

Stellungnahme von BVL und BfR zu Carman *et al.* 2013

Zusammenfassung

Der von Carman *et al.* dargestellte Fütterungsversuch entspricht im Versuchsdesign und Durchführung nicht den wissenschaftlichen Qualitätskriterien an eine toxikologische Studie. Weder die Versuchsdiäten noch die Haltungsbedingungen der Tiere wurden ausreichend standardisiert und charakterisiert, um mögliche Effekte eindeutig einer bestimmten Ursache (z.B. GVO-Fütterung) zuordnen zu können.

Für den weit überwiegenden Teil der untersuchten Parameter wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen gefunden. Dem von den Autoren gefundenen Unterschied in den Uterusgewichten zwischen Kontroll- und Testgruppe ist auf Basis der vorliegenden Daten keine pathologische Relevanz zuzuordnen. Aufgrund der Vielzahl an geprüften Parametern ist nicht zu entscheiden, ob es sich um einen zufallsbedingten oder diätbedingten Befund handelt. Der zweite statistisch signifikante Befund einer erhöhten Anzahl an schweren Magenentzündungen in der Testgruppe ist von eingeschränkter Aussagekraft. Es ist festzustellen, dass 90-95% der Tiere in beiden Gruppen in verschiedenem Maße an Magenentzündungen litten. Daraus ist abzuleiten, dass diese primär durch die Haltungsbedingungen verursacht wurden. Sollte tatsächlich ein diätbedingter Effekt vorliegen, so kann dieser bestenfalls vor dem Hintergrund der offenbar problematischen Haltungsbedingungen bewertet werden. Eine Extrapolation auf gute Haltungsbedingungen oder gar GVO-Futtermittel im Allgemeinen ist nicht zu rechtfertigen.

Die Studie ist damit nicht geeignet, die rigorose Risikobewertung, welche alle beteiligten GVO durchlaufen haben, in Frage zu stellen. Weiterhin ergibt sich aus der Studie keine Veranlassung für Nachfolgestudien oder für die Anpassung von Risikobewertungsverfahren.

1. Gegenstand der Bewertung

In der von Carman *et al.* im Journal of Organic Systems aktuell publizierten Arbeit „A long-term toxicology study on pigs fed a combined genetically modified (GM) soy and GM maize diet“ (Journal of Organic Systems, 8(1), 2013) beschreiben die Autoren Ergebnisse einer Fütterungsstudie an Schweinen mit GVO-haltigem Mischfutter aus Mais und Soja. Im Ergebnis heben die Autoren insbesondere hervor, dass nach Fütterung über ca. 23 Wochen mit Mischfutter aus gentechnisch verändertem Mais und Sojabohnen im Vergleich zur Kontrollgruppe eine höhere Rate „schwerer“ Magenentzündungen sowie bei den Weibchen höhere Uterusgewichte beobachtet wurden. Die Autoren führen diese Befunde auf den GVO-Anteil im Futter zurück und leiten daraus Bedenken gegenüber dem Einsatz von GVO in Lebens- und Futtermitteln ab.

2. Inhalt der Studie

In der Studie wurde in einem kommerziellen Mastbetrieb in den USA eine Gruppe von 84 Schweinen (je 50% männlich und weiblich) über eine volle Mastperiode (22,7 Wochen) mit einer Mischung aus gv Soja („RR soy“ vermutlich MON40-3-2) und gv Mais (NK603xMON863xMON810, NK603xMON810 und NK603) gefüttert. Eine gleich große Kontrollgruppe erhielt nicht gentechnisch verändertes Futter. Die Test- und die Kontrolldiät wurden vor Ort extrudiert, vermahlen und gemischt, wobei das Ausgangsmaterial offenbar aus verschiedenen Quellen stammte. Das Futter wurde in sechs Mastphasen mit angepasster Nährstoffzusammensetzung *ad libitum* gefüttert. Die aufgenommene Futtermenge wurde gruppenweise erfasst. Die Versuchstiere (Yorkshire-cross, Weibchen und kastrierte Männchen) wurden im Alter von 24 Tagen (6,8 kg) von einem kommerziellen Ferkelproduzenten bezogen, aufgestellt und erhielten die Versuchsdiäten als erste feste Nahrung. Die Anfangsmast erfolgte in Gruppen von 14 Tieren, die Endmast in Gruppen von 42 Tieren.

Am lebenden Schwein wurden 9 Parameter bezüglich Verhalten und Gesundheit erfasst. Weiterhin wurden 8 Parameter in Bezug auf Mastleistung, Krankheitsanfälligkeit und Mortalität erfasst. Zwei Tage vor der Schlachtung wurden Blutproben entnommen und jeweils 17 Blutwerte bestimmt. Nach der Schlachtung erfolgte eine Autopsie, bei welcher 8 Organgewichte sowie 18 pathologische Parameter je Tier erfasst wurden.

3. Bewertung der Studie im Detail

(a) Anmerkungen zum Versuchsdesign

- Weder die Test- noch die Kontrolldiät wurden ausreichend charakterisiert (z. B. genaue Inhaltsstoffanalyse, Pflanzenschutzmittelrückstände). Die Diäten sind infolgedessen unzureichend standardisiert. Es wurden keine isogenen GVO- und konventionellen Linien genutzt, sondern lokal verfügbare kommerzielle Sorten. Begründet wurde diese Vorgehensweise damit, dass die Äquivalenz der GVO zu konventionellen Sorten von Zulassungsbehörden bestätigt sei, also keine phänotypische Variabilität zu erwarten sei. Aus der Äquivalenz der GVO zu konventionellen Vergleichssorten auf eine gleiche Zusammensetzung der verwendeten Test- und Kontrolldiät zu schließen, ist jedoch nicht möglich. Es bleibt daher offen, ob und inwieweit sich die Futterqualität der beiden Diäten voneinander unterschied.
- Nach Aussage der Autoren unterschieden sich die Mischfutter nicht im Protein-, Energie-, Mikro- und Makronährstoffgehalt. Quantitative Analysen dazu sind in der Veröffentlichung nicht enthalten. Lediglich in einer Analyse auf Mykotoxine wurden Gesamt-Aflatoxine (2,08 ppb in gv-Futter, 0 ppb in Kontrolle) und Gesamt-Fumosine (3 ppm in gv-Futter, 1,2 ppm in Kontrolle) erfasst.
- Der Fütterungsversuch wurde unter kommerziellen Haltungsbedingungen durchgeführt, dies führt zu unzureichender Standardisierung der Versuchsbedingungen. Während der Hauptmastzeit wurden die Tiere in 2 Gruppen je Diät gehalten. Damit ist eine Randomisierung der Aufstallung nicht möglich. Eine statistische Analyse ist nur eingeschränkt möglich, da keine Wiederholungen innerhalb der Gruppen vorliegen. Somit sind Rückschlüsse darauf, welche der möglichen Einflussgrößen etwaige Effekte bedingen, problematisch.
- Es wurde nur eine Dosis verabreicht. Damit sind keine Aussagen zur Dosis-Wirkungsbeziehung möglich. Es wurden auch keine zusätzlichen Referenzgruppen zum Vergleich eingesetzt.
- Die Haltungsbedingungen der Mastschweine waren offenbar nicht optimal. Die Mortalitätsrate von 13% -14% lag weit über der für gute Haltungsbedingungen zu erwartenden (2 - 2,5 % laut Angabe des Zentralverbandes der deutschen Schweinezüchter). Laut Autopsie litten in beiden Gruppen ca. 60% der Schweine an Lungenentzündung. Weiterhin wurden in beiden Gruppen Auffälligkeiten an Herz, Leber und Milz gefunden.

(b) Anmerkungen zur Datenauswertung und zur Interpretation der Ergebnisse

- Für den weit überwiegenden Teil der untersuchten Parameter (Blutwerte, Verhaltens-, Gesundheits- und Mastparameter) wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen gefunden.
- Die Beobachtungen bezüglich des Endpunkts „Magenentzündungen“ sind nicht ausreichend dokumentiert. Insbesondere sind die Kriterien zur Einteilung in

Schweregrade der Befunde für die entzündlichen Veränderungen im Magen aus der Publikation nicht ersichtlich. Diese sind insbesondere für die Differenzierung der Übergänge zwischen mittel- und schwerwiegenden Effekten von entscheidender Bedeutung. Ein möglicher Zusammenhang zwischen den Haltungsbedingungen und dem Futtermittel (möglicherweise die Partikelgröße) und dem sehr häufigem Auftreten von Magenreizungen und Magenentzündungen in beiden Gruppen wurde von den Autoren nicht berücksichtigt. Pathologische Magenveränderungen wurden bei 95 % der Kontrollgruppe und 89 % der Test-Gruppe gefunden.

- Die Ergebnisse bezüglich des Endpunkts „Uterusgewicht“ sind nicht ausreichend dokumentiert, so dass unklar bleibt, ob die Autoren die diesbezüglichen Befunde als pathologische Veränderungen einstufen. Insgesamt zeigt sich eine sehr hohe Variabilität der Uterusgewichte. Dennoch wird das höhere Gewicht der Uteri in der Testgruppe in der Diskussion mit einer Vielzahl schwerer pathologischer Veränderungen (u.a. carcinoma) in Verbindung gebracht, obwohl bei der Autopsie offenbar keine Hinweise auf die genannten krankhaften Veränderungen gefunden wurden. Andere mögliche Ursachen wie der Eintritt der Geschlechtsreife oder ein unterschiedlicher Status im Zyklus wurden nicht diskutiert. Weiterhin wurde von den Autoren der Studie nicht diskutiert, weshalb bei 19 % der Kontrolltiere und 11 % der Testtiere der Uterus nicht vollständig entnommen werden konnte und daher nicht in die Analyse einbezogen wurde.
- Der Studie lag keine spezifische, auf die Untersuchung eines Kausalzusammenhangs ausgerichtete Hypothese vor, welche durch den Versuch verifiziert oder falsifiziert werden sollte. Die Darstellung in der vorliegenden Arbeit hinterlässt den Eindruck, als wären zunächst wahllos eine Vielzahl von Parametern erhoben worden, die erst im Nachhinein auf Basis signifikant abweichender Befunde interpretiert wurden (vgl. Falsch-Positive bei $\alpha = 5\%$)
- Die statistische Auswertung der Daten und Befunde ist nicht immer nachvollziehbar und weist zum Teil Mängel auf:
 - o In den Tabellen 2., 3. und 5. werden insgesamt 43 Parameter dargestellt und individuell statistisch ausgewertet (weitere Parameter werden im Text erwähnt). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% (Signifikanzniveau) sind demzufolge zwei signifikante Unterschiede zu erwarten, selbst wenn Kontroll- und Testdiäten biologisch keine Effekte haben. Es kann daher nicht mit Sicherheit entschieden werden, ob die beiden statistisch signifikanten Befunde behandlungs- oder zufallsbedingt sind.
 - o Der Parameter „Magenentzündung“ wurde, im Gegensatz zu den übrigen Organen, in vier Ausprägungsstufen erfasst. Allerdings sind die Kriterien zur Einteilung in Schweregrade der Befunde für die entzündlichen Veränderungen im Magen in der Publikation nicht dokumentiert. Diese sind insbesondere für die Differenzierung der Übergänge zwischen mittel- und schwerwiegenden Effekten von entscheidender Bedeutung. Bei der statistischen Auswertung wurden die vier Stufen als einzelne Parameter behandelt. Dies erhöht die Wahrscheinlichkeit falsch positiver Befunde und kann darüber hinaus zu Fehlinterpretationen der Ergebnisse führen. Bei einer Unterscheidung von nur zwei Phänotypklassen (1. keine Veränderungen/leichte Veränderung; 2. mittelschwere Veränderungen/schwere Veränderungen) lassen sich keine statistisch signifikanten Effekte mehr begründen.
 - o Die Anzahl der ausgewerteten Tiere variiert zwischen den einzelnen Parametern teilweise erheblich, ohne dass dies näher begründet wird. Die tatsächlich eingesetzte Gesamtzahl der Tiere wurde für keinen der Parameter berücksichtigt.

(c) Sonstige Anmerkungen

- Der Artikel wurde in einer Internet-basierten Zeitschrift veröffentlicht, welches keinen ‚Impact Factor‘ besitzt. Die Artikel werden jedoch in einem Peer-Review-Verfahren begutachtet.
- Die Autoren erklären, keinen Interessenskonflikt zu haben. Angegeben wird jedoch eine Finanzierung durch Verity Farms, ein Unternehmen, welches GVO-freie Produkte vermarktet, also ein wirtschaftliches Interesse an der „Förderung GVO-freier Produkte“ hat. Der Koautor H.R. Vlieger ist zugleich Präsident von Verity Farms.
- Der Artikel lässt an einigen Stellen die wissenschaftliche Objektivität bei der Darstellung von Ergebnissen vermissen. Beispielsweise werden in Abbildung 1. unterschiedliche Stufen der Magenentzündungen fotografisch dargestellt. Dabei stammen die Bilder der schwereren Stufen („severe“ und „moderate“) aus der Testgruppe, die Bilder der leichteren Stufen („mild“ und „nil“) aus der Kontrollgruppe, obwohl der Anteil der Tiere mit mäßigen Magenentzündungen („moderate“) in der Kontrollgruppe höher war als in der Testgruppe und der Anteil der Tiere ohne Magenentzündungen („nil“) in der Testgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Bei neutraler Darstellung sollten alle Bilder aus einer Gruppe stammen, wenn dies, wie im vorliegenden Fall, möglich ist, um eine Fehlinterpretation zu vermeiden.