

DOI 10.17590/20191121-072641

Gefäße aus Melamin-Formaldehyd-Harz wie „Coffee to go“ Becher aus „Bambusware“ können gesundheitlich bedenkliche Stoffe in heiße Lebensmittel abgeben

Stellungnahme Nr. 046/2019 des BfR vom 25. November 2019

Der Kunststoff Melamin-Formaldehyd-Harz (MFH) wird, unter anderem wegen seiner hohen Bruchsicherheit, häufig für die Herstellung von Geschirr verwendet. In den letzten Jahren werden dem Kunststoff zunehmend alternative Materialien wie Bambusfasern als Füllstoff zugesetzt. Die so hergestellten Produkte werden häufig als „Bambusware“ gekennzeichnet und beworben.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob bei der regelmäßigen Verwendung von füllbarem MFH-Geschirr wie Mehrweg-„Coffee to go“ Bechern, Kindertassen oder -schalen mit heißen flüssigen Lebensmitteln wie Kaffee, Tee oder Brei gesundheitliche Risiken bestehen. Die regelmäßige Aufnahme zu hoher Mengen an Melamin über einen längeren Zeitraum kann zur Bildung von Harnwegssteinen und zu einer Schädigung der Nieren führen. Bei dauerhaft zu hoher Aufnahme von Formaldehyd wurden im Tierversuch Entzündungen im Bereich des Magens beobachtet.

Bei seiner gesundheitlichen Risikobewertung stützt sich das BfR auf Daten der Überwachungsbehörden der Länder sowie auf eigene Untersuchungen. Insgesamt lagen Ergebnisse zur Formaldehyd-Freisetzung aus 366 Bechern, Tassen und Schalen (138 aus „herkömmlichem“ MFH und 228 aus „Bambusware“) sowie zur Melamin-Freisetzung aus 291 Gegenständen (111 aus „herkömmlichem“ MFH und 180 aus „Bambusware“) vor. In der Bewertung wurde unterschieden, ob es sich um „herkömmliches“ MFH-Geschirr oder um „Bambusware“ handelt. Dem BfR liegen keine Informationen dazu vor, ob die hier betrachteten Proben ein repräsentatives Abbild des in Deutschland auf dem Markt erhältlichen MFH-Geschirrs darstellen.

Die BfR-Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler nahmen für ihre Bewertung an, dass Erwachsene an etwa fünf Tagen pro Woche Kaffeegetränke aus einem Mehrweg-„Coffee to go“ Becher bzw. dass Kleinkinder täglich Tee, Milchgetränke oder Brei aus Tassen, Bechern oder Schalen aus MFH verzehren. Diese Annahme basiert auf den Ergebnissen von Verzehrstudien.

Zur Bewertung eines möglichen Gesundheitsrisikos hat das BfR die geschätzten täglichen Aufnahmemengen mit gesundheitlichen Richtwerten, so genannten duldbaren täglichen Aufnahmemengen (TDI) verglichen. Ein TDI beschreibt die Menge eines Stoffes, die Verbraucherinnen und Verbraucher täglich ein Leben lang ohne gesundheitliches Risiko aufnehmen können.

Für Melamin verwendete das BfR den von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) 2010 abgeleiteten TDI von 0,2 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag (0,2 mg pro kg Körpergewicht pro Tag). Für Formaldehyd hat das BfR in der vorliegenden Stellungnahme auf der Grundlage der vorhandenen Studien einen TDI von 0,6 mg pro kg Körpergewicht pro Tag abgeleitet. Allerdings sollte für Formaldehyd der Beitrag aus Lebensmittelkontaktmaterialien für Erwachsene lediglich 20 % von diesem Wert betragen, da Formaldehyd auch natürlicherweise in mehreren Lebensmitteln enthalten ist. Nach Ansicht des BfR hängt jedoch ein mögliches Gesundheitsrisiko bei der Aufnahme von Formaldehyd

nicht nur von der täglichen Gesamtaufnahmemenge, sondern auch von der Formaldehyd-Konzentration im Lebensmittel ab. Deshalb hat das BfR zusätzlich zum TDI eine maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration eines Nahrungsmittels abgeleitet, die sich aus der Freisetzung von Formaldehyd aus einem Lebensmittelkontaktmaterial ergibt.

Das Ergebnis: Die Formaldehyd-Freisetzung war bei etwa einem Viertel des „Bambusware“-Geschirrs so hoch, dass der TDI um das bis zu 30-fache für Erwachsene bzw. um das bis zu 120-fache für Kinder überschritten wurde. Auch die maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration wurde durch die Freisetzung aus allen Geschirr-Proben dieser Gruppe deutlich überschritten (bis zum etwa 90-fachen). Die Formaldehyd-Freisetzung war für den Rest des untersuchten „Bambusware“-Geschirrs deutlich niedriger. Dennoch lag sie im Schnitt etwa 30 % höher als die Freisetzung aus „herkömmlichem“ MFH-Geschirr. Auch bei Geschirr aus diesen beiden Materialien ergab sich für Personen, die es sehr häufig nutzen, eine tägliche Formaldehydaufnahme, die den TDI um das fast Dreifache überschreiten kann. Die maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration wird durch die Formaldehyd-Freisetzung bei 12 % des „herkömmlichen“ MFH-Geschirrs bzw. bei 27 % der „Bambusware“-Proben überschritten.

In Bezug auf Melamin zeigt sich, dass das „Bambusware“-Geschirr im Mittel eine mehr als doppelt so hohe Freisetzung aufweist wie „herkömmliches“ MFH-Geschirr. Für Erwachsene stellen die gemessenen Melamin-Freisetzungen kein Gesundheitsrisiko dar. Kleinkinder, die sehr häufig heiße Lebensmittel aus MFH-Geschirr und insbesondere aus „Bambusware“ verzehren, können jedoch täglich bis zur dreifachen Menge des TDI aufnehmen.

Aus Sicht des BfR ist ein erhöhtes Gesundheitsrisiko möglich, wenn Verbraucherinnen und Verbraucher täglich heiße flüssige Nahrungsmittel in Geschirr aus MFH abfüllen und zu sich nehmen. Bei einer langfristigen täglichen Verwendung von „Bambusware“-Geschirr mit besonders hoher Formaldehyd-Freisetzung hält das BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für wahrscheinlich.

Außerdem zeigte sich bei wiederholten Tests an ein und demselben Geschirr eine von Test zu Test zunehmende Freisetzung von Melamin. Dies deutet darauf hin, dass das Material durch den Kontakt mit heißen Flüssigkeiten angegriffen und zerstört wird. MFH ist demnach nach Ansicht des BfR generell nicht für den wiederholten Gebrauch im Kontakt mit heißen flüssigen Nahrungsmitteln geeignet, wie dies beispielsweise bei Mehrweg-„Coffee to go“ Bechern oder Tassen der Fall ist. Das BfR empfiehlt daher (wie bereits in der Stellungnahme Nr. 012/2011), keine heißen Speisen oder Getränke aus MFH-Geschirr zu essen oder zu trinken. Dies gilt sowohl für Geschirr aus „herkömmlichem“ MFH als auch in besonderem Maße für „Bambusware“-Geschirr.

Das BfR weist zudem erneut darauf hin, dass alle Gegenstände aus MFH nicht für die Verwendung in der Mikrowelle geeignet sind. Nahrungsmittel mit Raumtemperatur können dagegen problemlos aus MFH-Geschirr verzehrt werden, da eine relevante Freisetzung von Melamin und Formaldehyd erst bei hohen Temperaturen stattfindet.

Um ein ausreichendes Schutzniveau für Verbraucherinnen und Verbraucher zu erreichen, schlägt das BfR zudem vor, den in der Europäischen Kunststoffverordnung (Verordnung (EU) Nr. 10/2011) festgelegten spezifischen Migrationsgrenzwert für Formaldehyd von 15 auf 6,0 Milligramm pro Kilogramm Lebensmittel zu senken.

 BfR-Risikoprofil: Gefäße aus Melamin-Formaldehyd-Harz wie „Coffee to go“ Becher aus „Bambusware“ können gesundheitlich bedenkliche Stoffe in heiße Lebensmittel abgeben (Stellungnahme Nr. 046/2019)	
A Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung Kinder 
B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei täglichem Verzehr von heißen flüssigen Lebensmitteln aus MFH-Geschirr	Praktisch ausgeschlossen Unwahrscheinlich Möglich Wahrscheinlich Gesichert
C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei täglichem Verzehr von heißen flüssigen Lebensmitteln aus MFH-Geschirr	Keine Beeinträchtigung Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel] Mittelschwere Beeinträchtigung irreversibel Schwere Beeinträchtigung irreversibel
D Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht Notwendig Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen Kontrollierbar durch Verzicht Nicht kontrollierbar

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

1. Gegenstand der Bewertung

Im Folgenden bewertet das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) die gesundheitlichen Risiken, die sich aus dem Übergang von Melamin und Formaldehyd aus füllbaren Gegenständen aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz (MFH) bzw. so genannter „Bambusware“ in Lebensmittel(simulanz) ergeben. Dazu lagen dem BfR Daten der deutschen Landesüberwachungsbehörden aus den Jahren 2014 bis 2019 und aus dem Nationalen Referenzlabor für Stoffe, die dazu bestimmt sind mit Lebensmitteln in Kontakt zu kommen, vor. Die Übergänge wurden unter den Bedingungen der Heißabfüllung gemessen. „Heißabfüllung“ bedeutet, dass ein heißes Lebensmittel in den Gegenstand gefüllt wird. Untersucht wurden insbesondere „Coffee to go“ Becher zur Mehrfachverwendung aus „Bambusware“, die in letzter Zeit verstärkt in den Verkehr gebracht werden.

2. Ergebnis

Formaldehyd

Für die gesundheitliche Bewertung der vorhandenen Migrationsdaten hat das BfR in der vorliegenden Stellungnahme aus einer chronischen Studie an Ratten mit oraler Formaldehyd-Exposition eine duldbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) von 0,6 mg/kg Körpergewicht (KG) abgeleitet. Darüber hinaus wurde bei einer täglichen Exposition eine maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration, resultierend aus der Formaldehyd-Freisetzung aus einem Lebensmittelkontaktmaterial, in Nahrungsmitteln von 10,4 mg/l abgeleitet. Als kritische toxikologische Effekte wurden Hyperplasien und Ulzerationen des Vormagens und proliferative Veränderungen des Vormagens und Magens identifiziert.

Die Migrationsuntersuchungen wurden entsprechend der Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 (über Materialien und Gegenstände aus Kunststoff, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen) für Heißabfüll-Bedingungen über 2 h bei 70 °C mit dem Lebensmittelsimulanz 3 %ige Essigsäure durchgeführt. Es lagen Daten zu 138 Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH und zu 228 Gegenständen aus so genannter „Bambusware“ vor. „Bambusware“ bezeichnet dabei Gegenstände, die aus MFH hergestellt wurden, dem als Füllstoffe alternative Materialien wie z. B. Bambusfasern zugesetzt wurden. Die Formaldehyd-Freisetzung aus einem Teil der „Bambusware“ war zum Teil um ein Vielfaches höher als die Freisetzung aus der restlichen „Bambusware“ und aus allen untersuchten Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH. Die Gegenstände mit diesen sehr hohen Formaldehyd-Freisetzungen wurden in der Risikobewertung gesondert betrachtet.

Für die Expositionsabschätzung wurde angenommen, dass ein Erwachsener täglich Kaffeegetränke aus einem Mehrwegbecher aus „herkömmlichem“ MFH, bzw. „Bambusware“ trinkt. Für Kleinkinder wurde angenommen, dass täglich Milchgetränke/Milchprodukte oder Tee aus füllbaren Gegenständen (Tassen, Becher, Schalen) aus den genannten Materialien verzehrt werden.

Auf der Grundlage dieser Expositionsszenarien sowie der Migrationsdaten zu den Gegenständen mit einer Freisetzung bis zu 50 mg Formaldehyd/l Simulanz wurden tägliche Aufnahmemengen berechnet. Für hochexponierte Kleinkinder (95stes Perzentil) überschreiten diese den TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag deutlich (um bis zu 170 %). Für hochexponierte Erwachsene wird der TDI bis zu 37 % ausgeschöpft. Allerdings nehmen Erwachsene bereits durch ihre Ernährung Mengen an Formaldehyd auf, durch die der TDI ausgeschöpft oder überschritten sein kann. Das BfR hält daher bei Erwachsenen nur eine maximale Formalde-

hyd-Aufnahme von 20 % des TDIs durch Lebensmittelkontaktmaterialien für gesundheitlich akzeptabel.

Aufgrund einer möglichen konzentrationsabhängigen lokalen Wirkung von Formaldehyd hat das BfR anhand der toxikologischen Studien auch eine maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration für die chronische Exposition in Lebensmitteln abgeleitet. Diese maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration von 10,4 mg/l wurde durch die Formaldehyd-Freisetzung aus 12 % der Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH und 44 % der „Bambusware“-Gegenstände überschritten. Dementsprechend hält das BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko durch die Verwendung dieser Gegenstände im Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kleinkindern für möglich, vor allem wenn diese Gegenstände täglich und ausschließlich verwendet werden.

Etwa 24 % der untersuchten Gegenstände aus „Bambusware“ wiesen so hohe Formaldehyd-Freisetzungen auf, dass aus ihrer Verwendung eine Überschreitung des TDI bis zum 30-fachen (Erwachsene) bzw. 120-fachen (Kleinkinder) resultieren kann. Die maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration war bis zu 86-fach überschritten. Bei einer dauerhaften Verwendung dieser Gegenstände im Kontakt mit flüssigen heißen Lebensmitteln wie beispielsweise Heißgetränken oder heißen Milchprodukten hält das BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für Verbraucher für wahrscheinlich. Nach Meinung des BfR sollten diese Gegenstände nicht für den Kontakt mit solchen Lebensmitteln verwendet werden.

Als weiteres Ergebnis der Expositionsschätzung zeigte sich, dass eine deutliche Überschreitung des TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag auch dann möglich wäre, wenn die Gegenstände Formaldehyd in Höhe des in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten spezifischen Gruppen-Migrationsgrenzwertes (SML(T)) von 15 mg/kg in das Lebensmittel freisetzen würden. Für einen Übergang in Höhe des SML(T) ergibt sich nach den zugrunde gelegten Szenarien eine Exposition von 50 % des TDI für erwachsene Vielverzehrer sowie von 200 % des TDI für Kleinkinder. Auch die maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration von 10,4 mg/l wäre überschritten. Das BfR schätzt daher den aktuellen SML(T) in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 als zu hoch ein. Mit Bezug auf den TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag hält das BfR einen SML(T) von 6,0 mg Formaldehyd/kg Lebensmittel geeignet, die Gesundheit der Verbraucher und Verbraucherinnen aller Altersgruppen zu schützen.

Melamin

Für die gesundheitliche Bewertung der vorhandenen Migrationsdaten hat das BfR in der vorliegenden Stellungnahme einen TDI von 0,2 mg/kg KG pro Tag verwendet, der aus einer chronischen oralen Studie an Ratten abgeleitet wurde. Als kritischer toxikologischer Effekt wurde die Bildung von Steinen in den ableitenden Harnwegen sowie eine damit verbundene erhöhte Inzidenz für Blasenkrebs identifiziert. Zudem wurde eine Schädigung der Nieren beobachtet.

Die Migrationsuntersuchungen wurden wie oben beschrieben entsprechend der Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 durchgeführt. Es lagen Daten zu 111 Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH und zu 180 Gegenständen aus so genannter „Bambusware“ vor. Sowohl der Median als auch das 95ste Perzentil der Migration war dabei für die „Bambusware“ etwa doppelt so hoch wie für die Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH. Der in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegte spezifische Migrationsgrenzwert (SML) von 2,5 mg Melamin/kg Lebensmittel wurde von 15 % der Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH bzw. von 35 % der „Bambusware“ überschritten.

Auf Grundlage der oben beschriebenen Expositionsszenarien für Erwachsene und Kleinkinder sowie der vorliegenden Migrationsdaten wurden tägliche Aufnahmemengen berechnet.

Für hochexponierte Kleinkinder (95stes Perzentil) überschreiten diese den TDI von 0,2 mg/kg KG/Tag zum Teil deutlich (um bis zu 180 % bei „Bambusware“ bzw. 40 % bei „herkömmlichem“ MFH). Für hochexponierte Erwachsene wird der TDI bis zu 35 % ausgeschöpft. Dementsprechend hält das BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko durch die Verwendung insbesondere der „Bambusware“ im Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln bei Kleinkindern für möglich, vor allem wenn diese Gegenstände täglich und ausschließlich verwendet werden.

Als weiteres Ergebnis der Expositionsschätzung zeigte sich, dass eine Melaminfreisetzung aus füllbaren Gegenständen in Höhe des in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten SML von 2,5 mg/kg in das Lebensmittel zu einer 100%igen Ausschöpfung des TDI für Kleinkinder (Vielverzehrer) führen würde. In Anbetracht der konservativen Annahmen dieser Expositionsschätzung sowie der vernachlässigbaren sonstigen Exposition gegenüber Melamin (bspw. aus Lebensmitteln) sieht das BfR den SML als geeignet an, um die Gesundheit der Verbraucher und Verbraucherinnen aller Altersgruppen zu schützen. Die Melaminfreisetzung aus vorhersehbar von Kindern genutzten füllbaren Gegenständen sollte jedoch – entsprechend dem hier gewählten Expositionsszenario – den SML von 2,5 mg/kg LM nicht überschreiten. Für Erwachsene (KG = 60 kg) sieht das BfR im Rahmen des hier gewählten Expositionsszenarios eine Melaminfreisetzung bis zu 10 mg/kg LM als gesundheitlich unbedenklich an.

Bereits 2011 hatte das BfR darauf hingewiesen, dass Gegenstände aus MFH nicht zur Verwendung in der Mikrowelle geeignet sind (BfR, 2011).

3. Begründung

3.1. Risikobewertung

3.1.1. Mögliche Gefahrenquellen

Aus Melamin und Formaldehyd werden Polymere hergestellt (Melamin-Formaldehyd-Harz; MFH), aus denen u. a. Gebrauchsgeschirr wie z. B. Teller, Becher oder Schüsseln sowie Küchenutensilien, beispielsweise Kochlöffel oder Pfannenwender, gefertigt werden. Um die gewünschten Materialeigenschaften zu erhalten, muss dem MFH stets ein Füllstoff zugesetzt werden. Wurde dabei ein bereits im Anhang I der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 aufgenommener Füllstoff verwendet, bezeichnet das BfR das MFH im Zuge dieser Stellungnahme als „herkömmliches“ MFH. Seit einiger Zeit werden auch Gegenstände aus MFH in Verkehr gebracht, für dessen Herstellung alternative Füllstoffe wie Holzspäne oder Reste aus der Verarbeitung von Reis, Kaffee oder Bambus verwendet wurden. Letztere sind häufig als „Bambusware“ gekennzeichnet. Ein typisches Produkt stellen wiederverwendbare „Coffee to go“ Becher dar. Insbesondere bei hohen Temperaturen werden im Kontakt mit Lebensmitteln die beiden monomeren Ausgangsstoffe Melamin und Formaldehyd freigesetzt und gehen auf Lebensmittel über. Bereits 2011 hatte das BfR eine Stellungnahme zur Freisetzung von Melamin und Formaldehyd aus Geschirr und Küchenutensilien veröffentlicht (BfR, 2011).

In der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 ist für die Summe aus Formaldehyd, 1,4-Butandiolformal und Urotropin (jeweils berechnet als Formaldehyd) ein spezifischer Gruppen-Migrationsgrenzwert (SML(T)) von 15 mg/kg Lebensmittel(simulanz) festgelegt. Für Melamin ist ein spezifischer Migrationsgrenzwert (SML) von 2,5 mg/kg Lebensmittel(simulanz) definiert. Nach Ansicht des BfR ist der derzeitige SML(T) für Formaldehyd zu hoch. Ein gesundheitliches Risiko kann auch schon bestehen, wenn er nicht überschritten wird. (siehe Abschnitt 3.2.1).

3.1.2. Gefährdungspotential

3.1.2.1. *Toxikologische Charakterisierung von Formaldehyd*

Formaldehyd wird über die Lunge und im Magen-Darm-Trakt sehr gut resorbiert, über die Haut jedoch nur in geringem Maße aufgenommen (NTP, 2010). Es wird sehr schnell zu Ameisensäure verstoffwechselt, die Halbwertszeit beträgt bei Wirbeltieren etwa 1 – 2 Minuten (BfR, 2006; EFSA, 2007; JECFA, 1974). Ein wichtiges Enzym stellt dabei die Alkoholdehydrogenase 5 (ADH5) dar (Gutheil et al., 1992; Reingruber et al., 2018). Die ADH5 ist in vielen Organen und Geweben vorhanden, so auch in der Mundschleimhaut sowie den Epithelzellen der Speiseröhre und des Magens (THPA, 2019). Doch auch weitere Enzyme wie Aldehyddehydrogenasen sind an der Verstoffwechslung von Formaldehyd beteiligt (Schulte et al., 2006). Die gebildete Ameisensäure wird im Körper weiter verstoffwechselt oder über die Niere bzw. die Lunge (als CO₂) ausgeschieden. Ihre Verweildauer im Körper ist Folsäure-abhängig und mit einer Halbwertszeit zwischen 10 und 100 Minuten sehr kurz (JECFA, 1974).

Genotoxizität

Formaldehyd ist *in vitro* in bakteriellen Stämmen und eukaryotischen Zellen genotoxisch. Es wurden chromosomale Aberrationen, Chromatid-Austausche und Mutationen nachgewiesen (Merk et al., 1998; Speit et al., 2002). DNA-Strangbrüche traten in humanen Fibroblasten und epithelialen Zellen in der Trachea der Ratte auf. Formaldehyd induziert DNA-Protein-Quervernetzungen, führt zu erhöhter Zellproliferation und hemmt Reparaturmechanismen für DNA-Schäden (ECHA, 2012b; NTP, 2010). In einer *in vivo* Studie (Migliore et al., 1989) zur Genotoxizität von Formaldehyd nach oraler Aufnahme wurde die Induktion der Bildung von Mikrokernen in den Epithelzellen des Magen/Darmtraktes von Ratten beobachtet. Allerdings traten diese Effekte nur in Verbindung mit Schädigungen des untersuchten Gewebes und nur lokal an der Erstkontaktstelle auf. Systemische Genotoxizität wurde nicht beobachtet. Weitere *in vivo* Ergebnisse beziehen sich auf den inhalativen Expositionspfad und sind widersprüchlich: So wurde die Induktion von Mikrokernen in humanen Wangenzellen (Suruda et al., 1993) bzw. humanen Zellen aus dem Atemtrakt (Costa et al., 2008) beobachtet. Dem stehen Studien entgegen, in denen keine lokalen genotoxischen Effekte (z. B. Mikrokerne) nach Inhalation von Formaldehyd festgestellt wurden (Speit et al., 2007; Zeller et al., 2011). Systemische Genotoxizität wurde auch nach inhalativer Exposition nicht beobachtet (ECHA, 2012b; Speit et al., 2009).

Basierend auf mutagenen und genotoxischen Effekten an der Kontaktstelle mit dem Gewebe wurde Formaldehyd entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung) als Mutagen der Kategorie 2 („kann vermutlich genetische Defekte verursachen“) eingestuft.

Karzinogenität

Weiterhin ist Formaldehyd entsprechend dieser Verordnung als Karzinogen der Klasse 1B („kann Krebs erzeugen“) eingestuft (toxikologische Evaluation siehe ECHA (2012b)). Diese Einstufung ist vor allem durch die in Versuchen an Ratten belegte Ausbildung von Tumoren des Nasen- und Rachenraumes nach inhalativer Aufnahme von Formaldehyd begründet. Humandaten wurden ebenfalls berücksichtigt, sind jedoch widersprüchlich (ECHA, 2012b). Die karzinogene Wirkung beruht auf mehreren Eigenschaften: Durch seine hohe Zytotoxizität ruft Formaldehyd Reizungen und Ulzerationen exponierter Gewebe und Schleimhäute hervor. Zudem bildet es Protein-Addukte und -Quervernetzungen, erhöht die Zellproliferation und hemmt gleichzeitig Mechanismen zur Reparatur von DNA-Schäden (siehe oben). Ob Formaldehyd auch nach oraler Exposition Krebs auslösen kann, ist umstritten. Entsprechende Humanstudien liegen nicht vor. In einer 30-wöchigen Studie an Wistar-Ratten (Takahashi et al., 1986) wurden bei einer Dosis von 5000 mg/l Trinkwasser Papillome der Epithelzellen des Vormagens gefunden. Da das Körpergewicht (KG) der Tiere und die Was-

seraufnahme nicht angegeben wurden, errechnet sich mit den Standardfaktoren der EFSA (2012) eine Exposition von 260 – 285 mg/kg KG/Tag. Es wurden pro Dosis nur 10 männliche Tiere eingesetzt, so dass die Befunde nicht sehr belastbar sind. Der parallel durchgeführte Test auf tumorpromovierende Eigenschaften des Formaldehyds nach Exposition mit N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin (MNNG) war ebenfalls positiv (Takahashi et al., 1986). In einer Lebenszeitstudie an Ratten (Soffritti et al., 1989) wurde bei Konzentrationen über 1000 mg/l Trinkwasser eine statistisch erhöhte Anzahl an Adenokarzinomen und Leukämien beobachtet. Da das verabreichte Formaldehyd zu 0,3 Gewichtsprozent Methanol enthielt, wurde parallel eine Methanol-Kontrollgruppe (15 mg Methanol/l Trinkwasser) mitgeführt. Es ist darauf hinzuweisen, dass die Anzahl an Tumoren in der Methanol-Kontrollgruppe ebenfalls erhöht war. Zudem war bei den Ratten, denen von Geburt an Formaldehyd verabreicht wurde, selbst bei 2500 mg/l Trinkwasser nur bei den weiblichen Tieren die Tumorrates erhöht, während bei den männlichen Tieren überhaupt keine Tumore auftraten. Bei einer Reevaluierung (Soffritti et al., 2002) durch die gleiche Arbeitsgruppe (beschrieben in ECHA (2012b)) wurde eine deutlich erhöhte Zahl an Tumoren ermittelt. So wurde bereits ab einer Dosis von 100 mg/l Trinkwasser über eine Vielzahl verschiedener Tumore berichtet, darunter besonders häufig Adenokarzinome, Leiomyosarkome und Leukämien. Eine Erklärung für diese starke Abweichung der Tumorinzidenzen zwischen den beiden Auswertungen der gleichen Studie (Soffritti et al., 2002; 1989) wurde von Seiten der Autoren nicht gegeben. Weiterhin wurde die Zusammenfassung von Lymphomen und Leukämien zu einer Gruppe (hämolymporetikuläre Neoplasien) sowie die fehlende Dokumentation bezüglich nicht-neoplastischer Läsionen von der IARC kritisiert (IARC, 2006). Eine statistische Signifikanz für die beobachteten Tumore gegenüber der Methanol-Kontrollgruppe konnte lediglich für die erhöhte Inzidenz der hämolymporetikulären Neoplasien (Lymphomen und Leukämien) bei der höchsten Dosierung und das auch nur für die männlichen Tiere beobachtet werden (IARC, 2006). Aufgrund der Vielzahl an Tumoren bereits in den Niedrigdosisgruppen sowie der Kontrollgruppe und den oben genannten Defiziten bezüglich der Auswertung wird die Studie als nicht valide eingeschätzt (ECHA, 2012b; EFSA, 2007; Gelbke et al., 2019; Schulte et al., 2006).

Weiterhin konnte das in den beiden vorgenannten Studien berichtete Auftreten von Tumoren durch zwei weitere chronische Studien nicht bestätigt werden (Til et al., 1989; Tobe et al., 1989). Nach chronischer oraler Exposition von 70 Wistar-Ratten je Geschlecht und Dosis über das Trinkwasser mit bis zu 82 mg/kg KG/Tag bei den Männchen und 109 mg/kg KG/Tag bei den Weibchen kam es zu signifikant reduzierten Körpergewichtszunahmen, sowie Nahrungs- und Wasseraufnahmen (bis zu 40 %) in den Hochdosisgruppen (Til et al., 1989). Weiterhin konnten bei der höchsten Dosierung papilläre Nierennekrosen sowie Verdickungen, Hyperplasien und Ulzerationen des Vormagens und proliferative Veränderungen im Vormagen und Magen beobachtet werden. Es traten keine dosierungsbedingten Tumore auf. Die höchste Dosis ohne beobachtete adverse Effekte (NOAEL) betrug 15 mg/kg KG/Tag bei den Männchen bzw. 21 mg/kg KG/Tag bei den Weibchen. Die Konzentration an Formaldehyd im Trinkwasser wurde 4-wöchentlich an die Trinkwasseraufnahme angepasst und betrug für die NOAEL-Gruppe im Mittel 0,026 %. In der Gruppe mit der niedrigsten Dosis, bei der adverse Effekte beobachtet wurden (LOAEL), betrug die Konzentration 0,19 %.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer weiteren chronischen oralen Trinkwasserstudie an 20 Wistar-Ratten je Geschlecht und Dosis berichtet (Tobe et al., 1989). In der Hochdosisgruppe (0,5 % Formaldehyd, entsprechend 300 mg/kg KG/Tag) traten proliferative Läsionen und Ulzerationen des Vormagens und des Magens auf. Hyperkeratosen des Vormagens konnten auch in der mittleren Dosisgruppe (0,1 %, entsprechend 50 mg/kg KG/Tag) nach 18 Monaten (1 von 6 Männchen) und 24 Monaten (1 von 8 Weibchen) beobachtet werden. Ein Ansteigen

der Häufigkeiten von Tumoren gegenüber der Kontrollgruppe konnte nicht festgestellt werden. Die Autoren ermittelten einen NOEC bzw. NOAEL von 0,02 % bzw. 10 mg/kg KG/Tag.

In einer weiteren subchronischen Studie (Johannsen et al., 1986) an Ratten und Hunden wurden außer verringerter Nahrungs- und Wasseraufnahme (bei Ratten nur verringerte Wasseraufnahme) sowie verringerten Körpergewichten keine weiteren Effekte beobachtet. Aufgrund der besseren Verträglichkeit wurde den Ratten Formaldehyd über das Trinkwasser verabreicht. Die Dosierung bei den Hunden erfolgte über das Futter. Da erhebliche Mängel hinsichtlich der Berichterstattung und der Dosisbestimmung bestehen, kann jedoch nicht mit Sicherheit davon ausgegangen werden, dass die angegebenen Dosiswerte von maximal bis zu 150 mg/kg KG/Tag bei der Ratte und 100 mg/kg KG/Tag beim Hund erreicht wurden. Dem gegenüber traten Hyperkeratosen des Vormagens sowie eine fokale Gastritis bereits nach 28 Tagen in einer subakuten Studie an Ratten nach oraler Aufnahme von 125 mg/kg KG/Tag über das Trinkwasser auf (Til et al., 1989). Der NOAEL wurde auf die mittlere Dosis von 25 mg/kg KG/Tag festgelegt. Eine Konzentrationsangabe im Trinkwasser wird hier nicht benannt und lässt sich anhand der limitierten Datenlage nicht berechnen.

3.1.2.2. *Ableitung gesundheitlicher Richtwerte für Formaldehyd*

Die vorliegenden Studien zur wiederholten oralen Exposition stammen vornehmlich aus den 1980er Jahren. Sowohl die Durchführung als auch die Berichterstattung entspricht nicht den heutigen international anerkannten Richtlinien (z. B. OECD-Richtlinien). Dies erschwert eine sichere Ermittlung der den lokalen adversen Effekt auslösenden Parameter (Konzentration oder Gesamtaufnahmemenge) sowie eine Bewertung möglicher systemischer Effekte.

Bei Formaldehyd-Exposition treten adverse Effekte primär in den Geweben bzw. Organen des Erstkontakts auf. Dies beruht vor allem auf der starken Reaktivität von Formaldehyd mit biologischen Makromolekülen und der raschen Metabolisierung. Die oralen Studien zeigen als Haupteffekt lokale Läsionen im Vormagen und (Drüsen-)Magen bei Trinkwasserkonzentrationen von 0,10 %, entsprechend 50 mg/kg KG/Tag (Tobe et al., 1989) oder 0,19 %, entsprechend 82 mg/kg KG/Tag (Til et al., 1989). Der NOAEC bzw. NOAEL liegt bei beiden Studien bei sehr ähnlichen Werten von 0,02 %, entsprechend 10 mg/kg KG/Tag (Tobe et al., 1989) und 0,026 %, entsprechend 15 mg/kg KG/Tag (Til et al., 1989). Bei der Bewertung von Formaldehyd für die orale Exposition vertritt das Internationale Programm für Chemikaliensicherheit (International Programme on Chemical Safety, IPCS) der WHO den Standpunkt, dass die Effekte auf das Gewebe des Erstkontakts nach Aufnahme eher mit der Konzentration des aufgenommenen Formaldehyds zusammenhängen als mit seiner kumulativen (Gesamt)-Aufnahme (IPCS, 2002). Aufgrund der hohen Reaktivität von Formaldehyd erscheint dies aus Sicht des BfR plausibel, wobei ein Einfluss der über den Tag verteilten Häufigkeit der Aufnahme und der jeweiligen Menge (Exposition über das Trinkwasser *ad libitum*) auf die lokale Wirkung wahrscheinlich ist, da von diesen Faktoren die effektive Konzentration am Wirkungsort (Magen) und die Dauer der Einwirkung abhängig ist. Weiterhin könnten die beobachteten lokalen Effekte auch konzentrationsunabhängig durch die tägliche Gesamtaufnahmemenge an Formaldehyd ausgelöst worden sein.

Das BfR hat daher für beide Parameter, Höchstkonzentration und Gesamtaufnahmemenge, eine separate Risikobewertung und Ableitung eines gesundheitlichen Richtwertes für die lokalen Effekte durchgeführt.

Da bei nationalen und internationalen Institutionen (ECHA, 2017a; WHO, 1996) auch mögliche systemische Effekte bei den aufgeführten oralen Studien diskutiert wurden, hat das BfR auch eine Risikobewertung für mögliche systemische Effekte vorgenommen.

Duldbare tägliche Formaldehyd-Aufnahme für mögliche systemische Effekte

Bei der Bewertung von Formaldehyd für den Einsatz als Biozid (ECHA, 2017a) wurden als mögliche systemische Effekte das erhöhte Auftreten von papillären Nierennekrosen (Til et al., 1989) sowie die bei Ratten und Hunden beobachtete reduzierte Körpergewichtszunahme (Johannsen et al., 1986; Til et al., 1989) benannt. Basierend auf dem niedrigsten NOAEL von 15 mg/kg KG/Tag (Til et al., 1989) wurde mittels eines Unsicherheitsfaktors von 100 (je 10 für Intraspezies- und 10 für Intraspeziesunterschiede) ein identischer „Acute -“, „Medium -“ bzw. „Long-term Acceptable Exposure Level“ (AEL) von 0,15 mg/kg KG/Tag abgeleitet.

Die WHO hat vor 2005 unter Anwendung derselben Studie aus diesem NOAEL eine duldbare tägliche Aufnahmemenge (TDI) von 0,15 mg/kg KG/Tag abgeleitet (WHO, 1996). Auch die EFSA verwendet diesen Wert zur Abschätzung des gesundheitlichen Risikos für den Menschen gegenüber Formaldehyd durch dessen Verwendung als Konservierungsmittel (EFSA, 2007) oder als Zusatzstoff in Tiernahrung (EFSA, 2014a).

Seit 2006 verwendet die WHO diesen TDI-Wert in ihrer Trinkwasserrichtlinie allerdings nicht mehr (WHO, 2005; 2006; 2017). Die zuvor benannten papillären Nierennekrosen und reduzierten Körpergewichtszunahmen werden bei der Dosis-Wirkungs-Analyse und der Herleitung eines gesundheitlichen Richtwertes bei oraler Exposition in dem der WHO-Bewertung zugrundeliegenden Dokument des IPCS (2002) nicht mehr aufgeführt. Als relevant werden nur die histologischen Veränderungen im Gewebe bei Erstkontakt (lokale Effekte) benannt.

Aufgrund des bereits im Magen-Darm-Trakt erfolgenden Metabolismus von Formaldehyd sowie des hohen *First-Pass*-Effektes durch die Leber scheinen die Wirkungen auf Niere und die Körpergewichtszunahme in der hohen Dosisgruppe sekundäre Effekte der lokalen Schädigung zu sein und damit keine direkten systemischen Effekte darzustellen. Zur Ableitung eines gesundheitlichen Richtwertes für möglicherweise bei höheren Konzentrationen auftretende systemische Effekte zieht das BfR demzufolge die höchste getestete Dosis von 82 mg/kg KG/Tag (bei den Männchen) heran (Til et al., 1989). Ausgehend von diesem systemischen NOAEL von 82 mg/kg KG/Tag resultiert unter Verwendung des Unsicherheitsfaktors von 100 (je Faktor 10 für Intra- bzw. Interspezieseffekte) ein TDI von 0,82 mg/kg KG/Tag für mögliche systemische Effekte. Das entspricht für einen Erwachsenen (mit 60 kg KG) einer duldbaren oralen täglichen Aufnahmemenge von 49 mg Formaldehyd. Für ein Kleinkind von 12 bis 36 Monaten mit einem Körpergewicht von 12 kg (EFSA, 2012) resultiert eine duldbare tägliche Aufnahmemenge von 9,8 mg.

Duldbare Formaldehyd-Höchstkonzentration für lokale Effekte

Zur Ableitung einer gesundheitlich duldbaren Formaldehyd-Höchstkonzentration (C_{\max}) im Lebensmittel bzw. Trinkwasser wird die Studie von Til et al. (1989) aufgrund der höheren Tieranzahl, besser gewählten Versuchsbedingungen (Dosisbereich ohne erhöhte Mortalität) und Versuchsdurchführung (Interimsgruppen zur Ermittlung des Wirkungsverlaufes) sowie einer umfassenderen Evaluierung adverser Effekte als Schlüsselstudie angesehen. Die mittlere Formaldehyd-Konzentration im Trinkwasser der höchsten Dosisgruppe ohne schädigende Effekte betrug 0,026 % bzw. 260 mg/l. Entsprechend dem ECHA-Leitfaden zu „Information Requirements and Chemical Safety Assessment“ (ECHA, 2012a) wird für lokale Effekte ein Gesamt-Unsicherheitsfaktor von 25 als ausreichend angesehen. Dieser setzt sich aus einem Faktor 10 für Intra- und einem Faktor 2,5 für Interspeziesunterschiede zusammen. Hierbei berücksichtigt das BfR, dass die Verstoffwechslung des Formaldehyds an der ersten Kontaktstelle (Mund, Rachen, Speiseröhre, Magen) durch die entsprechenden Enzyme (v.a. ADH5) unter Umständen speziesabhängig unterschiedlich schnell bzw. effektiv stattfindet. Ausgehend von der Formaldehyd-Konzentration von 260 mg/l im Trinkwasser resultiert unter Verwendung des Unsicherheitsfaktors von 25 ein C_{\max} von 10,4 mg/l.

Das Konzept, eine gesundheitlich duldbare Höchstkonzentration abzuleiten, wird in der Regel bei lokalen Schädigungen nach inhalativer oder dermalen Exposition angewendet. In diesen Fällen sind die direkt lokal applizierte Stoffkonzentration und die Häufigkeit der Applikation eines Stoffes bei Mensch oder Versuchstier bekannt (bspw. Luftkonzentration und Atemfrequenz). Anhand der Angaben zur Nahrungs- und Wasseraufnahme kann keine Aussage über die tatsächliche Formaldehyd-Konzentration direkt am Wirkungsort (Magen) sowie dessen Einwirkungszeit und Häufigkeit getroffen werden. Die Nahrungs- bzw. Wasseraufnahme in Menge und Häufigkeit kann sowohl beim Tier als auch beim Menschen stark schwanken. Zudem können die vom Menschen verzehrten Lebensmittel bereits Formaldehyd enthalten. Allerdings sind der Faktor 2,5 für Unterschiede in der Toxikodynamik zwischen Ratte und Mensch sowie der Faktor 10 für Intraspeziesvariationen für lokale Effekte (z. B. Unterschiede in Sensitivität und Toxikodynamik) unter Annahme einer direkten lokalen Wirkung von Formaldehyd sowie in Anbetracht der Tatsache, dass der ADH5 eine zentrale Aufgabe zum Schutz vor toxischen Wirkungen endogen gebildeten Formaldehyds zukommt und somit in vielen Arten hochkonserviert ist, konservativ gewählt. Die tatsächlichen Unterschiede am Wirkungsort sind vermutlich geringer (Schulte et al., 2006). Daher hält das BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für unwahrscheinlich, wenn die aus der Freisetzung von Formaldehyd aus einem Lebensmittelkontaktmaterial resultierende Formaldehyd-Konzentration eines Nahrungsmittels den C_{\max} -Wert von 10,4 mg/l nicht überschreitet.

Duldbare tägliche Formaldehyd-Aufnahmemenge für lokale Effekte

Zur Ableitung eines TDI unter Berücksichtigung lokaler Effekte geht das BfR von dem NOAEL von 15 mg/kg KG/Tag aus der Studie von Til et al. (1989) aus. Unter Anwendung eines Gesamt-Unsicherheitsfaktors von 25 für lokale Effekte (siehe Ableitung einer duldbaren Formaldehyd-Höchstkonzentration) resultiert ein TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag. Das entspricht für einen Erwachsenen (mit 60 kg KG) einer duldbaren oralen täglichen Aufnahmemenge von 36 mg Formaldehyd. Für ein Kleinkind von 12 bis 36 Monaten mit einem Körpergewicht von 12 kg (EFSA, 2012) errechnet sich eine duldbare täglichen Aufnahmemenge von 7,2 mg. Da der TDI (0,6 mg/kg KG/Tag) niedriger ist als der für mögliche systemische Effekte (0,82 mg/kg KG/Tag, siehe oben), sieht das BfR ihn als ausreichend protektiv sowohl für lokale als auch mögliche systemische Effekte an.

Das Konzept, einen auf das Körpergewicht bezogenen gesundheitlich duldbaren Aufnahmewert abzuleiten, wird normalerweise nur für systemische Effekte angewendet. Es berücksichtigt neben dem Körpergewicht nur die über einen bestimmten Zeitraum (bspw. einen Tag) aufgenommene Menge einer Substanz. Die Konzentration am Wirkungsort ist in diesem Konzept hingegen nicht berücksichtigt. Da diese jedoch für lokale Effekte sehr wichtig ist, ist die Übertragung des TDI-Konzeptes auf den vorliegenden Fall mit Unsicherheiten behaftet. Eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos in Bezug auf die Formaldehyd-Konzentration wurde im obigen Abschnitt vorgenommen.

Unter Annahme einer von der Gesamtaufnahmemenge abhängigen Wirkung hält das BfR ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für unwahrscheinlich, wenn die tägliche Formaldehyd-Aufnahme den TDI-Wert von 0,6 mg/kg KG/Tag nicht überschreitet. Dies trifft sowohl für lokale als auch mögliche systemische Effekte zu.

3.1.2.3. *Toxikologische Charakterisierung von Melamin*

Melamin wird aufgrund seines Einsatzes in Küchenutensilien und seines Vorkommens in Nahrungsmitteln wie Fleisch und Getreide (Zhu et al., 2019) oral aufgenommen. Es wird schnell im Magen-Darm-Trakt resorbiert und mit einer Halbwertszeit im Plasma von 3 – 5 Stunden bei Wirbeltieren (Li et al., 2019; Liu et al., 2010) überwiegend unverändert mit dem Harn ausgeschieden (WHO, 2009). Es ist bekannt, dass systemisch verfügbares Melamin sowohl die Blut-Hirn-, Blut-Hoden-, als auch die Plazentaschranke passiert (An et al., 2017;

Chan et al., 2011; Zheng et al., 2013). In Ratten wurde nach intravenöser Gabe die Verteilung von Melamin in verschiedene Organe, darunter Gehirn, Niere und Blase, nachgewiesen (Wu et al., 2009). Mit einem LD₅₀ Wert von 3,1 g/kg bis über 6,4 g/kg in Ratten und von 3,2 g/kg bis zu 7,0 g/kg in Mäusen besitzt Melamin eine geringe akute Toxizität (Melnick et al., 1984). Nach subchronischer und chronischer Exposition kann Melamin dosisabhängig zur Bildung von Harnwegsteinen führen (NTP, 1983).

Nach dem Melaminskandal 2008 in China, bei dem tausende Kinder infolge des Verzehrs mit Melamin versetzter Folgenahrung an Nierensteinen erkrankten, wurden verstärkt weiterführende Untersuchungen zur Toxizität von Melamin durchgeführt. Neben der vielfach belegten nierenschädigenden Wirkung von Melamin weist eine wachsende Anzahl von Studien auf weitere adverse Effekte hin. Im Folgenden ist der aktuelle Kenntnisstand zusammengefasst.

Nierentoxizität

Aus epidemiologischen Daten ist bekannt, dass eine hohe Melaminaufnahme zur Präzipitation (Fällung) des Melamins im unteren Harntrakt und zu Melamin-assoziiierter Nierensteinbildung führt (Yang et al., 2013). Strukturell bildet Melamin dabei schwer lösliche Komplexe über Wasserstoffbrückenbindungen mit endogener Harnsäure (Dalal et al., 2011), die bei einem Überschreiten der Sättigungskonzentration¹ ausfallen. Auch in Verbindung mit der dem Melamin strukturell sehr ähnlichen Cyanursäure können sich Nierensteine bilden. Einige Bakterien sind in der Lage, Melamin in Cyanursäure zu verstoffwechseln (Zheng et al., 2013). Zudem ist Cyanursäure in Spuren in pflanzlichen Lebensmitteln enthalten (EFSA, 2010; Zhu et al., 2019). Es wird diskutiert, ob die gleichzeitige Aufnahme von Cyanursäure und Melamin die Bildung von Harnsteinen am Menschen zusätzlich fördert (Dalal et al., 2011; Dominguez-Estevez et al., 2010; Sathyanarayana et al., 2019). *In vivo* Befunde von Nierensteinen aus Komplexen des Melamins mit Cyanursäure liegen bisher nur von Ratten sowie Haus- oder Nutztieren nach Co-Exposition gegenüber beiden Substanzen vor (Dorne et al., 2013). Untersuchungen an Kleinkindern (6 – 36 Monate) ergaben, dass die Nierensteine nach Verzehr von Melamin-kontaminierter Säuglingsfolgenahrung ausschließlich aus Melamin und Harnsäure bestanden (Sun et al., 2010). Die ausgeschiedenen Melamingehalte im Harn korrelierten positiv mit der Größe der gebildeten Nierensteine (Dalal et al., 2011; Lam et al., 2009). Eine retrospektive Auswertung der Krankheitsfälle durch Melamin-kontaminierte Säuglingsfolgenahrung in China ergab weiterhin Hinweise, dass Nierensteine geschlechtsspezifisch und abhängig vom pH-Wert des Harns gebildet werden können (Lu et al., 2011). Jungen zeigten im Vergleich zu Mädchen ein zweifach höheres Risiko, Melamin-assoziierte Nierensteine auszubilden. Durch das Löslichkeitsverhalten von Melamin mit einer minimalen Sättigungskonzentration bei pH 5,5 (Dominguez-Estevez et al., 2010) begünstigt ein entsprechend saurer Harn die Steinbildung (Dorne et al., 2013; Skinner et al., 2010). Ein Teil der Steine wird als Gries oder als kleinere Steine mit dem Harn ausgeschieden, während sich größere Konkrementen im Harntrakt ablagern können. Die Einlagerung der Nierensteine im Nierenbecken kann zu Harnrückstau und nachfolgender Nierenschädigung bis hin zum Nierenversagen führen (Guan et al., 2016). Darüber hinaus können kleinere Kristalle das Gewebe mechanisch reizen und zu Gewebsveränderungen mit Nekrosen, Nephritis und Degeneration der Nierentubuli führen (Bhalla et al., 2009). Bei Ratten konnte gezeigt werden, dass Gewebeschädigung sowohl direkt über die Ablagerung im proximalen Tubulus entstehen, als auch indirekt über den resultierenden Verschluss im distalen Nierentubulus (Bhalla et al., 2009; Chen et al., 2014; Guan et al., 2016).

In einer weiteren Studie zeigten Melamin-exponierte Ratten typische Kennzeichen einer Nephropathie in Verbindung mit einem verminderten renalen Blutfluss auf (Tian et al., 2016). Dabei wurde keine Steinbildung beobachtet. Die Autoren weisen jedoch selbst auf Schwä-

¹ Konzentration eines Stoffes in einem Lösemittel, bei welcher der Stoffe gerade noch löslich ist.

chen in der angewendeten bildgebenden Technik hin, so dass aus dieser Studie nicht geschlussfolgert werden kann, dass Melamin auch unabhängig von der Ausbildung von Harnwegssteinen nierentoxisch wirkt. Da die Untersuchungsgruppe zudem nur aus vier Tieren bestand und sich keine typische Dosis-Wirkungs-Kurve ergab, ist die Studie zur Ableitung eines gesundheitlichen Richtwertes nicht geeignet.

Die Bildung von Steinen in der Niere, bzw. in den ableitenden Harnwegen stellt den sensibelsten Endpunkt für die Untersuchung Melamin-induzierter Effekte dar. Entsprechend basiert die aktuelle Ableitung einer tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) von Melamin auf Studien zur Nierentoxizität (EFSA, 2010). Anhand von Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung aus einer chronischen Fütterungsstudie an Ratten (NTP, 1983) wurde ein „*Benchmark Dose Lower Confidence Limit*“ für 10 % zusätzliches Erkrankungsrisiko ($BMDL_{10}$) von 19 mg/kg KG/Tag berechnet (EFSA, 2010). Dieser Wert wurde unter den zwischenzeitlich aktualisierten Vorgaben der EFSA Guidance für BMD-Modelling (EFSA, 2017) durch das BfR nachvollzogen und bestätigt (siehe Abschnitt 5.1 im Annex). Er dient als Ausgangspunkt für die Ableitung eines gesundheitlichen Richtwertes für Melamin (siehe Abschnitt 3.1.2.4).

Genotoxizität und Kanzerogenität

Melamin ist weder *in vivo* noch *in vitro* genotoxisch (WHO, 2009). Aktuell wird eine Einstufung des Melamins als kanzerogen evaluiert (ECHA, 2019). Studien an Ratten weisen darauf hin, dass Melamin durch die oben beschriebene initiale Steinbildung ein kanzerogenes Potential besitzt. Die subchronische, bzw. chronische Verabreichung hoher Melamindosen führte in Tierversuchen zur Ausbildung kristalliner Ablagerungen (Steine in den Harnwegen) und in einigen Versuchen zu einem statistisch signifikant häufigerem Auftreten von Blasen Tumoren (NTP, 1983; Ogasawara et al., 1995; Okumura et al., 1992; Skinner et al., 2010). Erhöhte Krebsinzidenzen traten nur im Zusammenhang mit gebildeten Steinen auf. Als Ursache werden chronische entzündliche Prozesse angesehen, die durch die dauerhafte mechanische Reizung des Gewebes durch die Steine entstehen. (Ogasawara et al., 1995; Skinner et al., 2010). Die Melamin-induzierte Steinbildung ist dosisabhängig, das heißt, Steine bilden sich erst ab einer bestimmten, die Sättigungskonzentration im Harn überschreitenden Melaminmenge aus (Hazleton Raltech Inc., 1983). Demzufolge unterliegt die Kanzerogenität von Melamin einem Schwellenwertmechanismus.

Für nicht durch Melamin induzierte Steine ergab sich aus einer Schwedischen Kohorten-Studie mit über 60000 Patienten ebenfalls ein Zusammenhang zwischen einem erhöhten Risiko für Nierenbecken- oder Blasenkrebs und einer initialen Steinbildung (Chow et al., 1997). Eine weitere Kohorten-Studie mit mehr als 21000 Patienten fand zudem eine positive Korrelation des Vorliegens von Steinen in den unteren ableitenden Harnwegen und dem Vorhandensein von Blasen Tumoren (Sun et al., 2013). Insgesamt führte das Vorliegen von Steinen bei Patienten zu einem höheren Risiko, an Krebs des Harntraktes zu erkranken.

Reproduktionstoxizität

Mehrere Tierstudien wiesen nach, dass Melamin reproduktionstoxisch wirken kann. An Mäusen und Ferkeln wurde beispielsweise eine Schädigung der Ultrastruktur der Blut-Hoden-Schranke gezeigt. Die Blut-Hoden-Schranke ist eine Barriere, deren Funktion unter anderem das Abschirmen der Keimzellen in den Hodenkanälchen vor exogenen Stoffen ist. Die Barrierefunktion wird durch spezifische Zell-Zell-Verbindungen erreicht. Melamin-exponierte Ferkel und Mäuse wiesen nach zehnwöchiger, bzw. dreitägiger Behandlung histopathologische Läsionen des Hodengewebes, sowie Keimzellabnormalitäten auf (Chang et al., 2018; 2014). Den Ferkeln wurde dotiertes Futter verabreicht, welches 100 – 1000 mg Melamin/kg Futter enthielt. Da aus der Studie keine Daten zur Menge des verabreichten Futters pro Dosisgrup-

pe oder Tier hervorgehen, wird nachfolgend eine Näherung zur aufgenommenen Dosis Melamin pro Ferkel erstellt. Unter Annahme der Versorgungsempfehlung der Bayerischen Landesanstalt für Landwirtschaft, wonach sich eine Futtermenge von 1,8 kg/Tag für Ferkel ab einem Gewicht von 30 kg ergibt (Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft, 2014), resultiert näherungsweise eine Melaminexposition für die Ferkel der Studie von 6 – 60 mg/kg KG/Tag. Der in der Mausstudie getestete Dosisbereich betrug 30 – 700 mg Melamin/kg KG/Tag. Mittels Transmissionselektronen-mikroskopie sowie der sogenannten Lanthanum-Tracer-Untersuchung konnte gezeigt werden, dass Melamin die Barrierefunktion der Blut-Hoden-Schranke durch die Schädigung der Zell-Zell-Verbindungen herabsetzt. Als Folge ist die Durchlässigkeit für Melamin erhöht, so dass es bis in die Hodenkanälchen eindringen und dort Prozesse der Steroidogenese und Keimzellreifung stören kann (Chang et al., 2018; Chen et al., 2014). In einer weiteren Studie wurden Mäuse 28 Tage lang mit 2, 10 bzw. 50 mg Melamin/kg KG/Tag per Schlundsonde dosiert. Dabei wurden in allen Dosisgruppen eine signifikant reduzierte Spermienquantität sowie -qualität beobachtet. In der Mittel- und Hochdosisgruppe wurden zudem morphologische Veränderungen der Hoden sowie reduzierte Testosterongehalte im Blut festgestellt (Sun et al., 2016). Ob die beobachteten Effekte tatsächlich zu einer gesundheitsschädlichen Wirkung führen (reduzierte Fertilität, Fehlbildungen, Verhaltensstörungen usw.), ist nicht geklärt.

Alle vorab beschriebenen Studien eignen sich nicht zur Ableitung gesundheitlicher Richtwerte, da sie Schwächen aufweisen. Beispielsweise wurden sie nicht unter den Bedingungen der Guten Laborpraxis und entsprechend einer international anerkannten Richtlinie durchgeführt. Zum Teil wurde nur eine Konzentration der Testsubstanz untersucht, so dass keine Rückschlüsse auf eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung möglich sind, und teilweise ist nicht klar, ob die beobachteten Effekte gesundheitlich relevant sind. Dennoch geben sie Hinweise auf eine möglicherweise vorhandene Reproduktionstoxizität von Melamin. Eine OECD-Richtlinien-konforme Studie unter den Bedingungen der Guten Laborpraxis (OECD TG 443, „*Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study*“) zur Abklärung dieser Hinweise ist derzeit in der Durchführung (ECHA, 2016).

Neben der Blut-Hoden-Schranke wurde für Melamin im Tierversuch auch die Überwindung der Plazenta-Schranke nachgewiesen. Eine Studie mit trächtigen und säugenden Ratten demonstriert den maternalen Transfer von Melamin ins Fruchtwasser und den Fötus. Zudem wurde Melamin auch in der Muttermilch nachgewiesen (Chan et al., 2011). In einer weiteren Studie an Ratten wurde auch in den Nachkommen der Versuchstiere nach pränataler Melaminexposition eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion in Form verminderter Durchblutung und erhöhter Entzündungsmarker festgestellt (Tian et al., 2016). Da in dieser Studie ausschließlich eine Dosis (600 mg/kg KG/Tag) für die pränatale Exposition verwendet wurde, lässt sich keine kritische Dosis für die F1 Generation ableiten.

Es gibt derzeit keine Daten zur reproduktionstoxischen Wirkung von Melamin im Menschen. Um die Übertragbarkeit der beschriebenen Effekte auf den Menschen einzuschätzen, sind weitere Untersuchungen nötig.

Neurotoxizität

Es ist bekannt, dass Melamin bei Ratten die Blut-Hirn-Schranke passieren kann (An et al., 2017). Nach intravenöser Gabe von Melamin wurde eine Verteilung in verschiedene Organe, darunter das Gehirn, nachgewiesen (Wu et al., 2009). Verschiedene Studien identifizierten in Ratten den Hippocampus als ein Zielgewebe neurotoxischer Effekte. Mittels *in vitro*-Experimenten an Zellkulturen wurden unter anderem Veränderungen in der Erregungsleitung an den Synapsen, sowie Anzeichen für Melamin-induzierten oxidativen Stress festgestellt. In ihrer Gesamtheit belegen die vorhandenen Daten, dass Melamin im Ratten-Gehirn die sy-

naptische Plastizität des Hippocampus beeinträchtigen kann (An et al., 2017). Diese ist von entscheidender Bedeutung für Erinnerungs- und Lernprozesse räumlicher Zusammenhänge. Entsprechend manifestiert sich die Neurotoxizität von Melamin in Verhaltenstests mit Ratten in kognitiven Defiziten bei der räumlichen Orientierung, bzw. dem räumlichen Gedächtnis (An et al., 2017; Bolden et al., 2017; Chu et al., 2013). In den meisten Studien wurde nur eine Melamindosis von 300 – 400 mg/kg KG/Tag verabreicht, die 10 – 20 % der LD₅₀ entspricht und auf Grund der Höhe der Exposition keine Relevanz für die hier untersuchten Bedarfsgegenstände hat. Eine Dosis-Wirkungsbeziehung wurde für diese Endpunkte bisher nicht ermittelt. Ob diese neurotoxischen Effekte von Melamin auf den Menschen übertragbar sind, ist unklar, da keine entsprechenden epidemiologischen Untersuchungen vorliegen.

Weitere Aspekte

Eine Studie demonstrierte anhand Melamin-exponierter Ratten, dass mikrobielle Prozesse im Darm eine Rolle bei der Ausbildung von Nieren-/ Harnsteinen spielen können (Zheng et al., 2013). Spezifische Darmbakterien der Gattung *Klebsiella* wandeln *in vivo* und *in vitro* Melamin in Cyanursäure um. Es wird diskutiert, dass schon eine geringe Menge der aus Melamin gebildeten Cyanursäure ausreicht, um mit Melamin Kristallisationskeime zu bilden, die dann die Komplexbildung (Steine) mit Harnsäure erleichtern (Zheng et al., 2013). Diese Hypothese wird durch eine Tierstudie gestützt, in der die kombinierte Behandlung mit Melamin und Antibiotika in *Klebsiella*-besiedelten Ratten zu einer deutlichen Reduktion der Melamin-induzierten Steinbildung führte (Zheng et al., 2013).

Die Zusammensetzung der Darmflora kann sich zwischen Individuen einer Art erheblich unterscheiden. Das Vorkommen von *Klebsiella terrigena* wurde in Rattenkot nachgewiesen (Zheng et al., 2013). Eine frühere Studie identifizierte *K. terrigena* in 50 von 5377 humanen Stuhlproben (0,9 %) (Podschun, 1991). Da es bisher keine Berichte von Mischkristallen aus Cyanur-, Harnsäure und Melamin im Menschen gibt, ist die Relevanz mikrobieller Prozesse für die Ausbildung Melamin-induzierter Nieren-/Harnsteine unklar.

3.1.2.4. Ableitung eines gesundheitlichen Richtwertes für Melamin

Die EFSA (2010) hat eine duldbare tägliche Melaminaufnahmemenge (TDI) von 0,2 mg/kg KG/Tag abgeleitet. Sie hat dabei eine chronische Studie an Ratten zugrunde gelegt (NTP, 1983), bei der Steine in den ableitenden Harnwegen insbesondere der männlichen Tiere gefunden wurden. Mittels „*Bechmark Dose Modelling*“ (BMD-Modelling) hat sie ein „*Benchmark Dose Lower Confidence Limit*“ für 10 % zusätzliches Erkrankungsrisiko (BMDL₁₀) von 19 mg/kg KG/Tag berechnet. Unter Anwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 (je 10 für die Intra- und Interspeziesdifferenzen) ergab sich der TDI von (gerundet) 0,2 mg/kg KG/Tag (EFSA, 2010).

Dieser Wert wurde unter den inzwischen aktualisierten Vorgaben der EFSA Guidance für BMD-Modelling (EFSA, 2017) durch das BfR nachvollzogen und bestätigt. Dazu wurde die Web-basierte Software PROAST² in der Version 66.38 verwendet. Die Details sind im Annex unter Punkt 5.1 dargestellt. Der berechnete BMDL₁₀ ist mit 16 mg/kg KG/Tag sehr nahe an dem von der EFSA (2010) ausgewählten BMDL₁₀ von 19 mg/kg KG/Tag und bestätigt damit unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von 100 (je 10 für Intra- und Interspeziesdifferenzen) den TDI der EFSA (2010) von 0,2 mg/kg KG/Tag.

Die Bildung von Blasen- bzw. Nierensteinen erfolgt, wenn die Sättigungskonzentration von Melamin im Endharn überschritten ist. Diese Konzentration hängt sehr stark vom pH-Wert des Endharns ab (Dominguez-Estevéz et al., 2010). In einer Studie an Ratten- bzw. Human-

² <https://shiny-efsa.openanalytics.eu/app/bmd>

harn wurde die Löslichkeit bei verschiedenen pH-Werten untersucht. Dabei war die Sättigungskonzentration bei pH 5,5 in menschlichem Harn am niedrigsten (15 mg/l). Humaner Harn weist typischerweise einen pH-Wert zwischen 5,2 und 6,2 auf. In dem von Dominguez-Estevez et al. (2010) verwendeten Rattenharn mit einem physiologischen pH-Wert von 8,3 – 8,5 ist die Sättigungskonzentration von reinem Melamin mit 1400 mg/l fast 100fach höher. In künstlich auf pH 8,3 eingestelltem humanen Harn liegt die Sättigungskonzentration von Melamin bei 833 mg/l (Dominguez-Estevez et al., 2010). Zudem ist die Harnsäurekonzentration im Humanharn deutlich höher als im Rattenharn, da der Mensch im Gegensatz zur Ratte nicht über das Harnsäure-abbauende Enzym Uricase verfügt. Harnsäure bildet in Verbindung mit Melamin die beschriebenen Kristalle und Steine. Die vorhandenen deutlichen Unterschiede zwischen der Melaminlöslichkeit in Human- und Rattenharn und die höhere Harnsäurekonzentration im Humanurin werfen die Frage auf, ob der aus einer Rattenstudie gewonnene TDI für den Menschen sicher genug ist. Die EFSA (2010) hat daher auch Daten zu chinesischen Kindern (Li et al., 2009), die im Zuge des Melaminskandals 2008 mit Melamin versetzte Folgenahrung zu sich genommen hatten, ausgewertet. Sie hat mittels BMD-Modelling einen BMDL₁₀ von 0,74 mg/kg KG/Tag abgeleitet. Da auch diese Modellierung nicht konform zu der aktuellen Richtlinie (EFSA, 2017) ist, hat das BfR die Modellierung nach aktuellen Vorgaben wiederholt (siehe Abschnitt 5.2 im Anhang). Dabei wurde der BMDL₁₀ von 0,74 mg/kg KG/Tag bestätigt. Da es sich bei den untersuchten Kleinkindern bereits um eine sehr empfindliche Bevölkerungsgruppe handelt, ist kein weiterer Unsicherheitsfaktor nötig. Der aus dem Tierversuch abgeleitete TDI von 0,2 mg/kg KG/Tag ist deutlich niedriger als der BMDL₁₀-Wert aus der genannten Humanstudie und wird daher als ausreichend konservativ angesehen.

3.1.3. Expositionsabschätzung

Das BfR hat im Abschnitt 3.1.2.2 gesundheitliche Richtwerte sowohl für die Formaldehyd-Konzentration in Lebensmitteln als auch für die tägliche Gesamtaufnahme abgeleitet. Beiden Richtwerten sollen im Folgenden entsprechende Expositionswerte gegenübergestellt werden. Weiterhin werden die täglichen Melaminexpositionswerte dem in Abschnitt 3.1.2.4 abgeleiteten TDI gegenübergestellt.

Die Formaldehyd- sowie Melaminkonzentrationen in Lebensmitteln – hier speziell heißen Getränken – wird dabei durch die mittels Migrationsexperimenten bestimmten Gehalte in Lebensmittelsimulanz repräsentiert. Um die über einen langen Zeitraum hinweg auftretende tägliche Gesamtaufnahmemenge für erwachsene Verbraucher abzuschätzen, wurde die tägliche Konsummengemenge an Kaffeegetränken mit den Ergebnissen der dritten Migrationstests (die nach den Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 zur Prüfung der Konformität von Materialien zum wiederholten Gebrauch verwendet werden sollen) für Formaldehyd, bzw. Melamin aus den untersuchten füllbaren Lebensmittelkontaktmaterialien verknüpft. Der genannten Verordnung folgend wird dabei angenommen, dass der Formaldehyd-, bzw. Melamin-gehalt im Lebensmittelsimulanz den Gehalten im realen Lebensmittel entspricht. Das BfR konnte anhand vergleichender Untersuchungen mit Melamin zeigen, dass dies für Kaffeegetränke auch sehr gut zutrifft (Bradley et al., 2010). Als Verzehrsmengen wurden die Daten der „Nationalen Verzehrstudie II“ (NVS II) des Max Rubner Instituts (MRI, 2008), wie sie in der „EFSA consumption database“³ zusammengefasst dargestellt sind, verwendet.

Mehrwegbecher aus MFH (z. B. für „Coffee to go“) richten sich in erster Linie an Erwachsene. Allerdings stellt MFH auch ein typisches Material zur Herstellung von Kindergeschirr dar, und es ist vorhersehbar, dass die untersuchten füllbaren Gegenstände (Becher, Tassen und Schüsseln) auch von Kindern benutzt werden. Daher wurde zusätzlich auch eine Schätzung

³ <https://www.efsa.europa.eu/de/food-consumption/comprehensive-database>

der täglichen Gesamtaufnahmemenge an Formaldehyd und Melamin für Kleinkinder durchgeführt. Das BfR verwendete dabei die Verzehrdaten der EFSA, die für die Risikobewertung von aus Materialien für den Lebensmittelkontakt übergehenden Stoffen abgeleitet wurden (EFSA, 2016).

3.1.3.1. *Gehalte/Konzentrationen von Formaldehyd und Melamin im Lebensmittel (Migrationswerte)*

Das BfR hat Untersuchungsergebnisse der Überwachungsbehörden der Bundesländer aus den Jahren 2014 bis 2019 sowie eigene Daten ausgewertet. Dabei wurden nur Proben berücksichtigt, für die folgende Bedingungen erfüllt waren:

- (1) Es handelt sich um Gegenstände, die im täglichen Gebrauch üblicherweise mit (heißen) Flüssigkeiten gefüllt werden, also bspw. Becher, Tassen und Schüsseln. Da aktuell ein starker Trend zu wiederverwendbaren so genannten „Coffee to go“ Bechern besteht, die häufig aus MFH hergestellt sind, waren für das BfR vor allem diese Gegenstände von Interesse. Um die Datenbasis zur Formaldehyd-/Melaminfreisetzung aus diesen Produkten zu erweitern, wurden auch andere füllbare Gegenstände, die nicht explizit als Kaffeebecher gekennzeichnet waren, in die Auswertung mit einbezogen.
- (2) Für die untersuchte Probe war eindeutig angegeben, ob es sich um einen Gegenstand aus „herkömmlichem“ MFH oder um sogenannte „Bambusware“ handelt.
- (3) Für die Migrationsuntersuchung wurde 3%ige Essigsäure als Lebensmittelsimulanz angewendet und die Prüfung erfolgte entsprechend der Vorgaben der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 dreimal hintereinander bei 70 °C über jeweils zwei Stunden.
- (4) Die Ergebnisse lagen für das dritte Migrat vor und ließen sich eindeutig auf das Volumen (bzw. die Masse) des Lebensmittelsimulanzes beziehen.

Migration von Formaldehyd

Die Ergebnisse für Formaldehyd sind in Tabelle 1 zusammengefasst und als Histogramm in Abbildung 1 veranschaulicht. Es wurden 138 Proben aus „herkömmlichem“ MFH und 228 Proben aus „Bambusware“ entsprechend der vorgenannten Kriterien identifiziert und in die Bewertung einbezogen.

Es fällt auf, dass die Migration von Formaldehyd aus den Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH signifikant niedriger ist als aus den „Bambusgegenständen“. Für die Produkte aus „herkömmlichem“ MFH liegen alle Ergebnisse der dritten Formaldehyd-Migrationsuntersuchung unterhalb von 50 mg/l und sind annähernd Log-normalverteilt. Der Median beträgt 4,45 mg/l (Abbildung 1a). Für 8 Gegenstände (5,8 %) überschreitet die Migration den in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten SML(T) für Formaldehyd von 15 mg/kg Lebensmittel. Für Gegenstände aus „Bambusware“ sind die Formaldehyd-Migrationsergebnisse unterhalb von 50 mg/l ebenfalls annähernd Log-normalverteilt (Abbildung 1b, 173 Proben, Median 6,75 mg/l). Allerdings überschreitet die Formaldehyd-Migration für 55 untersuchte „Bambusware“-Gegenstände (24 %) den Wert von 50 mg/l zum Teil deutlich (Abbildung 1c), so dass diese Gegenstände nicht in einer Log-Normalverteilung mit jenen Gegenständen, die weniger als 50 mg Formaldehyd/l freisetzen, dargestellt werden können. Die Gegenstände, die sehr viel mehr Formaldehyd freisetzen, werden deshalb für die Expositionsschätzung gesondert betrachtet. Der Median für die Formaldehyd-Migration aus den „Bambusware“-Gegenständen, die mehr als 50 mg/l freisetzen, beträgt 242 mg/l und ist damit etwa 16- mal so hoch wie der SML(T). Die sehr hohe Standardabweichung von 236 mg/l zeigt die hohe Variabilität der Formaldehyd-Migration aus den einzelnen Gegenständen. Betrachtet man alle Gegenstände aus „Bambusware“, so überschreitet die Formaldehyd-Migration bei 31 % der Proben (70 Gegenstände) den SML(T).

Tabelle 1: Freisetzung von Formaldehyd aus füllbaren Gegenständen für den Lebensmittelkontakt aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz (MFH) und „Bambusware“; Migrationsbedingungen: 2 h bei 70 °C in 3%ige Essigsäure, 3. Migrat; BG = Bestimmungsgrenze

	„Herkömmliches“ MFH	„Bambusware“		
		Gesamt	Migration < 50 mg/l Simulanz	Migration > 50 mg/l Simulanz
Anzahl Proben	138	228	173	55
Ergebnis in mg/l Simulanz				
Minimum	< BG	< BG	< BG	54,8
Maximum	32,7	912	33,0	912
Median	4,45	9,25	6,75	242
75. Perzentil	7,39	31,9	10,8	388
95. Perzentil	15,3	442	19,7	808
Mittelwert	5,69	85,9	8,07	331
Standardabweichung	5,47	180	6,15	236
Relative Standardab- weichung (einheitenlos)	0,96	2,1	0,76	0,71
Anzahl Proben > 15 mg/l (SML(T))	8 (5,8 %)	70 (31 %)	15 (8,7 %)	55 (100 %)

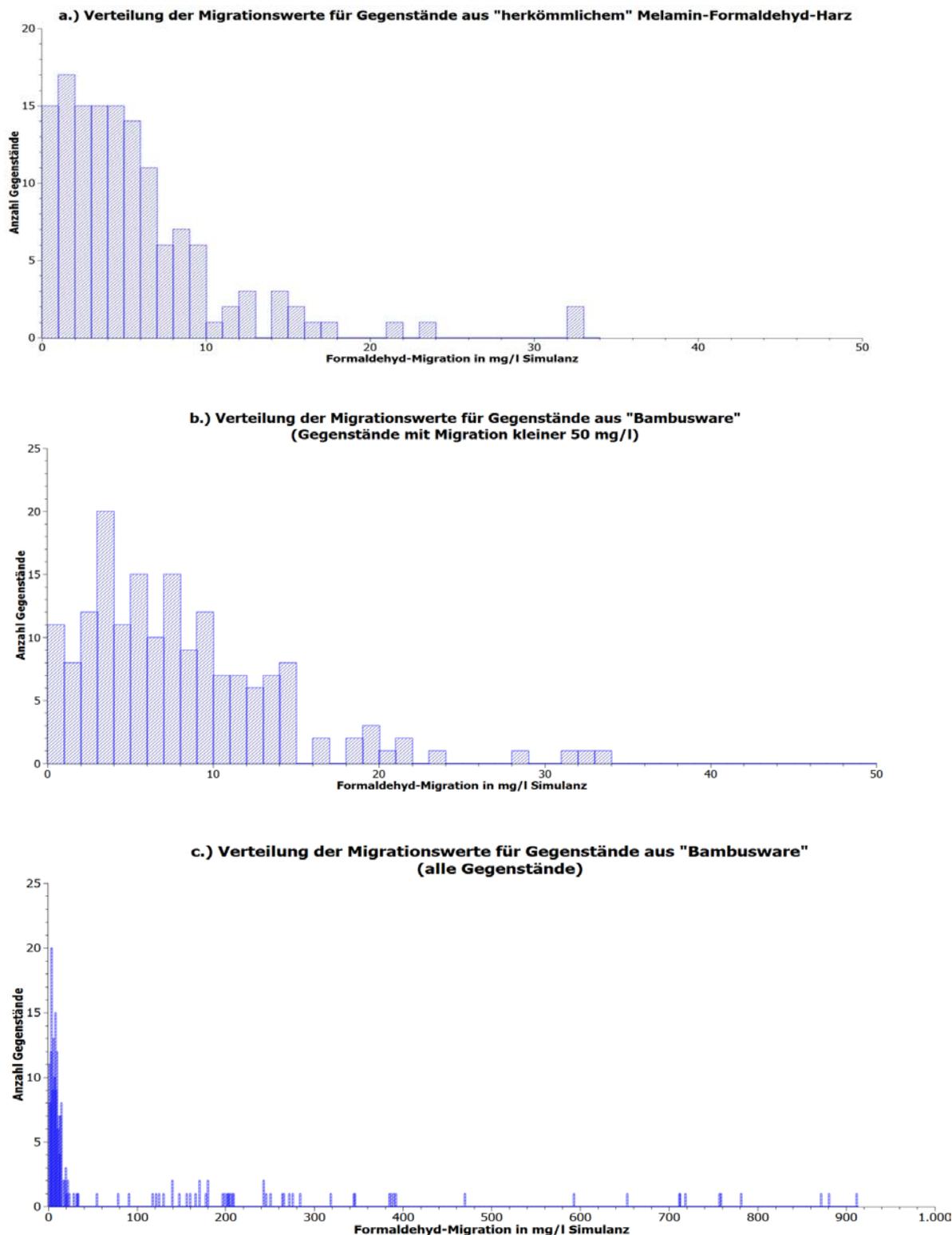


Abbildung 1: Darstellung der jeweiligen Anzahl an Gegenständen mit Formaldehyd-Migrationswerten in einem bestimmten Bereich

Migration von Melamin

Die Ergebnisse für Melamin sind in Tabelle 2 zusammengefasst und als Histogramm in Abbildung 2 veranschaulicht. Es wurden 111 Proben aus „herkömmlichem“ MFH und 180 Proben aus „Bambusware“ entsprechend der vorgenannten Kriterien identifiziert und in die Bewertung einbezogen.

Alle Ergebnisse der dritten Melaminmigrationsuntersuchung liegen unterhalb von 25 mg/l und sind annähernd Log-normalverteilt. Bei 19 Proben aus „herkömmlichem“ MFH bzw. 18 „Bambusware“-Proben war die Melaminfreisetzung unterhalb der Bestimmungs- bzw. Nachweisgrenze. Für die Berechnung von statistischen Werten (Mittelwert, Median, Standardabweichung etc.) wurde für diese Proben ein Freisetzungswert von 0 mg/kg verwendet („lower bound“ Ansatz). Die Migration von Melamin aus den Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH ist im Mittel mit einem Median von 0,69 mg/l (Abbildung 2a) etwas niedriger als die Migration aus den „Bambusgegenständen“ mit einem Median von 1,55 mg/l (Abbildung 2b). Für 17 Gegenstände (15 %) aus „herkömmlichem“ MFH bzw. für 63 „Bambusware“-Gegenstände (35 %) überschreitet die Migration den in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten SML für Melamin von 2,5 mg/kg Lebensmittel.

Tabelle 2: Freisetzung von Melamin aus füllbaren Gegenständen für den Lebensmittelkontakt aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz (MFH) und „Bambusware“; Migrationsbedingungen: 2 h bei 70 °C in 3%ige Essigsäure, 3. Migrat; BG = Bestimmungsgrenze

	„Herkömmliches“ MFH	„Bambusware“
Anzahl Proben	111	180
Ergebnis in mg/l Simulanz		
Minimum	< BG	< BG
Maximum	8,37	20,7
Median	0,69	1,55
75. Perzentil	1,88	3,53
95. Perzentil	4,29	7,71
Mittelwert	1,27	2,64
Standardabweichung	1,58	3,06
Relative Standardabweichung (einheitenlos)	1,24	1,16
Anzahl Proben > 2,5 mg/l (SML)	17 (15 %)	63 (35 %)

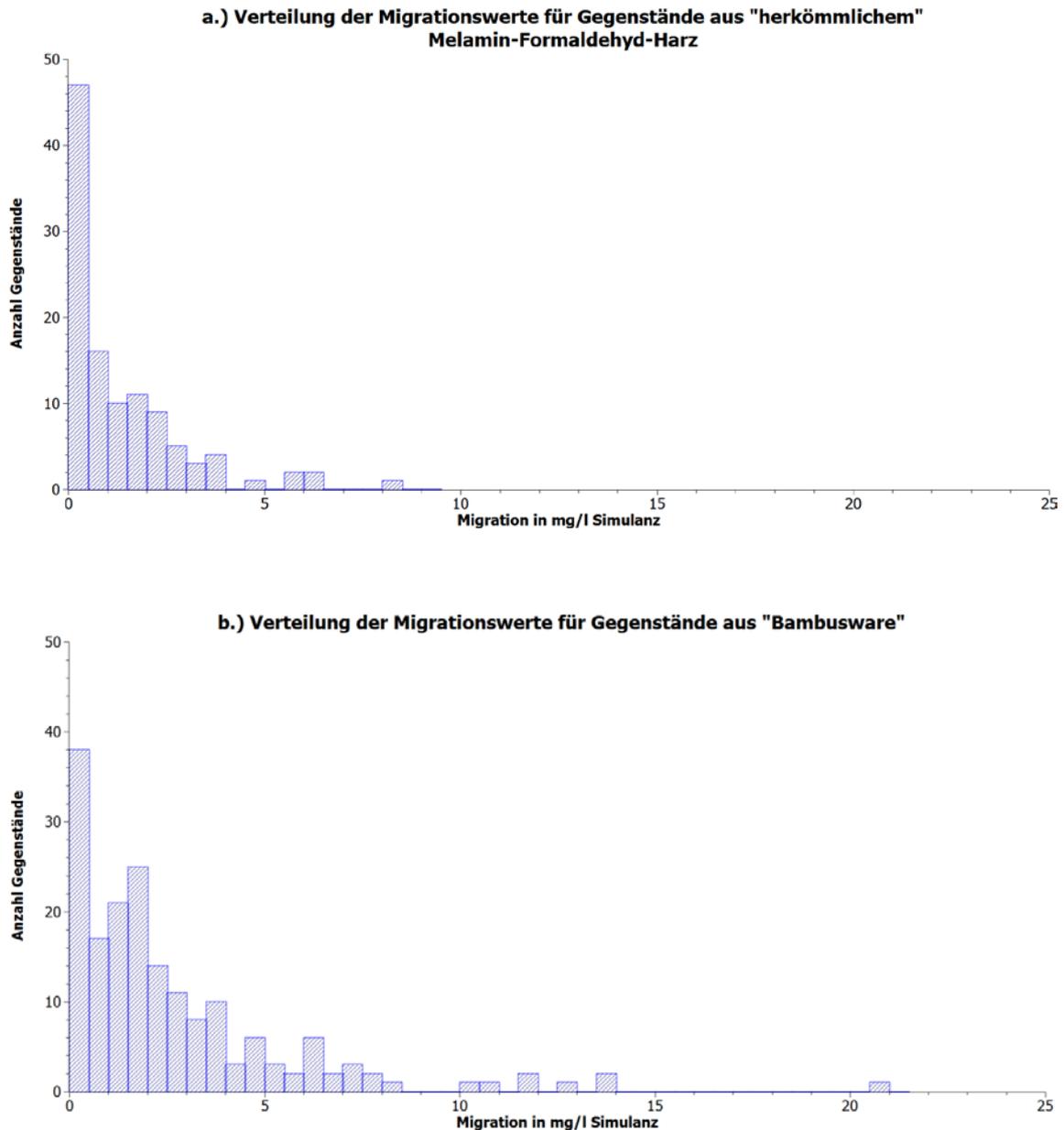


Abbildung 2: Darstellung der jeweiligen Anzahl an Gegenständen mit Melamin-Migrationswerten in einem bestimmten Bereich

3.1.3.2. Verzehrsdaten

Für Erwachsene wurden als Verzehrsdaten die Ergebnisse der Nationalen Verzehrsstudie II (NVS II) für Kaffegetränke herangezogen (MRI, 2008), da aktuell wiederverwendbare so genannte „Coffee to go“ Becher, die häufig aus MFH bestehen, von Verbraucherinnen und Verbrauchern verstärkt benutzt werden. Die Fokussierung auf nur eine Lebensmittelgruppe führt zu einer Unterschätzung der Exposition von Verbrauchern, die die entsprechenden Becher täglich benutzen, da es zusätzliche Aufnahmequellen wie den Verzehr anderer in Gegenstände aus MFH heiß eingefüllter Lebensmittel (Suppe, Grießbrei etc.) geben kann. Daten zur täglichen Verwendung von Gegenständen aus MFH beim Verzehr der letztgenannten Lebensmittel durch die erwachsene Bevölkerung fehlen jedoch. Das BfR schätzt diese Ver-

wendung eher als typisch für (Klein-)Kinder ein.

Im Zuge der NVS II wurden an zwei verschiedenen Tagen jeweils retrospektive Verbraucherbefragungen zum Verzehrverhalten in den letzten 24 Stunden durchgeführt. Die Daten zum Konsum von Kaffeegetränken sind nachfolgend zusammengefasst. Die Werte in Tabelle 3 berücksichtigen ausschließlich die Tage, an denen Kaffeegetränke konsumiert wurden, während die Werte in Tabelle 4 auch Tage ohne Kaffeekonsum miteinbeziehen. Die breiteste Datenbasis liegt für Erwachsene jungen und mittleren Alters (19 – 50 Jahre) mit Aussagen zu 20838 Tagen vor. An 15895 Tagen (76,3 %) wurden den Angaben zufolge Kaffeegetränke verzehrt (Tabelle 3). Der Mittelwert der Verzehrsmenge lag, auf alle Tage umgerechnet, bei etwa 441 g Kaffee pro Person und Tag. Der Median beträgt 380 g/Person/Tag. Das 95ste Perzentil beträgt 1200 g/Person/Tag (alle Angaben siehe Tabelle 4).

Tabelle 3: Daten der Nationalen Verzehrsstudie II zum Konsum von Kaffeegetränken in verschiedenen Altersgruppen. Mittelwert, Median und 95stes Perzentil sind unter Berücksichtigung der Daten für Tage, an denen konsumiert wird, berechnet.

Altersgruppe	Anzahl Tage mit Konsum (% aller berichteten Tage)	Mittelwert in g/Tag	Relative Standardabweichung	Median in g/Tag	95stes Perzentil in g/Tag
Heranwachsende (14-18 Jahre)	308 (15,2)	320	0,71	300	678
Erwachsene (19-50 Jahre)	15895 (76,3)	578	0,69	500	1200
Ältere Menschen (50-65 Jahre)	3442 (85,8)	516	0,58	490	1060
Sehr alte Menschen (65-80 Jahre)	804 (82,0)	453	0,56	386	900

Betrachtet man nur die Verzehrstage, ist der mittlere Konsum etwas höher. So beträgt der Mittelwert 578 g/Person/Tag, der Median 500 g/Person/Tag und das 95ste Perzentil 1200 g/Person/Tag (Tabelle 3). Für ältere und sehr alte Menschen ist die prozentuale Anzahl der Tage, an denen Kaffeegetränke verzehrt werden, mit 85,8 % bzw. 82 % höher als für Erwachsene in der Altersgruppe 19-50 Jahre. Die jeweiligen Verzehrsmengen bezogen auf alle Tage sind allerdings sehr ähnlich bzw. für die Vielverzehrer (95stes Perzentil) etwas niedriger (Tabelle 4).

Tabelle 4: Daten der Nationalen Verzehrsstudie II zum Konsum von Kaffeegetränken in verschiedenen Altersgruppen. Mittelwert, Median und 95stes Perzentil sind unter Berücksichtigung der Daten aller Tage (nicht nur der mit Konsum) berechnet.

Altersgruppe	Anzahl Tage mit Konsum (% aller berichteten Tage)	Mittelwert in g/Tag	Relative Standardabweichung	Median in g/Tag	95stes Perzentil in g/Tag
Heranwachsende (14-18 Jahre)	308 (15,2)	48,7	2,0	0	300
Erwachsene (19-50 Jahre)	15895 (76,3)	441	0,93	380	1200
Ältere Menschen (50-65 Jahre)	3442 (85,8)	443	0,74	380	1000
Sehr alte Menschen (65-80 Jahre)	804 (82,0)	372	0,75	380	900

Für Kleinkinder (12 – 36 Monate) hat die EFSA (2016) die Daten der „Consumption database“ ausgewertet und entsprechende Verzehrsmengen für Lebensmittel in Kontakt mit bestimmten Lebensmittelkontaktmaterialien abgeleitet. Für füllbare Gegenstände ist die Kategorie 2 (Milch, Milchprodukte oder andere nicht-alkoholische Getränke) anzuwenden. Da Kleinkinder (12 bis 36 Monate) in dieser Kategorie die Bevölkerungsgruppe mit der höchsten auf das Körpergewicht bezogenen Verzehrsmenge (täglich 80 g Lebensmittel pro kg KG für Vielverzehrer) darstellen und da es zudem typisch für diese Gruppe ist, eine niedrige Variation in Bezug auf täglich verwendete Gegenständen (Tassen, Schalen etc.) zu haben, ist die nachfolgende Expositionsberechnung auf sie ausgerichtet. Als mittleres Körpergewicht werden 12 kg angenommen (EFSA, 2012; 2016). Bei ausschließlicher Nutzung ein und desselben Gegenstands bzw. verschiedener gleichartiger Gegenstände ergäbe sich damit eine tägliche Verzehrsmenge von 960 g heißen Lebensmitteln, die in Kontakt mit dem jeweiligen Gegenstand waren.

3.1.3.3. Berechnung der täglichen Aufnahmemenge

Formaldehyd

Für Erwachsene wurde eine Expositionsschätzung mittels Monte-Carlo-Simulation⁴ vorgenommen. Dazu wurde das Programm „ConsExpo Web“⁵ (Version 1.0.6 vom 13.02.2019) verwendet. Die Gehalte im Lebensmittel (Ergebnisse der Migrationsuntersuchungen, siehe oben) wurden dabei als Log-Normalfunktionen mit dem jeweiligen Median und der jeweiligen relativen Standardabweichung (siehe Tabelle 1) als „*substance concentration*“ vorgegeben. Für die Gegenstände aus „Bambusware“ wurden dafür im ersten Schritt nur die Migrationswerte < 50 mg/l verwendet. Die Migrationswerte > 50 mg/l passen nicht in die Log-Normalverteilung der Werte < 50 mg/l (vergleiche Abbildung 1b und c) und mussten daher gesondert betrachtet werden. Die Verzehrsmengen wurden ebenfalls als Log-Normalverteilungen (Median und relative Standardabweichung siehe Tabelle 3) als „*ingested amount*“ eingegeben. Entsprechend des berichteten Anteils an Tagen mit Verzehr (76,3 %, siehe Tabelle 3) wurden 278 Verzehrstage pro Jahr angenommen. Als Simulationsparameter wurden „*migration from packaging*“ sowie „*Instant release*“ ausgewählt. Zur Umrechnung der Exposition auf das Körpergewicht wurde entsprechend Verordnung (EU) Nr. 10/2011 ein Körpergewicht von 60 kg angenommen. Die Ergebnisse der Monte-Carlo-Simulation sind in Tabelle 5 sowie in Abbildung 8 bzw. Abbildung 9 (im Anhang) dargestellt.

Analog zu den Verteilungen der Migrationsdaten aus „herkömmlichem“ MFH bzw. aus „Bambusware“ (Werte < 50 mg/l) sind die resultierenden täglichen Aufnahmemengen in einer ähnlichen Größenordnung: Die aus der Verwendung von „Bambusware“ resultierende Exposition ist für Normalexponierte (Mittelwert/Median) und für Hochexponierte (95stes Perzentil) im Vergleich zur Verwendung von „herkömmlichem“ MFH zwischen 30 % und 50 % höher (Tabelle 5).

⁴ Die Monte-Carlo-Simulation ist ein Verfahren, das versucht, komplexe stochastische Problemstellungen numerisch zu lösen. Für die vorliegende Problemstellung wird zufällig ein Wert aus der Verteilung der Formaldehydgehalte gezogen und mit einem ebenfalls zufällig gezogenen Wert aus der Verteilung der Verzehrsmengen multipliziert. Durch eine Vielzahl an Wiederholungen entsteht eine Verteilungskurve der jeweiligen Einzexpositionen, für die anschließend verschiedene Perzentile und eine Standardabweichung berechnet werden können.

⁵ <https://www.consexpweb.nl>

Tabelle 5: Tägliche Formaldehyd-Exposition von Erwachsenen (19 – 50 Jahre), die wiederverwendbare Kaffeebecher aus Melamin-Formaldehyd-Harz verwenden. Die Berechnung erfolgte mittels Monte-Carlo-Simulation. Für Gegenstände aus „Bambusware“ wurden nur die Migrationswerte < 50 mg/l in die Berechnung einbezogen (76 % aller Werte).

Exposition gegenüber	Anzahl Tage mit Konsum pro Jahr	Exposition bezogen auf alle Tage in mg/kg KG*/Tag		
		Mittelwert	Median	95stes Perzentil
Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH**	278	0,056	0,036	0,17
„Bambusware“	278	0,079	0,055	0,22
Verhältnis „Bambusware“ zu „herkömmlichem“ MFH**	-	1,4 (140 %)	1,5 (150 %)	1,3 (130 %)

*Körpergewicht = 60 kg

**Melamin-Formaldehyd-Harz

Bei „Bambusware“-Gegenständen zeigten jedoch zusätzlich zu den vorhergehend diskutierten Gegenständen 24 % der untersuchten Proben zum Teil Migrationswerte deutlich über 50 mg/l (Tabelle 1). Diese ließen sich nicht in einer Normal- bzw. Log-Normalverteilung darstellen. Zur Abschätzung der Exposition, die aus der Verwendung dieser Gegenstände resultiert, wurden das 25ste Perzentil, der Median, das 95ste Perzentil und der Maximalwert der Migrationsergebnisse jeweils mit dem Median bzw. dem 95sten Perzentil der Verzehrsmenge für Kaffeegetränke für Erwachsene multipliziert. Die so erhaltenen täglichen Aufnahmemengen stellen den Bereich der Exposition dar (Tabelle 6). Die Werte übersteigen die täglichen Aufnahmemengen, die aus der Verwendung von „Bambusware“ mit Formaldehyd-Migrationswerten < 50 mg/l resultieren, deutlich (um das 4- bis 326-fache, vgl. Tabelle 5).

Tabelle 6: Tägliche Formaldehyd-Exposition von Erwachsenen (19 – 50 Jahre, Körpergewicht 60 kg) in mg/kg Körpergewicht/Tag in Abhängigkeit von seinem Verzehrverhalten und der Formaldehyd-Migration aus dem verwendeten „Bambusware“-Gegenstand; Zur Berechnung der Perzentile wurden nur die Migrationswerte > 50 mg/l verwendet.

Migration	Verzehrverhalten	Normalverzehrer (Median 380 g/Tag)	Vielverzehrer (95stes Perzentil 1200 g/Tag)
25stes Perzentil (171 mg/l)		1,1	3,4
Median (242 mg/l)		1,5	4,9
95stes Perzentil (808 mg/l)		5,1	16
Maximalwert (912 mg/l)		5,8	18

Für Kleinkinder (12 – 36 Monate) wurde ebenfalls eine Expositionsschätzung mittels Monte-Carlo-Simulation über „ConsExpo Web“ (Version 1.0.6) vorgenommen. Für die Werte der Migration ins Lebensmittel wurde die gleiche Vorgehensweise wie bei der Berechnung für die Erwachsenen gewählt. Als Verzehrsmenge wurden 960 g Lebensmittel/Tag verwendet (siehe Abschnitt 3.1.3.2). Als Körpergewicht wurden 12 kg angenommen (EFSA, 2012; 2016). Die Exposition ist für Kleinkinder wesentlich höher als für Erwachsene (Tabelle 7, Abbildung 10 bzw. Abbildung 11 im Anhang). Selbst wenn man berücksichtigt, dass die Verzehrsmenge bei Kleinkindern bereits für Vielverzehrer berechnet wurde (95stes Perzentil), ist ihre mittlere tägliche Aufnahmemenge (0,50 bzw. 0,67 mg/kg KG/Tag) mehr als dreimal so hoch wie die der hochexponierten Erwachsenen (95stes Perzentil; siehe Tabelle 5). Das gilt sowohl für die Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH als auch für die „Bambusware“.

Auch für Kleinkinder wurde die tägliche Formaldehyd-Exposition abgeschätzt, die aus der Verwendung der „Bambusware“ resultieren würde, die Formaldehyd in deutlich höheren Mengen als 50 mg/l freisetzt (Tabelle 8). Diese Werte übersteigen die Exposition, die aus der Verwendung von „Bambusware“ mit Formaldehyd-Migrationswerten < 50 mg/l resultiert (siehe Tabelle 7), um das 8- bis 134-fache. Auch im Vergleich mit erwachsenen Vielverzhern (vgl. Tabelle 6) ist die Exposition der Kleinkinder gegenüber Formaldehyd etwa viermal so hoch.

Tabelle 7: Tägliche Formaldehyd-Exposition von Kleinkindern (12 – 36 Monate), die warme Lebensmittel aus füllbaren Gegenständen aus Melamin-Formaldehyd-Harz zu sich nehmen. Die Berechnung erfolgte mittels Monte-Carlo-Simulation. Für Gegenstände aus Bambusware wurden nur die Migrationswerte < 50 mg/l in die Berechnung einbezogen (76 % aller Werte).

Exposition gegenüber	Exposition bezogen auf alle Tage in mg/kg KG*/Tag		
	Mittelwert	Median	95stes Perzentil
Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH**	0,50	0,35	1,3
„Bambusware“	0,67	0,54	1,6
Verhältnis „Bambusware“ zu „herkömmlichem“ MFH**	1,4 (140 %)	1,5 (150 %)	1,2 (120 %)

*Körpergewicht; tägliche Verzehrsmenge = 80 g Lebensmittel/kg KG

**Melamin-Formaldehyd-Harz

Tabelle 8: Tägliche Formaldehyd-Exposition von Kleinkindern (12 – 36 Monate) in Abhängigkeit von der Formaldehyd-Migration aus dem verwendeten „Bambusware“-Gegenstand; Zur Berechnung der Perzentile wurden nur die Migrationswerte > 50 mg/l verwendet; Tägliche Verzehrmenge 80 g Lebensmittel/kg Körpergewicht.

Migration	Resultierende Formaldehyd-Aufnahme in mg/kg Körpergewicht/Tag für Vielverzhern (80 g/kg Körpergewicht/Tag)
25stes Perzentil (171 mg/l)	14
Median (242 mg/l)	19
95stes Perzentil (808 mg/l)	65
Maximalwert (912 mg/l)	73

Melamin

Für Erwachsene wurde eine Expositionsschätzung analog zu Formaldehyd vorgenommen (Tabelle 9, Abbildung 12 bzw. Abbildung 13 im Anhang). Die verwendeten Melamingehalte im Lebensmittel sind in Tabelle 2 dargestellt.

Analog zu den Verteilungen der Migrationsdaten aus „herkömmlichem“ MFH bzw. aus „Bambusware“ sind die resultierenden täglichen Aufnahmemengen in einer ähnlichen Größenordnung: Dennoch ist die aus der Verwendung von „Bambusware“ resultierende Exposition für Normalexponierte (Mittelwert/Median) und auch für Hochexponierte (95stes Perzentil) im Vergleich etwa doppelt so hoch (Tabelle 9).

Tabelle 9: Tägliche Melaminexposition von Erwachsenen (19 – 50 Jahre), die wiederverwendbare Kaffeebecher aus Melamin-Formaldehyd-Harz verwenden. Die Berechnung erfolgte mittels Monte-Carlo-Simulation.

Exposition gegenüber	Anzahl Tage mit Konsum pro Jahr	Exposition bezogen auf alle Tage in mg/kg KG*/Tag		
		Mittelwert	Median	95stes Perzentil
Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH**	278	0,010	0,006	0,033
„Bambusware“	278	0,021	0,013	0,069
Verhältnis „Bambusware“ zu „herkömmlichem“ MFH**	-	2,1 (210 %)	2,2 (220 %)	2,1 (210 %)

*Körpergewicht = 60 kg

**Melamin-Formaldehyd-Harz

Für Kleinkinder (12 – 36 Monate) wurde ebenfalls eine Expositionsschätzung mittels Monte-Carlo-Simulation über „ConsExpo Web“ (Version 1.0.6) vorgenommen. Für die Werte der Migration ins Lebensmittel wurde die gleiche Vorgehensweise wie bei der Berechnung für die Erwachsenen gewählt. Als Verzehrsmenge wurden 960 g Lebensmittel/Tag verwendet (siehe Abschnitt 3.1.3.2). Als Körpergewicht wurden 12 kg angenommen (EFSA, 2012; 2016). Die Exposition der Kleinkinder (Tabelle 10, Abbildung 14 bzw. Abbildung 15 im Anhang) ist wesentlich höher als die der Erwachsenen (Tabelle 9). Selbst wenn man berücksichtigt, dass die Verzehrsmenge bei Kleinkindern bereits für Vielverzehrer berechnet wurde (95stes Perzentil), ist ihre mittlere tägliche Aufnahme fast dreimal so hoch wie die der hochexponierten Erwachsenen (95stes Perzentil). Das gilt sowohl für die Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH als auch für die „Bambusware“.

Tabelle 10: Tägliche Melaminexposition von Kleinkindern (12 – 36 Monate), die warme Lebensmittel aus füllbaren Gegenständen aus Melamin-Formaldehyd-Harz zu sich nehmen. Die Berechnung erfolgte mittels Monte-Carlo-Simulation.

Exposition gegenüber	Exposition bezogen auf alle Tage in mg/kg KG*/Tag		
	Mittelwert	Median	95stes Perzentil
Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH**	0,090	0,057	0,28
So genannter „Bambusware“	0,19	0,12	0,56
Verhältnis „Bambusware“ zu „herkömmlichem“ MFH**	2,1 (210 %)	2,2 (220 %)	2,0 (200 %)

* Körpergewicht; tägliche Verzehrsmenge = 80 g Lebensmittel/kg KG

**Melamin-Formaldehyd-Harz

3.1.3.4. Zusammenfassung der Expositionsdaten

Formaldehyd

Tabelle 11 zeigt die tägliche orale Formaldehyd-Exposition für Erwachsene (19 – 50 Jahre) und für Kleinkinder (12 – 36 Monate) sowohl für Normalexponierte (Medianwert) als auch für Hochexponierte (95stes Perzentil).

Tabelle 11: Aus den Migrationsdaten sowie den Verzehrdaten berechnete tägliche Formaldehyd-Aufnahme in mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag für Erwachsene (KG = 60 kg) und Kleinkinder

	Erwachsene (19 – 50 Jahre)		Kleinkinder (12 – 36 Monate)	
	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)
„herkömmliche“ Melamin-Formaldehyd-Harz-Gegenstände				
	0,036	0,17	0,35	1,3
„Bambusware“-Gegenstände mit Migration < 50 mg/l				
	0,055	0,22	0,54	1,6
„Bambusware“-Gegenstände mit Migration > 50 mg/l				
Migrationswert	Normalverzehrer (Verzehrmenge = 380 g /Tag)	Vielverzehrer (Verzehrmenge = 1200 g /Tag)	Vielverzehrer (Verzehrmenge = 80 g /kg KG/Tag)	
Median	1,5	4,9	19	
95stes Perzentil	5,1	16	65	
Maximalwert	5,8	18	73	
Gegenstand mit der maximal erlaubten Migration (SML(T)) von 15 mg/kg Lebensmittel	0,095	0,30	1,2	

Die Daten wurden mittels Monte-Carlo-Simulation berechnet. Für die „Bambusware“-Gegenstände, die deutlich mehr als 50 mg Formaldehyd/l freisetzen, war dieses Vorgehen nicht möglich, da die zugehörigen Migrationswerte nicht normal- oder Log-normalverteilt waren (siehe Abbildung 1, Tabelle 1). Die Expositionsschätzung erfolgte für diese Gegenstände durch Multiplikation verschiedener Perzentile der Migrationsergebnisse mit den Verzehrsmengen für Normalverzehrer (nur Erwachsene) bzw. Vielverzehrer (Erwachsene und Kleinkinder).

Zusätzlich ist für Erwachsene und Kleinkinder die Exposition angegeben, die durch Ausschöpfung des Migrationsgrenzwertes der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 entstehen würde.

Melamin

In Tabelle 12 ist die tägliche orale Melaminexposition für Erwachsene (19 – 50 Jahre) und für Kleinkinder (12 – 36 Monate) sowohl für Normalexponierte (Medianwert) als auch für Hochexponierte (95stes Perzentil) angegeben. Die Daten wurden mittels Monte-Carlo-Simulation berechnet.

Zusätzlich ist für Erwachsene und Kleinkinder die Exposition angegeben, die resultieren würde, wenn ein Gegenstand den Migrationsgrenzwert der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 ausschöpfen würde. Für Kleinkinder wurde dabei mit einer Verzehrsmenge von 80 g/kg KG/Tag gerechnet (entspricht 960 g/Tag bei 12 kg KG (EFSA, 2016)).

Tabelle 12: Aus den Migrationsdaten sowie den Verzehrdaten berechnete tägliche Melaminaufnahme in mg/kg Körpergewicht (KG)/Tag für Erwachsene (KG = 60 kg) und Kleinkinder

	Erwachsene (19 – 50 Jahre)		Kleinkinder (12 – 36 Monate)	
	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)
„herkömmliche“ Melamin-Formaldehyd-Harz-Gegenstände				
	0,006	0,033	0,057	0,28
„Bambusware“-Gegenstände				
	0,013	0,069	0,12	0,56
Gegenstand mit der maximal erlaubten Migration (SML) von 2,5 mg/kg Lebensmittel	0,020	0,059	0,20	

3.1.3.5. Sonstige Exposition

Formaldehyd

Formaldehyd ist in vielen Lebensmitteln wie Obst und Gemüse, tierischen Produkten, Softdrinks oder Kaffee enthalten. Das Joint Research Centre (JRC) hat 2005 im Auftrag der Europäischen Kommission Formaldehyd-Gehalte in Lebensmitteln bestimmt und auf der Grundlage der Daten eine Expositionsschätzung vorgenommen. Das JRC kam zu dem Ergebnis, dass Erwachsene über die Nahrung je nach Essverhalten täglich zwischen 4 und 40 mg Formaldehyd aufnehmen (JRC, 2005). Bei einem Körpergewicht von 60 kg entspricht dies einer Exposition von 0,067 – 0,67 mg/kg KG/Tag. Der TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag kann also bereits durch die Exposition über Lebensmittel ausgeschöpft oder überschritten sein. In einer aktuelleren Studie schätzte die EFSA (2014b) mit Verweis auf eine Studie der französischen Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA, 2004) die mittlere tägliche Aufnahmemenge für Erwachsene aus der Nahrung mit etwa 11 mg/Person/Tag (0,18 mg/kg KG/Tag) deutlich niedriger ein. Auch das „National Toxicology Programme“ des US-Gesundheitsministeriums berechnete eine niedrigere Exposition zwischen 2 und 14 mg/Tag, also 0,033 bis 0,23 mg/kg KG/Tag (NTP, 2010). Für Kinder liegt keine entsprechende Auswertung vor.

Eine weitere relevante Exposition der Verbraucher findet über den inhalativen Aufnahmeweg statt, beispielsweise nach Formaldehyd-Freisetzung aus Möbeln, Teppichen, Spielzeug oder Dämmmaterial sowie durch Rauchen (BfR, 2006; BfR, 2007; BfR, 2010; JRC, 2005; NTP,

2010). Da die inhalative Aufnahme zu Tumoren des Nasen- und Rachenraumes führt, während die orale Aufnahme Läsionen des (Vor)Magens, reduzierte Körpergewichtszunahme und papilläre Nierennekrosen induziert, liegen unterschiedliche toxikologische Endpunkte vor. Es liegen keine Daten zur Formaldehyd-Freisetzung aus gefüllten Lebensmittelkontaktmaterialien in die Umgebungsluft unter den betrachteten Anwendungsbedingungen vor. Deshalb werden in dieser Stellungnahme nur Effekte nach oraler Exposition bewertet.

Melamin

Lebensmittel enthalten natürlicherweise nur geringe Mengen an Melamin. So lagen die von der EFSA (2010) berichteten Melamingehalte in fast allen Lebensmittelgruppen zum überwiegenden Teil (80 % der Proben) unterhalb der jeweiligen Bestimmungsgrenze. Am häufigsten wurden bestimmbare Gehalte in Zerealien, stark zuckerhaltigen Produkten, Fetten und Milchprodukten berichtet. Für eine konservative Schätzung der Exposition wurden allen Proben mit Freisetzungswerten unterhalb der Bestimmungsgrenze der Wert der Bestimmungsgrenze zugeordnet („*upper bound*“ Ansatz). Es ergab sich für Erwachsene eine Exposition von weniger als 11 µg/kg KG/Tag und für Kleinkinder, die nur mit Folgenahrung ernährt werden, eine Exposition von weniger als 2 µg/kg KG/Tag (EFSA, 2010). In einer aktuellen Studie (Zhu et al., 2019) wurden insgesamt 121 Proben aus sechs verschiedenen Lebensmittelkategorien auf ihren Gehalt an Melamin sowie dessen Abbauprodukte (Ammelin, Ammelid und Cyanursäure) hin untersucht. Anhand der Gehaltsdaten und täglicher Lebensmittelaufnahmemengen der amerikanischen Umweltschutzbehörde wurde eine Expositionsschätzung für verschiedene Altersgruppen vorgenommen. Die beiden dominierenden Stoffe in den Lebensmittelproben waren Melamin und Cyanursäure. Die berechnete Melaminaufnahme lag für Kinder zwischen 0,029 und 0,53 µg/kg KG/Tag und für Erwachsene zwischen 0,013 und 0,16 µg/kg KG/Tag. Für Cyanursäure war die Aufnahmemenge ähnlich niedrig und lag zwischen 0,12 und 2,6 µg/kg KG/Tag für Kinder bzw. zwischen 0,075 und 0,60 µg/kg KG/Tag für Erwachsene (Zhu et al., 2019).

3.1.4. Risikocharakterisierung

3.1.4.1. *Risikocharakterisierung für die Formaldehydfreisetzung*

Da für die Bewertung eines möglichen Gesundheitsrisikos nach Einschätzung des BfR sowohl die Formaldehyd-Konzentration im Lebensmittel als auch die tägliche Gesamtaufnahmemenge relevant sein kann, hat das BfR gesundheitliche Richtwerte für beide Faktoren abgeleitet (Abschnitt 3.1.2.2). Im Nachfolgenden wird die im Abschnitt 3.1.3 berechnete Exposition diesen gesundheitlichen Richtwerten jeweils gegenübergestellt.

Risikocharakterisierung in Bezug auf die gefundenen Formaldehyd-Konzentrationen in Lebensmittelsimulanz

Das BfR hat für eine chronische Exposition eine maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration (C_{\max}), resultierend aus dem Übergang aus Lebensmittelkontaktmaterialien, von 10,4 mg/l Nahrungsmittel abgeleitet (Abschnitt 3.1.2.2). In Tabelle 13 und Abbildung 3 sind die Ergebnisse der Migrationsuntersuchungen an füllbaren Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH sowie an „Bambusware“ dargestellt (siehe Abschnitt 3.1.3.1).

Tabelle 13: Ergebnisse der Untersuchung von füllbaren Lebensmittelkontaktmaterialien aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz (MFH) bzw. sogenannter „Bambusware“ auf die Freisetzung von Formaldehyd; Migrationsbedingungen: 2 h bei 70 °C in 3%ige Essigsäure, 3. Migrat; BG = Bestimmungsgrenze; in Klammern die Werte in % der duldbaren Maximalkonzentration (C_{max}) von 10,4 mg/l Lebensmittel(simulanz); **rot und fett** markiert sind die Werte, die C_{max} überschreiten

	„Herkömmliches“ MFH	„Bambusware“	„Bambusware“, Migration < 50 mg/l Simulanz	„Bambusware“, Migration > 50 mg/l Simulanz
Anzahl Proben	138	228	173	55
Ergebnis in mg/l Simulanz				
Minimum	< BG (-)	< BG (-)	< BG (-)	54,8 (527)
Median	4,45 (43)	9,25 (89)	6,75 (65)	242 (2330)
Mittelwert	5,69 (55)	85,9 (826)	8,07 (78)	331 (3178)
75. Perzentil	7,39 (71)	31,9 (307)	10,8 (104)	388 (3732)
95. Perzentil	15,3 (147)	442 (4252)	19,7 (190)	808 (7771)
Maximum	32,7 (314)	912 (8764)	33,0 (318)	912 (8764)
Anzahl Proben > 10,4 mg/l (C_{max})	17 (12 %)	101 (44 %)	46 (27 %)	55 (100 %)

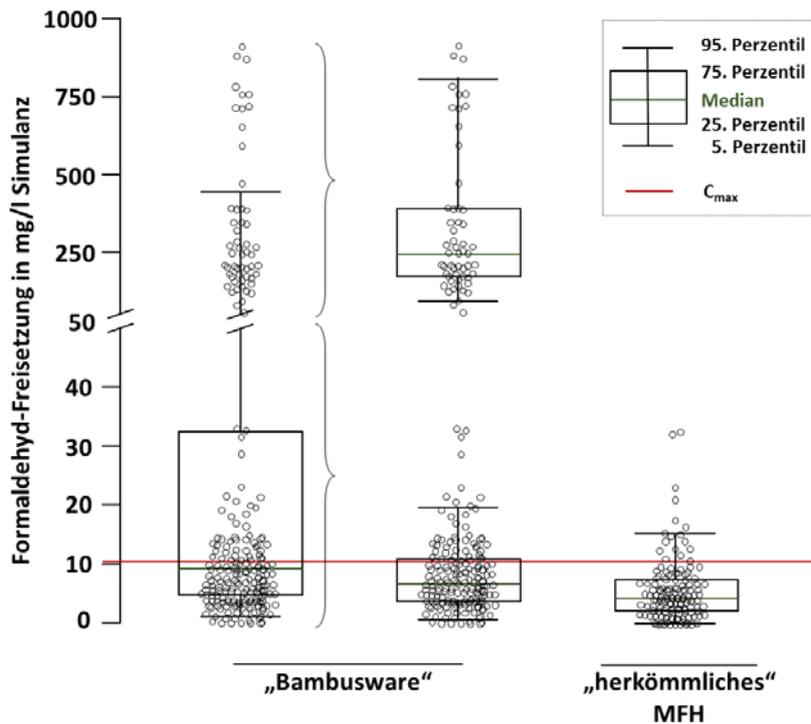


Abbildung 3: Verteilung der Formaldehyd-Freisetzung aus Gegenständen aus „Bambusware“ bzw. „herkömmlichem“ MFH. Die Ergebnisse für „Bambusware“ sind zusätzlich zur Darstellung aller Proben (links) für die Gruppen von Gegenständen mit einer Formaldehyd-Freisetzung von weniger bzw. mehr als 50 mg/l einzeln dargestellt (Mitte). Für die Zahlenwerte der einzelnen Perzentile siehe Tabelle 13.

Zudem ist für alle Werte die prozentuale Ausschöpfung bzw. Überschreitung von C_{\max} angegeben. Für die verschiedenen Materialien sind die Anzahl sowie der Anteil an Proben angegeben, bei denen die Formaldehyd-Migration den C_{\max} -Wert überschreitet. Anhand der Ergebnisse fallen große Unterschiede in der Formaldehyd-Migration aus den Materialien auf: Bei Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH überschreitet die Migration bei 12 % der Proben C_{\max} , bei „Bambusware“ hingegen 44 %. Selbst wenn man nur die „Bambusware“ mit einer Formaldehyd-Freisetzung < 50 mg/l betrachtet, wird C_{\max} bei 27 % der Proben überschritten. Noch deutlicher werden die Unterschiede, wenn man auf die verschiedenen Perzentile der Migrationswerte schaut. Bei den Gegenständen aus „herkömmlichem“ MFH überschreiten der Maximalwert sowie das 95ste Perzentil der Formaldehyd-Freisetzung C_{\max} . Doch sowohl der Median, als auch Mittelwert und 75stes Perzentil liegen deutlich unterhalb von C_{\max} . Bei der „Bambusware“ liegt nur der Median der Formaldehyd-Freisetzung (knapp) unterhalb von C_{\max} . Der Mittelwert sowie das 75ste und 95ste Perzentil überschreiten C_{\max} zum Teil sehr deutlich. Betrug die maximale Formaldehyd-Freisetzung aus „herkömmlichem“ MFH etwa das Dreifache von C_{\max} , so lagen der Maximalwert bzw. das 95ste Perzentil der Formaldehyd-Freisetzung aus „Bambusware“ beim 87-fachen bzw. 42-fachen von C_{\max} . Selbst die mittlere Freisetzung ist ca. achtmal so hoch wie C_{\max} .

Bei täglichem Verzehr von Nahrungsmitteln mit einer Formaldehydkonzentration oberhalb der C_{\max} von 10,4 mg/l ist ein erhöhtes Gesundheitsrisiko möglich. Die hohen Freisetzungswerte sind daher aus gesundheitlicher Sicht nicht akzeptabel.

Verbraucherinnen und Verbraucher, die Gegenstände aus „Bambusware“ mit einer Formaldehyd-Migration von mehr als 50 mg/l verwenden, nehmen Nahrungsmittel zu sich, deren Formaldehyd-Konzentration sehr weit oberhalb der C_{\max} liegt. Bereits die mittlere Formaldehyd-Freisetzung aus „Bambusware“ dieser Gruppe (331 mg/l Simulanz) überschreitet dabei den NOAEL des Tierversuchs, aus dem C_{\max} abgeleitet wurde (260 mg/l). Damit existiert kein Sicherheitsabstand zu dieser Konzentration mehr. Das 75ste und 95ste Perzentil sowie der Maximalwert der Formaldehyd-Freisetzung aus „Bambusware“ dieser Gruppe überschreitet diese Konzentration deutlich und nähert sich der Konzentration, bei der im Tierversuch gesundheitsschädigende Effekte wie entzündliche Läsionen des Vormagens und Magens beobachtet wurden (1900 mg/l). Diese Gegenstände sollten daher nach Ansicht des BfR nicht im Kontakt mit Lebensmitteln (insbesondere heißen flüssigen Lebensmitteln) verwendet werden.

C_{\max} wird allerdings auch von dem zurzeit entsprechend Verordnung (EU) Nr. 10/2011 gültigen SML(T) von 15 mg/kg Lebensmittel überschritten. Nach Ansicht des BfR ist dieser SML(T) daher zu hoch, um die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Lebensmittelkontaktmaterialien zu gewährleisten. Im Abschnitt 3.2.1 dieser Stellungnahme leitet das BfR einen toxikologisch begründeten Freisetzungswert für Formaldehyd aus Lebensmittelkontaktmaterialien zum täglichen Gebrauch von 6,0 mg/kg Lebensmittel ab.

Risikocharakterisierung in Bezug auf die tägliche Gesamtaufnahmemenge an Formaldehyd
Das BfR hat für Formaldehyd einen TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag abgeleitet (Abschnitt 3.1.2.2). Der Wert wird als protektiv sowohl für lokale als auch mögliche systemische Effekte nach oraler Aufnahme angesehen.

Wie in Tabelle 1 dargestellt, können aus den untersuchten Bedarfsgegenständen zum Teil hohe Mengen Formaldehyd ins Lebensmittel übergehen. Bei einem täglichen Verzehr der im Abschnitt 3.1.3.2 beschriebenen Mengen an Lebensmitteln (Kaffeetränke für Erwachsene bzw. Milch, Milchprodukte oder andere nicht-alkoholische Getränke für Kleinkinder) resultieren daraus entsprechend hohe tägliche Aufnahmemengen. Rechnet man diese Aufnahme-

mengen auf das mittlere Körpergewicht der jeweiligen Bevölkerungsgruppe um, erhält man die in Tabelle 11 bzw. Tabelle 14 dargestellten täglichen Aufnahmemengen in mg pro kg Körpergewicht (KG). In Tabelle 14 sind diese täglichen Aufnahmemengen zudem jeweils im Vergleich zum TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag dargestellt.

Tabelle 14: Aus den Migrationsdaten sowie den Verzehrdaten berechnete tägliche Formaldehyd-Exposition in Relation zur duldbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) von 0,6 mg/kg KG/Tag für Erwachsene (KG = 60 kg) und Kleinkinder (KG = 12 kg); **rot und fett** markiert sind die Werte, die den TDI überschreiten

	Formaldehyd-Aufnahme Erwachsener (19 – 50 Jahre) in Relation zum TDI (bzw. in mg/kg KG)		Formaldehyd-Aufnahme von Kleinkindern (12 – 36 Monate) in Relation zum TDI (bzw. in mg/kg KG)	
	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)
„herkömmliche“ Melamin-Formaldehyd-Harz-Gegenstände				
	6,0 % (0,036)	28 % (0,17)	59 % (0,35)	223 % (1,3)
„Bambusware“-Gegenstände mit Migration < 50 mg/l				
	9,2 % (0,055)	37 % (0,22)	89 % (0,54)	270 % (1,6)
„Bambusware“-Gegenstände mit Migration > 50 mg/l				
Migrationswert	Normalverzehrer (Verzehrmenge = 380 g/Tag)	Vielverzehrer (Verzehrmenge = 1200 g/Tag)	Vielverzehrer (Verzehrmenge = 960 g/Tag)	
Median (242 mg/l)	256 % (1,5)	808 % (4,9)	3231 % (19)	
95stes Perzentil (808 mg/l)	853 % (5,1)	2694 % (16)	10775 % (65)	
Maximalwert (912 mg/l)	962 % (5,8)	3038 % (18)	12153 % (73)	
Gegenstand mit der maximal erlaubten Migration (SML(T)) von 15 mg/kg Lebensmittel	16 % (0,095)	50 % (0,30)	200 % (1,2)	

Betrachtet man nur die Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH sowie die „Bambusware“ mit einer Formaldehyd-Migration von weniger als 50 mg/l, so ergibt sich aus der resultierenden täglichen Aufnahmemenge sowohl für Erwachsene als auch für normalexponierte Kleinkinder (Median) keine Überschreitung des TDI. Erwachsene nehmen jedoch bereits durch ihre Ernährung Formaldehyd in Mengen auf, die den TDI ausschöpfen oder überschreiten (siehe Abschnitt 3.1.3.5). Deshalb sieht das BfR eine 100 %ige Ausschöpfung des TDI durch Lebensmittelkontaktmaterialien in dieser Bevölkerungsgruppe als gesundheitlich nicht vertretbar an. Die tägliche Formaldehyd-Aufnahme aus „herkömmlichem“ MFH sowie aus „Bambusware“ sollte nach Ansicht des BfR 20 % des TDI nicht überschreiten. Dieser Wert wird durch die Aufnahmemenge hoch exponierter Erwachsener (95stes Perzentil) überschritten (28 % bzw. 37 %). Für hochexponierte Kleinkinder (95stes Perzentil) übersteigt die tägliche Aufnahme sowohl für Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH als auch für „Bambusware“ den TDI deutlich (um bis zu 170 %, siehe Tabelle 14).

Bei einer langfristigen Überschreitung des TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag ist ein erhöhtes Gesundheitsrisiko in Form von malignen Veränderungen in den ersten Abschnitten des Verdau-

ungstraktes (bis einschließlich des Magens) möglich. Die hohen Freisetzungswerte sind aus gesundheitlicher Sicht nicht akzeptabel.

Für Verbraucherinnen und Verbraucher, die Gegenstände aus „Bambusware“ mit einer Formaldehyd-Migration von mehr als 50 mg/l verwenden, resultieren tägliche Aufnahmemengen sehr weit oberhalb des TDIs. Erwachsene Normalverzehrer nehmen bei täglicher Verwendung eines dieser Gegenstände mit mittlerer Formaldehyd-Abgabe (Median = 242 mg/l, siehe Tabelle 1) etwa das 2,5-fache des TDIs an Formaldehyd auf. Vielverzehrer, die einen dieser Gegenstände mit hoher Formaldehyd-Abgabe (95stes Perzentil = 808 mg/l, Maximalwert = 912 mg/l) verwenden, nehmen Formaldehyd in einer Menge bis zum 30-fachen des TDIs auf. Das entspricht einer täglichen Exposition von 16 bzw. 18 mg/kg KG/Tag und überschreitet den NOAEL des Tierversuchs, aus dem der TDI abgeleitet wurde (15 mg/kg KG/Tag). Damit existiert kein Sicherheitsabstand zu diesem NOAEL mehr. Auch wenn die Annahme, dass ein Vielverzehrer täglich einen Gegenstand mit sehr hoher Formaldehyd-Freisetzung verwendet, sehr konservativ ist, sind diese hohen Freisetzungswerte toxikologisch nicht akzeptabel, und das BfR hält ein erhöhtes Gesundheitsrisiko durch die tägliche Benutzung eines solchen Gegenstandes für wahrscheinlich. Die aus einem solchen Gegenstand resultierende Exposition von Kleinkindern ist mit bis zu 12000 % des TDI so hoch, dass sie einer tägliche Aufnahmemenge von 65 bzw. 73 mg/kg KG/Tag entspricht und damit fast die Dosis erreicht, bei der im Tierversuch gesundheitsschädigende Effekte wie entzündliche Läsionen des Vormagens und Magens beobachtet wurden (82 mg/kg KG/Tag). Diese Gegenstände sollten daher nach Ansicht des BfR nicht im Kontakt mit Lebensmitteln (insbesondere heißen flüssigen Lebensmitteln) verwendet werden.

In den gewählten Expositionsszenarien kann der TDI auch dann zum Teil deutlich überschritten werden, wenn die Formaldehyd-Freisetzung den in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten SML(T) von 15 mg/kg Lebensmittel einhält (Tabelle 14). Das BfR sieht daher den SML(T) als zu hoch an, um die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Lebensmittelkontaktmaterialien zu gewährleisten. Im Abschnitt 3.2.1 dieser Stellungnahme leitet das BfR unter Verwendung des TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag einen gesundheitlich begründeten Freisetzungswert für Formaldehyd aus Lebensmittelkontaktmaterialien zum täglichen Gebrauch von 6,0 mg/kg Lebensmittel ab.

3.1.4.2. *Risikocharakterisierung für die Melaminfreisetzung*

Die EFSA (2010) hat für Melamin einen TDI von 0,2 mg/kg KG/Tag abgeleitet und dabei eine Studie an Ratten zugrunde gelegt, in der die Bildung von Steinen in den ableitenden Harnwegen beobachtet wurde (Abschnitt 3.1.2.4). Dieser TDI wird im Folgenden den im Abschnitt 3.1.3 berechneten Expositionswerten gegenüber gestellt.

Aus den untersuchten Bedarfsgegenständen können zum Teil hohe Mengen an Melamin ins Lebensmittel übergehen (Tabelle 2). Aus der resultierenden täglichen Aufnahmemenge sowohl für Erwachsene als auch für normalexponierte Kleinkinder (Median) ergibt sich keine Überschreitung des TDI (siehe Tabelle 15). Für hochexponierte Kleinkinder (95stes Perzentil) übersteigt die tägliche Aufnahme sowohl für Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH als auch für „Bambusware“ den TDI deutlich (um bis zu 180 %).

Tabelle 15: Aus den Migrationsdaten sowie den Verzehrdaten berechnete tägliche Melaminexposition in Relation zur duldbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) von 0,2 mg/kg KG/Tag für Erwachsene (KG = 60 kg) und Kleinkinder (KG = 12 kg); **rot und fett** markiert sind die Werte, die den TDI überschreiten

	Melaminaufnahme Erwachsener (19 – 50 Jahre) in Relation zum TDI (bzw. in mg/kg KG)		Melaminaufnahme von Kleinkindern (12 – 36 Monate) in Relation zum TDI (bzw. in mg/kg KG)	
	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)	Normalexponierte (Median)	Hochexponierte (95stes Perzentil)
„herkömmliche“ Melamin-Formaldehyd-Harz-Gegenstände				
	3,0 % (0,006)	17 % (0,033)	29 % (0,057)	140 % (0,28)
„Bambusware“-Gegenstände				
	6,5 % (0,013)	35 % (0,069)	60 % (0,12)	280 % (0,56)
Gegenstand mit der maximal erlaubten Migration (SML) von 2,5 mg/kg Lebensmittel	10 % (0,02)	30 % (0,059)	100 % (0,2)	

Bei einer langfristigen Überschreitung des TDI von 0,2 mg/kg KG/Tag ist ein erhöhtes Gesundheitsrisiko in Form von Schädigungen der Niere und der ableitenden Harnwege möglich. Die hohen Freisetzungswerte sind entsprechend aus gesundheitlicher Sicht nicht akzeptabel.

In den gewählten Expositionsszenarien wird der TDI nicht überschritten, wenn die Melaminfreisetzung den in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten SML von 2,5 mg/kg Lebensmittel einhält (Tabelle 15). Von der resultierenden 100 %igen Ausschöpfung des TDI für Kleinkinder geht nach Ansicht des BfR kein gesundheitliches Risiko aus, da das Expositionsszenario konservativ gewählt wurde (95stes Perzentil der Verzehrsmenge) und eine Exposition aus anderen Quellen wie Lebensmitteln vernachlässigbar ist (siehe Abschnitt 3.1.3.5). Das BfR sieht daher den SML als geeignet an, um die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Lebensmittelkontaktmaterialien zu gewährleisten. In dem hier gewählten Expositionsszenario für Kinder würde eine Melaminfreisetzung oberhalb dieses SML zu einer Überschreitung des TDI führen würde. Dies würde nach aus Sicht des BfR ein mögliches Gesundheitsrisiko darstellen. Die Melaminfreisetzung aus vorhersehbar von Kindern genutzten füllbaren Gegenständen sollte den SML von 2,5 mg/kg LM daher nicht überschreiten. Für Erwachsene (KG = 60 kg) sieht das BfR im Rahmen des hier gewählten Expositionsszenarios (95. Perzentil des täglichen Kaffeeverzehrs, 1,200 kg/Person/Tag, siehe Tabelle 4) eine Melaminfreisetzung bis zu 10 mg/kg LM als gesundheitlich unbedenklich an (= 0,2 mg/kg KG/Tag * 60 kg KG / 1,2 kg LM).

3.2. Weitere Aspekte

3.2.1. Ableitung eines gesundheitlich akzeptablen Freisetzungswertes für Formaldehyd

Für die Freisetzung von Formaldehyd ist in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 eine Gruppenbeschränkung (SML(T)) von 15 mg pro kg Lebensmittel festgelegt. Dieser SML(T) gilt für die Summe von Formaldehyd, 1,4-Butandiolformal und Urotropin, berechnet als Formaldehyd. Die wissenschaftliche Grundlage der Grenzwertableitung ist dem BfR nicht bekannt. Eine toxikologische Begründung des SML(T) ist aus den dem BfR vorliegenden Studien nicht ersichtlich. Der Wert überschreitet die in der vorliegenden Stellungnahme (Abschnitt 3.1.2)

abgeleitete maximal duldbare Formaldehyd-Konzentration in Nahrungsmitteln (C_{max}) von 10,4 mg/l deutlich. Wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist, führt eine Formaldehyd-Freisetzung von 15 mg/kg Lebensmittel zudem in dem hier beschriebenen Expositionsszenario für Kleinkinder zu einer deutlichen Überschreitung (200 %) des in Abschnitt 3.1.2.2 abgeleiteten TDIs von 0,6 mg/kg KG/Tag. Die nach Ansicht des BfR gesundheitlich akzeptable Formaldehyd-Aufnahmemenge für Erwachsene von 20 % des TDIs würde bei Vielverzehrern ebenfalls deutlich überschritten (50 % des TDI). Der im Rahmen der Zulassung von Formaldehyd als Biozid (nach VO (EU) Nr. 528/2012) abgeleitete „*accepted exposure level*“ (AEL⁶) von 0,15 mg/kg KG/Tag (ECHA, 2017a) wäre in den hier beschriebenen Expositionsszenarien ebenfalls deutlich überschritten. Aus gesundheitlicher Sicht sollte der SML(T) deutlich niedriger sein.

Für Erwachsene wird zur Ableitung eines gesundheitlich begründeten Freisetzungswertes ein Körpergewicht von 60 kg zugrunde gelegt (Verordnung (EU) Nr. 10/2011). Der TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag entspricht demnach einer akzeptablen täglichen oralen Aufnahme von 36 mg Formaldehyd. Entsprechend der genannten Verordnung würde zudem eine tägliche Verzehrsmenge von 1 kg Lebensmittel, das in Kontakt mit dem jeweiligen Lebensmittelkontaktmaterial war, angenommen. Da die im Abschnitt 3.1.3.2 für erwachsene Vielverzehrer bestimmte tägliche Verzehrsmenge an Kaffeegetränken 1200 g beträgt, wird aus Vorsorgegründen dieser höhere Wert für die Berechnung eines gesundheitlich duldbaren Übergangs von Formaldehyd verwendet. Entsprechend ergibt sich ein akzeptabler Übergang von 30 mg Formaldehyd/kg Lebensmittel. Allerdings ist zu beachten, dass Erwachsene zusätzlich über Lebensmittel relevante Mengen an Formaldehyd aufnehmen. Je nach zugrundeliegender Studie (siehe Abschnitt 3.1.3.5) kann dadurch der TDI bereits ausgeschöpft oder überschritten sein. Entsprechend sollten Lebensmittelkontaktmaterialien nur einen begrenzten zusätzlichen Beitrag zur täglichen Formaldehydaufnahme leisten. Bei Anwendung eines Allokationsfaktors von 20 % ergibt sich, dass für Erwachsene eine Freisetzung von 6,0 mg Formaldehyd/kg Lebensmittel aus Lebensmittelkontaktmaterialien gesundheitlich akzeptabel ist.

Für Kleinkinder (12 – 36 Monate) wird zur Ableitung eines gesundheitlich begründeten Freisetzungswertes ein Körpergewicht von 12 kg zugrunde gelegt (EFSA, 2012). Der TDI von 0,6 mg/kg KG/Tag entspricht demnach einer akzeptablen täglichen oralen Aufnahme von 7,2 mg Formaldehyd. Bei einem täglichen Verzehr von 960 g an Lebensmitteln, die im Kontakt mit dem Lebensmittelkontaktmaterial waren (siehe Abschnitt 3.1.3.2), würde sich demnach ein gesundheitlich akzeptabler Übergang von 7,5 mg Formaldehyd/kg Lebensmittel ergeben. Das BfR sieht die Anwendung eines Allokationsfaktors in dieser Altersgruppe als nicht notwendig an.

Dies hat folgende Gründe:

- (1) Die getroffenen Annahmen, dass ein Kind jeden Tag 960 g heiß eingefüllte flüssige Nahrung aus einem MFH-Gegenstand (Schüssel, Becher etc.) zu sich nimmt, sind sehr konservativ und bergen in sich schon ein zusätzliches Schutzniveau.
- (2) Der Unsicherheitsfaktor von 25 zur Ableitung des TDI ist ebenfalls konservativ gewählt (siehe Abschnitt 3.1.2.2). Der daraus für die Erwachsenen abgeleitete akzeptable Freisetzungswert von 6,0 mg/kg LM ist auch für (Klein-)Kinder protektiv.

Ein Migrationsgrenzwert von 6,0 mg/kg Lebensmittel ist nach Ansicht des BfR protektiv sowohl gegenüber lokalen als auch möglichen systemischen Effekten in allen Altersgruppen. Er stellt zudem sicher, dass keine Formaldehyd-Freisetzung aus Lebensmittelkontaktmaterialien

⁶ Bezeichnet die externe Dosis, bis zu der die Exposition durch einen Stoff gesundheitlich vertretbar ist.

lien in Nahrungsmittel oberhalb der maximal duldbaren Formaldehyd-Konzentration (C_{\max}) von 10,4 mg/l stattfindet. Nach Ansicht des BfR sollte daher aus gesundheitlicher Sicht der Übergang von Formaldehyd aus Lebensmittelkontaktmaterialien auf Lebensmittel einen Wert von 6,0 mg/kg Lebensmittel nicht übersteigen. Dieser Wert würde nach Ansicht des BfR das nötige Schutzniveau für alle Bevölkerungsgruppen gewährleisten.

3.2.2. MFH und wiederholter Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln

Das BfR hat an fünf „Bambusware“-Bechern sowie an drei Bechern aus MFH die Freisetzung von Melamin im Langzeittest untersucht. Dazu wurden an den Bechern 12 aufeinanderfolgende Migrationsuntersuchungen durchgeführt (3%ige Essigsäure, 2 h, $70\text{ °C} \pm 2\text{ °C}$ über die gesamte Migrationsdauer). Der Migrationswert von Melamin steigt mit jedem Test an, sowohl in Bechern aus „herkömmlichem“ MFH, als auch – auf deutlich höherem Niveau – in „Bambusbechern“ (Abbildung 4). Dies deutet auf eine fortschreitende Materialabnutzung unter den verwendeten Testbedingungen hin. MFH ist ein Polykondensat. Es kann durch Reaktion mit Wasser wieder aufgespalten werden und die Monomere (Melamin und Formaldehyd) freisetzen. Bei Raumtemperatur findet diese Reaktion nicht in relevantem Maße statt, bei erhöhter Temperatur und im Kontakt mit flüssigen Medien (wie beispielsweise Kaffee, Fruchtsäfte oder Tee) hingegen in zunehmendem Maße. Daraus ergibt sich, dass Gegenstände aus MFH grundsätzlich nicht für den Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln geeignet sind, da das Polymer unter diesen Bedingungen nicht stabil ist. Zusätzlich entstehen im Fall von MFH toxikologisch relevante Ausgangsmomere.

Die Formaldehyd-Freisetzung steigt über die 12 Migrationstests hinweg nicht an (Abbildung 5). Aufgrund der chemischen Bedingungen bei der Herstellung von MFH wird Formaldehyd im Überschuss zu Melamin verwendet. Melamin ist somit im Polymer grundsätzlich kovalent gebunden und kann nahezu ausschließlich durch eine Zersetzung (Hydrolyse) der kovalenten Bindungen freigesetzt werden. Die Hydrolyse des Polymers führt zu einer Vergrößerung der Oberfläche, was durch ein mattes und raues Erscheinen der Oberfläche auch makroskopisch sichtbar wird. Die vergrößerte Oberfläche führt zu einer Erhöhung der Angriffsfläche für die Hydrolyse und sollte somit zu einer erhöhten Freisetzungsratesowohl für Melamin als auch für Formaldehyd führen. Warum die gemessenen Formaldehyd-Freisetzungswerte nicht ebenfalls ansteigen, ist nicht klar. Zu diesem Sachverhalt fehlen weitere Untersuchungen.

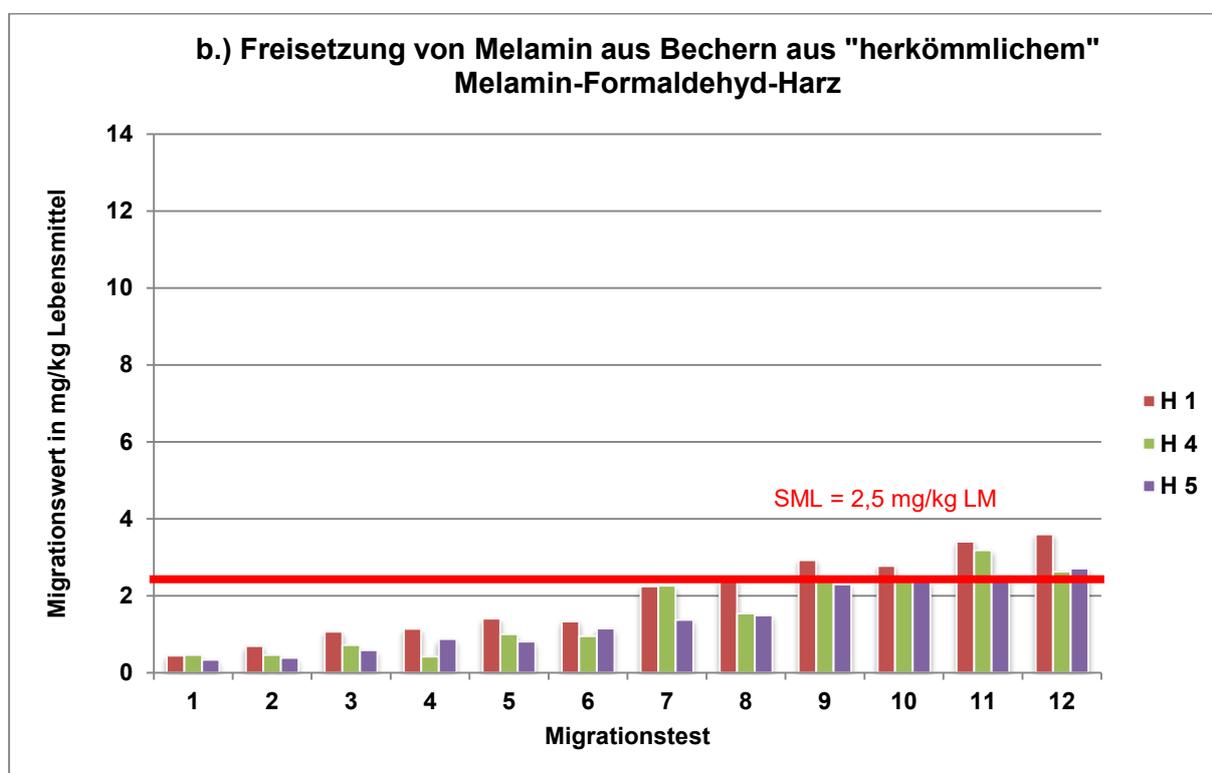
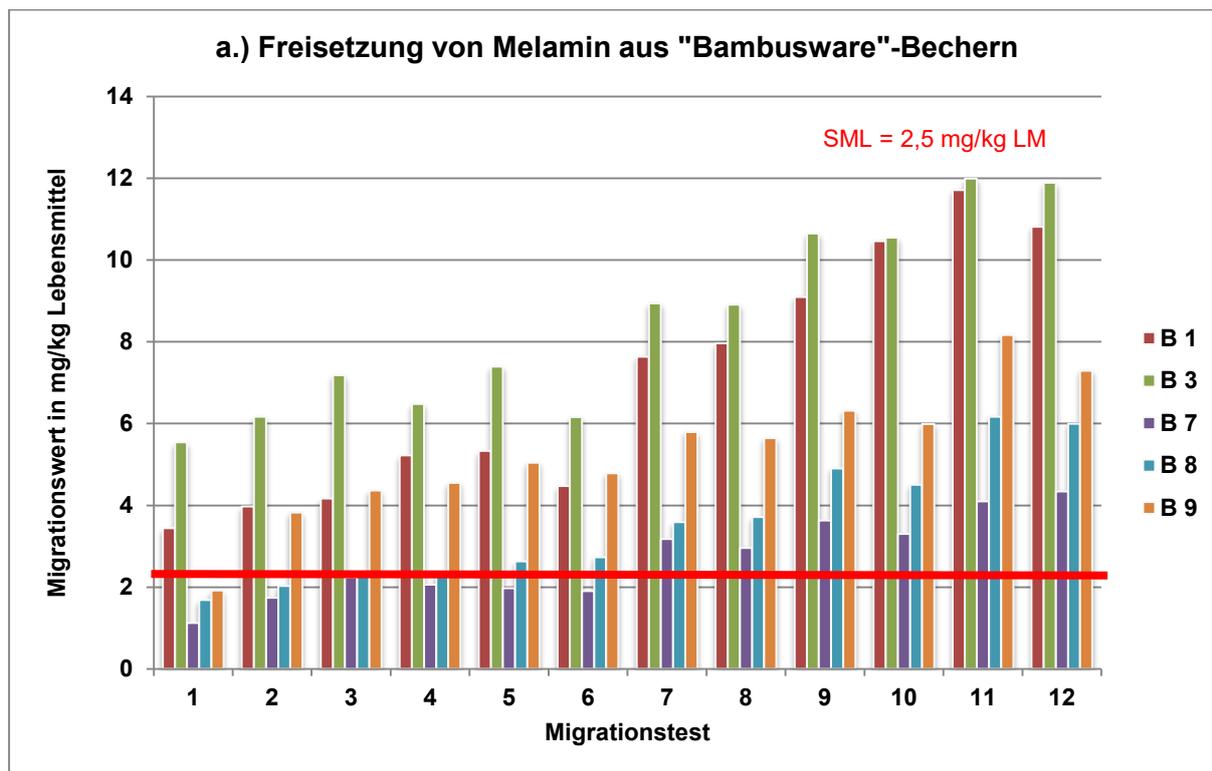


Abbildung 4: Ergebnisse der Untersuchungen zur Migration von Melamin aus „Bambusware“-Trinkbechern (a) sowie „herkömmlichen“ Melamin-Formaldehyd-Harz-Bechern (b). Migrationsbedingungen: 2 h bei 70 °C, 3%ige Essigsäurelösung; B = „Bambusware“-Becher, H = „herkömmlicher“ MFH-Becher

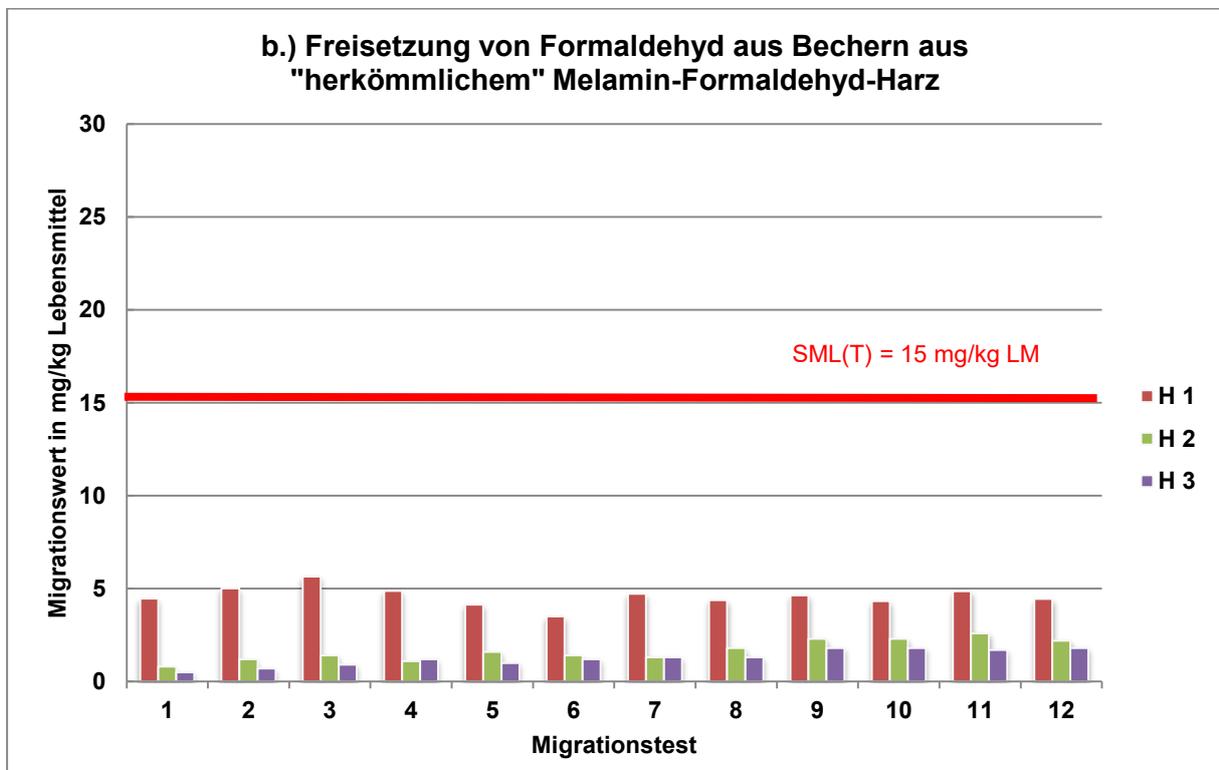
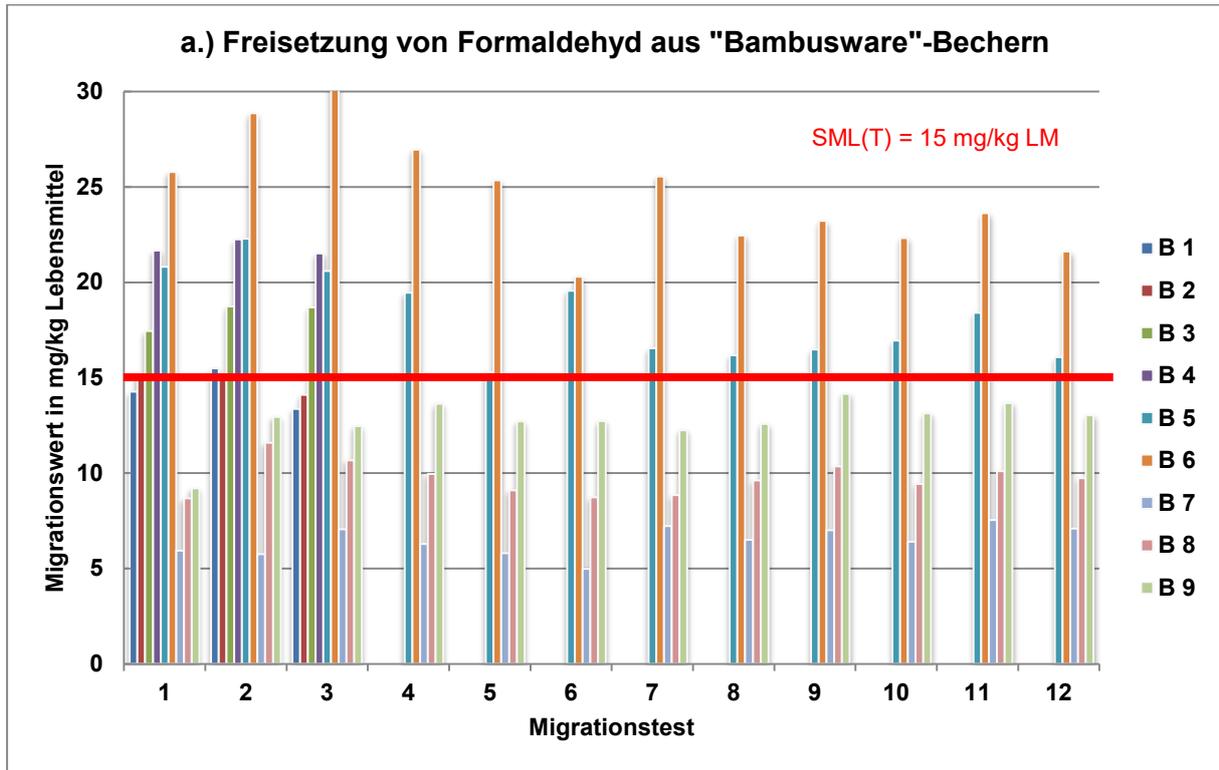


Abbildung 5: Ergebnisse der Untersuchungen zur Migration von Formaldehyd aus „Bambusware“-Trinkbechern (a) sowie „herkömmlichen“ Melamin-Formaldehyd-Harz-Bechern (b). Migrationsbedingungen: 2 h bei 70 °C, 3%ige Essigsäurelösung; B = „Bambusware“-Becher, H = „herkömmlicher“ MFH-Becher

3.2.3. Unsicherheitenanalyse

3.2.3.1. *Unsicherheiten in der toxikologischen Bewertung*

Formaldehyd

Für die lokale Wirkung nach chronischer oraler Exposition durch Formaldehyd fehlen Erfahrungswerte zur detaillierten Abschätzung geeigneter Unsicherheitsfaktoren bei der Extrapolation der Ergebnisse aus dem Tierversuch auf den Menschen. Das BfR hat daher die Faktoren aus Konzepten für eine Bewertung systemischer Effekte nach oraler chronischer Aufnahme eines Stoffes sowie für die Bewertung lokaler Effekte verwendet (ECHA, 2012a; ECHA, 2017b). Dieser Ansatz soll sicherstellen, dass sowohl die Formaldehyd-Konzentration in einem verzehrten Lebensmittel als auch die aufgenommene Formaldehyd-Menge in der Risikobewertung berücksichtigt werden. Es besteht eine gewisse Unsicherheit dahingehend, ob die verwendeten Standard-Unsicherheitsfaktoren für die Ableitung eines gesundheitlichen Richtwertes aus den Tierversuchsdaten adäquat sind.

Ob Formaldehyd nach oraler Aufnahme beim Menschen Krebs auslösen kann, ist noch nicht abschließend geklärt. Im Tierversuch traten zwar entzündliche Veränderungen des Vormagens und Magens auf, es wurden jedoch keine Tumore gefunden. Die Wirkung beruht in jedem Fall auf einem Schwellenwert-Mechanismus, so dass die Ableitung duldbarer Konzentrationen bzw. Aufnahmemengen sachgemäß ist.

Melamin

Der TDI von 0,2 mg Melamin/kg KG/Tag wurde durch die EFSA (2010) auf der Grundlage einer Studie an Ratten (NTP, 1983) abgeleitet, in der die Bildung von Steinen in den ableitenden Harnwegen insbesondere der männlichen Tiere beobachtet wurde. Da die Bildung dieser Steine sehr stark vom pH-Wert und der Harnsäurekonzentration abhängig ist und sich Ratten und Menschen in dieser Hinsicht deutlich unterscheiden (Dominguez-Estevéz et al., 2010), besteht Unsicherheit dahingehend, ob der zur Ableitung des TDI gewählte Unsicherheitsfaktor die genannten Unterschiede adäquat abbildet (siehe Abschnitt 3.1.2.4). Modellierungen, die auf Humandaten basieren ergaben einen BMDL₁₀ von 0,74 mg/kg KG/Tag (Li et al., 2009), der deutlich oberhalb des TDI liegt. Jedoch deuten insbesondere die Unsicherheiten in der dort zugrundeliegenden Expositionsschätzung sowie andere epidemiologische Studien (Li et al., 2009; Li et al., 2019; Liu et al., 2011; Sathyanarayana et al., 2019) darauf hin, dass möglicherweise auch unterhalb des TDI gesundheitliche Beeinträchtigungen auftreten könnten. Da die genannten Studien eine Reihe von Unsicherheiten, wie eine unzureichende Bestimmung der Exposition gegenüber Melamin, ungeeignete Kontrollgruppen oder unzureichende statistische Sicherheit aufgrund zu kleiner Tiergruppen, aufweisen, werden weitere Daten zur Klärung dieser Fragestellung benötigt.

Forschungsbedarf besteht auch hinsichtlich einer möglichen reproduktionstoxischen Wirkung von Melamin. Hinweise, beispielsweise auf eine Schädigung der Hoden und verminderte Spermienzahlen, ergaben sich aus mehreren Studien, die zum Teil auch bei vergleichsweise niedrigen Dosen diese adversen Effekte nachweisen konnten. Ob Melamin tatsächlich bei Dosen unterhalb des für die TDI-Ableitung verwendeten BMDL₁₀ reproduktionstoxisch wirkt, könnte mit der derzeit durchgeführten OECD-Richtlinien-Studie beantwortet werden (ECHA, 2016). Zudem wäre die Frage nach der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen durch mechanistische Untersuchungen zu klären.

3.2.3.2. *Unsicherheiten in der Expositionsschätzung*

Wie für Lebensmittelkontaktmaterialien üblich (VO (EU) Nr. 10/2011), wurden die durch Migrationsversuche in Simulanzien bestimmten Formaldehyd-Übergänge direkt als Gehalte im

Lebensmittel angesehen. Dass dieser Ansatz unter gleichen Bedingungen (Zeit, Temperatur) für Kaffeegetränke nicht zu einer Überschätzung der tatsächlichen Gehalte führt, konnte das BfR anhand vergleichender Untersuchungen mit Melamin zeigen (Bradley et al., 2010). Da Migrationsuntersuchungen jedoch den „worst case“ abbilden sollen, kann der tatsächliche Gehalt im Lebensmittel in der realen Verwendung von Fall zu Fall ggf. niedriger sein. Es liegen keine Informationen dazu vor, ob die 366 hier betrachteten Proben ein repräsentatives Abbild der in Deutschland auf dem Markt erhältlichen füllbaren MFH-Gegenstände darstellen.

Für die Proben mit einer Formaldehyd-Migration von mehr als 50 mg/l ist unsicher, ob tatsächlich alle diese Gegenstände aus MFH bestehen (Details siehe Abschnitt 5.3). Für die gesundheitliche Bewertung der Formaldehyd- und Melaminfreisetzung aus diesen Gegenständen ist diese Fragestellung jedoch nicht relevant.

Als Verzehrsmengen wurden die in der EFSA Consumption database zusammengefassten Ergebnisse der NVZ II für Kaffeegetränke (für alle Konsumenten dieser Getränke) verwendet. Die Daten wurden als Log-Normalverteilung in die Expositionsschätzung eingebracht. Es liegen jedoch keine Daten vor, ob die Verzehrsmengen für Kaffeegetränke bei Verwendern von wiederbenutzbaren „Coffee to go“ Bechern aus MFH ebenfalls dieser Log-Normalverteilung entsprechen. Denkbar wäre beispielsweise, dass bei Verwendern solcher Becher ein größerer Anteil aus Vielverzehrern besteht oder dass sie mehrere Becher mit unterschiedlich hohen Freisetzungsgraden verwenden.

3.3. Handlungsrahmen

Gegenstände aus Melamin-Formaldehyd-Harz (MFH) können im Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln aus toxikologischer Sicht zu hohe Mengen an Formaldehyd und Melamin freisetzen. Bei 12 % der getesteten Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH und 44 % der getesteten „Bambusware“-Gegenstände lag die Freisetzung von Formaldehyd über der maximal duldbaren Formaldehyd-Konzentration von 10,4 mg/l.

Ebenso lag bei 15 % der getesteten Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH und 35 % der getesteten „Bambusware“-Gegenstände die Freisetzung von Melamin über dem in der Verordnung (EU) Nr. 10/2011 festgelegten SML von 2,5 mg/kg LM. Eine Freisetzung in Höhe von 2,5 mg/kg LM entspricht in dem hier gewählten Expositionsszenario einer 100 %igen Ausschöpfung des TDI für Kleinkinder. Durch eine höhere Freisetzung wird der TDI für Kleinkinder entsprechend überschritten. Die Melaminfreisetzung aus vorhersehbar von Kindern genutzten füllbaren Gegenständen sollte daher – entsprechend dem hier gewählten Expositionsszenario – den SML von 2,5 mg/kg LM nicht überschreiten. Für Erwachsene (KG = 60 kg) sieht das BfR im Rahmen des hier gewählten Expositionsszenarios eine Melaminfreisetzung bis zu 10 mg/kg LM als gesundheitlich unbedenklich an.

Für manche Gegenstände hält das BfR in der Konsequenz ein erhöhtes Gesundheitsrisiko für Verbraucher für möglich bzw. – insbesondere bei den „Bambusware“-Gegenständen mit sehr hoher Formaldehydfreisetzung – für wahrscheinlich. Entsprechend sollten diese Gegenstände nicht im Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln verwendet werden. In diesem Zusammenhang begrüßt das BfR die fortgesetzte regelmäßige Überprüfung der Freisetzung von Melamin und Formaldehyd aus Lebensmittelkontaktmaterialien aus MFH durch die Überwachungsbehörden. Dies gilt auch und insbesondere für MFH mit alternativen Füllstoffen wie Bambusfasern, Reisspelzen und anderen. Die Überwachungsbehörden berichten zudem bei solchen Produkten über Fälle von Verbrauchertäuschungen, wenn diese Produkte mit Begriffen wie „umweltfreundlich“, „aus nachwachsendem Rohstoff“ und „biologisch ab-

baubar“ beworben werden und die Tatsache, dass es sich um einen Kunststoff handelt, verschwiegen oder verschleiert wird (CVUA, 2017). Das BfR erachtet die weitere Aufklärung der Verbraucherinnen und Verbraucher als notwendig und begrüßt die Initiative der Überwachungsbehörden, unter anderem auf ihren Internetseiten Informationen zu diesem Thema bereitzustellen.

Nach Ansicht des BfR bietet das aktuelle spezifische Gruppen-Migrationslimit (SML(T)) für Formaldehyd von 15 mg/kg Lebensmittel entsprechend Verordnung (EU) Nr. 10/2011 kein ausreichendes Schutzniveau für Verbraucher. Nach Ansicht des BfR wäre ein SML(T) von 6,0 mg Formaldehyd/kg Lebensmittel geeignet, die Gesundheit der Verbraucher zu schützen.

Die bei konsekutiven Tests (12 aufeinanderfolgende Migrationsversuche) festgestellte stetig zunehmende Menge an freigesetztem Melamin deutet zudem darauf hin, dass Gegenstände aus MFH unter den gewählten Migrationsbedingungen (2 h, 70 °C, 3 %ige Essigsäure) nicht stabil sind, da sich das Polymer sehr wahrscheinlich sukzessive zersetzt. Gegenstände aus MFH wären somit generell nicht für den Kontakt mit heißen flüssigen Lebensmitteln geeignet und sollten entsprechend nur bei niedrigeren Temperaturen (beispielsweise Raumtemperatur) verwendet werden.

Das BfR hat bereits 2011 festgestellt (BfR, 2011), dass bei Temperaturen oberhalb von 70 °C generell sehr hohe Mengen an Formaldehyd und Melamin aus MFH-Geschirr in Lebensmittel übergehen und damit gesundheitlich bedenklich sein können. Lebensmittel in Gegenständen aus MFH dürfen daher nicht in der Mikrowelle erhitzt werden. Verbraucherinnen und Verbraucher sollten die Angaben der Hersteller auf dem jeweiligen Produkt beachten.

In Zusammenarbeit mit internationalen Experten sollte ein schlüssiges Konzept zur Bewertung der gesundheitlichen Risiken erarbeitet werden, die aus der Exposition gegenüber Stoffen herrühren, die nach chronischer oraler Aufnahme zu ausschließlich lokalen adversen Effekten führen.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema

Veröffentlichungen des BfR zu Freisetzung von Melamin und Formaldehyd aus Geschirr und Küchenutensilien

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/melamin-25095.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4. Referenzen

- AFSSA (2004): Evaluation des risques liés à l'utilisation du formaldéhyde en alimentation animale. Agence Francaise de Securite Sanitaire des Aliments.
<https://www.anses.fr/en/system/files/ALAN-Ra-formaldehyde.pdf> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- An L., Sun W. (2017): A brief review of neurotoxicity induced by melamine. *Neurotoxicity Research*, 32 (2), 301-309. DOI: [10.1007/s12640-017-9731-z](https://doi.org/10.1007/s12640-017-9731-z)
- Bayerische Landesanstalt für Landwirtschaft (2014): Futterberechnung für Schweine. LfL Information.
https://www.lfl.bayern.de/mam/cms07/publikationen/daten/informationen/futterberechnung_fuer_schweine_lfl-information.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-09-03)
- BfR (2006): Toxikologische Bewertung von Formaldehyd. Stellungnahme des BfR Nr. 023/2006 vom 30. März 2006. Bundesinstitut für Risikobewertung.
https://www.bfr.bund.de/cm/343/toxikologische_bewertung_von_formaldehyd.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- BfR (2007): BfR schlägt die Überprüfung des Grenzwertes der DIN-Norm für die Formaldehydausgasung aus Holzspielzeug vor. Stellungnahme Nr. 005/2008 des BfR vom 13. November 2007. Bundesinstitut für Risikobewertung.
https://www.bfr.bund.de/cm/343/bfr_schlaegt_die_ueberpruefung_des_grenzwertes_der_din_norm_fuer_die_formaldehydausgasung_aus_holzspielzeug_vor.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- BfR (2010): Formaldehyd in Haarglättungsmitteln. Stellungnahme Nr. 045/2010 des BfR vom 17. November 2010. Bundesinstitut für Risikobewertung.
https://mobil.bfr.bund.de/cm/343/formaldehyd_in_haarglaettungsmitteln.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- BfR (2011): Freisetzung von Melamin und Formaldehyd aus Geschirr und Küchenutensilien. Stellungnahme Nr. 012/2011 des BfR vom 09.03.2011. Bundesinstitut für Risikobewertung.
https://www.bfr.bund.de/cm/343/freisetzung_von_melamin_und_formaldehyd_aus_geschirr_und_kuechenutensilien.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- Bhalla V., Grimm P.C., Chertow G.M., Pao A.C. (2009): Melamine nephrotoxicity: an emerging epidemic in an era of globalization. *Kidney International*, 75 (8), 774-779. DOI: [10.1038/ki.2009.16](https://doi.org/10.1038/ki.2009.16)
- Bolden A.L., Rochester J.R., Kwiatkowski C.F. (2017): Melamine, beyond the kidney: A ubiquitous endocrine disruptor and neurotoxicant? *Toxicology Letters*, 280, 181-189. DOI: [10.1016/j.toxlet.2017.07.893](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.893)
- Bradley E.L., Castle L., Day J.S., Ebner I., Ehlert K., Helling R., Koster S., Leak J., Pfaff K. (2010): Comparison of the migration of melamine from melamine–formaldehyde plastics ('melaware') into various food simulants and foods themselves. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 27 (12), 1755-1764. DOI: [10.1080/19440049.2010.513339](https://doi.org/10.1080/19440049.2010.513339)

- Chan J.Y.W., Lau C.M., Ting T.L., Mak T.C.W., Chan M.H.M., Lam C.W.K., Ho C.S., Wang C.C., Fok T.F., Fung K.P. (2011): Gestational and lactational transfer of melamine following gavage administration of a single dose to rats. *Food and Chemical Toxicology*, 49 (7), 1544-1548. DOI: [10.1016/j.fct.2011.03.046](https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.03.046)
- Chang L., Lu Z., Li D., Zhang L., Wang Z., Du Q., Huang Y., Zhao X., Tong D. (2018): Melamine causes testicular toxicity by destroying blood-testis barrier in piglets. *Toxicology Letters*, 296, 114-124. DOI: [10.1016/j.toxlet.2018.07.019](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.07.019)
- Chang L., She R., Ma L., You H., Hu F., Wang T., Ding X., Guo Z., Soomro M.H. (2014): Acute testicular toxicity induced by melamine alone or a mixture of melamine and cyanuric acid in mice. *Reproductive Toxicology*, 46, 1-11. DOI: [10.1016/j.reprotox.2014.02.008](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2014.02.008)
- Chen Y.-T., Jiann B.-P., Wu C.-H., Wu J.-H., Chang S.-C., Chien M.-S., Hsuan S.-L., Lin Y.-L., Chen T.-H., Tsai F.-J., Liao J.-W. (2014): Kidney stone distribution caused by melamine and cyanuric acid in rats. *Clinica Chimica Acta*, 430, 96-103. DOI: [10.1016/j.cca.2014.01.003](https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.01.003)
- Chow W.-H., Gridley G., Linet M.S., Pennello G.A., Fraumeni J.F., Lindblad P., Nyrén O., McLaughlin J.K., Adami H.-O. (1997): Risk of urinary tract cancers following kidney or ureter stones. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 89 (19), 1453-1457. DOI: [10.1093/jnci/89.19.1453](https://doi.org/10.1093/jnci/89.19.1453)
- Chu C.Y., Wang C.C. (2013): Toxicity of melamine: the public health concern. *Journal of Environmental Science and Health Part C*, 31 (4), 342-386. DOI: [10.1080/10590501.2013.844758](https://doi.org/10.1080/10590501.2013.844758)
- Costa S., Coelho P., Costa C., Silva S., Mayan O., Santos L.S., Gaspar J., Teixeira J.P. (2008): Genotoxic damage in pathology anatomy laboratory workers exposed to formaldehyde. *Toxicology*, 252 (1), 40-48. DOI: [10.1016/j.tox.2008.07.056](https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.07.056)
- CVUA (2017): Irreführung: Vermeintlich Ökologisches Geschirr aus Bambus besteht zu einem großen Teil aus Kunststoff – ein Update. Chemisches und Veterinäruntersuchungsamt Stuttgart.
http://www.cvuas.de/pub/beitrag.asp?ID=2609&subid=1&Thema_ID=3&lang=DE
(zuletzt aufgerufen: 2019-10-10)
- Dalal R.P., Goldfarb D.S. (2011): Melamine-related kidney stones and renal toxicity. *Nature Reviews Nephrology*, 7, 267-274. DOI: [10.1038/nrneph.2011.24](https://doi.org/10.1038/nrneph.2011.24)
- Dominguez-Estevéz M., Constable A., Mazzatorta P., Renwick A.G., Schilter B. (2010): Using urinary solubility data to estimate the level of safety concern of low levels of melamine (MEL) and cyanuric acid (CYA) present simultaneously in infant formulas. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 57 (2), 247-255. DOI: [10.1016/j.yrtph.2010.03.002](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2010.03.002)
- Dorne J.L., Doerge D.R., Vandenbroeck M., Fink-Gremmels J., Mennes W., Knutsen H.K., Vernazza F., Castle L., Edler L., Benford D. (2013): Recent advances in the risk assessment of melamine and cyanuric acid in animal feed. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 270 (3), 218-229. DOI: [10.1016/j.taap.2012.01.012](https://doi.org/10.1016/j.taap.2012.01.012)

- ECHA (2012a): Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R8 - Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Dokument-Nr.: ECHA-2010-G-19-EN. European Chemicals Agency, Helsinki, Finland.
https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf/e153243a-03f0-44c5-8808-88af66223258 (zuletzt aufgerufen: 2019-09-16)
- ECHA (2012b): Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Formaldehyde. Dokument-Nr.: CLH-O-0000003155-80-01/F. European Chemicals Agency, Committee for Risk Assessment (RAC). <https://echa.europa.eu/de/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e180a13be9> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- ECHA (2016): List of testing proposal consultations - Melamine. European Chemicals Agency. https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/testing-proposals/previous/outcome?diss=true&search_criteria_ecnumber=203-615-4&search_criteria_casnumber=108-78-1&search_criteria_name=Melamine (zuletzt aufgerufen: 2019-09-20)
- ECHA (2017a): Formaldehyde. Product-type 02 (Disinfectants and algacides not intended for direct application to humans or animals). Regulation (EU) No 528/2012 concerning the making available on the market and use of biocidal products. Evaluation of active substances. Assessment Report. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/documents/10162/02c0207c-bd5a-df0b-adc4-476ce1643531> (zuletzt aufgerufen: 2019-09-16)
- ECHA (2017b): Guidance on the Biocidal Products Regulation Volume III Human Health - Assessment & Evaluation (Parts B+C) Version 4.0. European Chemicals Agency, Helsinki. ISBN: 978-92-9020-257-8. DOI: [10.2823/143042](https://doi.org/10.2823/143042)
- ECHA (2019): Registry of CLH intentions until outcome - Melamine. European Chemicals Agency. <https://echa.europa.eu/de/registry-of-clh-intentions-until-outcome/-/dislist/details/0b0236e181ed61e7> (zuletzt aufgerufen: 2019-08-14)
- EFSA (2007): Opinion of the Scientific Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food (AFC) related to use of formaldehyde as a preservative during the manufacture and preparation of food additives. EFSA Journal, 5 (1), 415. DOI: [10.2903/j.efsa.2007.415](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2007.415)
- EFSA (2010): Scientific opinion on melamine in food and feed. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) and EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings Processing Aids (CEF). EFSA Journal, 8 (4), 1573. DOI: [10.2903/j.efsa.2010.1573](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2010.1573)
- EFSA (2012): Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. Scientific opinion. EFSA Journal, 10 (3), 2579. DOI: [10.2903/j.efsa.2012.2579](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579)
- EFSA (2014a): Scientific opinion on the re-evaluation of hexamethylene tetramine (E 239) as a food additive. EFSA Panel on Food additives and Nutrient Sources added to Food (ANS). EFSA Journal, 12 (6), 3696. DOI: [10.2903/j.efsa.2014.3696](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3696)

- EFSA (2014b): Scientific opinion on the safety and efficacy of formaldehyde for all animal species based on a dossier submitted by Regal BV. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). EFSA Journal, 12 (2), 3561. DOI: [10.2903/j.efsa.2014.3561](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3561)
- EFSA (2016): Recent developments in the risk assessment of chemicals in food and their potential impact on the safety assessment of substances used in food contact materials. EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). EFSA Journal, 14 (1), 4357. DOI: [10.2903/j.efsa.2016.4357](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2016.4357)
- EFSA (2017): Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. EFSA Scientific Committee. EFSA Journal, 15 (1), 4658. DOI: [10.2903/j.efsa.2017.4658](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658)
- Gelbke H.-P., Buist H., Eisert R., Leibold E., Sherman J.H. (2019): Derivation of safe exposure levels for potential migration of formaldehyde into food. Food and Chemical Toxicology, 132, 110598. DOI: [10.1016/j.fct.2019.110598](https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110598)
- Guan X., Deng Y. (2016): Melamine-associated urinary stone. International Journal of Surgery, 36, 613-617. DOI: [10.1016/j.ijsu.2016.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.11.012)
- Gutheil W.G., Holmquist B., Vallee B.L. (1992): Purification, characterization, and partial sequence of the glutathione-dependent formaldehyde dehydrogenase from Escherichia coli: a class III alcohol dehydrogenase. Biochemistry, 31 (2), 475-481. DOI: [10.1021/bi00117a025](https://doi.org/10.1021/bi00117a025)
- Hazleton Raltech Inc. (1983): Final Report. 2-Years Chronic Feeding Study of Melamine in Fischer 344 Rats. American Cyanamid Co., Madison, Wisconsin
- IARC (2006): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 88. Formaldehyde, 2-Butoxyethanol and 1-tert-Butoxypropan-2-ol. International Agency for research on cancer, Lyon, France. ISBN: 92-832-1288-6. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono88.pdf> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- IPCS (2002): Concise International Chemical Assessment Document 40, Formaldehyde. International Programme on Chemical Safety of UNEP, ILO and WHO. ISBN: 92-4-153040-5. <https://www.who.int/ipcs/publications/cicad/en/cicad40.pdf> (zuletzt aufgerufen: 2019-09-16)
- JECFA (1974): Toxicological evaluation of some food additives including anticaking agents, antimicrobials, antioxidants, emulsifiers and thickening agents. WHO Food Additives Series No. 5, prepared at the 17th Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food additives. No 539, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v05je10.htm> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- Johannsen F.R., Levinskas G.J., Tegeris A.S. (1986): Effects of formaldehyde in the rat and dog following oral exposure. Toxicology Letters, 30 (1), 1-6. DOI: [10.1016/0378-4274\(86\)90171-2](https://doi.org/10.1016/0378-4274(86)90171-2)

- JRC (2005): HEXPOC Human Exposure Characterisation of Chemical substances; quantification of exposure routes. EU 21501 EN. European Commission Joint Research Centre. ISBN: 92-894-8848-4.
<https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/a8a5686a-c03c-44fe-ae2-8a2851d20fc0/language-en> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- Lam C.-W., Lan L., Che X., Tam S., Wong S.S.-Y., Chen Y., Jin J., Tao S.-H., Tang X.-M., Yuen K.-Y., Tam P.K.-H. (2009): Diagnosis and spectrum of melamine-related renal disease: plausible mechanism of stone formation in humans. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 402 (1-2), 150-155. DOI: [10.1016/j.cca.2008.12.035](https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.12.035)
- Li G., Jiao S., Yin X., Deng Y., Pang X., Wang Y. (2009): The risk of melamine-induced nephrolithiasis in young children starts at a lower intake level than recommended by the WHO. *Pediatric Nephrology*, 25 (1), 135. DOI: [10.1007/s00467-009-1298-3](https://doi.org/10.1007/s00467-009-1298-3)
- Li Q., Song P., Wen J. (2019): Melamine and food safety: a 10-year review. *Current Opinion in Food Science*. first online. DOI: [10.1016/j.cofs.2019.05.008](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.05.008)
- Liu C.-C., Wu C.-F., Chen B.-H., Huang S.-P., Goggins W., Lee H.-H., Chou Y.-H., Wu W.-J., Huang C.-H., Shiea J., Lee C.-H., Wu K.-Y., Wu M.-T. (2011): Low exposure to melamine increases the risk of urolithiasis in adults. *Kidney International*, 80 (7), 746-752. DOI: [10.1038/ki.2011.154](https://doi.org/10.1038/ki.2011.154)
- Liu G., Li S., Jia J., Yu C., He J., Yu C., Zhu J. (2010): Pharmacokinetic study of melamine in rhesus monkey after a single oral administration of a tolerable daily intake dose. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 56 (2), 193-196. DOI: [10.1016/j.yrtph.2009.09.014](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2009.09.014)
- Lu X., Wang J., Cao X., Li M., Xiao C., Yasui T., Gao B. (2011): Gender and urinary pH affect melamine-associated kidney stone formation risk. *Urology annals*, 3 (2), 71-74. DOI: [10.4103/0974-7796.82171](https://doi.org/10.4103/0974-7796.82171)
- Mannoni V., Padula G., Panico O., Maggio A., Arena C., Milana M.-R. (2017): Migration of formaldehyde and melamine from melaware and other amino resin tableware in real life service. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 34 (1), 113-125. DOI: [10.1080/19440049.2016.1252467](https://doi.org/10.1080/19440049.2016.1252467)
- Melnick R.L., Boorman G.A., Haseman J.K., Montali R.J., Huff J. (1984): Urolithiasis and bladder carcinogenicity of melamine in rodents. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 72 (2), 292-303. DOI: [10.1016/0041-008X\(84\)90314-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(84)90314-4)
- Merk O., Speit G. (1998): Significance of formaldehyde-induced DNA-protein crosslinks for mutagenesis. *Environmental and Molecular Mutagenesis*, 32 (3), 260-268. DOI: [10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1998\)32:3<260::AID-EM9>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1998)32:3<260::AID-EM9>3.0.CO;2-M)
- Migliore L., Ventura L., Barale R., Loprieno N., Castellino S., Pulci R. (1989): Micronuclei and nuclear anomalies induced in the gastro-intestinal epithelium of rats treated with formaldehyde. *Mutagenesis*, 4 (5), 327-334. DOI: [10.1093/mutage/4.5.327](https://doi.org/10.1093/mutage/4.5.327)
- MRI (2008): Nationale Verzehrsstudie II. Ergebnisbericht, Teil 2 – Die bundesweite Befragung zur Ernährung von Jugendlichen und Erwachsenen. Max Rubner-Institut –

Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Karlsruhe.

http://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/Ernaehrung/NVS_ErgebnisberichtTeil2.html (zuletzt aufgerufen: 2019-09-16)

NTP (1983): Carcinogenesis bioassay of melamine (CAS No. 108-78-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed study). In: Technical Report Series, Band 245. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr245.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-07-04)

NTP (2010): Final Report on Carcinogens Background Document for Formaldehyde. National Toxicology Program, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institute of Health.

https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/twelfth/2009/november/formaldehyde_bd_final.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-09-16)

Ogasawara H., Imaida K., Ishiwata H., Toyoda K., Kawanishi T., Uneyama C., Hayashi S., Takahashi M., Hayashi Y. (1995): Urinary bladder carcinogenesis induced by melamine in F344 male rats: correlation between carcinogenicity and urolith formation. *Carcinogenesis*, 16 (11), 2773-2777. DOI: [10.1093/carcin/16.11.2773](https://doi.org/10.1093/carcin/16.11.2773)

Okumura M., Hasegawa R., Shirai T., Ito M., Yamada S., Fukushima S. (1992): Relationship between calculus formation and carcinogenesis in the urinary bladder of rats administered the non-genotoxic agents thymine or melamine. *Carcinogenesis*, 13 (6), 1043-1045. DOI: [10.1093/carcin/13.6.1043](https://doi.org/10.1093/carcin/13.6.1043)

Podschun R. (1991): Isolation of *Klebsiella terrigena* from human feces: biochemical reactions, capsule types, and antibiotic sensitivity. *Zentralblatt für Bakteriologie*, 275 (1), 73-78. DOI: [10.1016/S0934-8840\(11\)80769-3](https://doi.org/10.1016/S0934-8840(11)80769-3)

Poovarodom N., Tangmongkollert P., Jinkarn T., Chonhenchob V. (2011): Survey of counterfeit melamine tableware available on the market in Thailand, and its migration. *Food Additives & Contaminants: Part A*, 28 (2), 251-258. DOI: [10.1080/19440049.2010.536168](https://doi.org/10.1080/19440049.2010.536168)

Reingruber H., Pontel L.B. (2018): Formaldehyde metabolism and its impact on human health. *Current Opinion in Toxicology*, 9, 28-34. DOI: [10.1016/j.cotox.2018.07.001](https://doi.org/10.1016/j.cotox.2018.07.001)

Sathyanarayana S., Flynn J.T., Messito M.J., Gross R., Whitlock K.B., Kannan K., Karthikraj R., Morrison D., Huie M., Christakis D., Trasande L. (2019): Melamine and cyanuric acid exposure and kidney injury in US children. *Environmental Research*, 171, 18-23. DOI: [10.1016/j.envres.2018.10.038](https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.10.038)

Schulte A., Bernauer U., Madle S., Mielke H., Herbst U., Richter-Reichhelm H.-B., Appel K.-E., Gundert-Remy U. (2006): Assessment of the Carcinogenicity of Formaldehyde [CAS No. 50-00-0]. BfR, Berlin. ISBN: 3-938163-14-3. https://www.bfr.bund.de/cm/350/assessment_of_the_carcinogenicity_of_formaldehyde.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-09-12)

Skinner C.G., Thomas J.D., Osterloh J.D. (2010): Melamine toxicity. *Journal of Medical Toxicology*, 6 (1), 50-55. DOI: [10.1007/s13181-010-0038-1](https://doi.org/10.1007/s13181-010-0038-1)

- Soffritti M., Belpoggi F., Lambertin L., Lauriola M., Padovani M., Maltoni C. (2002): Results of long-term experimental studies on the carcinogenicity of formaldehyde and acetaldehyde in rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 982 (1), 87-105. DOI: [10.1111/j.1749-6632.2002.tb04926.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04926.x)
- Soffritti M., Maltoni C., Maffei F., Biagi R. (1989): Formaldehyde: an experimental multipotential carcinogen. *Toxicology and Industrial Health*, 5 (5), 699-730. DOI: [10.1177/074823378900500510](https://doi.org/10.1177/074823378900500510)
- Speit G., Merk O. (2002): Evaluation of mutagenic effects of formaldehyde in vitro: detection of crosslinks and mutations in mouse lymphoma cells. *Mutagenesis*, 17 (3), 183-187. DOI: [10.1093/mutage/17.3.183](https://doi.org/10.1093/mutage/17.3.183)
- Speit G., Schmid O., Fröhler-Keller M., Lang I., Triebig G. (2007): Assessment of local genotoxic effects of formaldehyde in humans measured by the micronucleus test with exfoliated buccal mucosa cells. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 627 (2), 129-135. DOI: [10.1016/j.mrgentox.2006.10.013](https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2006.10.013)
- Speit G., Zeller J., Schmid O., Elhajouji A., Ma-Hock L., Neuss S. (2009): Inhalation of formaldehyde does not induce systemic genotoxic effects in rats. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*, 677 (1-2), 76-85. DOI: [10.1016/j.mrgentox.2009.05.020](https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.05.020)
- Sun J., Cao Y., Zhang X., Zhao Q., Bao E., Lv Y. (2016): Melamine negatively affects testosterone synthesis in mice. *Research in Veterinary Science*, 109, 135-141. DOI: [10.1016/j.rvsc.2016.10.007](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2016.10.007)
- Sun L.-M., Lin C.-L., Chang Y.-J., Liang J.-A., Liu S.-H., Sung F.-C., Kao C.-H. (2013): Urinary tract stone raises subsequent risk for urinary tract cancer: a population-based cohort study. *BJU International*, 112 (8), 1150-1155. DOI: [10.1111/bju.12402](https://doi.org/10.1111/bju.12402)
- Sun Q., Shen Y., Sun N., Zhang G.J., Chen Z., Fan J.F., Jia L.Q., Xiao H.Z., Li X.R., Puschner B. (2010): Diagnosis, treatment and follow-up of 25 patients with melamine-induced kidney stones complicated by acute obstructive renal failure in Beijing Children's Hospital. *European Journal of Pediatrics*, 169 (4), 483-489. DOI: [10.1007/s00431-009-1093-y](https://doi.org/10.1007/s00431-009-1093-y)
- Suruda A., Schulte P., Boeniger M., Hayes R.B., Livingston G.K., Steenland K., Stewart P., Herrick R., Douthit D., Fingerhut M.A. (1993): Cytogenetic effects of formaldehyde exposure in students of mortuary science. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2 (5), 453-460. <https://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/2/5/453.full.pdf> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- Takahashi M., Hasegawa R., Furukawa F., Toyoda K., Sato H., Hayashi Y. (1986): Effects of ethanol, potassium metabisulfite, formaldehyde and hydrogen peroxide on gastric carcinogenesis in rats after initiation with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *GANN Japanese Journal of Cancer Research*, 77 (2), 118-124. DOI: [10.20772/cancersci1985.77.2_118](https://doi.org/10.20772/cancersci1985.77.2_118)
- THPA (2019): The Human Protein Atlas - Tissue expression of Alkoholdehydrogenase 5 (ADH5). <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000197894-ADH5/tissue> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)

- Tian X.Y., Wong W.T., Lau C.W., Wang Y.-X., Cheang W.S., Liu J., Lu Y., Huang H., Xia Y., Chen Z.Y., Mok C.-S., Lau C.-M., Huang Y. (2016): Melamine impairs renal and vascular function in rats. *Scientific reports*, 6, 28041. DOI: [10.1038/srep28041](https://doi.org/10.1038/srep28041)
- Til H.P., Woutersen R.A., Feron V.J., Hollanders V.H.M., Falke H.E., Clary J.J. (1989): Two-year drinking-water study of formaldehyde in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 27 (2), 77-87. DOI: [10.1016/0278-6915\(89\)90001-X](https://doi.org/10.1016/0278-6915(89)90001-X)
- Tobe M., Naito K., Kurokawa Y. (1989): Chronic toxicity study on formaldehyde administered orally to rats. *Toxicology*, 56 (1), 79-86. DOI: [10.1016/0300-483X\(89\)90213-8](https://doi.org/10.1016/0300-483X(89)90213-8)
- WHO (1996): Health criteria and other supporting information. In: *Guidelines for drinking-water quality, Second Edition, Band 2*. World Health Organization, Geneva. ISBN: 92-4-154480-5 (v 2).
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/38551/9241544805.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (zuletzt aufgerufen: 2019-06-12)
- WHO (2005): Formaldehyde in Drinking-water - background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality. Dokument-Nr.: WHO/SDE/WSH/05.08/48. World Health Organization, Geneva.
https://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/chemicals/formaldehyde130605.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-09-17)
- WHO (2006): Recommendations. In: *Guidelines for drinking-water quality, First addendum to the third edition, Band 1*. World Health Organization, Geneva. ISBN: 92-4-154674-3.
https://www.who.int/water_sanitation_health/dwg/gdwg3rd_add1.pdf?ua=1 (zuletzt aufgerufen: 2019-09-17)
- WHO (2009): Toxicological and health aspects of melamine and cyanuric acid, report of a WHO expert meeting. In collaboration with FAO. Supported by Health Canada. World Health Organization. ISBN: 978-92-4-159795-1.
https://www.who.int/foodsafety/publications/chem/Melamine_report09.pdf (zuletzt aufgerufen: 2019-07-04)
- WHO (2017): *Guidelines for drinking-water quality. Fourth edition incorporating first addendum*. World Health Organization. ISBN: 978-92-4-154995-0.
<http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254637/9789241549950-eng.pdf;jsessionid=C1BF8C8CA525FF9BBE1A9A357ECB02A2?sequence=1> (zuletzt aufgerufen: 2019-09-17)
- Wu Y.T., Huang C.M., Lin C.C., Ho W.A., Lin L.C., Chiu T.F., Tarng D.C., Lin C.H., Tsai T.H. (2009): Determination of melamine in rat plasma, liver, kidney, spleen, bladder and brain by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1216 (44), 7595-7601. DOI: [10.1016/j.chroma.2009.05.027](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2009.05.027)
- Yang L., Wen J.G., Wen J.J., Su Z.Q., Zhu W., Huang C.X., Yu S.L., Guo Z. (2013): Four years follow-up of 101 children with melamine-related urinary stones. *Urolithiasis*, 41 (3), 265-266. DOI: [10.1007/s00240-013-0548-9](https://doi.org/10.1007/s00240-013-0548-9)
- Zeller J., Neuss S., Mueller J.U., Kühner S., Holzmann K., Högel J., Klingmann C., Bruckner T., Triebig G., Speit G. (2011): Assessment of genotoxic effects and changes in gene

expression in humans exposed to formaldehyde by inhalation under controlled conditions. *Mutagenesis*, 26 (4), 555-561. DOI: [10.1093/mutage/ger016](https://doi.org/10.1093/mutage/ger016)

Zheng X., Zhao A., Xie G., Chi Y., Zhao L., Li H., Wang C., Bao Y., Jia W., Luther M., Su M., Nicholson J.K., Jia W. (2013): Melamine-Induced Renal Toxicity Is Mediated by the Gut Microbiota. *Science Translational Medicine*, 5 (172), 172ra122. DOI: [10.1126/scitranslmed.3005114](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3005114)

Zhu H., Kannan K. (2019): Melamine and cyanuric acid in foodstuffs from the United States and their implications for human exposure. *Environment International*, 130, 104950. DOI: [10.1016/j.envint.2019.104950](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.104950)

Über das BfR

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

5. Anhang

5.1. Aktualisiertes Benchmark Dose Modelling einer subchronischen Studie an Ratten (NTP, 1983), die zur Ableitung des TDI verwendet wird

Die zugrundeliegenden Studiendaten sind in der Tabelle 16 aufgeführt. Die Berechnung der Dosen aus den Melamingehalten im Futter sowie den individuellen Verzehrsmengen und Körpergewichten der Tiere wurde aus EFSA (2010) übernommen.

Tabelle 16: Daten aus einer subchronischen Studie an Fischerratten (NTP, 1983), Dosen wurden aus der Futtermaufnahme, den Melamingehalten im Futter und dem Körpergewicht berechnet (EFSA, 2010), männliche Tiere.

Dosis in mg/kg KG/Tag	Anzahl an Tieren mit Blasensteinen	Gesamtanzahl an Tieren
0	1	10
73	2	10
144	5	10
292	7	10
576	9	10
1221	9	9

Die Berechnungsergebnisse sind in der Tabelle 18 bzw. Tabelle 17 angegeben und die modellierten Kurven in der Abbildung 6 dargestellt. Bei Verwendung der gleichen Modelle decken sich die Ergebnisse mit denen der EFSA (2010). Allerdings sind heute deutlich mehr Modelle verfügbar. Zudem hat sich ein anderes Bewertungskriterium („*Akaike information criterion*“, AIC) für die Güte des Modells durchgesetzt und eine damals übliche Restriktion des Parameters für die Steigung der Modelle darf nach aktueller EFSA-Richtlinie nicht mehr verwendet werden (EFSA, 2017). Auch die Auswahl eines geeigneten BMDL₁₀ soll heute anders erfolgen als 2010. Nach der aktuellen Richtlinie sollen die Ergebnisse aller Modelle gewichtet werden, um einen mittleren BMDL₁₀ zu erhalten („*Model averaging*“), während die EFSA (2010) den niedrigsten BMDL aller nach gewissen Kriterien geeigneten Modelle ausgewählt hat. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher nur schwer möglich. Die Ergebnisse des „*Model averaging*“ sind in der Tabelle 17 dargestellt. Der gemittelte BMDL₁₀ von 16 mg/kg KG/Tag ist mit dem von der EFSA (2010) ermittelten Wert von 19 mg/kg KG/Tag nahezu identisch.

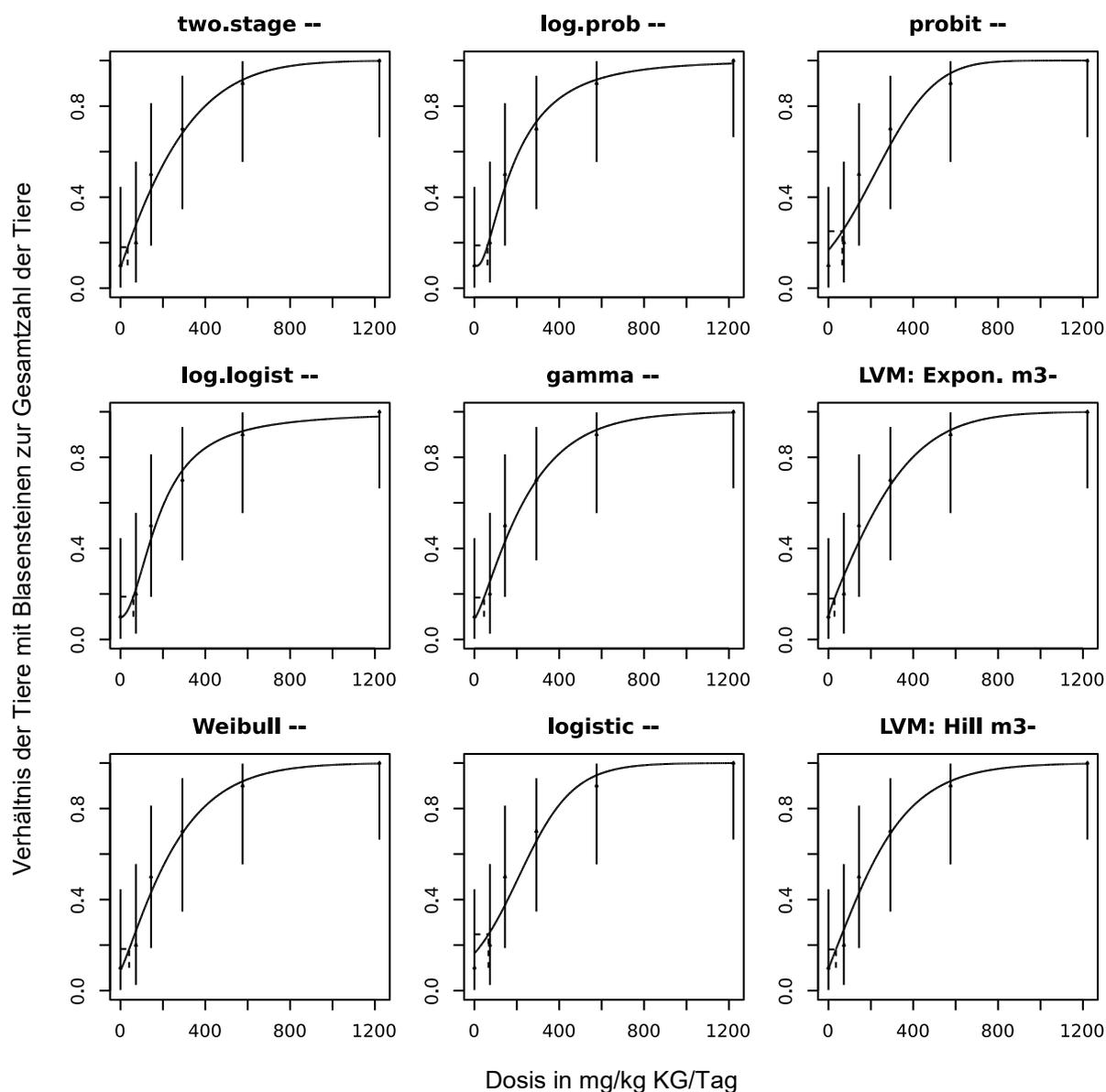


Abbildung 6: Ergebnisse der Modellierung der Daten einer subchronischen Studie an Fischerratten (NTP, 1983)

Tabelle 17: Wichtungsfaktoren für die einzelnen Modelle und Ergebnisse des „Model averaging“, BMDL/U₁₀ = Benchmark dose lower/upper confidence limit für 10 % zusätzliches Risiko

Modell	two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
Wichtungsfaktor	0,1	0,09	0,1	0,1	0,1	0,16	0,15	0,09	0,1

Ermittelte Parameter	BMDL ₁₀	BMDU ₁₀
Wert in mg/kg KG/Tag	16	148

Tabelle 18: Ergebnisse der Modellierung der Daten einer subchronischen Studie an Fischerratten (NTP, 1983) in mg/kg KG/Tag, AIC = Akaike information criterion, BMDL/U₁₀ = Benchmark dose lower/upper confidence limit für 10 % zusätzliches Risiko, BMD₁₀ = Benchmark dose für 10 % zusätzliches Risiko

Modell	AIC	Modell akzeptiert	BMDL ₁₀	BMDU ₁₀	BMD ₁₀
null	82,96		NA	NA	NA
full	61,10		NA	NA	NA
two.stage	55,68	ja	19,1	124	33,7
log.logist	55,76	ja	19,0	147	60,7
Weibull	55,60	ja	8,22	123	41,1
log.prob	55,56	ja	20,6	143	61,9
gamma	55,58	ja	5,32	136	45,3
logistic	54,68	ja	45,6	96,6	66,3
probit	54,86	ja	46,8	92,7	65,6
LVM: Expon. m3-	55,76	ja	3,98	109	28,7
LVM: Hill m3-	55,68	ja	6,25	116	35,4

5.2. Aktualisiertes Benchmark Dose Modelling einer Studie an chinesischen Kleinkindern (Li et al., 2009), die mit durch Melamin verunreinigter Folgenahrung gefüttert wurden

Die zugrundeliegenden Studiendaten sind in der Tabelle 19 aufgeführt. Die jeweilige Exposition wurde aus den Melamingehalten in der Folgenahrung, den individuellen durch die Eltern berichteten Verzehrsmengen und den Körpergewichten der Kinder zum Untersuchungszeitpunkt berechnet (Li et al., 2009).

Tabelle 19: Daten aus einer Studie an chinesischen Kleinkindern (Li et al., 2009), die Exposition wurde mit Bezug auf das Körpergewicht der Kinder zum Zeitpunkt der Untersuchung berechnet.

Exposition in mg/kg KG/Tag	Anzahl an der Kinder mit Nephrolithiasis	Gesamtanzahl an Kindern
0,0	115	3062
0,1	98	1334
0,3	59	542
0,6	76	590
1,2	58	340
2,4	37	235
4,8	25	182
9,6	54	305
19,2	81	342
38,4	64	202
76,8	16	47

Die Berechnungsergebnisse sind in der Tabelle 20 bzw. Tabelle 21 angegeben und die modellierten Kurven in der Abbildung 7 dargestellt. Bei Verwendung der gleichen Modelle decken sich die Ergebnisse mit denen der EFSA (2010). Allerdings sind heute deutlich mehr Modelle verfügbar. Zudem hat sich ein anderes Bewertungskriterium („Akaike information

criterion“, AIC) für die Güte des Modells durchgesetzt und eine damals übliche Restriktion des Parameters für die Steigung der Modelle darf nach aktueller EFSA-Richtlinie nicht mehr verwendet werden (EFSA, 2017). Auch die Auswahl eines geeigneten BMDL₁₀ soll heute anders erfolgen als 2010. Nach der aktuellen Richtlinie sollen die Ergebnisse aller Modelle gewichtet werden, um einen mittleren BMDL₁₀ zu erhalten („*Model averaging*“), während die EFSA (2010) den niedrigsten BMDL aller nach gewissen Kriterien geeigneten Modelle ausgewählt hat. Ein direkter Vergleich der Ergebnisse ist daher nur schwer möglich. Die Ergebnisse des „*Model averaging*“ sind in der Tabelle 21 dargestellt. Der gemittelte BMDL₁₀ von 0,74 mg/kg KG/Tag ist mit dem von der EFSA (2010) ermittelten Wert von 0,74 mg/kg KG/Tag identisch.

Tabelle 20: Ergebnisse der Modellierung der Daten aus einer Studie an chinesischen Kleinkindern (Li et al., 2009) in mg/kg KG/Tag, AIC = Akaike information criterion, BMDL/U₁₀ = Benchmark dose lower/upper confidence limit für 10 % zusätzliches Risiko, BMD₁₀ = Benchmark dose für 10 % zusätzliches Risiko, nicht akzeptierte Modelle mit zu schlechtem fit der Daten (AIC > niedrigster AIC +2)

Modell	AIC	Modell akzeptiert	BMDL ₁₀	BMDU ₁₀	BMD ₁₀
null	4514,66		NA	NA	NA
full	4161,84		NA	NA	NA
two.stage	4286,58	nein	NA	NA	11,0
log.logist	4158,24	ja	0,792	1,77	1,19
Weibull	4158,24	ja	0,811	1,84	1,23
log.prob	4157,92	ja	0,741	1,60	1,09
gamma	4158,26	ja	0,838	1,91	1,28
logistic	4343,34	nein	NA	NA	22,0
probit	4333,92	nein	NA	NA	20,2
LVM: Expon. m3-	4160,96	nein	NA	NA	1,23
LVM: Hill m3-	4163,36	nein	NA	NA	1,95

Tabelle 21: Wichtungsfaktoren für die einzelnen Modelle und Ergebnisse des „Model averaging“, BMDL/U₁₀ = Benchmark dose lower/upper confidence limit für 10 % zusätzliches Risiko

Modell	two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	probit	EXP	HILL
Wichtungsfaktor	0	0,22	0,22	0,26	0,22	0	0	0,06	0,02

Ermittelte Parameter	BMDL ₁₀	BMDU ₁₀
Wert in mg/kg KG/Tag	0,74	1,79

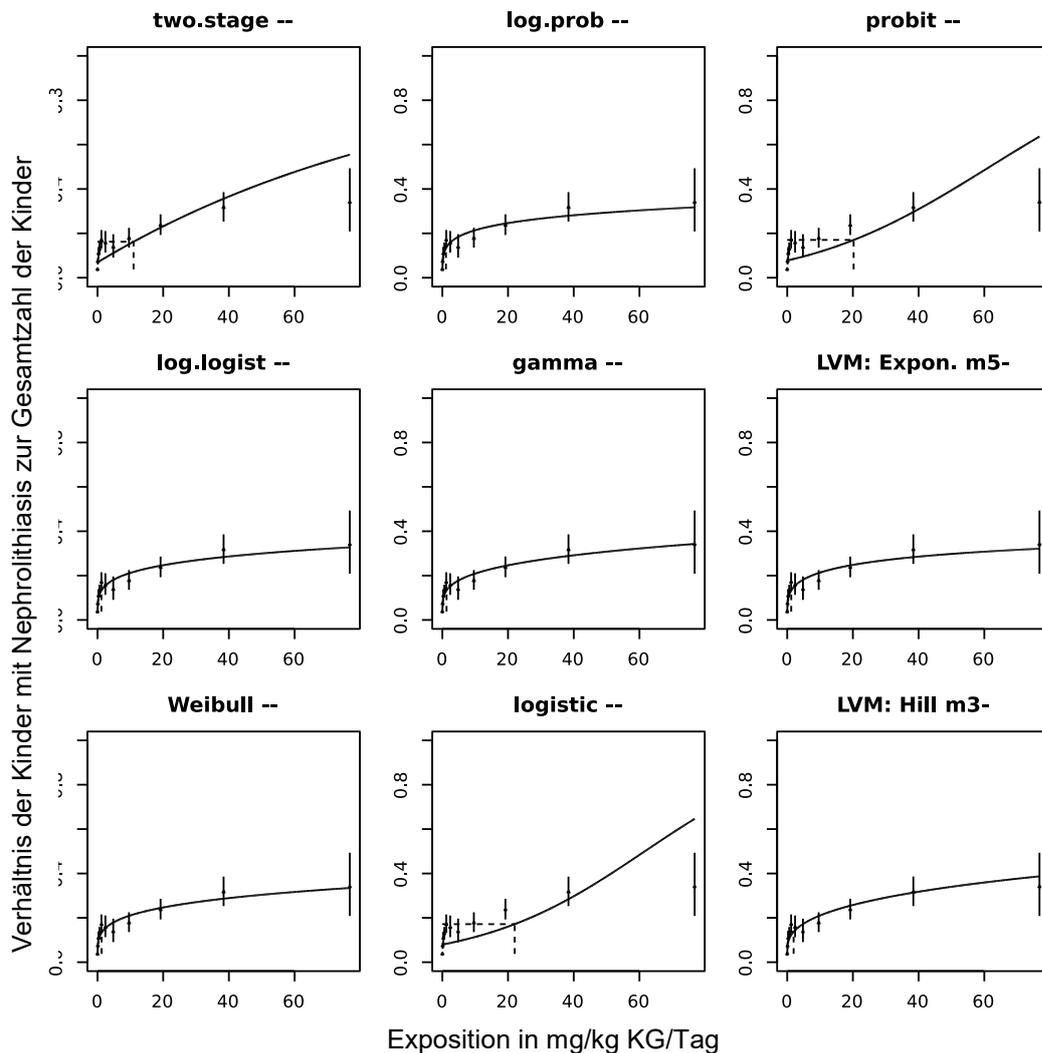


Abbildung 7: Ergebnisse der Modellierung der Daten aus einer Studie an chinesischen Kleinkindern (Li et al., 2009)

5.3. Abbildungen zur Schätzung der täglichen Aufnahmemengen an Formaldehyd

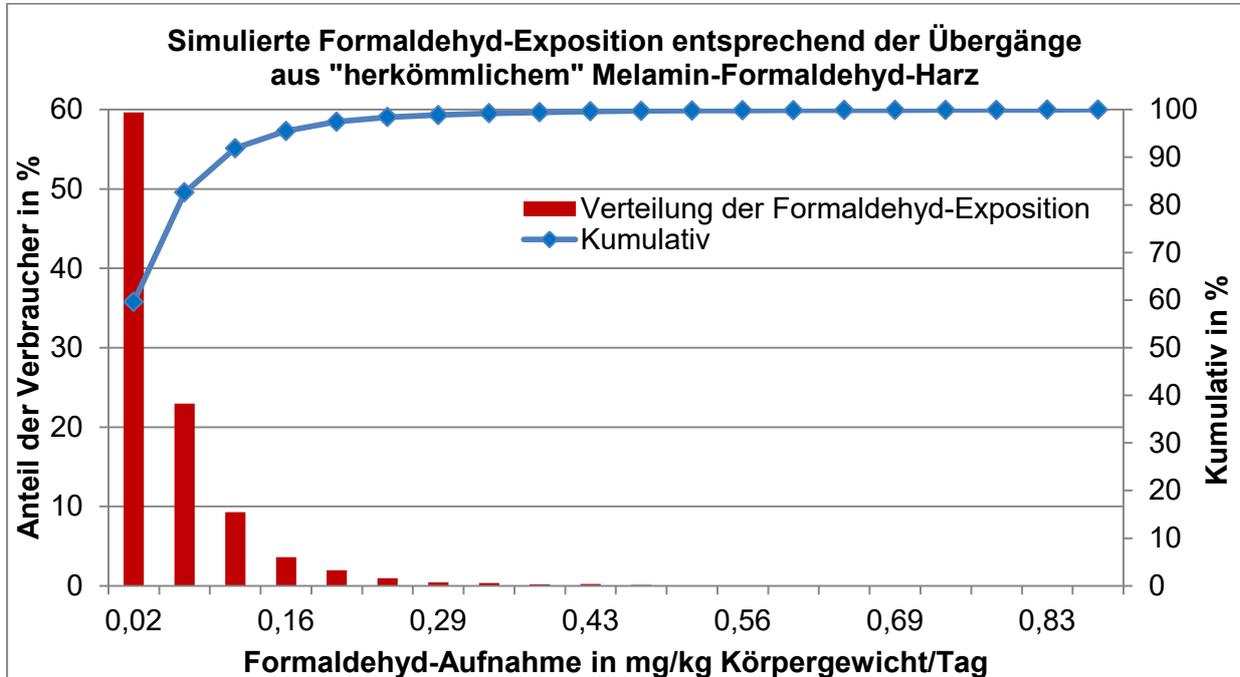


Abbildung 8: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Formaldehyd-Aufnahme, die sich aus der Formaldehyd-Freisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz für erwachsene Verbraucher (19 – 50 Jahre) ergibt

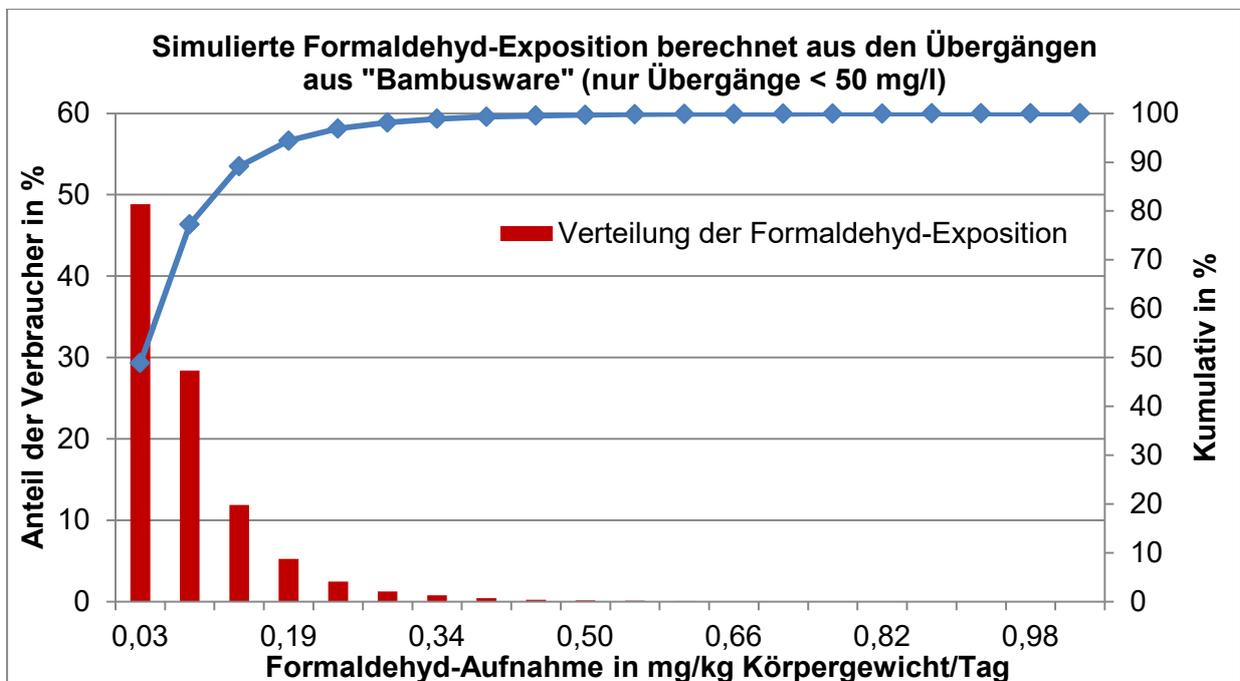


Abbildung 9: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Formaldehyd-Aufnahme, die sich aus der Formaldehyd-Freisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „Bambusware“ für erwachsene Verbraucher (19 – 50 Jahre) ergibt; nur Migrationsdaten < 50 mg/l verwendet

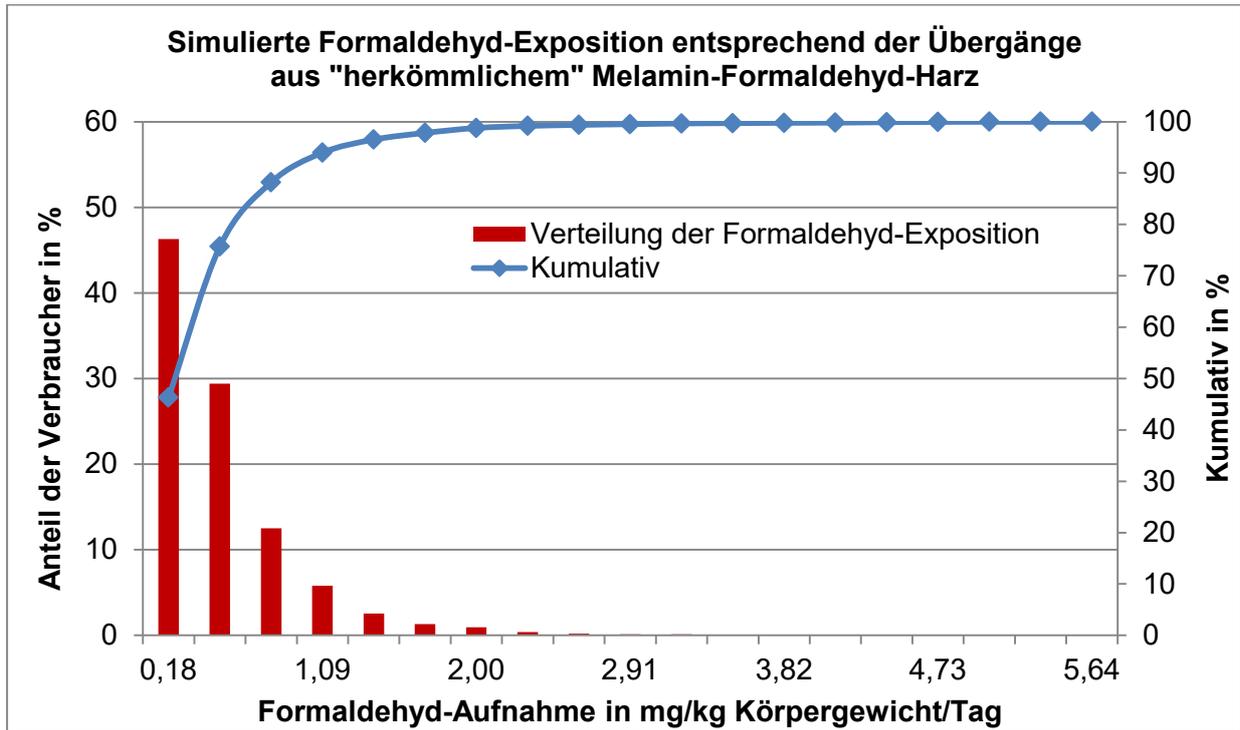


Abbildung 10: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Formaldehyd-Aufnahme, die sich aus der Formaldehyd-Freisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz für Kleinkinder (12 – 36 Monate) ergibt

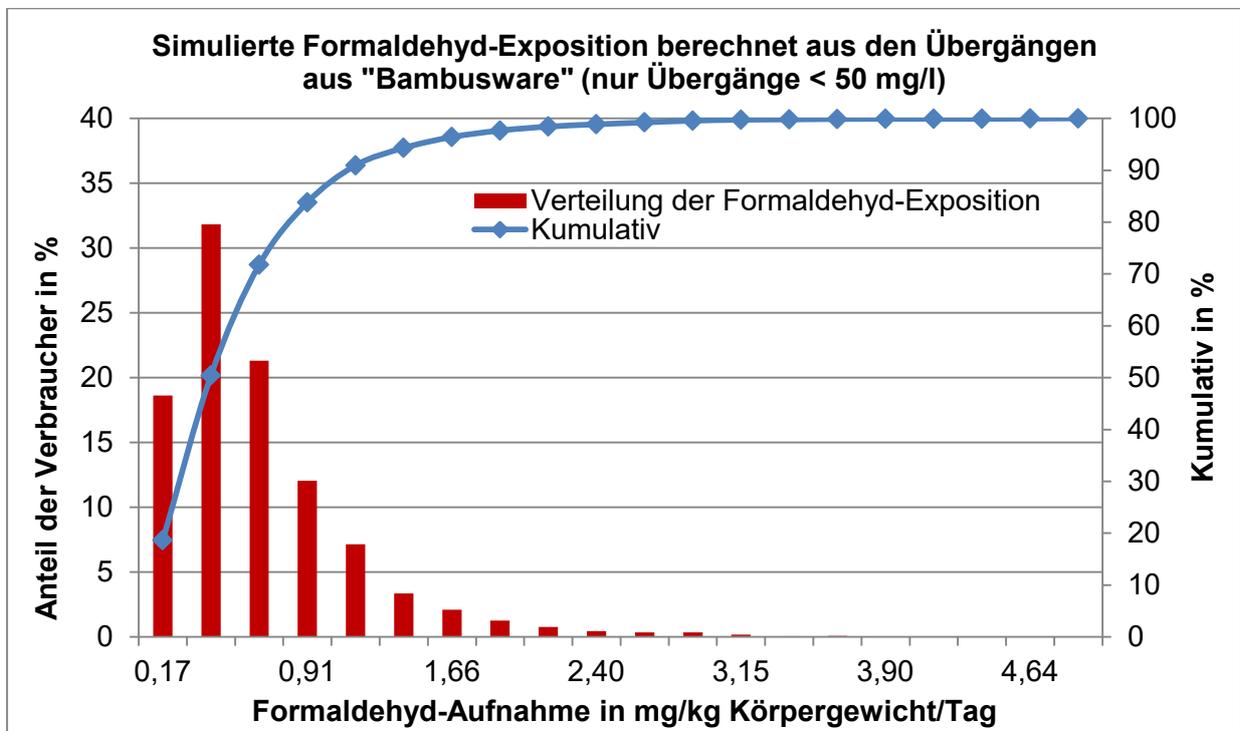


Abbildung 11: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Formaldehyd-Aufnahme, die sich aus der Formaldehyd-Freisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „Bambusware“ für Kleinkinder (12 – 36 Monate) ergibt; nur Migrationsdaten < 50 mg/l verwendet

5.4. Abbildungen zur Schätzung der täglichen Aufnahmemengen an Melamin

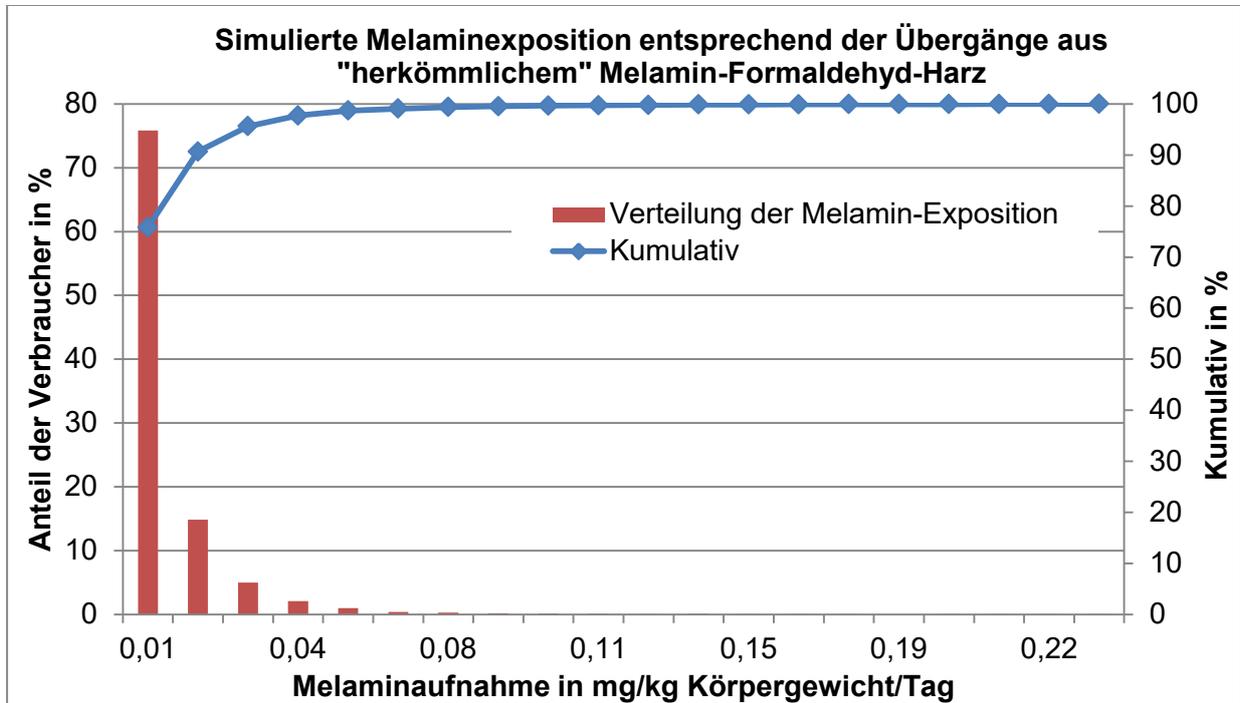


Abbildung 12: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Melaminaufnahme, die sich aus der Melaminfreisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz für erwachsene Verbraucher (19 – 50 Jahre) ergibt

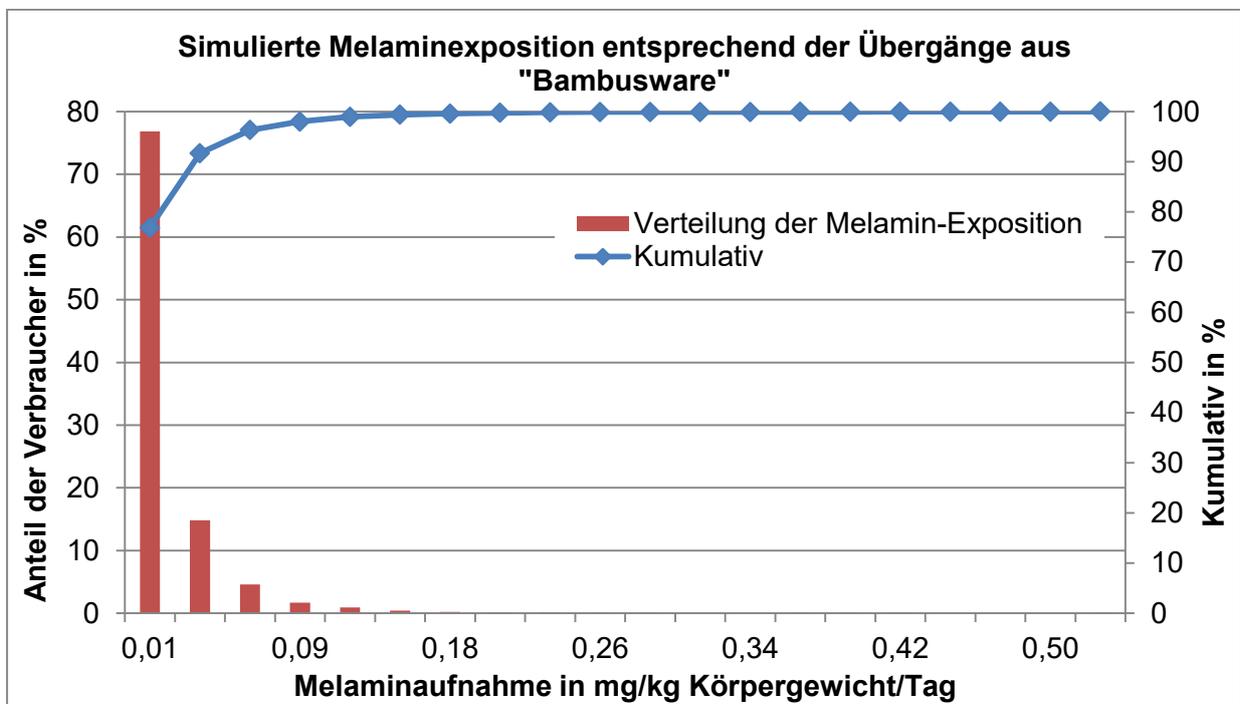


Abbildung 13: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Melaminaufnahme, die sich aus der Melaminfreisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „Bambusware“ für erwachsene Verbraucher (19 – 50 Jahre) ergibt

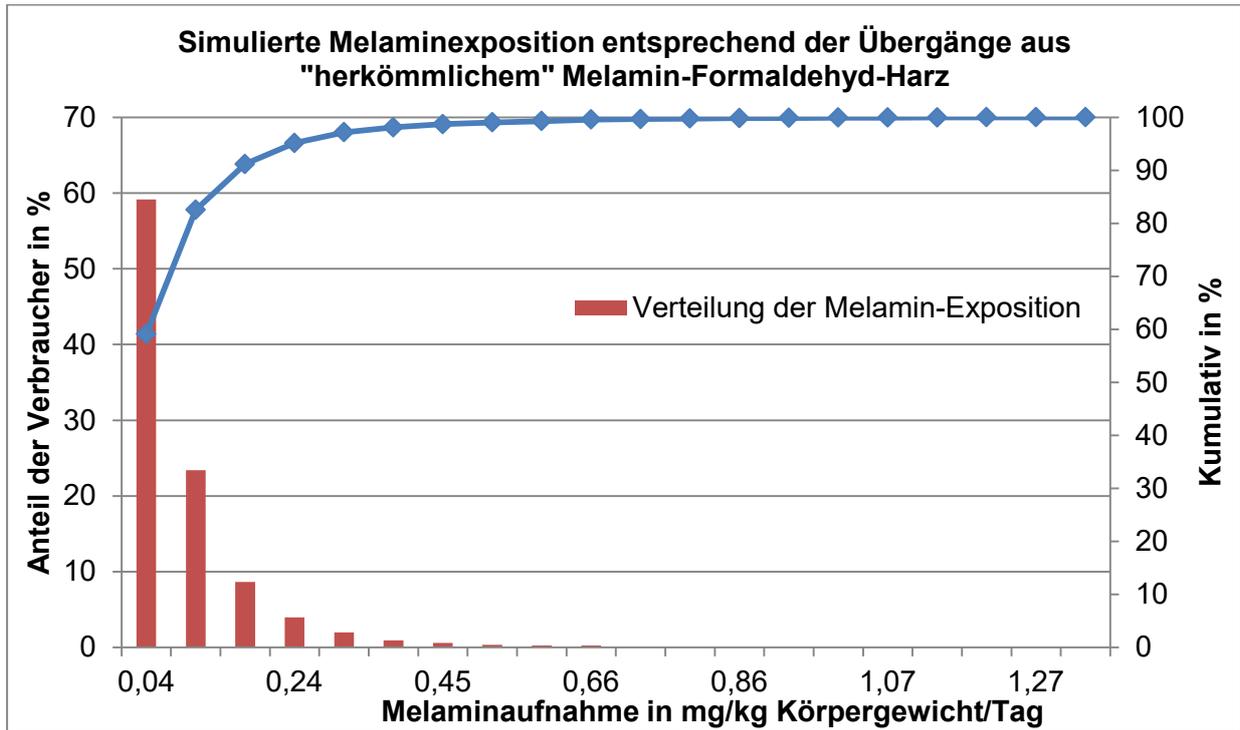


Abbildung 14: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Melaminaufnahme, die sich aus der Melaminfreisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „herkömmlichem“ Melamin-Formaldehyd-Harz für Kleinkinder (12 – 36 Monate) ergibt

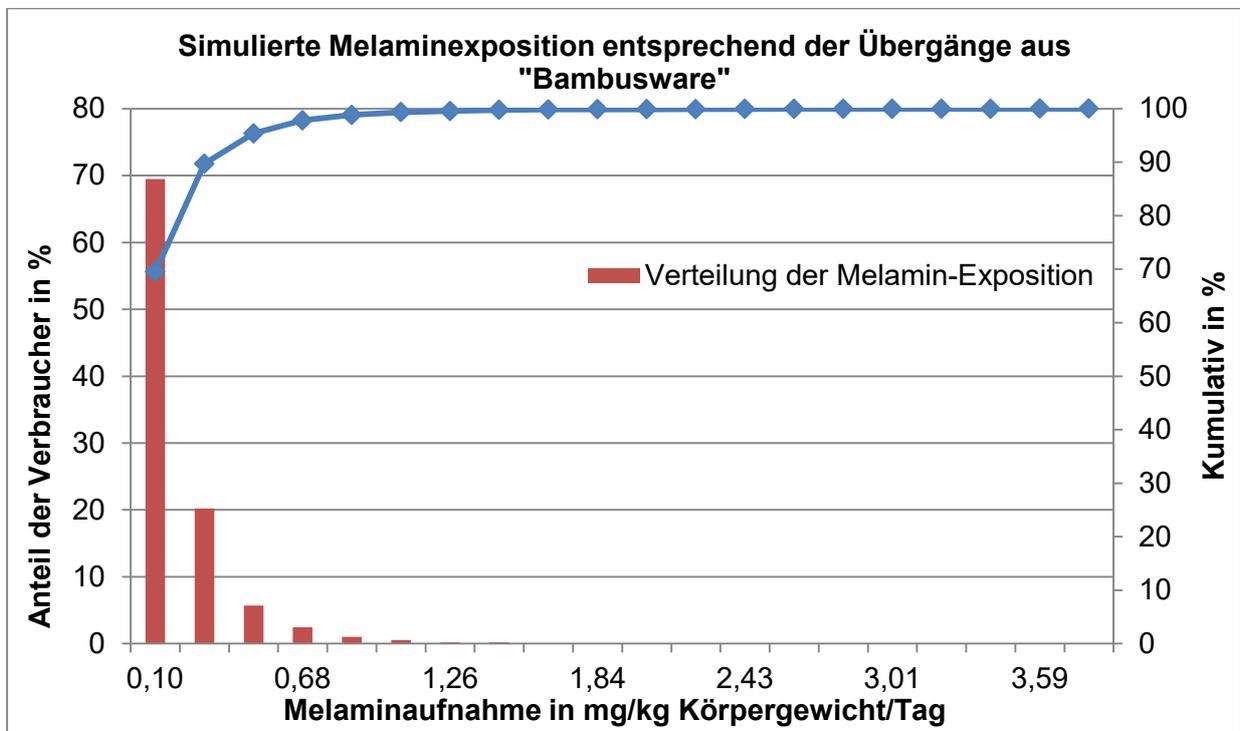


Abbildung 15: Mittels Monte-Carlo-Simulation berechnete tägliche Melaminaufnahme, die sich aus der Melaminfreisetzung füllbarer Gegenstände (z. B. Becher) aus „Bambusware“ für Kleinkinder (12 – 36 Monate) ergibt

5.5. Identifizierung von Materialunterschieden anhand der Korrelation der Freisetzungswerte für Melamin und Formaldehyd aus ein und demselben Gegenstand

Anhand der Gegenstände, für die sowohl die Freisetzung von Melamin als auch von Formaldehyd untersucht wurde, hat das BfR untersucht, ob die Freisetzungswerte in einem ähnlichen Verhältnis zueinander stehen. Dies würde auf eine starke Ähnlichkeit der Materialien hindeuten. In diesem Zusammenhang stellte sich auch die Frage, ob es Unterschiede zwischen „herkömmlichem“ MFH und „Bambusware“ gibt. Das BfR hat 87 Proben aus „herkömmlichem“ MFH und 139 „Bambusware“-Proben identifiziert, für die beide Parameter untersucht wurden. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 16, Abbildung 17 und Abbildung 18 dargestellt. Es fällt auf, dass die Gegenstände aus „herkömmlichem“ MFH und die „Bambusware“ mit einer Formaldehydmigration von weniger als 50 mg/l sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden und für beide eine gute Korrelation zu den entsprechenden Melaminfreisetzungen besteht (Abbildung 17).

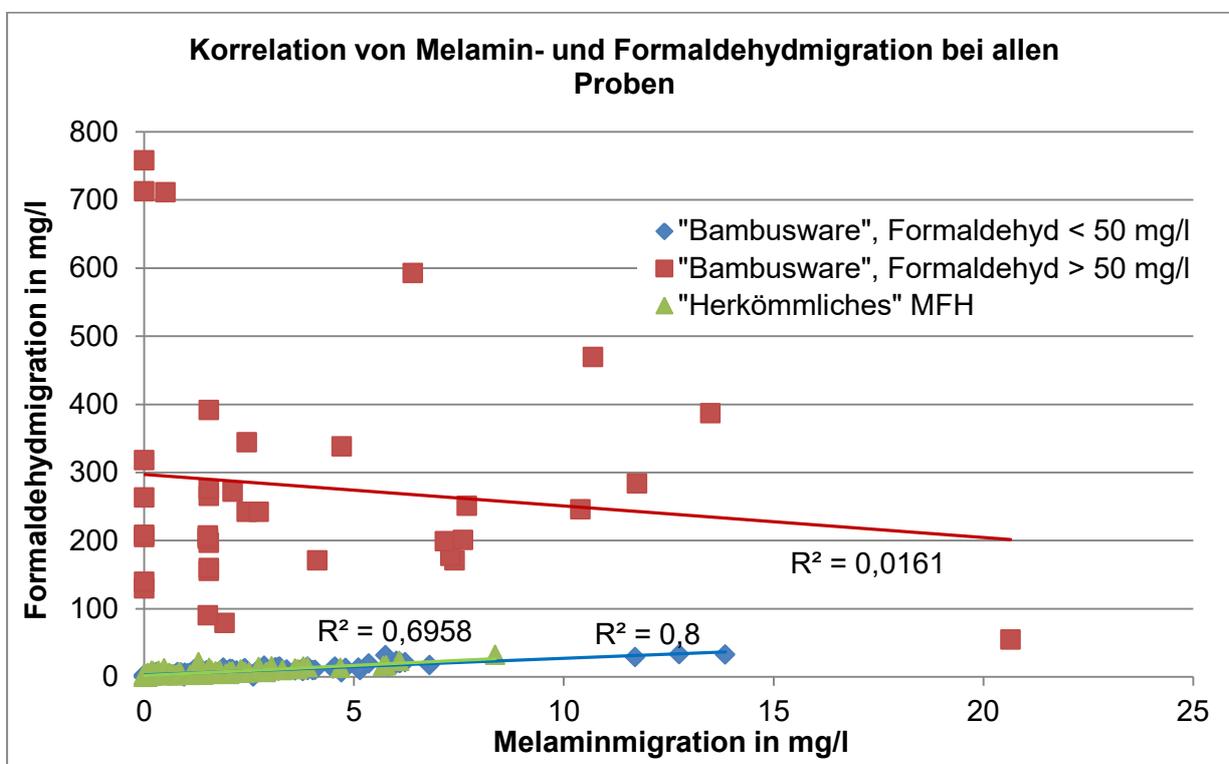


Abbildung 16: Auftragung der Migrationswerte für Melamin (x-Achse) gegen die Migrationswerte für Formaldehyd (y-Achse) aus denselben Gegenständen. Aufgetragen sind alle Gegenstände, für die beide Migrationsergebnisse vorlagen. Angegeben ist zudem das jeweilige Bestimmtheitsmaß der Korrelation (R^2).

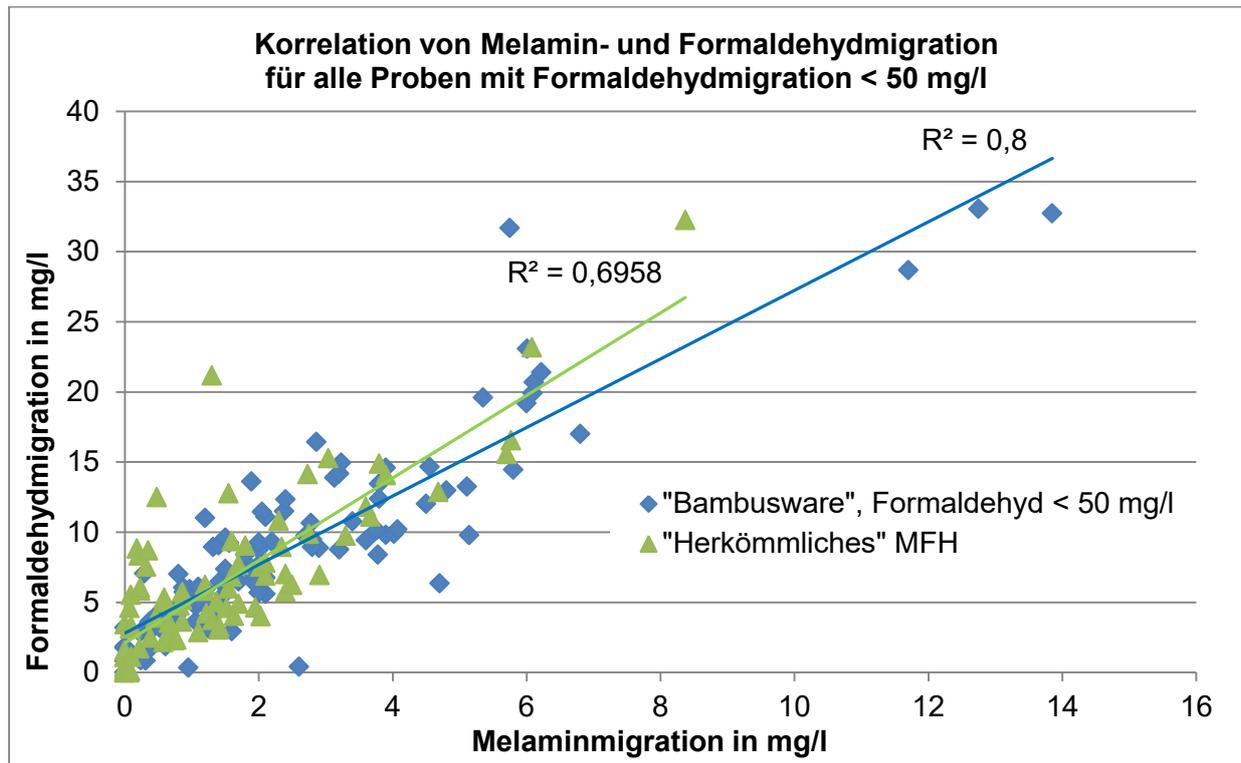


Abbildung 17: Auftragung der Migrationswerte für Melamin (x-Achse) gegen die Migrationswerte für Formaldehyd (y-Achse) aus denselben Gegenständen. Aufgetragen sind alle Gegenstände mit einer Formaldehydmigration < 50 mg/l, für die beide Migrationsergebnisse vorlagen. Angegeben ist zudem das jeweilige Bestimmtheitsmaß der Korrelation (R^2).

Bei den „Bambusware“-Gegenständen mit Formaldehydfreisetzung über 50 mg/l existiert keine Korrelation zu den entsprechenden Melaminfreisetzungswerten (Abbildung 18) und sie passen mit Ausnahme einer Probe nicht in die Reihe der anderen Gegenstände (Abbildung 16). Bei einer Reihe dieser Proben wurde zudem nur eine sehr geringe Melaminfreisetzung (oder gar keine) nachgewiesen bei gleichzeitig sehr hoher Formaldehydfreisetzung. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sich das Material, aus dem die Gegenstände mit einer Formaldehydfreisetzung von mehr als 50 mg/l bestehen, von dem Material der anderen Gegenstände unterscheidet. Möglicherweise handelt es sich nicht um ein (reines) MFH sondern enthält weitere Komponenten wie Harnstoff oder Phenol. Ein analytischer Nachweis dazu liegt jedoch nicht vor. Das Vorliegen von Melamin-Harnstoff-Formaldehyd-Harz würde allerdings das veränderte Migrationsverhalten und insbesondere die hohe Formaldehydfreisetzung erklären (Mannoni et al., 2017; Poovarodom et al., 2011).

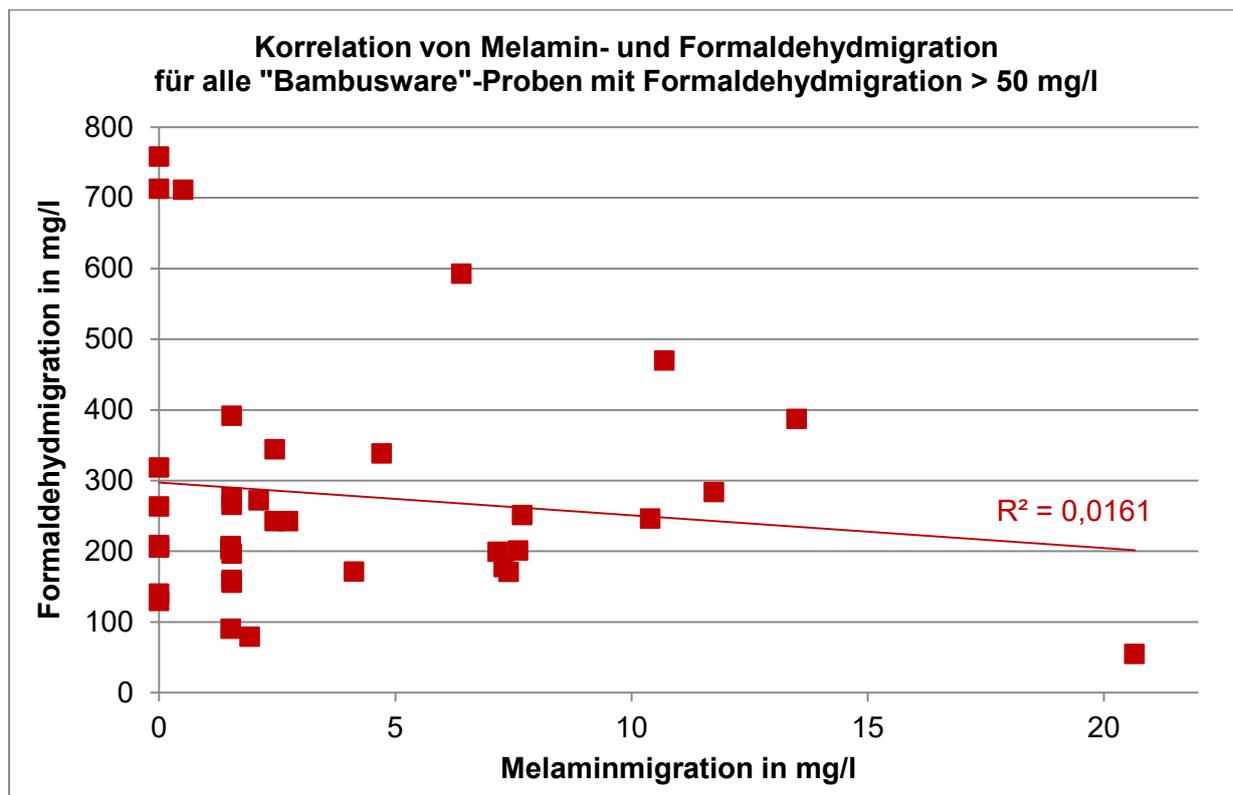


Abbildung 18: Auftragung der Migrationswerte für Melamin (x-Achse) gegen die Migrationswerte für Formaldehyd (y-Achse) aus denselben Gegenständen. Aufgetragen sind alle Gegenstände mit einer Formaldehydmigration > 50 mg/l, für die beide Migrationsergebnisse vorlagen (nur „Bambusware“-Proben). Angegeben ist zudem das jeweilige Bestimmtheitsmaß der Korrelation (R^2).