiseren over toxiciteit voor zoogdieren, residu's, lot en gedrag in het milieu en ecotoxicologie. Het EFSA organiseerde in 2015 een bijeenkomst van ter zake bevoegde deskundigen over de toxische eigenschappen van glyfosaat. De besluiten van deze bijeenkomst werden gepubliceerd op 12 november 2015 en erkenden – in overeenstemming met de eerder gepubliceerde mening van het EFSA – dat glyfosaat niet als kankerverwekkend gecategoriseerd moet worden. Het EFSA stelde

een aanvaardbaar blootstellingsniveau voor de toepasser voor van 0,1 mg/kg lichaamsgewicht/dag en een aanvaardbare dagelijkse inname van 0,5 mg/kg/dag. De besluiten van de vakgenotenbeoordeling van EFSA's evaluatieonderzoek werden gepubliceerd in het EFSA Journal en zijn beschikbaar op de EFSA-website (https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2015.4302).

De tweede belangrijke Europese organisatie die haar standpunt over de toxiciteit van glyfosaat gaf, was het Europees Agentschap voor Chemische Stoffen (ECHA). Het ECHA is verantwoordelijk voor de correcte klassering, etikettering en verpakking van chemische stoffen. Zijn besluit ligt in de lijn van dat van het EFSA: er is geen bewijs voor carcinogene, mutagene of reproductieve toxiciteit van glyfosaat. Wel klasseerde het ECHA glyfosaat als een stof die oogschade kan veroorzaken en bijzonder toxisch is voor waterleven. De conclusie van het ECHA is te vinden op de ECHA-website (https://echa.europa.eu/nl/-/glyphosate-not-classified-as-a-carcinogen-by-echa).

Commentaar en conclusie over het EFSA en het ECHA: Net als het EPA hebben het EFSA en het ECHA een aanzienlijke, stevige wetenschappelijke reputatie opgebouwd en is nauwelijks redelijk te veronderstellen dat zij opzettelijk tot een verkeerde conclusie zouden komen. Het panel van deskundigen dat de toxiciteit van glyfosaat onafhankelijk beoordeelde, kwam tot hetzelfde besluit. Er rees enige bezorgdheid met betrekking tot de onafhankelijkheid van enkele werknemers van het EFSA. Ook werden twijfels over de geloofwaardigheid van het EFSA vermeld in het PEST-rapport (zie Hoofdstuk II 2). Maar de methodologie die het EFSA hanteert voor het doorlichten van haar werknemers op banden met andere, mogelijk compromitterende organisaties, is heel strikt en bovendien openbaar te raadplegen. Het EFSA en het panel van deskundigen vond enkele hiaten in de beschikbare literatuur (blz. 23–24 van het deskundigenverslag), maar die houden hoofdzakelijk verband met laboratoriummethodes en brengen de eindconclusie niet in gedrang. Het standpunt van het EFSA is dus beslist het overwegen waard.

De vierde organisatie is het Internationaal Agentschap voor Kankeronderzoek. Het IARC is op 20 mei 1965 opgericht als het WGO-agentschap met kanker als specialisatie; de hoofdzetel is gevestigd in Lyon. Tot op heden heeft het IARC 125 monografieën gepubliceerd over een aantal stoffen en hun kankerverwekkende eigenschappen. In 2015 publiceerden zeventien onafhankelijke wetenschappers onder de vleugels van het IARC monografie 112 over het kankerverwekkend vermogen van tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon en glyfosaat. Glyfosaat werd daarin beschouwd als behorend tot carcinogeniciteitsklasse 2A, dus "waarschijnlijk kankerverwekkend voor mensen". De verklaring van het IARC luidt als volgt : "Er is beperkt bewijs voor carcinogeniciteit bij mensen en voldoende bewijs bij proefdieren. Een enkele keer kan een stof (of mengsel) hier geklasseerd worden wanneer er ontoereikend bewijs is bij mensen maar voldoende bewijs bij proefdieren en sterk bewijs dat de carcinogenese in de hand wordt gewerkt door een mechanisme dat ook bij mensen werkt. Uitzonderlijk kan een stof (of mengsel) alleen in deze categorie ondergebracht worden als er beperkt bewijs is voor carcinogeniciteit bij mensen maar de stof of het mengsel duidelijk tot deze categorie behoort op basis van mechanistische overwegingen." Voorts legt het IARC uit dat er van "beperkt bewijs" sprake is "als tussen blootstelling aan de stof en kanker een positief verband werd waargenomen waarvoor een causale interpretatie door de Werkgroep als geloofwaardig wordt beschouwd maar toeval, vertekening of verstoring niet met redelijke zekerheid uitgesloten konden worden”.

Deze besluiten werden als een korte nota gepubliceerd in The Lancet Oncology (https://www.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/MonographVolume112-1.pdf) en voluit op 20/3/2015 (https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf).

De handleiding van het IARC beschrijft zijn methodologie als volgt : “Het IARC-monografieënprogramma is bedoeld om het potentieel van stoffen om kanker te veroorzaken te rangschikken op basis van de huidige kennis. De klassering geeft niet aan hoe groot het risico voor de gezondheid van mensen is dat gekoppeld is aan de blootstelling aan een gerangschikt

potentieel. Zo heeft het IARC tabak roken geklasseerd als kankerverwekkend voor mensen (Groep 1), maar die klassering geeft niet aan in welke mate het risico toeneemt met elke sigaret die men rookt."

Het IARC onderzocht bijna 1000 verbindingen, waarvan de meeste door deskundigen waren geselecteerd omdat ze mogelijk kankerverwekkend zouden zijn. Een groot aantal werd op die manier ondergebracht in klasse 1, 2A of 2B, wat betekent dat ze kankerverwekkend zijn of als zodanig behandeld moeten worden. Slechts één verbinding op de lijst (caprolactam) werd niet kankerverwekkend bevonden (klasse 4). De volledige lijst van verbindingen die het IARC onderzocht, is hier terug te vinden: https://monographs.iarc.fr/list-of-classifications-volumes/.

Het IARC maakt alleen gebruik van gepubliceerde, door vakgenoten nagekeken gegevens; met ongepubliceerd materiaal wordt geen rekening gehouden. De opdrachtverklaring van het IARC vermeldt : "De monografieën citeren niet noodzakelijk alle literatuur die het voorwerp van een evaluatie betreft. Alleen de gegevens die door de Werkgroep als relevant voor het verrichten van de evaluatie worden gezien, worden opgenomen. Met betrekking tot biologische en epidemiologische gegevens worden alleen rapporten die werden gepubliceerd of voor publicatie werden aanvaard in de vrij beschikbare wetenschappelijke literatuur, door de werkgroepen onderzocht. In bepaalde gevallen wordt rekening gehouden met rapporten van regeringsagentschappen die door vakgenoten nagekeken zijn en ruim beschikbaar zijn. Uitzonderingen kunnen op ad-hocbasis worden gemaakt om ongepubliceerde rapporten op te nemen die in hun eindvorm gekomen zijn en openbaar beschikbaar zijn, indien het opnemen ervan als pertinent wordt beschouwd voor het verrichten van een finale evaluatie. In de afdelingen over chemische en fysische eigenschappen en over productie, gebruik, voorkomen en analyse mogen ongepubliceerde informatiebronnen gebruikt worden.

Commentaar en conclusie over het IARC: Het IARC heeft een wereldwijde invloed op debatten over kankeronderzoek. Er bestaat weinig twijfel over dat de wetenschappelijke gemeenschap akkoord gaat met de IARC-klassering van de overgrote meerderheid van de onderzochte verbindingen. Voor sommige verbindingen is dit echter niet zo duidelijk. Monografie 51 (uit 1991) brengt koffie onder in klasse 2A ("waarschijnlijk kankerverwekkend voor mensen"), maar in monografie 116 (2018) wordt koffie geherklasseerd in klasse 2B. Een aantal natuurlijke producten die vaak deel uitmaken van gezonde voedingspatronen, zijn ondergebracht in klasse 2A of 2B. Het is duidelijk dat dit een reden voor bezorgdheid is. Daarnaast is de opdrachtverklaring over het gebruik van informatie (zie hoger) niet duidelijk over de criteria voor het kiezen van de informatie, wat ruimte voor vertekening door selectie laat.

IARC-monografie 51 stelt : "De monografieën vormen de eerste stap in de risicobeoordeling wat kankerverwekkend vermogen betreft. Die stap behelst onderzoek van alle relevante informatie ter beoordeling van de sterkte van het beschikbare bewijs dat bepaalde blootstellingen het voorkomen van kanker bij mensen zouden kunnen veranderen. De tweede stap is kwantitatieve risicoschatting, wat gewoonlijk niet wordt geprobeerd in de monografieën. In de monografieën kunnen gedetailleerde, kwantitatieve evaluaties van epidemiologische gegevens gebeuren, maar zonder extrapolatie die verder gaat dan het spectrum van de beschikbare gegevens. Kwantitatieve extrapolatie van experimentele gegevens naar de menselijke situatie gebeurt niet."

De bedoeling van het IARC is carcinogenen identificeren op basis van biomechanistische gronden. Hoewel wordt gesuggereerd dat het IARC carcinogeniciteit "kwantitatief" zou kunnen onderzoeken, spitst het zich toe op het potentieel van de verbinding en minder op het menselijk toxiciteitsrisico. Dat laatste is duidelijk complexer, aangezien de blootstelling van mensen aan glyfosaat moeilijk te meten of te kwantificeren is. Voor glyfosaat maken onderzoeken op dieren *in vivo* nagenoeg allemaal gebruik van de zuivere verbinding, terwijl de gegevens over toxiciteit voor de mens altijd afkomstig zijn van samenstellingen met glyfosaat – zoals Roundup®, dat ook andere stoffen bevat. Het besluit van het IARC is dat de mate van blootstelling aan glyfosaat in reële omstandigheden op het terrein, d.w.z. wanneer samenstellingen met glyfosaat worden gebruikt, van dezelfde

omvang is als wat wordt gebruikt in experimentele omstandigheden met zuiver glyfosaat. Uit onderzoeken van mensen die in verschillende regio's op verschillende tijdstippen aan verschillende samenstellingen zijn blootgesteld, bleek een gelijkaardige toename van hetzelfde kankertype, namelijk non-Hodgkin lymfoom. Gegevens over "zuiver" glyfosaat uit onderzoek met dieren en andere experimenten, waaronder op menselijke cellen, staven de besluiten van onderzoeken op blootgestelde mensen. Voor studies van "zuiver" glyfosaat kwam de monografie tot het besluit dat het bewijs voor kanker bij proefdieren "voldoende" was en voor genotoxiciteit "sterk".

Besluit: het IARC is waarschijnlijk correct in zijn oordeel dat glyfosaat kankerverwekkend is, afgaand op de resultaten van biologische experimenten *in vitro* en ook van dierproeven *in vivo*. Het bewijs voor humane carcinogeniciteit is minder overtuigend. Niettemin zijn de besluiten van de IARC-monografie gebruikt als argument om samenstellingen met glyfosaat te verbieden in een aantal landen.

1.2 Bijkomende commentaren op de carcinogeniciteit van glyfosaat

Hoe kunnen we besluiten trekken uit deze chaos?

Het voorgaande deel beschreef de standpunten van vier belangrijke organisaties in de discussie over het kankerverwekkend vermogen van glyfosaat. Tal van andere organisaties hebben zich bij de discussie aangesloten. Kort gezegd aanvaarden bijna alle organisaties de mechanistische visie op de carcinogeniciteit van glyfosaat zoals ze wordt aangetroffen in *in vitro* modellen en in veel mindere mate in onderzoeken op dieren. Al deze organisaties verwerpen humane carcinogeniciteit op basis van epidemiologische studies. In wat volgt wordt een aantal aspecten van deze controverse besproken.

- Gebruiken alle organisaties dezelfde gegevens?

  Dat is duidelijk niet het geval. Het IARC gebruikt louter door vakgenoten nagekeken, gepubliceerde gegevens; het EPA en het EFSA gebruiken ook ongepubliceerde gegevens, mits ze wetenschappelijk van hoge kwaliteit zijn. Deze discussie over toelaatbare gegevens is zwaar overschaduwd door belanghebbenden en door de media, die de organisaties ervan beschuldigden waardevolle informatie achterwege te laten op een manier die opzettelijk zou bedoeld zijn om de standpunten van die organisaties te staven. Op een paar uitzonderingen na worden deze beschuldigingen gewoonlijk niet gepubliceerd in het reguliere wetenschappelijke circuit. Herinner u de verklaring van het IARC (zie hoger): “Alleen de gegevens die door de Werkgroep als relevant voor het verrichten van de evaluatie worden gezien, worden opgenomen”; dit zou tot vertekening door selectie kunnen leiden. De conclusies van de drie organisaties vergelijken is bijgevolg als appelen met citroenen vergelijken.

  Bovendien moet het mogelijk zijn een nieuw standpunt te formuleren wanneer nieuwe relevante informatie beschikbaar wordt. Dat gebeurt evenwel niet of toch niet vaak (zie het voorbeeld van koffie). Een van de invloedrijkste artikels over dit onderwerp, al werd het later ingetrokken, was dat van Séralini et al. (2012), dat een significante toename van lever- en niernecrose en borsttumoren bij vrouwelijke ratten beschreef na blootstelling aan glyfosaat. Het artikel kwam evenwel zwaar onder vuur te liggen en de publicatie werd uiteindelijk ingetrokken. Daarbij dient erop gewezen te worden dat het bestreden en ingetrokken artikel van Séralini in 2015 voor publicatie werd aanvaard (Mesnage et al., 2015). In 2018, drie jaar nadat het IARC zijn monografie over glyfosaat publiceerde, werden de resultaten van een grootschalige epidemiologische studie in de VS (de Agricultural Health Study (AHS)) gepubliceerd, waarin de afwezigheid van carcinogeniciteit in reële omstandigheden werd aangetoond (Andreotti et al., 2018). Dit onderzoek was een actualisering van een eerder prospectief cohortonderzoek met

gegevens van 2010 en 2012. Dit onderzoek besloot : "Uit dit grootschalig prospectief cohortonderzoek bleek geen verband tussen glyfosaat en vaste tumoren of lymfoïde kwaadaardige ontwikkelingen in het algemeen, met inbegrip van non-Hodgkin lymfoom (NHL) en de subtypes daarvan. Er was enig bewijs voor een verder te bevestigen toegenomen risico van acute myeloïde leukemie (AML) in de groep die het sterkst was blootgesteld." Zhang et al. (2019) toonden evenwel een toegenomen NHL-risico aan voor de groep met het hoogste blootstellingsniveau (*odds ratio* (OR): 1,41; 95 % betrouwbaarheidsinterval (BI): 1.13 - 1.75).

- Welke problemen zijn er met de gegevens?

  Er zijn meerdere essentiële en onvermijdelijke problemen met de gegevens.

  Om te beginnen berusten verklaringen betreffende de carcinogeniciteit van glyfosaat bij mensen in reële omstandigheden op systemen voor het registreren van kanker en op epidemiologische onderzoeken, die ten minste ten dele kwalitatief zijn. Hoewel dit de enige manier is om aan informatie te geraken, zijn aan epidemiologische analyse intrinsieke nadelen verbonden. Dit valt buiten het bestek van dit rapport maar het volstaat te verwijzen naar handboeken hierover (bv. Graziano en Raulin, 2010). Een van de grote nadelen houdt verband met de manier waarop informatie wordt vergaard: als het verzamelen berust op zieke mensen of naastbestaanden (zoals familieleden van mensen die aan kanker overleden) die zelf rapporteren – zoals gebeurt bij retrospectief patiënt-controleonderzoek – dan is vertekening duidelijk mogelijk. Van even groot belang is het feit dat epidemiologische onderzoeken per definitie populatiegericht zijn, zodat het niet denkbeeldig is dat de kwetsbaarheid van individuen met bepaalde eigenschappen (in dit geval voor glyfosaat) of dat specifieke blootstellingsomstandigheden (bv. geen beschermende maatregelen) uitgevlakt raken binnen de populatie. Het reeds vermelde AHS vond een toename van acute myeloïde leukemie in de groep met de hoogste blootstelling, maar het resultaat moet nog bevestigd worden (Ward, 2018). Ten slotte is het zo goed als onmogelijk accurate informatie te krijgen over de omvang van blootstelling aan herbiciden. Ook is het zo dat geen enkel gebruik van gesofisticeerde statistische methodes de inherente zwakheid van de oorspronkelijke epidemiologische gegevens kan compenseren.

  In de tweede plaats zou onderzoek van de enorme hoeveelheid gegevens over glyfosaat in wezen neerkomen op het verrichten van een systematisch onderzoek en de selectie van gegevens is een welbekend en inherent probleem dat vaak de onderliggende redenering verdoezelt of de conclusie vervormt (zie hoger). Of men nu besluit dat glyfosaat kankerverwekkend is of juist niet, hangt daarom af van de reeks gegevens die men gebruikt voor de analyse. De hoger vermelde mogelijke vertekening door selectie houdt daarmee verband en er zijn overtuigende historische voorbeelden van de manier waarop besluiten erdoor beïnvloed kunnen worden. Een gedetailleerde analyse van de IARC-beoordeling door vier onafhankelijke panels van deskundigen kwam tot het besluit dat de conclusie van het IARC waarschijnlijk verkeerd is (Williams et al., 2016), terwijl andere artikels het standpunt van het IARC staven (Samet, 2015).

  De enige manier om die problemen tegen te gaan is via transparantie. Elke organisatie of groep die zinnens is een dergelijke analyse te verrichten moet honderd procent duidelijkheid verschaffen over de te gebruiken gegevens en moet beschrijven waarom sommige gegevens opgenomen worden en andere niet. Wanneer nieuwe gegevens beschikbaar worden, zou bovendien dezelfde transparantie voor de hand moeten liggen, evenals bereidheid om een standpunt te wijzigen. Alleen op die manier is een objectieve interpretatie van een standpunt mogelijk, wat de geloofwaardigheid van de organisatie sterker zou maken.

- Wat met belangenconflicten?

  Het staat vast dat economische belangen zwaar hebben gewogen op de evaluatie van glyfosaat (McHenry, 2018).

  In allerlei documenten vinden we:

  Lorenzo Tomatis, IARC-directeur van 1982 tot 1993, werd naar verluidt in 2003 "de toegang tot het gebouw ontzegd" na “het IARC te hebben beschuldigd van het verdoezelen van de risico's van industriële chemicaliën”. In 2003 ondertekenden dertig gezondheidswetenschappers een brief over belangenconflicten bij het IARC en over het gebrek aan transparantie. Tomatis beschuldigde het IARC van “uiterst onregelmatige” stemprocedures, had het over inmenging vanuit de industrie en riep het agentschap op de stemprocedures en de namen tot in de details openbaar te maken om onafhankelijk onderzoek mogelijk te maken (Baines, 2003). IARC-directeur Christopher Wild reageerde in 2018 op kritiek via een open brief https://www.iarc.fr/wpontent/uploads/2018/07/IARC_response_to_criticisms_of_the_Monographs_and_the_glyphosate_evaluation.pdf. Het volstaat te zeggen dat de positie en de geloofwaardigheid van dr. Wild in het glyfosaatdebat grondig ter discussie hebben gestaan.

  Infante et al. (2018) toonden aan dat economische belangen verstrengeld waren met het IARC en werkgroepsleden in verband met glyfosaat en rood vlees.
  Op 24 april 2018 ondertekende EPA-bestuurder Scott Pruitt een voorgestelde regel met als titel: “Transparantie versterken in regelgevende wetenschap”. Daarin stond : “Het tijdperk van geheime wetenschap bij het EPA nadert zijn einde. Wetenschappelijke bevindingen kunnen testen, bekrachtigen en overdoen is van vitaal belang voor de integriteit van het regelgevend proces. De Amerikanen moeten kunnen beoordelen hoe legitiem de wetenschap is die aan de basis ligt van EPA-beslissingen die een impact kunnen hebben op hun leven." Dit zou vragen kunnen oproepen over de legitimiteit van het onderzoek dat vóór 2018 in het EPA werd verricht. Vergeet niet dat het EPA-standpunt over glyfosaat nog dateert van 1991, 1995 en 2017.

  In oktober 2013 hield het EFSA met belanghebbenden een conferentie om te bespreken hoe men tot nog meer transparantie kon komen bij het risicobeoordelingsproces van het EFSA. De conferentie was bedoeld om ervoor te zorgen dat de standpunten van belanghebbenden in de samenleving – zoals consumentengroepen, industriële organisaties en niet-gouvernementele organisaties (ngo's) – worden meegenomen in het ontwikkelen van een nieuw transparantiebeleid bij het EFSA. Ze bekeek eveneens hoe de EFSA-werking op het vlak van informatie en communicatie verder kon worden verbeterd ter ondersteuning van de transparantie in het risicobeoordelingsproces.
  Zoals vermeld waren er tal van beschuldigingen van wanpraktijken, belangenconflicten (vijf artikels in Critical Reviews in Toxicology, 2016, zie Brusick et al., 2016), financiële ondersteuning van onderzoekers vanuit de industrie om een standpunt af te kopen, in respectabele bladen gepubliceerd bewijs dat later frauduleus bleek, de beruchte Monsanto papers (McHenry, 2018), enzovoort en verdedigden de vier organisaties zich uiteraard tegen die beschuldigingen, de ene al met meer woede dan de andere.
  De financiering van het initiatief van het Ramazzini Instituut om 3 jaar lang onderzoek te verrichten op dieren, is helemaal gebaseerd op crowd funding, zo beweert de organisatie zelf. Hoewel niet duidelijk is wat dit precies inhoudt of hoe de resultaten van deze studie zouden kunnen bijdragen aan het debat, het is alleszins een ernstige verklaring die weergeeft dat men zinnens is onafhankelijk te blijven van financiering door bedrijven of andere organisaties.

1.3 Besluit over de carcinogeniciteit van glyfosaat

Hoewel blijkbaar alle vereiste informatie om een stevig besluit te kunnen trekken over de carcinogeniciteit van glyfosaat beschikbaar is, zelfs als we alle gepubliceerde argumenten die niet solide zijn verwerpen en de tegenstrijdige conclusies van het EPA en het EFSA enerzijds en het IARC anderzijds trachten te verklaren, zal de twijfel over de carcinogeniciteit van glyfosaat blijven (Williams et al., 2016; Benbrook, 2019). Enkele recente artikels slagen er alleszins niet in dit wantrouwen weg te nemen. Hierna bespreken we er enkele van:

- De open brief van Portier et al. (2015) aan Vytenis Andriukaitis, EU-Commissaris voor landbouw en menselijke ontwikkeling, met als titel *Review of the carcinogenicity of glyphosate by EFSA and BfR*, werd ondertekend door 94 wetenschappers. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/Prof_Portier_letter.pdf.
  Portier is een vooraanstaand lid van de IARC-groep die werkte aan het glyfosaatdossier en aan monografie 112 en de schrijvers van deze open brief beweren te spreken namens “een groep onafhankelijke wetenschappers en regeringswetenschappers van over de hele wereld die hun professioneel bestaan hebben gewijd aan inzicht in de rol van milieufactoren voor het kankerrisico en de menselijke gezondheid”. De mening van het IARC over de carcinogeniciteit van glyfosaat wordt gehandhaafd: glyfosaat behoort tot klasse 2A.
- Chang en Delzell, 2013. *Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers.*
  In dit uitgebreid overzicht maken de auteurs gebruik van de beschikbare epidemiologische studies en besluiten zij: “Een causaal verband werd niet vastgesteld tussen blootstelling aan glyfosaat en het risico van om het even welke lymfohematopoëtische kanker”. De kankers omvatten non-Hodgkin lymfoom, Hodgkin-lymfoom, meervoudig myeloom en leukemie. De *odds ratio's* waren voor alle kankertypes marginaal statistisch significant.
- Schinasi en Leon, 2014. *Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis.*
  Dit uitgebreid overzicht omvat gegevens, hoofdzakelijk afkomstig uit industrielanden, over 21 groepen van pesticiden en 80 werkzame stoffen. Het vindt een positieve correlatie tussen blootstelling aan glyfosaat en het voorkomen van het B-cel subtype van non-Hodgkin lymfoom.
- Samet, 2015. *The IARC monographs: critics and controversy.*
  Samets conclusie luidt: "De processen van het IARC zijn solide en transparant en worden niet vertekend of door fouten ontsierd, zoals sommige critici laten verstaan." Tegelijk legt de auteur de vinger op een paar problemen, zoals het beperkte steunen op epidemiologische gegevens en de intrinsieke beperkingen van het IARC-proces. Ook worden vraagtekens geplaatst bij de onafhankelijkheid van de deelnemers. De boodschap van dit artikel is onduidelijk of ten minste voor discussie vatbaar.
- Davoren, 2018. *Glyphosate-based herbicides and cancer risk: a post-IARC decision review of potential mechanisms, policy and avenues of research.*
  De auteurs van dit artikel komen tot het besluit dat traditionele toxicologische proeven mogelijk niet langer relevant zijn voor het evalueren van de carcinogeniciteit van stoffen als glyfosaat, die een complex carcinogeen profiel vertonen. De auteurs benadrukken dat de manier waarop de carcinogeniciteit werkt waarschijnlijk microbioomverstoring en hormoonnabootsing omvat bij zeer lage concentraties. De auteurs besluiten dat voortgaan op historische gegevens een ongeschikte werkwijze is als men ziet hoe de wetenschappelijke kennis, met name over het microbioom, geëvolueerd is.
- Bus, 2017. *IARC use of oxidative stress as key mode of action characteristic for facilitating cancer classification: glyphosate case example illustrating a lack of robustness in interpretative implementation.*
  De auteur brengt in herinnering dat de werkingsprincipes van het IARC een aantal mechanistische en biomechanistische eigenschappen of "manieren van werken" omvatten om het carcinogeen potentieel voor de mens te evalueren; een daarvan is het oxidatief

stressmodel. Volgens de auteurs kan het gebruik van oxidatieve stress als dé geschikte manier van werken om gemakkelijker tot kankerclassificatie te komen, in vraag gesteld worden als gevolg van de aanzienlijke uitbreiding van de wetenschappelijke kennis. De auteur plaatst vraagtekens bij de manier waarop het IARC de problematiek verschuift van risico naar potentieel.

- Tarazona et al., 2017. *Glyphosate toxicity and carcinogenicity: a review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC.*
  De auteurs beweren dat de huidige niveaus van blootstelling aan glyfosaat zich onder de toxicologische referentiewaarden bevinden en geen reden voor publieke bekommernis vormen. Ze verklaren de verschillen in de manier waarop de EU en het IARC de carcinogeniciteit beoordelen. Het gebruik van verschillende gegevensreeksen, in het bijzonder over toxiciteit en carcinogeniciteit op lange termijn bij knaagdieren, zou de uiteenlopende visies gedeeltelijk kunnen verklaren, maar er zijn ook methodologische verschillen bij het evalueren van het beschikbare bewijs opgemerkt (zie Tabel 1 in Tarazona et al., 2017). Bovendien wijzen zij op de rol van effecten van hoge toxiciteit en op de nood aan het ontwikkelen van mechanistische evaluaties om een mogelijke manier waarop glyfosaat werkt te ontwarren. Een uitgebreid overzicht van de beschikbare onderzoeken op dieren wordt voorgelegd ter ondersteuning van de conclusie: "… dat de huidige niveaus van blootstelling (aan glyfosaat) zich onder de (toxicologische) referentiewaarden bevinden en geen reden voor publieke bekommernis vormen". Daarbij dient erop gewezen te worden dat de auteur een medewerker van EFSA is.
- Clausing et al., 2018. *Pesticides and public health: an analysis of the regulatory approach to assessing the carcinogenicity of glyphosate in the European Union.*
  De auteurs plaatsen vraagtekens bij de klassering van glyfosaat door het EFSA omdat het agentschap zijn eigen toepassings- en richtsnoerdocumenten voor het evalueren van carcinogeen potentieel niet heeft gevolgd. In het bijzonder besluiten de auteurs dat de sterkte van statistische analyse (eenzijdig versus tweezijdig toetsen in onderzoek naar carcinogeniciteit) en miskenning van het principe van het verband tussen dosis en respons de conclusies in gevaar brengen. Zij besluiten dat de klassering van het IARC gerechtvaardigd is.
- Landrigan en Belpoggi, 2018. *The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides.*
  De auteurs behoren tot het Ramazzini Institute, een onafhankelijke instelling voor kankeronderzoek. De organisatie werkt aan een prospectief onderzoek van drie jaar over de carcinogeniciteit van glyfosaat bij dieren.
- Manservisi et al., 2019. *The Ramazzini institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system.*
  Dit proefonderzoek is de voorloper van het hoger vermeld gepland onderzoek van drie jaar, dat de nadruk legt op de hormoonverstorende werking van glyfosaat. Hoewel bij één dosis een zeer duidelijk effect op de reproductieve ontwikkelingsparameters van mannelijke en vrouwelijke ratten werd waargenomen, moeten deze bevindingen nog bevestigd worden.
- Mao et al., 2018. *The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and roundup® administration at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on the microbiome.*
  Deze studie loopt parallel met die van Manservisi in 2019, maar dan toegespitst op het microbioom. Het effect van glyfosaat op darmmicrobioten bij ratten in een vroeg ontwikkelingsstadium en in het bijzonder vóór de aanvang van de puberteit, was evident.
- Torretta et al., 2018. *Critical review of the effects of glyphosate exposure to the environment and humans through the food supply chain.*
  De auteurs besluiten: "De resultaten hebben aan het licht gebracht hoe het massaal gebruik van het herbicide in de loop der jaren een heuse wereldwijde contaminatie heeft veroorzaakt die niet alleen de bodem, het oppervlaktewater en het grondwater en de atmosfeer heeft aangetast, maar ook levensmiddelen en courant gebruikte objecten zoals

luiers, verbandgaas en andere. Ondanks talrijke studies met betrekking tot de gevaren die voortvloeien uit het uitgebreide gebruik van glyfosaat, is het niet mogelijk een duidelijke en ondubbelzinnige karakterisering toe te schrijven aan glyfosaat, in het bijzonder betreffende het mogelijk schadelijke effect ervan voor mensen."

- Ward, 2018. *Glyphosate use and cancer incidence in the agriculture health study: an epidemiological perspective.*
  In deze geactualiseerde analyse van een langetermijnonderzoek rond gezondheid in de landbouw (AHS) werd in het kwartiel met de hoogste blootstelling een verhoogd maar statistisch niet significant risico van acute myelogene leukemie vastgesteld (RR = 2,44; CI = 0,94–6,32). De auteurs herinneren ons eraan dat het AHS een van de grootste epidemiologische onderzoeken naar glyfosaat aller tijden is, waarbij 57.310 erkende gebruikers en 32.347 echtgenoten betrokken zijn.

We zijn er ons goed van bewust dat deze selectie van artikels voor bespreking tot vertekening kan leiden. Een systematisch overzicht van de ontelbare beschikbare artikels geven valt buiten het bestek van dit document vanwege de redenen die in hoofdstuk I.1 zijn vermeld. Het is hier louter onze bedoeling op de contradicties te wijzen. Met dit voorbehoud in het achterhoofd ziet het ernaar uit dat er voor elk artikel dat de carcinogeniciteit ontkent ook een artikel is dat ze aanvaardt, terwijl alle artikels beweren het bij het rechte eind te hebben.

De waarschijnlijkste conclusie is dat glyfosaat het ***potentieel*** heeft om kanker te veroorzaken *in vitro*, waarschijnlijk bij dieren en mogelijk bij mensen. Vanwege de mechanistische gegevens en de waarnemingen *in vitro* en *in vivo*, lijkt het waarschijnlijk dat glyfosaat een zwak carcinogeen is, ook voor mensen. Het ***risico*** dat glyfosaat kanker veroorzaakt bij mensen is waarschijnlijk zeer klein, hoewel het moeilijk is dat met zekerheid uit te maken op basis van de huidige informatie.

Zelfs bij diegenen die glyfosaat als kankerverwekkend beschouwen, bestaat min of meer de consensus dat het slechts zwak carcinogeen is. Voor stoffen die zonder meer kankerverwekkend zijn houden EPA, IARC en EFSA er dezelfde mening op na. Uitmaken of een verbinding zwak of sterk kankerverwekkend is, berust evenwel op *in vivo* onderzoek op dieren en epidemiologisch onderzoek bij mensen en niet op biologische mechanismen (Schrenk, 2018). Dit impliceert dat het blootstellingsniveau aan het carcinogeen en de hoeveelheid ervan in het lichaam cruciaal zijn binnen de discussie. Daarom zou het mogelijk zijn de laagste niveaus waarbij ongewenste effecten worden vastgesteld (LOAEL) te bepalen voor tumorigene eindpunten en daarvan de toelaatbare blootstellingsniveaus af te leiden. Uiteraard is dit niet mogelijk voor genotoxische verbindingen, waarvoor geen veilig blootstellingsniveau mogelijk is. De EU heeft deze problematiek in 1999 aangepakt en blootstellingslimieten bepaald om het onderscheid te maken tussen zwakke en sterke carcinogenen (http://ec.europa.eu/environment/archives/dansub/pdfs/potency.pdf). Het is duidelijk dat de kwestie van zwakke en sterke carcinogenen samen met de blootstelling aan meerdere carcinogenen bijzonder complex is; de interpretatie van epidemiologische gegevens moet met de grootste omzichtigheid gebeuren (Yamaguchi, 1999).

Hoe kan een neutrale waarnemer zijn of haar mening vormen?

Eén mogelijke piste is het volgen van de Bradford Hill-criteria voor het onderzoek van causaliteit in epidemiologische studies (Hill, 1965). Hoewel deze negen criteria van 1965 dateren, worden ze nog altijd vaak gebruikt in gevallen waarin het verband tussen beroepsrisico's en ziekte niet duidelijk is. Het toepassen van deze criteria op de glyfosaatproblematiek gaat als volgt: Criterium 1 (sterkte van het verband tussen mogelijke oorzaak en mogelijk gevolg) en criterium 2 (consistentie): het verband tussen de oorzaak, blootstelling aan glyfosaat en het vermeende gevolg (kanker bij mensen) is op zijn minst betwistbaar. Zelfs de omvangrijkste epidemiologische studies hebben het niet ondubbelzinnig aangetoond. Met betrekking tot criterium 3 (specificiteit) en criterium 6 (plausibiliteit) bestaat er geen twijfel over dat we worden blootgesteld aan combinaties van chemische stoffen, waarvan sommige als kankerverwekkend bekendstaan (bijvoorbeeld

uitlaatgassen en sigarettenrook), terwijl het moeilijk is een welbepaald kankertype te koppelen aan glyfosaat. Dat geldt zelfs voor non-Hodgkin lymfomen in het algemeen, hoewel er een kleine aanwijzing is dat het lymfoom van het B-cel subtype verband zou kunnen houden met blootstelling aan glyfosaat. Het ligt voor de hand dat het belangrijk is subgroepen in de bevolking te identificeren die gevoeliger zijn voor glyfosaat, maar over dat aspect is zo goed als niets geweten. Recent onderzoek heeft de nadruk gelegd op het effect van deze aanpak op de preventie van leeftijdgebonden chronische ziekten en het verbruik van bioactieve verbindingen in plantaardig voedsel (Manach et al., 2017). Criterium 4 (aspect tijd): het is verleidelijk de ontwikkeling van bepaalde kankertypes in verband te brengen met blootstelling aan glyfosaat, hoewel de veronderstelde duur van de latentieperiode elke conclusie verhindert. Er lopen in de VS heel wat rechtszaken tegen Monsanto en Bayer; in het bijzonder in het geval van Dewayne Johnson heeft een federale rechter een tijdsgebonden verband aanvaard tussen langdurig gebruik van glyfosaat en de kanker. Criterium 5 (biologische gradiënt), criterium 7 (coherentie) en criterium 8 (experiment) verwijzen naar de biologische basis van de vermeende kankerverwekkende stof. De resultaten van experimenten *in vitro* hebben enige voorspellende waarde voor de genotoxiciteit of epigenetische transformatie die de stoffen veroorzaken, hoewel extrapolatie naar de menselijke situatie speculatief is. Bij experimenten *in vivo* op dieren met welbepaalde morfologische, histologische en orgaanspecifieke veranderingen zijn de argumenten voor carcinogeniciteit overtuigender. Maar de dosissen en concentraties die vereist zijn om het kankerfenotype uit te lokken bij experimenten, zijn in de regel vele malen hoger dan wat doorgaans wordt waargenomen bij *in vivo* omstandigheden tijdens menselijke blootstelling, terwijl in klassieke carcinogeniciteitssudies van 2 jaar het spontaan verschijnen van tumoren bij knaagdieren conclusies over de vermeende door glyfosaat veroorzaakte tumoren belemmert.

Globaal genomen is aan de Bradford-Hill-criteria tot op zekere hoogte voldaan, hoewel dat niet het geval is voor bijkomende criteria – zoals de dosis-responsvoorwaarden en blootstellingen aan lage dosissen. We kunnen hierbij optekenen dat andere gevolgen dan kanker, zoals effecten op het microbioom, zijn waargenomen bij zeer lage blootstellingsniveaus, te vergelijken met wat bij mensen voorkomt. Bovendien is rechtlijnige toepassing van de Hill-criteria in vraag gesteld in het licht van vorderingen in het bepalen van de manier van werken en (bio)medische achtergrond (Fedak et al., 2015).

Van welke hypothese men ook vertrekt en hoe geldig of ongeldig de overwegingen ook zijn, bij het besluiten mogen we het potentieel schadelijk effect niet verwaarlozen en op dat punt is het voorzorgsbeginsel van toepassing, zoals bepaald door de Europese Commissie. Het voorzorgsbeginsel dient echter met voorzichtigheid te worden toegepast, zoals is besproken (Renn, 2007) en door de EU bepaald in Verordening 178/2002: “Maatregelen die op basis van het voorzorgsbeginsel zijn vastgesteld, moeten evenredig zijn”. Het moet zeer duidelijk zijn dat de toepassing van het voorzorgsbeginsel niet het eindargument van de discussie is maar louter één element ervan. De HGR is van mening dat de aanpak zoals voorgesteld in advies 9404 (HGR, 2019) dient te worden gehanteerd voor het glyfosaatprobleem.

TE ONTHOUDEN

Het debat over de carcinogeniciteit van glyfosaat werd in 2015 bemoeilijkt door de verklaring van het IARC dat glyfosaat "waarschijnlijk kankerverwekkend voor mensen" is. Dit besluit is gebaseerd op resultaten van experimenten met dieren en biochemisch *in vitro* onderzoek. Veel (bijna alle) andere nationale en internationale organisaties beschouwden glyfosaat niet als kankerverwekkend voor mensen wanneer het correct wordt gebruikt.

Er zijn veel redenen voor dit verschil tussen het IARC en de andere organisaties, zoals het gebruik van verschillende gegevens (mogelijk met vertekening door selectie), de intrinsieke moeilijkheden van epidemiologisch onderzoek, de onbewezen tussenkomst van bedrijven met grote economische belangen, enz.

De wetenschappelijke literatuur biedt ter zake geen sluitend bewijs: voor elk artikel dat carcinogeniciteit suggereert is er een artikel dat ze ontkent. Alle artikels beweren correct, onafhankelijk en volledig te zijn.

Hoewel er argumenten zijn die kankerverwekkende eigenschappen van glyfosaat suggereren, is de verbinding waarschijnlijk slechts in geringe mate kankerverwekkend als men ze vergelijkt met alom bekende carcinogenen, waarover de verschillende organisaties het wel eens zijn.

De waarschijnlijkste conclusie is dat glyfosaat het potentieel heeft om kanker te veroorzaken in vitro, waarschijnlijk bij dieren en mogelijk bij mensen. Vanwege de mechanistische gegevens en de waarnemingen in vitro en in vivo, lijkt het waarschijnlijk dat glyfosaat een zwak carcinogeen is, ook voor mensen. Het risico dat glyfosaat kanker veroorzaakt bij mensen is waarschijnlijk zeer klein, hoewel het moeilijk is dat met zekerheid uit te maken op basis van de huidige informatie.

1.4 Niet-carcinogene toxiciteit van glyfosaat

Hoewel de meeste aandacht is gegaan naar de carcinogeniciteit van Roundup®, moeten ook andere aspecten van het toxiciteitsprofiel van glyfosaat bekeken worden. We beperken ons hier tot een korte samenvatting. Hoewel ecotoxiciteit belangrijk is, komt ze in dit document niet aan bod. Het recentste volledig overzicht van het toxiciteitsprofiel van glyfosaat werd gegeven door het *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (ATSDR), een onderdeel van de Amerikaanse *Centers for Disease Control* (CDC) (zie https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp214.pdf).

1.4.1 Toxiciteit voor eencelligen en meercelligen (behalve zoogdieren)

In een recent overzicht is de acute en chronische toxiciteit van glyfosaat **voor eencelligen en meercelligen die geen zoogdieren zijn** beschreven (Gill et al., 2018 en referenties daarin). De auteurs van dat rapport stellen dat deze toxiciteit het gevolg is van "het overmatig gebruik ervan op landbouwgrond", dat tot vervuiling van bodem en water heeft geleid. Heel wat eencellige en meercellige organismen in bodem en water worden in verschillende mate en in verschillende organen aangetast, zoals gedetailleerd is beschreven door het Pesticide Action Network Asia and Pacific http://www.national-toxic-encephalopathy-foundation.org/roundup.pdf.

Tot de getroffen eencelligen behoren (volgens Gill et al., 2018): *Euglena gracilis*, mycorrhizaschimmelsoorten, microbiële gemeenschappen van de rhizosfeer, microbioten in gevogelte, periphytongemeenschappen en andere. Hierbij moet worden opgemerkt dat verwijzingen naar deze getroffen organismen ook vóór 2000 gepubliceerd werden, wat betekent dat deze toxiciteit al bekend was lang voor het huidige debat over glyfosaat begon.

Tot de getroffen meercellige organismen behoren wieren, nematoden (heel wat andere soorten ongewervelden worden niet getroffen), aardwormen, allerlei groepen geleedpotigen (waaronder schaaldieren zoals watervlooien en rivierkreeften), insecten zoals honingbijen (komen aan bod in de volgende paragrafen), wespen, weekdieren zoals slakken, en stekelhuidigen zoals zee-egels. Zie Muller (2018) voor het effect van glyfosaat op insecten. In het rijk der gewervelden werden toxische effecten waargenomen bij allerlei soorten vissen en bij amfibieën zoals kikkers, krokodillen en hagedissen. Een aantal vogelsoorten blijkt vatbaar voor de toxiciteit van glyfosaat, al valt het niet mee te bepalen of het daarbij gaat om een toxisch effect door lichamelijk contact of om een onrechtstreeks toxisch effect als gevolg van een contaminatie van de bodem en van de insecten en het water die de vogels opnemen.

In de media is bijzondere aandacht besteed aan het effect van glyfosaat en samenstellingen met glyfosaat op **bestuivers zoals bijen**. Volgens Abraham et al. (2018) sterven bijen wanneer ze gedurende een bepaalde tijd en in bepaalde dosissen met glyfosaat in contact komen. Hoewel de experimenten in laboratoriumomstandigheden gebeurden, gaan de auteurs ervan uit dat gelijkaardige toxiciteit optreedt in reële omstandigheden op het terrein. En wanneer de bijen niet sterven, worden zowel instinctief gedrag als het olfactorisch leerproces, die cruciaal zijn voor het overleven van de kolonie, in gevaar gebracht (Gonalons en Farina, 2018; Motta et al., 2018). Wat de moleculaire mechanismen betreft, is al gedacht aan een interactie tussen glyfosaat en het redoxsysteem/stofwisselingsroute van vitamine A bij de honingbij (Jumarie et al., 2017). Andere auteurs denken aan een verband tussen glyfosaat en de stofwisseling van vitamine A/retinoïnezuur (Paganelli et al., 2010). Er is geopperd dat de toxische effecten van subletale dosissen glyfosaat op insecten te wijten zouden kunnen zijn aan de verstoring van processen die verband houden met ontwikkeling, voortplantingsprestatie, groei, gedrag en communicatie, die afhangen van het ontwikkelingsstadium van het insect, het geslacht en de populatie. Sommige van deze processen zijn mechanistisch gekoppeld aan het ontstaan van dysbiose in het microbioom van de bestuiver, waarvan is aangetoond dat het cruciale functies regelt bij insecten, bijvoorbeeld de voortplanting (Gill et al., 2018). Recente bevindingen betreffende de modulatie van het microbioom bij

honingbijen (Motta et al., 2018 – zie hoger) en in het darmmicrobioom van ratten (Lozano et al., 2018) kunnen erop wijzen dat glyfosaat zijn toxische werking op meerdere doelwitten kan uitoefenen.

Bij het verondersteld vernietigend effect van glyfosaat op honingbijen zijn vraagtekens geplaatst door een gedetailleerde analyse van de massale verstoring en dood van bijen in de VS, ook wel bijenverdwijnziekte genoemd. Er werd ontdekt dat verontreiniging, meer bepaald met neonicotinoïden, een oorzaak kan zijn; glyfosaat werd niet vermeld in de mijlpaal binnen het onderzoek naar deze kwestie (Cox-Foster en Van Engelsdorp, 2009). Dit artikel keek evenwel alleen naar de acute toxiciteit voor bestuivers, terwijl maar al te bekend is dat glyfosaat inwerkt op het darmmicrobioom en daardoor leidt tot effecten met uitstel voor cruciale functies, zoals de voortplanting. Dit artikel over acute effecten werd aangevuld door Alburaki et al., (2018) die in een studie over één jaar het verwoestend effect op het overleven van honingbijen in verband brachten met massale hoeveelheden honingbijvirussen en parasiterende mijten van de soort *Varroa destructor*. Ook hier waren neonicotinoïden de pesticiden die in hoge concentraties werden aangetroffen in dode bijen. Het is duidelijk dat de economische gevolgen van de sterfte van bestuivende bijen op lange termijn moeten worden bekeken en niet alleen in de acute kortetermijnfase.

De bezorgdheid van de Hoge Gezondheidsraad over het gebruik van herbiciden, pesticiden en insecticiden werd recent geuit met betrekking tot het gebruik van neonicotinoïden (HGR, 2016).

1.4.2 Toxiciteit voor zoogdieren

Vanwege verplichtingen in de regelgeving werd in het onderzoek naar toxiciteit uitgebreid gebruik gemaakt van ratten, muizen en konijnen. Opnieuw kwamen onderzoekers tot tegenstrijdige resultaten. Tizhe et al. (2014a, 2014b) besluiten dat, in een dierlijk model, hoge dosissen glyfosaat in combinatie met zink in voedsel en drinkwater tot een aantal histopathologische veranderingen leiden, met degeneratie van de glomeruli in de nieren en tubulusnecrose als opvallendste verschijnselen. Deze effecten werden niet aangetroffen bij afwezigheid van zink. Dezelfde onderzoeksgroep stelde evenwel vast dat na een orale blootstelling van acht weken aan glyfosaat zonder zink, het zink de toxische effecten van glyfosaat bij ratten blijkbaar verlichtte.

De **hormoonverstorende eigenschappen** van glyfosaat zijn uitgebreid onderzocht op androgene werking, genese van steroïden, effect op de testes, enz. (Myers et al., 2016). Maar ook hier is de situatie weer absoluut niet duidelijk. Een recent artikel (Johansson et al., 2018) beschreef dat het toepassen van glyfosaat alleen zo goed als geen effect heeft op de ontwikkeling van de testes en op de aanmaak van testosteron bij ratten, terwijl een samenstelling waarin glyfosaat zit slechts beperkte effecten heeft. Perinatale blootstelling aan glyfosaat met niveaus die overeenkomen met de aanvaardbare dagelijkse inname (ADI) (0,5 mg/kg/dag; zie volgend deel) heeft daarentegen wel een weerslag op de spermatogenese bij muizen (Pham et al., 2019). Hoewel lineaire extrapolatie naar mensen voorbarig zou zijn (Anifandis et al., 2018), is er toch reden voor bezorgdheid en verder onderzoek. Mogelijk kunnen het geplande onderzoeksproject aan het Ramazzini Institute en de resultaten van proefonderzoeken een piste uitstippelen waardoor deze controverse uit de wereld wordt geholpen (Manservisi et al., 2019; Mao et al., 2017).

Wat de **toxiciteit van glyfosaat <u>bij mensen</u>** betreft, was het meest verbazende rapport (vooral dan voor de media) waarschijnlijk dat van Samsel en Seneff (2013), die een reeks artikels schreven over de veronderstelde toxiciteit van glyfosaat voor mensen, waarin onder meer werd gesteld dat het remmend werkte op de detoxificatie door cytochroom P450 en in polypeptiden in de plaats kwam van glycine, hetgeen tot neurologische aandoeningen leidt, waaronder autisme. Alarmerend was vooral dat glyfosaat volgens Seneff er tegen 2030 toe zou leiden dat 50 % van de kinderen autisme hebben.

Het artikel van Samsel en Seneff werd onlangs kritisch tegen het licht gehouden. De conclusies waren onomwonden: van P450-inhibitie bleek geen sprake te zijn, het enzym bleek zelfs enigszins te worden geactiveerd; de chelatie van mangaan en het verband met neurologische aandoeningen werd nooit onderzocht, terwijl de veronderstelde vervanging van glycine door glyfosaat volkomen verkeerd was (Mesnage en Antoniou, 2017, 2018). In hun samenvatting stellen deze auteurs: "We kwamen tot de bevinding dat [Samsel en Seneff] op ongepaste wijze gebruik maken van een deductieve redenering gebaseerd op syllogisme. We stelden vast dat hun conclusies niet worden gestaafd door het beschikbare wetenschappelijk bewijs. Bijgevolg zijn de mechanismen en de uitgebreide reeks aandoeningen die volgens Samsel en Seneff in hun commentaren het gevolg zouden zijn van de toxiciteit van glyfosaat, in het beste geval ongefundeerde theorieën, speculaties of simpelweg fout." Of om Wolfgang Pauli (Nobelprijs fysica in1945) te citeren: "Dit is niet alleen niet juist, het is niet eens fout".

Dat het artikel van Samsel en Seneff doorgaans als ontoereikend wordt beschouwd, mag geen reden zijn om de impact van de omgeving op de ontwikkeling van autismespectrumstoornis (ASS) te negeren (Sealey et al., 2016; Von Ehrenstain et al., 2019). De rol van hormoonverstorende stoffen in de etiologie van ASS werd onlangs onderzocht (Moosa et al., 2018), en daarbij bleek dat bovenop de alom bekende genetische oorzaken van ASS niet kan worden uitgesloten dat blootstelling aan chemische stoffen in de omgeving een rol speelt. Deze auteurs besloten: "Blootstelling aan deze klasse van chemische stoffen kan leiden tot blijvende veranderingen in genexpressie en fenotype, die op hun beurt kunnen bijdragen aan transgenerationele overdracht van de autismespectrumstoornis".

De mogelijke transgenerationele overdracht van andere pathologieën dan ASS als gevolg van glyfosaat werd onlangs geopperd door Kubsad et al. (2019). Deze auteurs tonen aan dat de F1-generatie van zwangere ratten die aan glyfosaat blootgesteld werden, aan verwaarloosbare gevolgen voor de gezondheid lijden. De F2- en F3-generatie van aanvankelijk blootgestelde F0-ratten vertonen evenwel een toename in pathologieën zoals zwaarlijvigheid en aandoeningen aan de prostaat, de eierstokken en de nieren. Hoewel de omstandigheden waarin deze ratten zijn blootgesteld niet compatibel zijn met de veronderstelde normale blootstelling van mensen (aangezien ratten worden behandeld met zeer hoge, intraperitoneaal toegediende dosissen), vergen deze resultaten nader onderzoek. Naast het artikel van Kubsad werden enkele controversiële resultaten gepubliceerd. Kimmel et al. (2013) en Williams et al. (2012) stelden geen effect op de cardiovasculaire ontwikkeling of de voortplanting vast bij glyfosaatdosissen die compatibel zijn met de veronderstelde blootstelling van mensen, terwijl Milesi et al. (2018) structurele aangeboren afwijkingen aantroffen bij F2-nakomelingen van met glyfosaat behandelde zwangere ratten. Daarbij dient erop gewezen te worden dat zowel Kimmel als Williams ervan verdacht worden een band te hebben met glyfosaat-producerende ondernemingen. Duidelijk is dat de effecten op de ontwikkeling na blootstelling in utero of op jonge leeftijd verder in detail onderzocht moeten worden.

1.4.3 Mogelijke moleculaire mechanismen van de toxiciteit

Op **moleculair niveau** was een interessante bevinding dat proteïnekinase C (PKC) en mitogeen-geactiveerde proteïnekinases zoals ERK1/2 en p38MAPK cellulaire doelwitten voor glyfosaat zouden kunnen zijn (Cavalli et al., 2013). PKC is een cruciaal enzym binnen het signaaltransductiesysteem in bijna alle cellen, onder meer in G-proteïnegekoppelde receptoren, dat tot tal van cellulaire effecten leidt, allerlei soorten celactiviteit stimuleert en ook tot het afsterven van cellen leidt (Vauquelin en Mentzer, 2007). Van bijzonder belang is dat PKC de receptieve proteïne is voor tumorpromotors, zoals forbolmyristaat. Of dit gekoppeld zou kunnen worden aan de toxische eigenschappen van glyfosaat is nog niet duidelijk.

Er zijn heel wat artikels gepubliceerd over de **gentoxiciteit** van glyfosaat (Brusick et al., 2016 en referenties daarin). Globaal genomen ontbreekt het niet aan bewijs dat glyfosaat genetisch

materiaal bij *in vitro* experimenten kan aantasten, zoals werd waargenomen bij tal van verschillende soorten cellen, maar ook bij *in vivo* experimenten. Hoewel een zeer duidelijk mutageen effect van glyfosaat werd waargenomen bij een menselijk "experiment" in Ecuador, werd geen significante chromosoomschade aangetroffen (Paz-Y-Mino et al., 2007, 2011). De conclusie van deze auteurs luidde dat "de onderzochte populatie geen significante chromosoom- en DNA-beschadiging vertoonde. De belangrijkste maatschappelijke impact was angst. Het dient te worden opgemerkt dat de aanwezigheid van een normaal karyotype het voorkomen van chromosoomafwijkingen in een aantal cellen niet uitsluit, wat tot het kankerrisico zou kunnen bijdragen. Herstel van DNA-breuken zal in zeer ruime mate voorkomen, maar een kleine minderheid van breuken zal tot mutaties leiden (Langie et al., 2015). Wij raden aan verder prospectief onderzoek te doen om de gemeenschappen te evalueren."

Zo rapporteert ook de wetenschappelijke groep rond pesticidenresidu's (WHO-JMPR): "Het globale bewijsgewicht wijst erop dat toediening van glyfosaat en samenstellingen met glyfosaat in dosissen die oplopen tot 2000 mg/kg via de orale weg, die het relevantst is voor menselijke blootstelling via de voeding, niet was gekoppeld aan een toename van chromosoombeschadiging of andere soorten genetische schade. De meeste *in vivo* onderzoeken werden verricht op knaagdieren, een model dat als fysiologisch relevant wordt beschouwd voor het beoordelen van genotoxische risico's voor mensen. De genotoxische effecten die *in vitro* of in fylogenetisch verwijderde organismen waren gerapporteerd, werden *in vivo* niet waargenomen in op de juiste manier behandelde zoogdiermodellen" (http://apps.who.int/pesticide-residues-jmpr-database/pesticide?name=GLYPHOSATE).

Van glyfosaat is aangetoond dat het **epigenetische effecten** heeft *in vitro*. Aangezien DNA-alkylatie verband houdt met genmodulatie, met inbegrip van overexpressie van oncogenen en uitschakeling van tumoronderdrukkende genen, is ze voor de studie van deze kwestie cruciaal. Kwiatkowska et al. (2017) en Woźniak et al. (2018) toonden in een *in vitro* experiment aan dat glyfosaat tot DNA-schade kan leiden in het tumoronderdrukkend gen p53 in perifere mononucleaire bloedcellen bij mensen. Het effect was evenwel alleen waarneembaar bij glyfosaatconcentraties van meer dan 0,25 mM tot 1 mM. Deze concentraties *in vitro* zijn 2×10^5 en 1×10^6 hoger dan wat wordt aangetroffen in menselijke bloedstalen (ongeveer 1-10 nM) (Knudsen et al., 2017). De relevantie van het *in vitro* resultaat voor de situatie *in vivo* is twijfelachtig.

1.4.4 Aanvaardbare blootstellingsniveaus

Als het over toxiciteit gaat, komen automatisch variabelen ter sprake die de veiligheid voor de samenleving vertegenwoordigen; die wordt op een aantal manieren uitgedrukt, zoals ADI, NOEL (niveau waarop geen effect wordt waargenomen), NOAEL (hoogste niveau waarbij geen schadelijke effecten optreden), maximale residulimieten (MRL) en heel wat andere beschrijvende indexen. In 2004 raamde de WGO, op grond van een ongepubliceerd onderzoek uit 1993, de ADI op 1,0 mg/kg/dag. In de EU geldt een ADI van 0,5 mg/kg/dag, gebaseerd op een onderzoek naar de teratogene werking bij konijnen, terwijl het EPA een referentiedosis van 2,0 mg/kg/dag vastlegde (Myers et al., 2016). Het EFSA stelde een aanvaardbaar blootstellingsniveau voor de toepasser voor van 0,1 mg/kg/dag en een aanvaardbare dagelijkse inname voor consumenten die is afgestemd op de acute referentiedosis (ARfD) van 0,5 mg/kg/dag. Gedetailleerde uitleg over de verschillende waarden is te vinden in http://npic.orst.edu/factsheets/glyphogen.html. Ook hier is de heterogene aard van de cijfers bron van enig wantrouwen tegenover de onderliggende redenering.

Variabelen zoals de ADI en dergelijke bepalen heeft onvermijdelijk te maken met analysemethodes en opsporingsdrempels. Er zijn heel wat artikels beschikbaar over methodes voor het opsporen van glyfosaat. Het volstaat hierover twee recente onderzoeken te citeren (Gill et al., 2017; Valle et al., 2019). Opnieuw is duidelijk hoe variabel de cijfers zijn, met opsporingsdrempels die schommelen tussen 0,1 - 0,5 µg/L voor urine en 12 µg/L voor zeewater; de waarden voor water en melk zijn respectievelijk 0,03 µg/L en 10 µg/L. De opsporingsdrempel in lucht is 1 $\mu g/m^3$

(https://www.osha.gov/dts/sltc/methods/partial/t-pv2067-01-8911-ch/t-pv2067-01-8911-ch.pdf). Het blijft nog te bezien of betere analysemethodes en lagere opsporingsdrempels zullen leiden tot een daling van de ADI en gelijkaardige parameters – niet vanwege toegenomen toxiciteit maar omdat de methodes gevoeliger zijn geworden, zoals met asbest is gebeurd.

1.4.5 Besluit

Om te besluiten: hoewel de carcinogeniciteit van glyfosaat het hoofdonderwerp van het debat is, moet ook de niet-carcinogene toxiciteit in overweging worden genomen bij beslissingen over het verder gebruik ervan. Tegelijk dient nog veel onderzoek te gebeuren om te weten te komen wat de reële impact van blootstelling aan glyfosaat op bevolkingsniveau is en om de moleculaire doelwitten te bepalen.

TE ONTHOUDEN

Hoewel de huidige discussie zich toespitst op de carcinogeniciteit van glyfosaat, zijn nog andere soorten toxiciteit bekend en kunnen die zelfs belangrijker blijken.

Er is bewijs dat glyfosaat een belangrijke impact heeft op biologische systemen, waaronder een cruciale impact op het microbioom en het darmstelsel.

Het zoeken naar de moleculaire doelwitten van de toxiciteit moet doorgaan.

1.5 Risico's van het combineren van chemische stoffen

Met betrekking tot pesticiden zijn twee verschillende soorten combinaties van chemische stoffen van belang: het pesticide combineren met hulpstoffen die de onkruidverdelgende werking vergemakkelijken en twee onkruidverdelgende werkzame stoffen combineren die synergetisch werken; in verband met glyfosaat moeten beide mogelijkheden bekeken worden. Een hulpstof heeft duidelijk een eigen werking, maar die verschilt van de onkruidverdelgende werking van de werkzame stof. Er zijn twee zeer gedetailleerde updates van de beschikbare literatuur gepubliceerd (Rizzati et al., 2016; Reffstrup et al., 2010).

Het bekendste product met glyfosaat is Roundup®, dat in veel samenstellingen op de markt is (Gill et al., 2018). De meeste Roundup-bereidingen in de handel bevatten een glyfosaatzout (tot 50 %) en tot 10 % polyoxyethyleenamine (POEA). POEA of talgamine is een niet-ionogene oppervlakteactieve stof die effectieve opname van in water oplosbaar glyfosaat via plantenmembranen mogelijk maakt. Zonder deze hulpstof zou glyfosaat in mindere mate door planten worden opgenomen en van de bladeren spoelen als het regent. De combinatie versterkt het onkruidverdelgend effect van de bereiding significant. Hoewel glyfosaat de werkzame stof is en het bestanddeel van Roundup® waaraan de toxiciteit daarvan doorgaans wordt toegeschreven, is de acute toxiciteit van talgamine veel groter dan die van glyfosaat. De acute toxiciteit van Roundup® is dus in hoge mate te wijten aan de acute toxiciteit van POEA (Mesnage en Antoniou, 2018). Het verschil in acute en chronische toxiciteit tussen glyfosaat als zuivere verbinding en de samenstelling die talgamine bevat, is gedocumenteerd. De zuivere verbinding heeft vrijwel geen effect, terwijl het mengsel in de samenstelling niet-selectieve doordringbaarheid en verstoring van bio-energetische processen veroorzaakt in geïsoleerde mitochondriën van ratten (Peixoto, 2005). Het EFSA heeft haar bekommernis over talgamine bekendgemaakt (zie

https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2903/j.efsa.2015.4303). Het is van belang dat POEA's bij de verlenging van de goedkeuring in de EU uitdrukkelijk werden gebannen uit herbiciden op basis van glyfosaat.

Onkruidresistentie heeft er ook toe geleid dat glyfosaat gecombineerd wordt met dicamba en 2,4-D, eveneens bekende herbiciden. Bij deze tweede soort combinatie zijn beide verbindingen als onkruidverdelger werkzaam, al hebben ze verschillende cellulaire doelwitten; aangenomen wordt dat de onkruidbestrijding daardoor veel effectiever is. In dat geval is de toxiciteit van het mengsel evenwel te wijten aan de toxiciteit van de twee onkruidverdelgende verbindingen en het is geweten dat (bijvoorbeeld) de acute toxiciteit van dicamba veel groter is dan die van glyfosaat.

Eerder in dit document bekeken we de toxiciteit en carcinogeniciteit van glyfosaat als hoofdzakelijk verband houdend met individuele blootstelling aan één molecule. In de reële wereld worden we evenwel nooit blootgesteld aan de zuivere chemische stof maar altijd aan mengsels van doorgaans (om niet te zeggen altijd) onbekende samenstelling. Het onderzoek van het toxisch effect van mengsels van verbindingen in het algemeen en van de carcinogeniciteit in het bijzonder is buitengewoon lastig (Manservisi et al., 2017; Legradi et al., 2018; Levine en Borgert, 2018). In een ruimere context heeft de HGR zijn bijzondere bekommernis geuit omtrent blootstelling op jonge leeftijd aan mutagene of hormoonverstorende stoffen en mengsels van stoffen. Die bekommernis werd vastgelegd in het gepubliceerde adviserend rapport 9404 van de HGR (HGR, 2019) en komt verder in dit document niet aan bod (https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/190617_hgr-9404_fys_chem_env_hygiene_vcabdem_0.pdf). Als er ergens sprake moet zijn van toepassing van het voorzorgsbeginsel, dan zeker op dit gebied.

In 1986 legde het EPA richtlijnen vast voor het evalueren van het cumulatieve risico bij blootstelling aan meerdere stoffen in pesticidengroepen waarvan is bepaald dat ze een gemeenschappelijk toxiciteitsmechanisme hebben (EPA, 1986). Het Agentschap publiceerde eveneens richtsnoeren voor het bepalen of chemische stoffen een toxiciteitsmechanisme gemeen hebben, d.w.z. of ze kunnen worden beoordeeld als een groep met een gemeenschappelijk mechanisme. De risicoberekening is gebaseerd op optelling van de dosissen, waarbij de blootstellingsniveaus voor de individuele pesticiden evenredig met hun relatieve potentie worden genomen en vervolgens opgeteld. Enkele grote onzekerheden bij deze manier van werken zijn de mogelijkheid dat de relatieve potentie verandert met de dosis en de mogelijke toxicologische interacties (bij optelling van dosissen gaat men niet uit van toxicologische interacties). Een ander punt waarvoor voorzichtigheid geboden is, is dat de daaruit voortvloeiende risicobeoordelingen geen volledige evaluaties van alle blootstellingen aan scheikundige stoffen voor de gezondheid zijn, maar louter staan voor de risico's van de pesticiden met een gemeenschappelijk mechanisme.

TE ONTHOUDEN

In een poging om iets te doen aan de toenemende resistentie van onkruid tegen glyfosaat, worden er andere pesticiden mee gecombineerd.

Combinaties van chemische stoffen leiden onvermijdelijk tot een grotere toxiciteit en zelfs synergetische effecten zijn mogelijk.

De blootstelling van foetussen, pasgeborenen en kleine kinderen aan chemische stoffen – en in het bijzonder aan combinaties van chemische stoffen – is een bron van grote bekommernis.

1.6 Wie zou aan glyfosaat blootgesteld kunnen worden en wie loopt risico?

Heel wat mensen zouden in normale dagelijkse omstandigheden aan glyfosaat blootgesteld kunnen worden. Hierna volgt een aantal blootstellingsscenario's, te beginnen met de scenario's met het hoogste risico.

- Tot de mensen die het meest worden blootgesteld aan glyfosaat behoren professionele gebruikers (landbouwers, tuinbouwers en loonwerkers). Zij hebben te maken met een hoog blootstellingsrisico maar zijn tegelijk goed opgeleid (fytolicentie) en dragen beschermkledij en maskers die het risico beperken.
- Amateurgebruikers daarentegen (hobbytuiniers en mensen die tuinen onderhouden) zijn minder blootgesteld maar ook minder vertrouwd met de juiste toepassing (gevaar voor overdosering); doorgaans hebben zij geen beschermkledij of dragen zij ze niet.
- Mensen die toevallig in de buurt zijn tijdens het toepassen (voorbijgangers en veldarbeiders) zullen onopzettelijk blootgesteld worden als gevolg van contact met wegwaaiende verstuivingsdruppels.
- De gezinnen van gebruikers lopen duidelijk risico door blootstelling via materiaal dat in huis komt.
- Bewoners en mensen in de buurt van behandelde terreinen worden blootgesteld via stof en stuifdruppels. Dat geldt niet alleen voor woningen maar ook voor scholen, speelpleinen, parken enzovoort. Op dergelijke plaatsen kunnen kwetsbaarder groepen aanwezig zijn.
- Ten slotte kan de hele bevolking worden blootgesteld aan luchtverontreiniging via verdamping van neergeslagen product en door regendruppels die productdeeltjes meenemen.

Een aantal categorieën van potentieel blootgestelde mensen loopt het hoogste risico van ongewenste effecten:

- Professionele gebruikers en hun gezin.
- Bewoners en mensen in de buurt tijdens de toepassing en meteen erna.
- Kinderen die spelen op verontreinigde oppervlakken (gazons, speelplaatsen) en die via hand-tot-mondcontact blootgesteld kunnen worden.
- Zwangere vrouwen, vanwege specifieke toxische risico's voor de foetus. De HGR heeft recent zijn bezorgdheid geuit over blootstelling aan chemische stoffen in de baarmoeder en op jonge leeftijd (HGR, 2018; HGR, 2019).

Het spreekt vanzelf dat deze punten niet alleen voor glyfosaat gelden maar voor alle pesticiden en, door extrapolatie, voor iedereen.

1.7 Biodiversiteit, resistentie voor glyfosaat en alternatieven voor glyfosaat

Biodiversiteit is een vereiste voor het overleven van de mensheid (Lynch en Pederson, 2016) en men is het erover eens dat het huidige verdwijnen van de biodiversiteit door de mens veroorzaakt wordt (Chapin et al., 2000; Rubidge et al., 2012 (https://plato.stanford.edu/entries/ethics-environmental/index.html).

Vraag is nu of glyfosaat en Roundup® bijdragen aan de bedreiging van de biodiversiteit. Algemeen gesproken werden er vijf belangrijke oorzaken onderscheiden voor de achteruitgang van de biodiversiteit: klimaatverandering, habitatverlies, overexploitatie, invoering van vreemde soorten en vervuiling. Herbiciden en glyfosaat dragen bijgevolg bij aan het verlies van biodiversiteit. Dit geldt in het bijzonder sinds Monsanto in 1996 een aantal genetisch gemanipuleerde gewassen heeft ingevoerd die resistent zijn voor glyfosaat. Daardoor kon glyfosaat in de landbouwpraktijk *ad libitum* gebruikt worden om alle niet-resistente planten te doden zonder het economisch waardevolle gewas te storen. Het resultaat was massaal gebruik van glyfosaat en het verdwijnen van alle ongewenste kruiden, wat per definitie een verlies van biodiversiteit is. In de VS werd glyfosaatresistente maïs al in 1996 op de markt gebracht (Benbrook, 2016), maar in de EU is dergelijk gebruik nooit toegelaten.

Powles et al. (1998) waren de eerste die rapporteerden over het verschijnen van glyfosaatresistentie bij raaigras (Lolium rigidum). Sindsdien heeft een toenemend aantal soorten deze resistentie ontwikkeld en werd het biologisch mechanisme uitgeklaard (Powles en Preston, 2006; Powles, 2008; Kreiner et al., 2018). Onlangs werd geopperd dat epigenetische mechanismen weleens zouden kunnen bijdragen aan herbicideresistentie bij planten (Markus et al., 2018). Kortom, wat ooit een optimale onkruidverdelger was, is dat intussen niet meer. Een gelijkaardige conclusie trokken O'Duke en Powles (2008) en Powles (2008), die stelden dat: "… de combinatie van al te sterk vertrouwen op glyfosaat en het evolutionair potentieel van onkruidsoorten vormt een dreiging voor de efficiëntie en blijvende bruikbaarheid van glyfosaat als waardevol herbicide." Of glyfosaat al dan niet het slachtoffer zal worden van zijn eigen succes, zal de komende tien jaar duidelijk worden. Hoewel er op heel wat andere vlakken verschillen zijn, is het verleidelijk de situatie te vergelijken met het gebruik van antibiotica. Het is duidelijk dat het overvloedig gebruik van antibiotica (althans in bepaalde landen) de voornaamste of zelfs de belangrijkste oorzaak van toegenomen en gevaarlijke resistentie van schadelijke organismen is en een aanzienlijk nadeel voor de medische behandeling van een groot aantal ziekten (Aminov, 2010).

De ontwikkeling van resistentie heeft twee gevolgen. In de eerste plaats is dit alweer slecht nieuws voor de biodiversiteit, aangezien alleen de onkruidsoorten die resistentie ontwikkelden de behandeling met glyfosaat zullen overleven. Het tweede gevolg houdt zelfs nog meer risico in: om de onkruidverdelgende eigenschappen van glyfosaat voor niet-resistente onkruiden te behouden en om ongewenste soorten die resistentie ontwikkelden te bestrijden, wordt een tweede herbicide toegevoegd aan de samenstelling met glyfosaat (zie vorig deel). Het is bekend dat glyfosaat wordt gecombineerd met dicamba of met 2,4 D, waarvoor een in hoge mate toxisch profiel is beschreven. Recent publiceerden wetenschappers enkele significante bijdragen aan ons inzicht in de gevolgen van toenemende resistentie van gewassen voor herbiciden in het algemeen (Evans et al., 2018; Peterson et al., 2017) en voor glyfosaat in het bijzonder (Beckie et al.,2019).

Samengevat: hoewel de bedreigende rol van glyfosaat voor de biodiversiteit subtieler zou kunnen zijn dan die van andere factoren die de biodiversiteit bedreigen, zoals de opwarming van de aarde en het verlies van biotopen, valt hij niet te verwaarlozen en moet er rekening mee worden gehouden bij het formuleren van een standpunt over glyfosaat.

In het licht van de toenemende grenzen aan de doeltreffendheid ervan en van het mogelijk verbod op het gebruik ervan, is de nood aan alternatieven voor glyfosaat zeer groot. In essentie zijn er drie hoofdgroepen van alternatieven beschikbaar: manuele technieken, mechanische technieken en andere pesticiden of pesticideachtige verbindingen. Deze mogelijkheden zijn gedetailleerd

beschreven in het uitstekende recente overzicht van Abbas et al. (2018). De besluiten van dat overzicht zijn:

> Manueel wieden en schoffelen zijn de doeltreffendste onkruidbestrijdingsmethoden maar niet nuttig voor de grote oppervlakten die in de moderne landbouw gangbaar zijn. Voorts zou de factor arbeidskosten tot een enorme economische last leiden en daardoor tot een aanzienlijke prijsstijging voor levensmiddelen. Manueel wieden en schoffelen zijn alleen nuttig op kleine oppervlakten, bijvoorbeeld in particuliere moes- en siertuinen, of in landen waar arbeidskrachten goedkoop zijn.
>
> Mechanische onkruidbestrijding is mogelijk als alternatief voor werken met glyfosaat als totaalherbicide, door gebruik te maken van branders, stoom of elektrocutie. Dergelijke behandelingen houden risico's voor de gebruiker (brandwonden, inademing van stoom, lawaaihinder) en brandgevaar in. Bovendien vergt het veel energieverbruik.
>
> Mechanisch wieden in land- en tuinbouwgewassen is alleen mogelijk waar de planten in rijen staan en het onkruid dat tussen de rijen groeit wordt verwijderd door grondbewerking met een machine. Onkruid tussen de gewassen en in de rijen wordt niet verwijderd en verontreinigt het eindproduct. Voorts leidt het voortdurend bewerken van de grond tot problemen zoals uitputting en verlies van bodemvruchtbaarheid, verdichting van de ondergrond en vernieling van natuurlijke habitats.
>
> Chemische onkruidbestrijding is heel aantrekkelijk omdat ze eenvoudig toe te passen is en omdat de behandeling efficiënt is. De jongste tientallen jaren zijn er heel wat nieuwe verbindingen op de markt gekomen, waaronder glyfosaat in 1974.

Abbas et al. (2018) zijn voorstander van het gebruik van biologische onkruidbestrijding, hetzij via inoculatie (introductie van antagonistische exotische onkruiden in een gewas) of door versterking (natuurlijke antagonisten van onkruiden gebruiken die al in het gebied aanwezig zijn, bijvoorbeeld schimmels). Volgens deze auteurs zouden dergelijke onkruidbestrijdingsmethoden kunnen werken en gebruikt kunnen worden voor verdere onkruidbestrijding, hoewel de ongerichte vernietiging van begroeiing deze toepassingen beperkt. Biologische onkruidbestrijding is in de praktijk echter nog niet zo succesvol gebleken. Het gebruik van plantenparasieten zoals insecten en bacteriën kan onvoorziene ecologische gevolgen hebben.

De EU is een sterke voorstander van zogeheten "biologische pesticiden met een laag risico". In een resolutie van 15/2/2017 besloot de Commissie dat, op dit moment (oktober 2019), 16 verbindingen met pesticide werking – waarvan 11 biologische – als "verbindingen met een laag risico" gecategoriseerd worden. De Commissie verwijst naar verordening EG nr. 1107/2009 voor de definitie van verbindingen met een laag risico (bijlage II, punt 5, artikels 22 en 47). Recent werd een gedetailleerde bespreking van de optie met laag risico gepubliceerd (Marchand, 2017) en er verscheen ook een recent voorbeeld van onderzoek op het vlak van natuurverwante herbiciden met laag risico (Araniti et al., 2019; Marrone et al., 2017). De Commissie stimuleert het gebruik van biologische middelen en andere verbindingen met een laag risico. www.artemisnatuurlijk.en/repositories/files/Resolutie%20van%20het%20Europees%20Parlement%20van%2015-02-2017%20over%20biologische%20perticiden%20met%20een%20laag%20risico.pdf. Hoewel het gebruik van verbindingen met een laag risico een veelbelovende optie lijkt, blijft het moeilijk de criteria voor een verbinding met een laag risico te begrijpen en toe te passen. De lijst bevat inderdaad hoofdzakelijk negatieve criteria (de verbinding is niet carcinogeen, niet mutageen, heeft geen acuut toxisch effect, is niet neurotoxisch, niet immunotoxisch, enzovoort, moet voldoende efficiënt zijn en mag geen zoogdierenleed veroorzaken). De glyfosaatkwestie heeft zeer duidelijk gemaakt dat de discussie over eigenschappen zoals carcinogeniciteit niet eenvoudig is.

Het is van belang dat de Europese Commissie een lijst van 27 chemische stoffen en 30 micro-organismen heeft verspreid waarvan zou kunnen worden verwacht dat ze voldoen aan de criteria voor stoffen met een laag risico (Mededeling van de Commissie betreffende een lijst van werkzame stoffen met een mogelijk laag risico die zijn goedgekeurd voor gebruik als gewasbeschermingsmiddel, 2018/C 265/02).

Terwijl dit slechts een indicatieve lijst zonder verder engagement is, illustreert ze dat de reden voor de langzame vooruitgang van de eensgezindheid over stoffen met een laag risico niet in de eerste plaats de criteria zijn maar het evaluatieproces dat noodzakelijk is om tot een dergelijke beslissing te komen. Aangezien de beschikbare gegevens voor micro-organismen en voor eenvoudige alledaagse stoffen vaak niet zo uitgebreid zijn als voor synthetische werkzame stoffen (waaronder glyfosaat) kan het bereiken van een beslissing een heuse uitdaging zijn.

Ten slotte zou allelopathie dienst kunnen doen als de chemische onkruidbestrijdingsmethode van de toekomst. Allelopathie behelst het afremmen van de groei van planten, bacteriën of schimmels door toxines die vrijkomen uit andere, concurrerende planten op dezelfde plek. De huidige spreiding van planten in een bepaalde zone hangt in verregaande mate samen met het vrijkomen van allelochemicaliën uit planten en met het gunstige of nadelige effect daarvan op andere planten. Hoewel allelopathie een heel gewoon biologisch mechanisme is, is de toepassing ervan in de landbouw relatief nieuw en zijn de toepassingen schaars (Cheng en Cheng, 2015; Ramalingam et al., 2018).

De Universiteit van Wageningen verkent nieuwe landbouwpraktijken die op min of meer dezelfde productiviteit mikken met een veelheid van gewassen op dezelfde oppervlakte. Dit systeem heet "gewasconcurrentie". Het vergroot de biodiversiteit, houdt plagen weg van gewassen en verkleint de nood aan pesticiden. De productiviteit is lager, maar dat is een kwestie van maatschappelijke mentaliteit die moet veranderen met de hulp van een geactualiseerd en duurzaam beleid van overheidsinstanties (Pierik et al., 2013). Dit ziet er weliswaar veelbelovend uit, maar er moet duidelijk nog veel onderzoek gebeuren. De impact van verschillende onkruidbeheersingstechnieken is moeilijk te evalueren aangezien daarbij meerdere aspecten in overweging moeten worden genomen: ecotoxiciteit in verschillende delen van het milieu (lucht: drift, fijn stof; water: waterorganismen in oppervlaktewater, grondwater, zeewater; eutrofiëring en bodem: landorganismen, persistentie; toxiciteit voor de mens; en impact op het klimaat).

Plant Research International in Wageningen evalueerde al deze impacts in een levenscyclusanalyse (LCA) van onkruidbestrijdingsmethoden op verhardingen en hield daarbij rekening met 17 aspecten die genormaliseerd kunnen worden tot een aantal impactscores en één globale score. Dit onderzoek komt tot opmerkelijke conclusies:

- chemische bestrijding met herbiciden heeft de grootste impact op het watermilieu;
- mechanische bestrijding door borstelen heeft de grootste impact op toxiciteit voor de mens;
- fysische bestrijding met heet water heeft een grote impact op de vorming van fijn stof;
- fysische bestrijding met hete lucht of verbranding heeft een grote impact op de klimaatverandering;
- de samengevoegde globale score was het laagst voor chemische bestrijding, terwijl alle andere methodes (branden, heteluchtbehandeling en stomen) slechtere globale scores hadden.

Het is zeer duidelijk geworden dat het toepassen van één enkele onkruidbestrijdingsmethode niet zal volstaan voor de ontwikkeling van de landbouw in de toekomst, gezien de toenemende vraag naar voedsel wereldwijd. De combinatie van werkwijzen wordt geïntegreerde onkruidbestrijding (GOB) of geïntegreerde biologische onkruidbestrijding genoemd (Lake et al., 2018) en werd gestimuleerd door de EU (zie rapport van de PEST-Commissie (PEST, 2019)). Bedoeling is de beste methode voor een bepaalde toepassing bij bepaalde weers- en bodemomstandigheden en gewastoestand te gebruiken. Zoals Abbas et al. (2018) besluiten: “De integratie van biologische

werkwijzen kan het spectrum van de onkruidbestrijding verruimen, wat voordelig kan zijn omdat het de verdere afhankelijkheid van conventionele bestrijdingsmethoden vermindert."

Terwijl het zoeken naar alternatieve methoden voor onkruidbestrijding het aanmoedigen waard is, moet ook worden opgemerkt dat, als we de wereldbevolking gezond willen voeden, een bijna volledige mentaliteitswijziging inzake voedselconsumptie noodzakelijk zal zijn. De EAT-Lancetcommissie besloot: "Overschakelen op gezonde voedingspatronen tegen 2050 zal aanzienlijke verschuivingen inzake voeding vergen. Het wereldwijd verbruik van fruit, groenten, noten en peulvruchten zal moeten verdubbelen en het verbruik van levensmiddelen zoals rood vlees en suiker zal met meer dan 50 % moeten afnemen. Een voeding die rijk is aan plantaardige producten en minder producten van dierlijke oorsprong bevat, zorgt voor een betere gezondheid en is gunstig voor het milieu" (https://eatforum.org/content/uploads/2019/04/EAT-Lancet_Commission_Summary_Report.pdf.

Het is bekend dat grootschalige gewasproductie hoofdzakelijk dient voor het voeden van dieren voor menselijke consumptie. Minder dierlijke producten verbruiken, zoals de EAT-commissie adviseert, zal de nood aan grootschalige gewasproductie verminderen en dat zal op zijn beurt de nood aan glyfosaat en pesticiden verminderen.

Tot besluit: dit is een wereldwijd probleem en elke wijziging in landbouwmethodes – al dan niet door de wet opgelegd – zal wereldwijde implicaties hebben (Brookes et al., 2017). De voornaamste les die we te leren hebben is dat geen enkel klassiek herbicide dat momenteel in gebruik is, glyfosaat of om het even welk ander, als enige optie voor onkruidbestrijding dienst kan doen. Toch kan het gebruik van chemische alternatieven voor glyfosaat tal van problemen veroorzaken: gebrek aan efficiëntie, economische nadelen, ecologische gevolgen, toxiciteit en problemen met de praktische haalbaarheid. Het is duidelijk dat er nog veel onderzoek nodig zal zijn naar economische alternatieven die voldoen aan de huidige toxicologische en ecotoxicologische vereisten voor duurzame onkruidbestrijding. Het is redelijk aan te nemen dat het gebruik van zeer toxische stoffen en negatieve effecten op het milieu, op planten en dieren in het wild en op mensen aanzienlijk kan verminderen.

TE ONTHOUDEN

Hoewel glyfosaat aanvankelijk een van de effectiefste herbiciden ooit was, is de toenemende resistentie van onkruid voor dit product slecht nieuws voor het herbicide; dit resultaat is naar alle waarschijnlijkheid te wijten aan het massaal en ongecontroleerd gebruik wereldwijd.

Andere methodes voor onkruidbestrijding zullen moeten worden ontwikkeld, zoals biologische bestrijding, allelopathie en andere; geen enkele andere methode presteert momenteel zoals glyfosaat.

Elke conclusie over het verder gebruik van glyfosaat dient rekening te houden met dit dilemma.

2. Onderzoek van het PEST-rapport

Het PEST-rapport werd op 18 december 2018 gefinaliseerd en met een meerderheid van stemmen goedgekeurd door de PEST-Commissie. Het rapport werd op 16 januari 2019 aan het EU Parlement voorgelegd en met een meerderheidsstemming goedgekeurd (met 526 stemmen voor, 66 tegen en 72 onthoudingen).

Het rapport heeft een aantal **sterke punten** (alle paginanummers verwijzen naar de elektronische versie van het document, die 50 blz. telt):

- Betreffende correcte wetenschappelijke informatie en wetenschappelijk onderzoek:

  Alle informatie moet beschikbaar zijn voor het publiek (blz. 8), onderzoek naar *in vitro* methodes moet gestimuleerd worden (blz. 6), risicobeoordeling moet gebaseerd zijn op alle relevante beschikbare wetenschappelijke bewijzen (blz. 12), het gebruik van dieren voor wetenschappelijke doeleinden wordt sterk ontmoedigd (blz. 6, blz. 10-11), onafhankelijk onderzoek is nodig (blz. 19), EU-regelgeving moet aangepast worden telkens wanneer nieuwe informatie beschikbaar wordt (blz. 20), het EFSA moet haar leidraad actualiseren met nieuwe informatie (blz. 23), het EFSA moet verstevigd worden (blz. 24), bevestigende gegevens moeten worden behandeld zoals oorspronkelijke gegevens (blz. 25), het gebrek aan gegevens over de impact van werkzame stoffen, verzachters en additieven in reële omstandigheden moet worden aangepakt (blz. 10), synergetische eigenschappen moeten verder onderzocht worden (blz. 23) en additieven in samenstellingen moeten worden behandeld als werkzame stoffen (blz. 26).

- Betreffende besluitvorming en adviespraktijken:

  Het voorzorgsbeginsel moet evenredig gehanteerd worden (blz. 7), een brede discussie over de kwaliteit van voedsel, de gezondheid van mens en dier, de rol van de wetenschap, enz. moet opgestart worden (blz. 18), lidstaten-rapporteurs hebben krachtige verplichtingen (blz. 22), de PEST-Commissie heeft veel inspanningen gedaan om zoveel mogelijk belanghebbenden te horen (blz. 44).

- Betreffende toekomstige activiteiten:

  Vooruitgang in de landbouwpraktijk moet gestimuleerd worden (blz. 15), er is nood aan milieumonitoring nadat een product toegelaten en op de markt gebracht is (blz.. 9-10, blz. 23), lidstaten moeten informatieplichten hebben tegenover elkaar en tegenover de EU (blz. 28), systemen voor geïntegreerde onkruidbestrijding moeten verder ontwikkeld worden (blz. 28).

Het rapport vertoont ook een paar **zwakke punten**:

- De PEST-Commissie uit expliciet en impliciet twijfel over de geloofwaardigheid van zowel het BfR als het EFSA (blz. 12). **Het valt absoluut te betreuren dat dezelfde twijfel ontbreekt met betrekking tot het IARC**, ondanks duidelijke bewijzen van geloofwaardigheidsproblemen, zoals beschreven in de door vakgenoten nagekeken literatuur. Zelfs het IARC is soms onderhevig aan druk vanuit de industrie, zoals wordt beweerd door zijn voormalig directeur Tomatis.

- De belangrijkste zwakte is dat de PEST-Commissie geen standpunt heeft over de controverse rond de carcinogeniciteit van glyfosaat. Op blz.. 13 van het commissierapport wordt vermeld: "aangezien het jammer genoeg niet mogelijk was deze controverse in de bijzondere commissie op te lossen." Toegegeven: de Commissie heet officieel "Bijzondere

Commissie toelatingsprocedure van de Unie voor pesticiden – 2018/2153(INI)", wat betekent dat tot een standpunt komen over de controverse niet het doel ervan was. Maar de PEST-Commissie werd historisch opgericht als reactie op deze controverse, zoals in het rapport staat op blz. 30: "… volgend op de controverse over de verlenging voor glyfosaat …". Daarom werd de onderliggende kwestie die tot het bestaan van de PEST-Commissie heeft geleid, niet echt behandeld.

- In zekere zin is het aanvaardbaar dat de PEST-Commissie weigerachtig staat tegenover het uiten van een mening over de controverse, omdat dit bij uitstek een wetenschappelijke aangelegenheid is (of dient te zijn), terwijl de PEST-Commissie een politiek platform is. Toch is het betreurenswaardig dat niet één suggestie wordt aangereikt over hoe dit probleem op het meta-niveau opgelost kan worden. Voorts zal de inhoud en de stijl van de mededeling over het probleem gemakkelijk agitatie en verwarring oproepen in plaats van die te milderen.

- Als in dat opzicht niets gebeurt, valt makkelijk te voorspellen dat binnen vijf jaar – wanneer de huidige goedkeuring voor glyfosaat afloopt – dezelfde discussies zullen plaatsvinden. De PEST-Commissie suggereert een onafhankelijk overzicht van alle wetenschappelijke gegevens te laten maken, maar dat volstaat waarschijnlijk niet omdat het zal overdoen wat EPA, IARC, EFSA en ECHA eerder hebben gedaan en wat in de wetenschappelijke literatuur gepubliceerd is. Er is duidelijk nood aan meer. Een Delphi-achtige confrontatie tussen alle belanghebbenden onder de paraplu van een onafhankelijke en relevante EU-autoriteit zou een aangewezen aanpak kunnen zijn. De eerste stap is harmonisering van de criteria voor het onderzoek van de carcinogeniciteit en toxiciteit van verbindingen.

- De PEST-Commissie heeft bij een aantal gelegenheden de nadruk gelegd op de nood aan een mechanisme voor het actualiseren van de richtlijnen wanneer nieuwe wetenschappelijke informatie verschijnt (zie "sterke punten"). Het is te betreuren dat de PEST-Commissie niet de nadruk legt op de noodzaak (of zelfs de verplichting) voor organisaties om hun standpunt te herzien nadat nieuwe en relevante informatie beschikbaar is geworden. Met betrekking tot chronische ziekten (beschavingsziekten) is het essentieel dat alle aspecten van de kennis meegenomen worden, met inbegrip van mechanistische inzichten over effecten van lage dosissen en van complexe blootstelling. Binnen de medische wetenschappelijke gemeenschap bestaan inspirerende voorbeelden van hoe meta-analyse hoort te gebeuren en hoe een standpunt door nieuwe bevindingen kan wijzigen (bv. de Cochrane-richtlijnen). Een gelijkaardig systeem en een dosis zelfkritiek vanwege elke organisatie afzonderlijk, bovenop een kritische houding tegenover andere organisaties, zijn absoluut noodzakelijk. De lopende inspanningen van het EPA en het EFSA om onderzoek en individuen duidelijker en onafhankelijker te maken worden gewaardeerd en zouden veralgemeend moeten worden.

TE ONTHOUDEN

Het PEST-onderzoek werd in januari 2019 goedgekeurd door EU Parlement.

Het rapport heeft zowel sterke punten (minder dierproeven, transparantie, nood aan verder onderzoek, nood aan betere procedures bij de besluitvormende instanties) als zwakke punten (geen visie over de carcinogeniciteit van glyfosaat, geen suggesties voor de verdere aanpak van de glyfosaatkwestie, geen voorbehoud bij het standpunt van het IARC terwijl kritiek wordt geleverd op het standpunt van het EFSA en het EPA).

IV. CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN

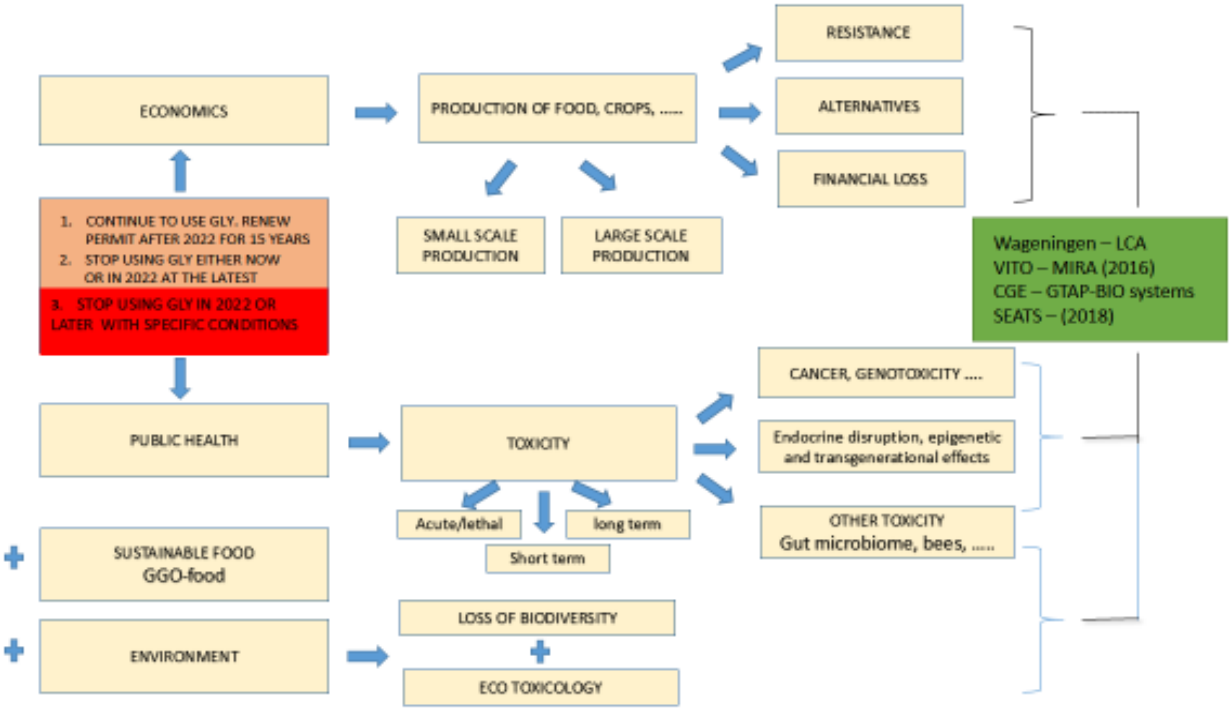
1. Samenvatting, controverses, scenario's, bedenkingen

De controverse rond glyfosaat is complex en een definitieve regeling over het gebruik ervan is dringend nodig. Alle gegevens wijzen erop dat glyfosaat waarschijnlijk zwak carcinogeen is bij mensen, hoewel de carcinogeniciteit *in vitro* aantoonbaar is. De aanwezigheid van andere toxicologische eigenschappen, in het bijzonder op het niveau van het darmmicrobioom van meerdere dieren en van mensen, is minder controversieel en een reden voor bezorgdheid. Globaal genomen zijn er redenen om vraagtekens te plaatsen bij het verder gebruik van glyfosaat.

Historische feiten tonen evenwel aan dat er niet altijd een koppeling is tussen de kennis over carcinogeniciteit en andere toxische eigenschappen en acties om de volksgezondheid te vrijwaren. Van tabaksrook is bekend dat hij ongeveer 70 carcinogenen bevat en toch is tabak verkopen toegelaten. Het IARC (en veel andere organisaties) heeft formaldehyde geklasseerd als “voldoende bewijs voor carcinogeniciteit bij mensen" maar formaldehyde werd niet van de markt gehaald. Integendeel, het wordt overvloedig gebruikt in industriële processen, bijvoorbeeld in de leder- en papiernijverheid maar ook in materialen voor gebruik binnenshuis, zoals lijmen, plastics, harsen, enz. Bruin gebakken voedsel en het acrylamide afkomstig van voedselbereiding, alcohol en zijn metaboliet acetaldehyde, verwerkt vlees en de uitlaatgassen van diesel: allemaal bekende carcinogenen waarvoor het wachten is op een gezondheidsgerelateerde interventie.

Anderzijds is een aantal carcinogenen wel verwijderd of is dat proces nog aan de gang, met de grootste omzichtigheid. Dat is het geval voor asbest, de hoofdoorzaak van mesotheliomen. Het eerste gedocumenteerde overlijden als gevolg van asbest dateert al van 1906, maar asbest werd pas in 2005, 99 jaar later, over de hele EU verboden. Dichloordifenyltrichloorethaan (DDT) werd in 1874 samengesteld en in 1939 voor het eerst gebruikt. De wetenschapper die het gebruik ervan beschreef (Muller) kreeg in 1948 de Nobelprijs voor fysiologie of geneeskunde. DDT werd als kankerverwekkend beschouwd door het NTP (USA *National Toxicology program*), het EPA en het IARC. Toch moest Rachel Carson eerst nog haar *Silent Spring* schrijven eer het gebruik van DDT in 1974 werd gestopt in de westerse wereld, 44 jaar na het eerste gebruik; in ontwikkelingslanden wordt het nog steeds gebruikt.

Wat heeft dit alles met glyfosaat te maken? Er zijn drie scenario's mogelijk wat het verder gebruik ervan betreft. De twee uitersten zouden zijn: het gebruik toelaten of verbieden. Een gematigder benadering zou het gebruik ervan onder strikte en gecontroleerde voorwaarden toelaten voor een beperkte tijd, om het ontwikkelen van alternatieven mogelijk te maken. Tijdens het proces van de besluitvorming dient een aantal variabelen te worden overwogen (zie Figuur 4). Het is duidelijk dat meer variabelen overwogen kunnen worden, maar degene die in Figuur 4 staan zijn waarschijnlijk de belangrijkste.



Figuur 4. Schematisch overzicht van de variabelen in de beslissingen die moeten worden genomen over het verder gebruik van glyfosaat.

Pragmatisch bekeken zijn scenario 1 (blijvend verder gebruik) en scenario 2 (onvoorwaardelijk onmiddellijk verbod of verbod in 2022) niet haalbaar vanwege, respectievelijk, de sterke publieke weerstand tegen verder gebruik enerzijds en de ernstige, onvoorspelbare onmiddellijke economische en financiële gevolgen anderzijds. Scenario 3 is waarschijnlijk aangewezen en zal een aanvaardbaar evenwicht vergen tussen de gezondheidsgerelateerde aspecten en de economische aspecten voor alle belanghebbenden.

Hoewel er een algemene consensus is over het belang van de meeste variabelen die in Figuur 4 zijn weergegeven, is het probleem tweeledig: (1) hoe zwaar weegt elk van de variabelen binnen de beslissingsboom in zijn geheel en (2) welke interactie bestaat er tussen de variabelen?

Het eerste probleem is vrijwel ontoegankelijk voor logische analyse, aangezien gewicht geven aan variabelen in veel gevallen het gevolg is van cultuur, overtuigingen, opvoeding, lobbying enzovoort.

Wat het tweede probleem betreft is duidelijk dat bv. grotere resistentie zou kunnen leiden tot meer gebruik van andere pesticiden dan glyfosaat en die zouden een ergere impact op de menselijke gezondheid kunnen hebben of een grotere ecotoxiciteit kunnen vertonen. Dit werd aangepakt met behulp van verschillende technieken en steeds complexere algoritmes. Die omvatten levenscyclusanalyse (Van Zelm et al., 2014), systeemdynamische modelanalyse zoals toegepast op het Vlaams milieubeleid (De Kok et al., 2016) en het berekenbaar algemeen evenwichtsmodel (Global Trade Analysis Project). Op EU-niveau is een veelbelovend kader gepubliceerd voor het combineren van kosten-batenanalyse met factoren zoals risico, perceptie en onzekerheid over toxische stoffen (waaronder pesticiden) in voeding (Graven et al., 2018).

De recente benadering van het probleem door de EU is het aanstellen van vier landen voor een volgende evaluatieronde van de thans beschikbare gegevens over glyfosaat. Dit wijst erop dat min of meer hetzelfde schema als voorheen zal worden gevolgd bij het opnieuw goedkeuren van glyfosaat, zoals bepaald door de wet. Er is de jongste jaren immers niets veranderd aan de

toxicologische informatie die vereist is voor het opnieuw goedkeuren van een pesticide; die omvat nog steeds (in een notendop) de experimenten betreffende acute toxiciteit (het "sixpack"), de toxiciteit op 90 dagen en de studies van twee jaar naar carcinogeniciteit. Nieuwe gelijkaardige studies zullen altijd met dezelfde nadelen kampen als wat vroeger is gedaan. In het bijzonder de langetermijnproeven inzake carcinogeniciteit worden in gevaar gebracht door het beperkte overlevingspercentage van muizen en ratten en het leeftijdafhankelijk voorkomen van meerdere soorten tumoren. Gesofisticeerde statistieken zouden in veel gevallen een afwezigheid van verschil kunnen laten zien tussen dieren die met glyfosaat zijn behandeld en dieren die niet werden behandeld (de controlegroep) – een resultaat dat de onbegrensde verlenging van het gebruik van glyfosaat in de hand zou werken – maar de werkelijke significantie en elke redelijke conclusie zijn twijfelachtig. Deze experimenten overdoen zal hoe dan ook gelijkaardige resultaten, gelijkaardige discussies en gelijkaardige onenigheid opleveren. Ook het gebruik van de resultaten van historische controleproeven is niet aangewezen of op zijn minst twijfelachtig (Davoren, 2018). **In deze omstandigheden is het Europese initiatief tot mislukken gedoemd en zal het dezelfde impasse opleveren als die waarin we nu zitten. Het glyfosaatprobleem moet dringend door een andere bril bekeken worden.** Myers et al. (2016) en Toretta et al. (2018) merkten op dat een aantal studies over glyfosaat die thans worden gebruikt om conclusies te trekken, mogelijk niet langer geschikt zijn als gevolg van nieuwe visies, nieuwe wetenschappelijke bevindingen en mogelijke nieuwe doelwitten voor toxiciteit (Vandenberg et al., 2016). De benadering van deze auteurs is uitdagend: “Is het tijd om de huidige veiligheidsnormen te herevalueren?” Het is mogelijk dat de invoering en uitbreiding van fysiologisch gebaseerde farmacokinetische modellen de beperkingen van klassieke risicobeoordelingsmethodes zou kunnen helpen overwinnen (WGO, projectdocument harmonisering nr. 9, 2010).

Welke beslissing ook genomen wordt, ze zal in onzekerheid worden genomen; er is geen makkelijke oplossing voorhanden.

2. Conclusies en aanbevelingen van de HGR

In het licht van de argumenten die in dit document zijn gepresenteerd, is de HGR van mening dat de deadline voor het gebruik van glyfosaat, zoals vastgelegd door de EU, nageleefd moet worden. Maar hoewel de HGR weigerachtig staat tegenover verder gebruik, is hij zich bewust van de gevolgen van een verbod op glyfosaat, vooral wegens het gebrek aan geschikte, minder (of niet-)toxische chemische alternatieven voor glyfosaat of andere, in de praktijk toepasbare onkruidbestrijdingsmiddelen. Daarom zal de deadline van 2022 hoogst waarschijnlijk in vraag worden gesteld. De HGR is echter van oordeel dat een verlenging van de vergunning om glyfosaat na 2022 te gebruiken enkel mogelijk is indien een goed-gecontroleerd, duidelijk en strikt plan beschikbaar is, dat is opgezet door de bevoegde instanties en binnen een beperkte termijn te halen doelstellingen voorziet. Bij het opzetten van dit plan moeten alle stakeholders actief bijdragen en moeten alle aspecten in aanmerking worden genomen. Hoewel het niet de taak is van de HGR om risicobeheersplannen op te stellen, is hij bereid om binnen de grenzen van zijn missie deel te nemen aan deze multidisciplinaire aanpak.

Hoewel het organiseren van wetenschappelijk onderzoek of het verrichten van risicobeheersing geen taak van de HGR is, wenst hij te wijzen op enkele recente ontwikkelingen die van belang zijn en die toekomstige beslissingen zouden kunnen onderbouwen (Myers et al., 2016).

1. Het is absoluut noodzakelijk de criteria voor het definiëren van carcinogeniciteit en de methodes om ze te onderzoeken op één lijn te brengen om conflicten tussen internationale organisaties te vermijden. Een eerder initiatief (2016) van het EFSA om met het IARC bijeen te komen is mislukt. Recent baanbrekend en cruciaal onderzoek naar carcinogeniciteit moet in aanmerking worden genomen (Schrenk, 2018; Auerbach en Paules, 2018; Parsons, 2018).

2. In de tweede plaats maar even belangrijk: terwijl de carcinogeniciteit van glyfosaat het debat tot dusver heeft beheerst, zijn de andere toxicologische eigenschappen van glyfosaat, zowel rechtstreeks als onrechtstreeks, even belangrijk – indien niet belangrijker – en moeten ze bij elke conclusie over het verder gebruik van glyfosaat in overweging worden genomen. Dit omvat de acuut-letale toxiciteit, de kortetermijn- en de langetermijntoxiciteit.

3. De HGR is van oordeel dat verdere experimenten minstens het gebruik moeten omvatten van genetisch gemodificeerde dieren voor het onderzoek naar carcinogeniciteit (zoals muismodellen RasH2 en P53+; zie Pritchard et al., 2003) en het gebruik van zebravistechnologie voor ontwikkelingstoxicologie (Panetto et al., 2019; Schweizer et al., 2019). Het zorgvuldig en voorzichtig gebruik van genetisch gemodificeerde muizen zou in het bijzonder de almaar terugkerende en schijnbaar uitzichtloze discussies over het vereist tweejarig onderzoek naar carcinogeniciteit vermijden (zie Eastmond et al., 2013 voor een kritische visie). Het EPA aanvaardde reeds het gebruik van de RasH2-muis voor regelgevende vereisten. Voor zover we weten zijn de resultaten van deze experimenten nog niet gepubliceerd. Het is in deze context relevant op te merken dat halverwege 2017 aan het Ramazzini Institute een driejarig onderzoek is gestart (https://gmwatch.org/en/news/latest-news/16803-italy-s-ramazzini-institute-to-probe-glyphosate-safety). In dezelfde zin heeft het Franse *Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail* (ANSES) in 2019 een oproep gelanceerd om te kandideren voor het verrichten van bijkomend onderzoek naar het carcinogeen potentieel van glyfosaat. Bedoeling daarvan is de carcinogene modi en de werkingsmechanismen te achterhalen. Zie https://ntp.niehs.nih.gov/results/areas/glyphosate/index.html?utm_source=direct&utm_medium=prod&utm_campaign=ntpgolinks&utm_term=glyphosate and https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99anses-lance-un-appel-d%E2%80%99offres-

pour-la-r%C3%A9alisation-d%E2%80%99%C3%A9tudes-compl%C3%A9mentaires-sur-le.

4. Het gebruik van grootschalige humane moleculaire epidemiologie is de voornaamste weg vooruit om het risico van chemische stoffen op het vlak van beschavingsziekten te evalueren zoals vermeld in het advies van de HGR over fysisch-chemische hygiëne en het belang van blootstelling op jonge leeftijd (HGR, 2019).

5. Welke verdere experimenten ook worden gepland, belanghebbenden bij de discussie over glyfosaat moeten het daarbij eens zijn over de protocollen en de eindconclusies aanvaarden.

6. Buitengewone zorg moet worden besteed aan transparantie en aan het vermijden van belangenconflicten. Het crowd-funding initiatief van het Ramazzini Institute om zijn onderzoek naar glyfosaat te financieren wordt gewaardeerd.

7. De HGR is niet naar behoren uitgerust om de problemen te evalueren die verband houden met het vervangen van glyfosaat door andere stoffen, producten, technieken of benaderingen. Vanuit het perspectief van de bescherming van de menselijke gezondheid is de HGR evenwel van mening dat overeenkomstig advies 9404 (HGR, 2019) de menselijke blootstelling aan glyfosaat zoveel mogelijk beperkt moet worden. Bovendien moet het principe van geïntegreerde onkruidbestrijding verder onderzocht worden met de bedoeling pesticiden slechts minimaal in te zetten voor onkruidbestrijding en, waar ze gebruikt worden, de voorkeur te geven aan biologische verbindingen voor onkruidbestrijding met een laag risico die op het juiste moment tijdens de groei van het gewas worden toegepast. De Universiteit van Wageningen heeft een paar waardevolle experimenten voorgesteld in verband met geïntegreerde onkruidbestrijding.

8. Welke beslissingen ook worden genomen en welke suggesties ook worden geformuleerd voor verder onderzoek, communicatie met het publiek moet zorgvuldig gebeuren om zowel paniek als onverschilligheid te vermijden.

TE ONTHOUDEN

Het advies van de Hoge Gezondheidsraad luidt als volgt:

Op grond van de beschikbare informatie en zich bewust van mogelijke vertekening gaat de HGR ervan uit dat er voldoende bewijs is om glyfosaat te verbieden. Carcinogeniciteit is misschien niet het significantste toxisch effect: andere effecten zijn mogelijk belangrijker.

Het gebruik van glyfosaat moet overeenkomstig de lopende vergunningstermijn in 2022 stopgezet worden. Het verlengen van het gebruik van glyfosaat zal afhankelijk zijn van een duidelijk plan dat is opgezet en wordt gecoördineerd door de bevoegde instanties en dat aanstuurt op het gepland en geleidelijk uit gebruik nemen van glyfosaat.

Elk verbod op glyfosaat moet zeer voorzichtig worden geïmplementeerd, waarbij niet alleen met de medische argumenten rekening wordt gehouden maar ook met ecologische en economische elementen.

Als het voorzorgsbeginsel wordt toegepast, moet dat met grote voorzichtigheid gebeuren.

V. REFERENTIES

Abbas T, Zahir ZA, Naveed M, Kremer RJ. Limitations of existing weed control practices necessitate development of alternative techniques based on biological approaches. Advances in Agronomy 2018;147:239-80.

Abraham J, Benhotons GS, Krampah I, Tagba J, Amissah C, Abraham JD. Commercially formulated glyphosate can kill non-target pollinator bees under laboratory conditions. Entomologia Experimentalis et Applicata 2018;166:695-702.

Alburaki M, Chen D, Skinner JA, Meikle WG, Tarpy DR, Adamczyk J et al. Honey bee survival and pathogen prevalence: From the perspective of landscape and exposure to pesticides. Insects 2018;9:65.

Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. Frontiers in Microbiology 2010;1:1-7.

Andreotti G, Koutros S, Hofmann JN, Sandler DP, Lubin JH, Lynch CF et al. Glyphosate use and cancer incidence in the Agriculture Health Study. J. National Cancer Institute 2018;110:509-16.

Anifandis G, Katsanaki K, Lagodonti G, Messini C, Simopoulou M, Dafopoulos K et al. The effect of glyphosate on human sperm motility and sperm DNA fragmentation. Int. J. Environmental Research and Public Health 2018;15.

Araniti F, Mancuso R, Lupini A, Sunseri F, Abenavoli MR, Gebriele B. Benzofuran-2-acetic esters as a new class of natural-like herbicides. Pest Management Science 2019.

Auerbach SS, Paules RS. Genomic dose response: Successes, challenges and next steps. Current Opinion in Toxicology 2018;11:84-92.

Baines CJ. Transparancy at the international Agency for research on cancer. Lancet 2003;361:781-2.

Beckie HJ, Ashwort MB, Flower KC. Herbicide resistance management: Recent developments and trends. Plants 2019;8:1-13.

Benbrook CM. Trends in glyphosate herbicide use in the United States and globally. Environmental Sciences Europe 2016;28:3.

Benbrook CM. How did the US EPA and IARC reach diametrically opposed conclusions on the genotoxicity of glyphosate-based herbicides? Environmental Sciences Europe 2019;31:2.

Brookes G, Taheripour F, Tyner W. The contribution of glyphosate to agriculture and potential impact of restrictions on use at the global level. GM Crops Food 2017;8:216-28.

Brusick D, Aardema M, Kier L, Kirkland D, Williams G. Genotoxicity expert panel review: Weight of evidence evaluation of the genotoxicity of glyphosate, glyphosate-based formulations, and aminomethylphosphonic acid. Critical Reviews in Toxicology 2016;46:56-74.

Bus JS. IARC use of oxidative stress as key mode of action characteristic for facilitating cancer classification: Glyphosate case example illustrating a lack of robustness in interpretative implementation. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2017;86:157-66.

Cavalli VLO, Cattani D, Rieg CEH, Pierozan P, Zanatta L, Parisotto EB et al. Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. Free Radical Biology and Medicine 2013;65:335-46.

Chang ET, Delzell E. Systematic review and meta-analysis of glyphosate exposure and risk of lymphohematopoietic cancers. J. Environmental Science and Health Part B 2016;51:402–34.

Chapin FS, Zavaleta ES, Eviners VT, Naylor RL, Vitoused PM, Reynolds HL et al. Consequences of changing biodiversity. Nature 2000;405:234-42.

Cheng F, Cheng Z. Research progress on the use of plant allelopathy in agriculture and the physiological and ecological mechanisms of allelopathy. Frontiers in Plant Science 2015.

Clausing P, Robinson C, Burtscher-Schaden H. Pesticides and public health: An analysis of the regulatory approach to assessing the carcinogenicity of glyphosate in the European Union. Journal of Epidemiology and Community Health 2018;72:668-72.

Cox-Foster D, VanEngelsdorp D. Saving the honeybee. Scientific American 2009;300:40-7.

Davoren MJ, Schiestl RH. Glyphosate-based herbicides and cancer risk: A post-IARC decision review of potential mechanisms, policy, and avenues of research. Carcinogenesis 2018;39:1207 15.

De Kok JL, Viaene P, Vranckx S, Vermeiren K, Engelen G, Mayeres I et al. Blauwdruk Systeemdynamisch Model Vlaanderen. MIRA 2016;01.

Duke SO, Powles SB. Glyphosate: A once in a century herbicide. Pest Management Science 2008;64:319-25.

Eastmond DA, Vulimiri SV, French JE, Sonawane B. The use of genetically modified mice in cancer risk assessment: Challenges and limitations. Critical Reviews in Toxicology 2013;43:611-31.

EFSA – European food safety authority. Review of the carcinogenicity of glyphosate by EFSA and BfR. EFSA 2016.

EPA - Environmental Protection Agency. Guidelines for the Health Risk Assessment of Chemical Mixtures. Federal Register 1986;51:34014-25.

European Parliament. Report from the Special Committee on the Union's authorisation procedure for pesticides. 2018. Available from:
URL:<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef = -//EP//NONSGML+REPORT+A8-2018-0475+0+DOC+PDF+V0//EN&language = EN>

Evans JA, Williams A, Hager AG, Mirsky SB, Tranel PJ, Davis AS. Confronting herbicide resistance with cooperative management. Pest Management Science 2018;74:2424–31.

Fedak KM, Bernal A, Capshaw ZA, Gross S. Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: How data integration has changed causal inference in molecular epidemiology. Emerg Them Epidemiol 2015;12:14.

Gill JPK, Sethi N, Mohan A. Analysis of the glyphosate herbicide in water, soil and food using derivatising agents. Environmental Chemistry Letters 2017;15:85-100.

Gill JPK, Sethi N, Mohan A, Datta S, Girdhar M. Glyphosate toxicity for animals. Environmental Chemistry Letters 2018;16:401-26.

Gonalons CM, Farina WM. Impaired associative learning after chronic exposure to pesticides in young adult honey bees. J. Experimental Biology 2018;221.

Graven C, Zeilmaker MJ, Van Gils PF, Verhoeven JK, Jongeneel WP, Evers EG et al. Estimation of the socio-economic consequences of regulatory measures on toxic substances in food. RIVM Letter Report 2017.

Graziano AM, Raulin ML. Research Methods: A Process of Inquiry. Pearson 2010.

Henderson A, Gervais J, Luukinen B, Buhl K, Stone D. Glyphosate technical fact sheet. National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. 2010. Available from:<URL:http://npic.orst.edu/factsheet/archive/glyphotech.html>

Hill AB. The environment and disease: Association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine1965;58:295-300.

Infante PF, Melnick R, Vainio H, Huff J. Commentary: IARC Monographs Program and public health under siege by corporate interests. Am.J.Ind.Med 2018;61:277-81.

Johansson HKL, Schwartz CL, Nielsen LN, Boberg J, Vinggaard AM, Bahl MI et al. Exposure to a glyphosate-based herbicide formulation, but not glyphosate alone, has only minor effects on adult rat testis. Reproductive Toxicology 2018;82:25-31.

Jumarie C, Aras P, Boily M. Mixtures of herbicides and metals affect the redox system of honey bees. Chemosphere 2017;168:163-70.

Kimmel GL, Kimmel CA, Williams AL, DeSesso JM. Evaluation of developmental toxicity studies of glyphosate with attention to cardiovascular development. Critical Review in Toxicology 2013;43:79-95.

Knudsen LE, Hansen PW, Mirzak S, Hansen HK, Morck TA, Nielsen F et al. Biomonitoring of Danish school children and mothers including biomarkers of PBDE and glyphosate. Rev Environmental Health 2017;32:279-90.

Kreiner JM, Stinchcombe JR, Wright SI. Population genomics of herbicide resistance: Adaptation via evolutionary rescue. Annual Review of Plant Biology 2017;69:611-35.

Kubsad D, Nilsson E, King S, Sadler-Riggleman I, Beck D, Skinner M. Assessment of glyphosate induced epigenetic transgenerational inheritance of pathologies and sperm epimutations: Generational toxicology. Scientific Reports 2019;9:6372.

Kwiatkowska M, Reszka E, Woźniak K, Jablońska E, Michałowicz J, Bubowska B. DNA damage and methylation induced by glyphosate in human peripheral blood mononuclear cells (in vitro study). Food Chem Toxicol 2017;105:93-8.

Lake EC, Minteer CR. A review of the integration of classical biological control with other techniques to manage invasive weeds in natural areas and rangelands. Biocontrol 2018;63:71-86.

Landrigan PJ, Belpoggi F. The need for independent research on the health effects of glyphosate-based herbicides. Environmental Health 2018;17:51.

Langie SA, Koppen G, Desaulniers D, Al-Mulla F, Al-Temaimi R, Amedei A et al. Causes of genome instability: the effect of low dose chemical exposures in modern society. Carcinogenesis 2015;36:S61-88.

Legradi JB, Di Paolo C, Hollert H. An ecotoxicological view on neurotoxicity assessment. Environmental Science Europe 2018;30:46.

Levine SL, Borgert CJ. Review and recommendations on criteria to evaluate the relevance of pesticide interaction data for ecological risk assessments. Chemosphere 2018;209:124-36.

Lozano VL, Defarge N, Rocque LM, Mesnage R, Hennequin D, Cassier R et al. Sex-dependent impact of roundup on the rat gut microbiome. Toxicological Reports 2018;5:96-107.

Lynch SV, Pederson O. The human intestinal microbiome in health and diseases. New England Journal of Medicine 2016;375:2369-79.

Manach C, Milenkovic D, Van de Wiele T, Rodriguez-Mateos A, De Roos B, Garcia-Conesa MT et al. Addressing the inter-individual variation in response to consumption of plant food bioactives: Towards a better understanding of their role in healthy aging and cardiometabolic risk reduction. Mol Nutr Food Res 2017;61:1600557.

Manservisi F, Marquillas C, Buscaroli A, Huff J, Lauriola M, Mandrioli D et al. An integrated experimental design for the assessment of multiple toxicological end points in rat bioassays. Environ Health Perspect 2017;125:289-95.

Manservisi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L et al. The Ramazzini institute 13-week pilot study on glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague–Dawley rats: Effects on development and endocrine system. Environ Health 2019;18:15.

Mao Q, Manservisi F, Panzacchi S, Mandrioli D, Menghetti I, Vornoli A et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study on glyphosate and roundup administration at human-equivalent dose to Sprague–Dawley rats: Effects on the microbiome. Environ Health 2018;17:50.

Marchand P. Basic and low-risk substances under European Union pesticide regulations: A new choice for biorational portfolios of small and medium-sized enterprises. Journal of Plant Protection Research 2017;57.

Markus C, Pecinka A, Karan R, Barney JN, Merotto A. Epigenetic regulation: Contribution to herbicide resistance in weeds? Pest Management Science 2018;74:275-81.

Marrone PG. Pesticides natural products: Status and future potential. Pest Manag Sci 2019;75:2325-40.

McHenry LB. The Monsanto papers: Poisoning the scientific well. International Journal of Risk and Safety in Medicine 2018;29:193-205.

Mesnage R, Antoniou MN. Fact and fallacies in the debate on glyphosate toxicity. Frontiers in Public Health 2017;5:316.

Mesnage R, Antoniou MN. Ignoring adjuvant toxicity falsifies the safety profile of commercial pesticides. Frontiers in Public Health 2018.5:361.

Mesnage R, Arno M, Costanzo M, Malatesta M, Séralini GE, Antoniou MN. Transcriptome profile analysis reflects rat liver and kidney damage following chronic ultra-low dose roundup exposure. Environmental Health 2015;14:70.

Milesi MM, Lorenz V, Pacini G, Repetti MR, Demonte LD, Varayoud J et al. Perinatal exposure to a glyphosate-based herbicide impairs female reproductive outcomes and induces second-generation adverse effects in Wistar rats. Archives of Toxicology 2018;92:2629-43.

Motta EVS, Raymann K, Moran NA. Glyphosate perturbs the gut microbiota of honey bees. Proceedings of the National Academy of Science 2018;115:10305-10.

Muller C. Impacts of sublethal insecticide exposure on insects: Facts and knowledge gaps. Basic and Applied Ecology 2018;30:1-10.

Myers JP, Antoniou MN, Blumberg B, Carroll L, Colborn T, Everett LG et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: A consensus statement. Environmental Health 2016;15:19.

NPIC – National Pesticide Information Center. Glyphosate Technical Fact Sheet. NPIC 2010. Available from:
URL:<http://npic.orst/edu/factsheets/glyphogen.html>

Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, Lopez SL, Cararasco AE. Glyphosate-based herbicides produce teratogenic effects on vertebrates by impairing retinoic acid signalling. Chem Res Toxicol 2010;23:1586-95.

Panetto OS, Gomes HF, Gomes DS, Campos E, Romeiro NC, Costa EP et al. The effects of Roundup in embryo development and energy metabolism of the zebrafish (Dania rerio). Comp Biochem Physiology C Toxicol & Pharmacol 2019;222:74-81.

Parsons BL. Modern conception of carcinogenesis creates opportunities to advance cancer risk assessment. Current Opinion in Toxicology 2018;11:1-9.

Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Arévalo M, Muñoz MJ, Witte T, De-la-Carrera GO et al. Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate. Genetics and Molecular Biology 2007;30:456-60.

Paz-y-Miño C, Muñoz MJ, Maldonado A, Valladares C, Cumbal N, Herrera C et al. Baseline determination in social, health, and genetic areas in communities affected by glyphosate aerial spraying on the northeastern Ecuadorian border. Rev Environ Health 2011;26:45-51.

Peixoto F. Comparative effects of the Roundup and glyphosate on mitochondrial oxidative phosphorylation. Chemosphere 2005;61:1115–22.

Peterson MA, Collavo A, Ovejero R, Shivrain V, Walsh MJ. The challenge of herbicide resistance around the world: A current summary. Pest Management Science 2018;74:2246-59.

Pham TH, Derian L, Kervarrec C, Kernanec PY, Jegou B, Smagulova F et al. Perinatal exposure to glyphosate and glyphosate-based herbicides affect spermatogenesis in mice. Toxicological Sciences 2019;169:260-71.

Pierik R, Mommer L, Voesenek L. Molecular mechanisms of plant competition: Neighbour detection and response strategies. Functional Ecology 2013;27:841-53.

Powles SB. Evolved glyphosate-resistant weeds around the world: Lessons to be learnt. Pest Management Science 2008;64:360-5.

Powles S, Lorainne-Colwill D, Dellow J, Preston C. Evolved resistance to glyphosate in rigid ryegrass in Australia. Weed Science 1998;46:604-7.

Powles S, Preston C. Evolving glyphosate resistance in plants : biochemical and genetical basis of resistance. Weed technology 2006;20:282-9.

Pritchard JB, French JE, Davis BJ, Haseman JK. The role of transgenic mouse models in carcinogen identification. Environmental Health Perspectives 2003;111:444-54.

Ramalingam R, Abdulaziz AA, Allah A. Bioherbicides: Current knowledge on weed control mechanism. Ecotoxicology and Environmental Safety 2018;158:131-8.

Reffstrup TK, Larsen JC, Meyer O. Risk assessment of mixtures of pesticides: Current approaches and future strategies. Regulatory Toxicology and Pharmacology 2010;56:174-92.

Renn O. Precaution and analysis: Two sides of the same coin? Introduction to Talking Point on the precautionary principle. EMBO Reports 2007;8:303-4.

Rizatti V, Briand O, Guillou H, Gamet-Payrastre L. Effects of pesticide mixtures in human and animal models: An update of the recent literature. Chemico-Biological Interactions 2016;254:231-46.

Rubidge EM, Burton AC, Vamosi SM. Biodiversity: Past, present and future. Biological Letters 2011;8:3-5.

Samet JM. The IARC monographs: Critics and controversy. Carcinogenesis 2015;36:707-9.

Samsel A, Seneff S. Glyphosate's suppression of cytochrome P450 enzymes and amino acid biosynthesis by the gut microbiome: Pathways to modern diseases. Entropy 2013;15:1416-63.

Schinasi L, Leon ME. 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 2014;11:4449-527.

Schrenk D. What is the meaning of 'A compound is carcinogenic'? Toxicology Reports 2018;5:504-11.

Schweizer M, Brilisauer K, Triebskorn R, Forchhammer K, Köhler HR. How glyphosate and its associated acidity affect early development in zebrafish (Danio rerio). Peer J 2019;7:7094.

Sealey LA, Hughes BW, Srikanda AN, Guest JR, Gibson AD, Johnson-Williams L et al. Environmental factors in the development of autism spectrum disorders. Environmental International 2016;88:288-98.

Séralini GE, Clair E, Mesnage R, Gress S, Defarge N, Malatesta M et al. Long-term toxicity of a roundup herbicide and a roundup-tolerant genetically modified maize. Retracted Article. Food and Chemical Toxicity 2012;50:4221-31. [PAPER RETRACTED FROM PUBLICATION].

SHC - Superior Health Council. Assessment of the Effects of Neonicotinoids and Fipronil on Biodiversity and Health. Brussels: SHC; 2016. Advice No. 9241.

SHC - Superior Health Council. Arsenic in food for infants and young children. Brussels: SHC; 2018. Advice No. 9252.

SHC - Superior Health Council. Physical chemical environmental hygiene (limiting exposure to mutagenic or endocrine disrupting agents) and the importance of exposures early in life. Brussels: SHC; 2019. Advice No. 9404.

Storck V, Karpouzas DG, Martin-Laurent F. Towards a better pesticide policy for the European Union. Science of the Environment 2017;575:1027-33.

Szekacs A, Darvas B. Re-registration challenges of glyphosate in the European Union. Frontiers in Environmental Science 2018;6:78.

Tarazona JV, Court-Marques D, Tiramani M, Reich H, Pfeil R, Istace F et al. Glyphosate toxicity and carcinogenicity: A review of the scientific basis of the European Union assessment and its differences with IARC. Archives of Toxicology 2017;91:2723-43.

Tiwari B, Khawar S, Tiwari DN. Chapter 15 Pesticides and rice agriculture. Cyanobacteria 2019; 303-25.

Tizhe EV, Ibrahim ND, Fatihu MY, Igbokwe IO, George BD, Ambali SF et al. Serum biochemical assessment of hepatic and renal functions of rats during oral exposure to glyphosate with zinc. Comp Clin Pathol 2014;23:1043-50.

Tizhe EV, Ibrahim ND, Fatihu MY, Onyebuchi II, George BD, Ambali SF et al. Influence of zinc supplementation on histopathological changes in the stomach, liver, kidney, brain, pancreas and spleen during subchronic exposure of Wistar rats to glyphosate. Comp Clin Pathol 2014;23:1535-43.

Torretta V, Katsoyiannis IA, Viotti P, Rada EC. Critical review of the effects of glyphosate exposure to the environment and humans through the food supply chain. Sustainability 2018; 10:950.

Valle A, Mello F, Alves-Balvedi R, Rodrigues L, Goulart L. Glyphosate detection: methods, needs and challenges. Environmental Chemistry Letters 2019;17:291-317.

Vandenberg LN, Blumberg B, Antoniou MN, Benbrook CM, Carroll L, Colborn T et al. Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides? J Epidemiol Community Health 2017;71:613-8.

Van Zelm R, Larrey-Lassalle P, Roux P. Bridging the gap between life cycle inventory and impact assessment for toxicological assessments of pesticides used in crop production. Chemosphere 2014;100:175-81.

Vauquelin G, Von Mentzer B. G-Protein Coupled Receptors: Molecular Pharmacology. Wiley 2008.

Von Ehrenstein O, Ling C, Cui X, Cockburn M, Park A, Yu F et al. Prenatal and infant exposure to ambient pesticides and autism spectrum disorder in children: Population-based case-control study. British Medical Journal 2019;364:1962.

Ward EM. Glyphosate use and cancer incidence in the agriculture health study: An epidemiological perspective. Journal of the National Cancer Institute 2018;110:446-7.

WHO – World Health Organization. Harmonization Project publications. WHO 2010. Available from: URL:< https://www.who.int/ipcs/publications/methods/harmonization/en/>

Williams GM, Aardema M, Acquavella J, Berry SC, Brusick D, Burns MM et al. A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment. Critical Reviews in Toxicology 2016;46:3-20.

Wózniak E, Sicińska P, Michałowicz J, Woźniak K, Reszka E, Huras B et al. The mechanism of DNA damage induced by Roundup 360 PLIS, glyphosate and AMPA in human peripheral blood mononuclear cells: Genotoxic Risk Assessment. Food Chem Toxicol 2018;120:510-22.

Yamaguchi N. Uncertainty in risk characterization of weak carcinogens. Ann NY Acad Sci 1999;895:338-47.

Zhang L, Rana I, Shaffer RM, Taioli E, Sheppard L. Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: A meta-analysis and supporting evidence. Mutat Res 2019;781:186-206.

VI. BIJLAGE(N)

Bijlage 1 – Overzicht van voorbije en lopende EU-activiteiten met betrekking tot glyfosaat en pesticiden.

Datum	Referentie	Beschrijving
Vóór 1991		Pesticiden werden in elke lidstaat afzonderlijk geregistreerd.
1991	Richtlijn van de Raad 91/414/EEG	Goedkeuring van een tweeledige registratieprocedure: de werkzame stof werd op EU-niveau onderzocht, het gebruik van de samenstelling werd onderzocht op het niveau van de lidstaat. Elk pesticide dat voor 1991 geregistreerd was zou opnieuw geregistreerd moeten worden in een werkprogramma dat in 2010 zou aflopen.
1995		Onderzoek van glyfosaat voor herregistratie door Duitsland als lidstaat-rapporteur (LR).
1/7/2002	Richtlijn Commissie 2001/99/EG	Glyfosaat werd in de EU goedgekeurd voor een periode van 10 jaar; de toelating verstreek in 2012.
2009		Het EPA herziet zijn standpunt maar de conclusie van 1991 blijft overeind: glyfosaat vormt geen probleem wat kanker betreft.
21/10/2009	Verordening EG 1107/2009	Regels betreffende het op de markt brengen van gewasbeschermingsmiddelen (GBM) ter vervanging van de oudere Richtlijnen 79/117/EEG en 91/414/EEG. Dit is tot nu toe de belangrijkste EU-Verordening. De uitvoering van Verordening EG 1107/2009 wordt vastgelegd in Verordening 546/2011.
20/12/2013		Herregistratie van glyfosaat werd gevraagd, rekening houdend met de intussen goedgekeurde Verordening EG 1107/2009. De aanvrager diende de noodzakelijke documenten in, de lidstaat-rapporteur (Duitsland) onderzocht de documenten en diende de conclusie op 20/12/2013 in bij de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (hierna de Autoriteit, EFSA genoemd).
20/4/2015	https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70134-8	Het IARC publiceert zijn bevindingen in een kort bericht in Lancet Oncology.
29/4/2015		De Commissie droeg het EFSA op de bevindingen van het IARC te onderzoek tegen 30/10/2015.
29/7/2015	IARC-monografie 112	Het IARC publiceert het volledige rapport over glyfosaat (samen met 4 andere pesticiden) en besluit dat glyfosaat behoort tot “categorie 2A: waarschijnlijk kankerverwekkend voor mensen”.
12/11/2015	EFSA Journal 13(2015)4302	Het EFSA verklaart haar standpunt met betrekking tot de carcinogeniciteit van glyfosaat en haar visie op het onderzoek van het IARC.

13/4/2016	P8_TA(2016)0119	Voorstel om de goedkeuring van glyfosaat te verlengen voor 7 jaar, maar het voorstel werd niet goedgekeurd door het Europees Parlement.
29/6/2016		De commissie liet stemmen over het verlengingsvoorstel maar er werd geen meerderheid gehaald. Er zal worden gevraagd naar de mening van het Comité voor Risicobeoordeling van het Europees Agentschap voor chemische stoffen (ECHA). Na aankomst van de mening van het ECHA verlengt de Commissie de goedkeuring om glyfosaat gedurende 6 maanden te gebruiken.
15/3/2017		Het Comité voor Risicobeoordeling (CRB) van het ECHA besluit bij consensus dat glyfosaat geen kanker veroorzaakt bij mensen en niet moet worden geklasseerd als een stof die genetische schade veroorzaakt. Gelijkaardige conclusies worden gepresenteerd door het EFSA en door de WHO-JMPR (WGO/FAO wetenschappelijke groep rond pesticideresidu's).
16/5/2017		De Commissie stemt erin toe dat de discussies met de lidstaten over het verlengen van de goedkeuring voor glyfosaat zouden beginnen.
15/6/2017		Het ECHA publiceert zijn besluit over de carcinogeniciteit van glyfosaat. Daardoor wordt de deadline voor goedkeuring 31/12/2017.
7/9/2017	EFSA Journal 15(2017)4979	EFSA-document over “het vakgenotenonderzoek van pesticide-risicobeoordeling van de potentieel hormoonverstorende eigenschappen van glyfosaat”.
5-6/10/2017		Een volgende discussieronde met de lidstaten. De lidstaten hebben de EFSA-conclusie op 7 september 2017 ontvangen.
6/10/2017	Europees Burgerinitiatief	De Europese Commissie ontving officieel een succesvol Europees Burgerinitiatief met gevalideerde handtekeningen van meer dan 1 miljoen burgers in minstens 7 lidstaten.
24-25/10/2017	P8_TA-PROV(2017)0395	De Commissie hield een volgende discussieronde met de lidstaten. Er wordt voorgesteld de goedkeuring voor 10 jaar te verlengen. Aangezien er geen steun is voor deze verlenging stelt het PAFF voor de goedkeuring voor met 5 jaar te verlengen.
27/11/2017		In de beroepscommissie haalt het voorstel van de Commissie om de goedkeuring van glyfosaat voor 5 jaar te verlengen een gekwalificeerde meerderheid (18 lidstaten voor, 9 lidstaten tegen en 1 lidstaat onthoudt zich).
14/12/2017	C(2017)8419	De Commissie keurde de uitvoeringsverordening goed om de goedkeuring van glyfosaat voor 5 jaar te verlengen. Het gebruik van glyfosaat is beperkt tot 15/12/2022.
6/2/2018	P8_TA-PROV(2018)0022	De Commissie besluit een bijzondere commissie samen te stellen over de toelatingsprocedures van de Unie voor pesticiden. Deze commissie krijgt de naam PEST.
13/9/2018	P8_TA(2018)0356	Resolutie van het Europees Parlement van 13 september 2018 over de implementatie van de Verordening Gewasbeschermingsmiddelen (EG) Nr. 1107/2009 (2017/2128(INI)).

17/9/2018	PR\1162183.docx	Ontwerprapport van de PEST-Commissie
18/12/2018	A8-0475/2018	Eindrapport van de PEST-Commissie over de toelatingsprocedures van de Unie voor pesticiden (2018/2153 (INI))”.
16/1/2019		Stemming van het EU Parlement over het rapport van de PEST-Commissie (526 stemmen voor, 66 tegen en 72 onthoudingen).
10/5/2019	Uitvoeringsverordening van de Commissie (EU) 2019/724	4 lidstaten (Frankrijk, Hongarije, Nederland en Zweden) worden aangesteld om samen te rapporteren over de volgende beoordeling van glyfosaat. Deze groep lidstaten zal bekend zijn als de *Assessment Group on Glyphosate* (AGG).

VII. SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP

De samenstelling van het Bureau en het College alsook de lijst met de bij KB benoemde experten is beschikbaar op de website van de HGR: wie zijn we?.

Al de experten hebben ***op persoonlijke titel*** aan de werkgroep deelgenomen. Hun algemene belangenverklaringen alsook die van de leden van het Bureau en het College kunnen worden geraadpleegd op de website van de HGR (belangenconflicten).

De permanente werkgroep "Chemische Agentia" heeft het advies goedgekeurd. Het voorzitterschap van de permanente werkgroep werd waargenomen door **Luc HENS;** de rapporteur was **Norbert FRAEYMAN** en de wetenschappelijk secretaris Marleen VAN DEN BRANDE. De volgende experten hebben hun medewerking en goedkeuring verleend bij het opstellen van het advies.

ADANG Dirk	Menselijke ecologie	Universiteit Hasselt
BOULAND Catherine	Milieuhygiëne en gezondheid op het werk	ULB
FRAEYMAN Norbert	Toxicologie en milieutoxicologie	UGent
GODDERIS Lode	Arbeids- en milieugeneeskunde	KULeuven
HEILIER Jean-François	Toxicologie	SPAQuE
HENS Luc	Menselijke ecologie	VITO
HOLSBEEK Ludo	Risicobeoordeling, pesticiden	LNE
KEUNE Hans	Gezondheid en milieu	UA/INBO
PARENT Anne-Simone	Pediatrische endocrinologie	ULiège
PLUSQUIN Michelle	Gezondheid en milieu	Universiteit Hasselt
STEURBAUT Walter	Menselijke blootstelling	UGent
VAN LAREBEKE Nicolas	Toxicologie	VUB/UGent

De volgende expert werd gehoord maar was niet betrokken bij de goedkeuring van het advies.

SMAGGHE Guy	Ecotoxicologie	UGent

De volgende experten hebben een *peer review* van het advies uitgevoerd, maar waren niet betrokken bij de goedkeuring ervan.

DE WEIRDT Rosemarie	Biotechnologie	UGent
STOVE Christophe	Toxicologie	UGent
VAN DE WIELE Tom	Biotechnologie	UGent

De volgende administraties/ministeriële kabinetten werden gehoord:

CASTELAIN Philippe	DGAPF – gewasbeschermingsmiddelen en meststoffen	FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu

Dit advies werd door een extern vertaalbureau vertaald. De referentietekst is de Engelse versie van advies SHC-9561.

Over de Hoge Gezondheidsraad (HGR)

De Hoge Gezondheidsraad is een federaal adviesorgaan waarvan de FOD Volksgezondheid, Veiligheid van de Voedselketen en Leefmilieu het secretariaat verzekert. Hij werd opgericht in 1849 en geeft wetenschappelijke adviezen i.v.m. de volksgezondheid aan de ministers van Volksgezondheid en van Leefmilieu, aan hun administraties en aan enkele agentschappen. Hij doet dit op vraag of op eigen initiatief. De HGR probeert het beleid inzake volksgezondheid de weg te wijzen op basis van de recentste wetenschappelijke kennis.

Naast een intern secretariaat van een 25-tal medewerkers, doet de Raad beroep op een uitgebreid netwerk van meer dan 500 experten (universiteitsprofessoren, medewerkers van wetenschappelijke instellingen, praktijkbeoefenaars, enz.), waarvan er 300 tot expert van de Raad zijn benoemd bij KB; de experts komen in multidisciplinaire werkgroepen samen om de adviezen uit te werken.

Als officieel orgaan vindt de Hoge Gezondheidsraad het van fundamenteel belang de neutraliteit en onpartijdigheid te garanderen van de wetenschappelijke adviezen die hij aflevert. Daartoe heeft hij zich voorzien van een structuur, regels en procedures die toelaten doeltreffend tegemoet te komen aan deze behoeften bij iedere stap van het tot stand komen van de adviezen. De sleutelmomenten hierin zijn de voorafgaande analyse van de aanvraag, de aanduiding van de deskundigen voor de werkgroepen, het instellen van een systeem van beheer van mogelijke belangenconflicten (gebaseerd op belangenverklaringen, onderzoek van mogelijke belangenconflicten en een Commissie voor Deontologie) en de uiteindelijke validatie van de adviezen door het College (eindbeslissingsorgaan van de HGR, samengesteld uit 30 leden van de pool van benoemde experten). Dit coherent geheel moet toelaten adviezen af te leveren die gesteund zijn op de hoogst mogelijke beschikbare wetenschappelijke expertise binnen de grootst mogelijke onpartijdigheid.

Na validatie door het College worden de adviezen overgemaakt aan de aanvrager en aan de minister van Volksgezondheid en worden ze gepubliceerd op de website (www.hgr-css.be). Daarnaast wordt een aantal onder hen gecommuniceerd naar de pers en naar bepaalde doelgroepen (beroepsbeoefenaars in de gezondheidssector, universiteiten, politiek, consumentenorganisaties, enz.).

Indien u op de hoogte wilt blijven van de activiteiten en publicaties van de HGR kunt u een mail sturen naar info.hgr-css@health.belgium.be.

www.hgr-css.be

Deze publicatie mag niet worden verkocht.

federale overheidsdienst

**VOLKSGEZONDHEID,
VEILIGHEID VAN DE VOEDSELKETEN
EN LEEFMILIEU**