

## **Mit Melamin belastete Weichkaramellen „White Rabbit Creamy Candies“ aus China sind nicht sicher**

Stellungnahme Nr. 039/2008 des BfR vom 2. Oktober 2008

Durch mit Melamin verunreinigtes Milchpulver erkrankten in China nach Angaben der dortigen Gesundheitsbehörden über 54 000 Kleinkinder. Fast 40 000 Säuglinge, die vorwiegend mit Milchpulver ernährt wurden, waren in ambulanter Behandlung, ca. 13 000 Kleinkinder wurden stationär behandelt, 104 mit schweren Symptomen. Drei Kinder sind bislang an Nierenversagen gestorben. Überwachungsbehörden haben in Deutschland aus China importierte zusammengesetzte Lebensmittel auf den Gehalt an Melamin untersucht. In Baden-Württemberg fanden die Behörden in einer Probe Weichkaramellen („White Rabbit Creamy Candies“) aus China hohe Melamin-Gehalte. Melamin wird normalerweise für die Herstellung von Kunstharzen verwendet. In China wurde die Substanz offenbar missbräuchlich verwendet, um bei Lebensmitteln einen hohen Eiweißgehalt vorzutäuschen.

Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bewertet, ob der Verzehr der Weichkaramelle „White Rabbit Creamy Candies“ mit dem nachgewiesenen hohen Melamin-Gehalt (152 mg/kg) ein gesundheitliches Risiko birgt. Das Institut hat ermittelt, dass bei einem Verzehr von sieben verunreinigten Weichkaramellen pro Tag in der Altersgruppe von 1-3 Jahren sowie bei einem Verzehr einer viertel bis halben Tüte (12-24 Stück) dieser Weichkaramellen bei Kindern über 3 Jahren die täglich tolerierbare Aufnahmemenge an Melamin überschritten wird. In seiner Bewertung kommt das BfR zu dem Schluss, dass bei einem vergleichsweise hohen Verzehr solcher Produkte mit dem genannten Gehalt an Melamin über einen längeren Zeitraum Gesundheitsschäden möglich sind.

### **1 Gegenstand der Bewertung**

In Baden-Württemberg wurden bei Marktkontrollen in Weichkaramellen („White Rabbit Creamy Candies“) aus China in einer Probe ein Melamingehalt von 152 mg/kg nachgewiesen. Aufgrund dieses Befundes wurde vom Ministerium für Ernährung und Ländlichen Raum Baden-Württemberg am 1. Oktober 2008 eine Pressemitteilung (222/2008) veröffentlicht, in der auch eine Warnung für Verbraucher ausgesprochen wird. Eine diesbezügliche Schnellwarnmeldung im europäischen Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) ist angekündigt. Vor diesem Hintergrund hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) bewertet, ob der Verzehr von „White Rabbit Creamy Candies“ mit dem nachgewiesenen hohen Melamingehalt ein gesundheitliches Risiko birgt.

### **2 Ergebnis**

Durch den Verzehr der genannten Weichkaramellen („White Rabbit Creamy Candies“) aus China mit einem Melamingehalt von 152 mg/kg wird die duldbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) von 0,5 mg/kg Körpergewicht bei einem Verzehr von sieben Karamellen pro Tag in der Altersgruppe von 1-3 Jahren überschritten (116 % Ausschöpfung). Auch Kinder höherer Altersgruppen können den TDI bei täglichem Verzehr größerer Mengen (z. B. eine viertel bis halbe Tüte Karamellen, was etwa 12 bis 24 Weichkaramellen entspricht) überschreiten.

Bei dieser Modellrechnung zur Auslastung des TDI wurden andere Expositionsquellen gegenüber Melamin nicht berücksichtigt.

Bei Kindern in China führte der Verzehr von Milchprodukten mit hohen Konzentrationen an Melamin über einen längeren Zeitraum zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Nierensteine, im Extremfall Nierenversagen).

Das BfR bewertet diese Weichkaramellen mit dem nachgewiesenen Melamin-Gehalt als ein nicht sicheres Lebensmittel. Eine Schädigung der Gesundheit ist bei einem vergleichsweise hohen Verzehr des o.g. Produktes, mit dem genannten Gehalt an Melamin, über einen längeren Zeitraum möglich.

### 3 Begründung

Im Folgenden wurde zur Beschreibung des Agens und des Gefährdungspotenzials auf die Stellungnahmen der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (European Food Safety Authority (EFSA) (EFSA 2007, 2008), World Health Organization (WHO) (WHO 2008) und der U.S. Food & Drug Administration (FDA) (FDA 2007) zurückgegriffen.

#### 3.1 Mögliche Gefahrenquelle (Agens)

Melamin (2,4,6-Triamino-s-triazin; CAS-Nummer: 108-78-1) wird zum überwiegenden Teil zu Kunstharzen verarbeitet. Weitere Anwendungen sind die Herstellung von Laminat, Leimen, Klebstoffen, Essgeschirr, Pressmassen, Beschichtungen und Flammenschutzmitteln. Melamin bezeichnet sowohl die chemische Substanz als auch den aus der Substanz hergestellten Kunststoff (WHO 2008). Im Folgenden bezieht sich „Melamin“ lediglich auf die chemische Verbindung.

Melamin degradiert durch Hydrolyse in drei sukzessiven Deaminierungsreaktionen zu Amelin, Ammelid und Cyanursäure (EFSA 2007).

#### 3.2 Gefährdungspotenzial

##### 3.2.1 Toxikokinetik

Nach einer einmaligen oralen Gabe von 0,38 mg radioaktiv markiertem Melamin schieden männliche Ratten 90 % der Dosis innerhalb 24 h – in erster Linie renal – aus (EFSA 2007). Zu diesem Zeitpunkt war keine Radioaktivität in den untersuchten Geweben nachweisbar. Vermutlich wird Melamin im Säugerorganismus hydrolysiert und anschließend ohne weitere Metabolisierung über den Urin ausgeschieden.

##### 3.2.2 Akute Toxizität

Die akute Toxizität bei Exposition gegenüber Melamin allein ist im Tierexperiment gering (orale LD<sub>50</sub> 3 100-3 300 mg/kg Körpergewicht (KG), dermale LD<sub>50</sub> 1 000 mg/kg Körpergewicht (KG)). Aus Tierexperimenten gibt es keine Hinweise auf irritierende oder sensibilisierende Eigenschaften.

##### 3.2.3 Genotoxizität

Melamin ist nicht genotoxisch in Genotoxizitätstests *in vitro* und *in vivo* (negative Ergebnisse in Genotoxizitätstests zu Punktmutationen, chromosomalen Aberrationen, DNA-Schädigungen und Zelltransformation *in vitro*; negative Ergebnisse in Mikronucleustests *in vivo*) (OECD 1998).

### 3.2.4 Subchronische/chronische Toxizität

Nach wiederholter Gabe hoher Dosen von Melamin war das hauptsächliche Zielorgan für toxische Wirkungen im Tierexperiment an Nagern die Blase (Entzündung, Hyperplasie, Blasensteine). Der „no observed adverse effect level“ (NOAEL<sup>1</sup>), der von der FDA auch zur Ableitung des TDI herangezogen wurde, lag in einer 13-Wochen Studie an Ratten mit oraler Exposition gegenüber Melamin bei 63 mg/kg KG/Tag.

Bei Gabe hoher oraler Dosen von Melamin (4 500 mg/kg Futter) über 103 Wochen war bei männlichen Ratten die Inzidenz für Harnblasentumore und Blasensteine erhöht. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Kenntnisstand sind Harnblasentumore, die in Verbindung mit Blasensteinen auftreten, an die Exposition gegenüber hohen Dosen gebunden (EFSA 2007). Die International Agency on Research on Cancer (IARC) klassifizierte Melamin als Kanzerogen der Gruppe 3 (*The agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans; no data available for its carcinogenicity in humans, inadequate evidence for its carcinogenicity to experimental animals*) (IARC 1986). Bei Katzen und Hunden traten nach Aufnahme von kontaminiertem Heimtierfutter, in dem neben Melamin auch Cyanursäure<sup>2</sup> nachgewiesen wurde, nierentoxische Effekte auf (WHO 2008). Anschließend experimentelle Studien an Tieren zeigten, dass sich bei einer Verabreichung einer Mischung aus Melamin und Cyanursäure in den Nierentubuli Kristalle bilden können. In einigen Fällen führte dies zu einer Verstopfung der Tubuli mit anschließendem Nierenversagen.

Im Jahr 2008 führten hohe Konzentrationen an Melamin in Milchprodukten zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen bei Kindern in China (EFSA 2008). In der Stellungnahme der EFSA vom 24. September 2008 wird die Niere als primäres Zielorgan für Melaminvermittelte Toxizität genannt.

### 3.2.5 Reproduktionstoxizität

Der NOAEL (oral) aus Tierexperimenten zu toxischen Wirkungen auf Fertilität und Entwicklung lag bei 400 mg/kg KG/Tag (maternal) und 1 060 mg/kg KG/Tag (fötal).

### 3.2.6 Ableitung eines TDI-Wertes

Der wissenschaftliche Ausschuss für Lebensmittel (Scientific Committee on Food (SCF)) der Europäischen Kommission hat einen TDI von 0,5 mg/kg KG/Tag für Melamin abgeleitet, macht aber keine genaueren Angaben zum Weg der Ableitung<sup>3</sup>. Die U.S. Food & Drug Administration (FDA) leitete auf der Basis des NOAEL von 63 mg/kg KG/Tag in der subchronischen Rattenstudie unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 100 einen TDI von 0,63 mg/kg KG/Tag ab.

Die EFSA empfiehlt in ihrer vorläufigen Stellungnahme vom 7. Juni 2007, den TDI von 0,5 mg/kg KG/Tag für Melamin auch auf seine Derivate (Ammelin, Ammelid und Cyanursäure) anzuwenden.

In der Stellungnahme vom 24. September 2008, „Statement of EFSA on risks for public health due to the presences of melamine in infant milk and other milk products in China“, bestätigt die EFSA den TDI von 0,5 mg/kg KG/Tag.

<sup>1</sup> NOAEL: „no observed adverse effect level“ (höchste geprüfte Dosis ohne beobachtete nachteilige Wirkung)

<sup>2</sup> Cyanursäure ist ein Deaminierungsprodukt von Melamin (EFSA 2007).

<sup>3</sup> [http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Statement/efsa\\_statement\\_melamine\\_en\\_rev1.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Statement/efsa_statement_melamine_en_rev1.pdf?ssbinary=true)

### 3.3 Exposition

In dem Gutachten aus Baden-Württemberg<sup>4</sup> über eine Probe der Weichkaramellen „White Rabbit Creamy Candies“ aus China wurde 152 mg Melamin pro Kilogramm Karamellen angegeben. Eine Karamelle wurde mit einem durchschnittlichen Gewicht von 4,95 g angegeben. Der sich daraus ergebende Melamingehalt für eine, sieben sowie zehn dieser Karamellen ist in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1: Melamingehalte in ein, sieben oder zehn „White Rabbit Creamy Candies“, wenn die Karamellen 152 mg Melamin pro Kilogramm enthalten und eine Karamelle 4,95 g (Mittelwert) wiegt**

Anzahl der Karamellen	Gewicht der Karamellen insgesamt [g]	Melamingehalt [mg]
1	4,95	0,8
7	34,65	5,3
10	49,50	7,5

Süßwaren werden nach den Ergebnissen der sogenannten EsKiMo-Studie<sup>5</sup> in allen untersuchten Altersgruppen im Bereich zwischen etwa 50 und 70 g pro Tag verzehrt (mittlere Mengen) (RKI 2007). Bezogen auf das Körpergewicht verzehren insbesondere jüngere Altersgruppen größere Mengen.

Die EFSA weist darauf hin, dass neben Weichkaramellen auch andere Lebensmittel wie zum Beispiel Biskuits oder Milkschokolade Melamin enthalten können.

### 3.4 Risikocharakterisierung

Für eine Modellrechnung zur Auslastung des TDI wurden drei Szenarien in Abhängigkeit der Karamellen-Verzehrmenge erstellt. Aufgrund des höheren Konsums von Karamellen bezogen auf das Körpergewicht wurden die Modellrechnungen für verschiedene Altersklassen bei Kleinkindern, Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Das erste Szenario geht von gelegentlichem Verzehr von einem oder mehreren der hier in Rede stehenden Karamellen („White Rabbit Creamy Candies“) aus, weswegen als mittlere Verzehrmenge über längere Zeiträume eine Karamelle pro Tag gewählt wurde.

Das zweite Szenario orientiert sich an einer Werbung für die Weichkaramellen, die den Konsum von sieben Karamellen mit dem Trinken von einem Glas Milch vergleichen<sup>6</sup>. Aus diesem Grund wurde auch die TDI-Auslastung bei täglichem Verzehr von sieben „White Rabbit Creamy Candies“ dargestellt.

Bei dem dritten Szenario wird davon ausgegangen, dass es sich um Vielverzehrer handelt, die regelmäßig größere Mengen der genannten Karamellen verzehren.

Die sich aus den Szenarien ergebenden TDI-Auslastungen sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

<sup>4</sup> Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt; Schreiben vom 1.10.2008 an das Amt für öffentliche Ordnung Stuttgart „Lebensmittelüberwachung – Gutachten über eine Probe „White Rabbit“

<sup>5</sup> Deutschlandweite Studie zur Ernährung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren

<sup>6</sup> „Seven White Rabbit candies is equivalent to one cup of milk“ ([http://en.wikipedia.org/wiki/White\\_Rabbit\\_Creamy\\_Candy](http://en.wikipedia.org/wiki/White_Rabbit_Creamy_Candy))

**Tabelle 2: TDI-Auslastung für Melamin bei Verzehr von einem, sieben oder zehn „White Rabbit Creamy Candies“ durch Kinder unterschiedlicher Altersgruppen, wenn die Karamellen 152 mg Melamin pro Kilogramm enthält und eine Karamelle 4,95 g (Mittelwert) wiegt**

Altersgruppen der Kinder (Jahre)	Körpergewicht (KG) Mädchen [kg] <sup>1</sup>	TDI (0,5 mg/kg KG) [mg/Körpergewicht/Tag]	TDI-Auslastung [%]		
			1 Karamelle/Tag (0,75 mg Melamin)	7 Karamellen/Tag (5,27 mg Melamin)	10 Karamellen/Tag (7,5 mg Melamin)
1-3	9,1	4,6	16,5	115,8	165,0
4-6	16,2	8,1	9,3	65,0	92,6
7-9	23,3	11,7	6,4	45,0	64,4
10-14	32,3	16,1	4,7	32,7	46,6
15-19	54,0	27,0	2,8	19,5	27,8

<sup>1</sup> Körpergewichte der Mädchen nach AUH 1995

Durch den Verzehr von „White Rabbit Creamy Candies“ mit einem Melamingehalt von 152 mg/kg wird der TDI (0,5 mg/kg Körpergewicht) bei einem Verzehr von sieben Karamellen/Tag in der Altersgruppe von 1-3 Jahren überschritten (116 % Ausschöpfung). Auch Kinder höherer Altersgruppen können den TDI bei täglichem Verzehr größerer Mengen (z.B. eine viertel bis halbe Tüte des in Rede stehenden Produktes, was etwa 12 bis 24 Weichkaramellen entspricht) überschreiten.

Bei dieser Modellrechnung zur Auslastung des TDI wurden andere Expositionsquellen gegenüber Melamin nicht berücksichtigt.

Bei Kindern in China führte der Verzehr von Milchprodukten mit hohen Konzentrationen an Melamin über einen längeren Zeitraum zu schweren gesundheitlichen Beeinträchtigungen (Nierensteine, im Extremfall Nierenversagen).

Das BfR bewertet „White Rabbit Creamy Candies“ als ein nicht sicheres Lebensmittel. Eine Schädigung der Gesundheit ist bei vergleichsweise hohem Verzehr des o.g. Produktes, mit dem genannten Gehalt an Melamin, über einen längeren Zeitraum möglich.

Folgende ausgewählte Unsicherheiten für die Bewertung des Produktes mit einem Melamingehalt von 152 mg/kg können benannt werden:

- Die Ableitung des TDI basiert auf tierexperimentellen Untersuchungen unter Anwendung der üblichen Verfahren (Sicherheitsfaktoren). Möglicherweise erlaubt die Auswertung der aktuellen Erkenntnisse aus China zur Wirkung von Melamin beim Menschen eine Präzisierung des TDI-Wertes. Belastbare Daten liegen derzeit insbesondere für die wichtige Frage noch nicht vor, über welchen Zeitraum und in welchen Mengen der Mensch gegenüber Melamin exponiert sein muss, um Nierensteine zu entwickeln.
- Bei dieser Modellrechnung zur Auslastung des TDI wurden andere Expositionsquellen gegenüber Melamin nicht berücksichtigt, da die Exposition über weitere Quellen derzeit nicht quantifiziert werden kann.

#### 4 Referenzen

AUH (Ausschuss für Umwelthygiene) (1995): Standards zur Expositionsabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeam-tinnen und -beamten der Länder. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg.

Bradley, E. L., Boughtflower, V., Smith, T. L., Speck, D. R., Castle, L. (2005): Survey of the migration of melamine and formaldehyde from melamine food contact articles available on the UK market. Food Addit Contam 22: 597-606.

EFSA (2007): Efsa's provisional statement on a request from the European commission re-lated to melamine and structurally related compounds such as cyanuric acid in protein-rich ingredients used for feed and food. Question N° EFSA-Q-2007-093  
[http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Statement/efsa\\_statement\\_melamine\\_en\\_rev1.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Statement/efsa_statement_melamine_en_rev1.pdf?ssbinary=true) (aufgerufen am 25.09.2008).

EFSA (2008): Statement of EFSA on risks for public health due to the presences of mela-mine in infant milk and other milk products in China. (Question No. EFSA-Q-2008- 695) Issued on 24 September 2008. The EFSA Journal (2008) 807, 1-10.  
[http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Statement/contam\\_ej\\_807\\_melamine.pdf?ssbinary=true](http://www.efsa.eu.int/cs/BlobServer/Statement/contam_ej_807_melamine.pdf?ssbinary=true) (aufgerufen am 26.09.2008).

FDA (2007): Interim Melamine and Analogues Safety/Risk Assessment. Online verfügbar  
<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra.html> (aufgerufen am 25.09.2008).

International Agency for Research on Cancer (IARC) (1986): Summaries & Evaluations, Melamine. IARC Vol 39, S. 333. <http://www.inchem.org/documents/iarc/vol39/melamine.html> (aufgerufen am 25.09.2008).

OECD (1998): Melamine. SIDS Initial Assessment Report fort he 8th SIAM, Paris 28-30. Ok-tober 1998.

RKI (2007): Forschungsbericht Ernährungsstudie als KiGGS-Modul (EsKiMo). Online verfüg-bar: [http://www.bmelv.de/nn\\_885416/SharedDocs/downloads/03-Ernaehrung/EsKiMoStudie,templateID=raw,property=publicationFile.pdf/EsKiMoStudie.pdf](http://www.bmelv.de/nn_885416/SharedDocs/downloads/03-Ernaehrung/EsKiMoStudie,templateID=raw,property=publicationFile.pdf/EsKiMoStudie.pdf) [2.10.2008].

WHO (2008): Melamine-contamination event, China, September 2008. Online verfügbar  
[http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/infosan\\_events/en/print.html](http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/print.html) (aufgerufen am 25.09.2008).