



voedsel en waren autoriteit

## office for risk assessment

Document type:	Opinion
Title:	Recommendations concerning standardisation of melamine
Author:	Director of the Office for Risk Assessment of the Food and Consumer Product Safety Authority
Country:	The Netherlands
Please refer to this document as follows:	Opinion of the Director of the Office for Risk Assessment of the VWA on Recommendations concerning standardisation of melamine. VWA: The Hague, the Netherlands, 8 April 2009

### Opinion of the Director of the Office for Risk Assessment

To the Minister of Health, Welfare and Sport and the Minister of Agriculture, Nature and Food Quality

### Subject

Opinion on Recommendations concerning standardisation of melamine

### Summary

At the end of November 2008 high levels of melamine were found in batches of soy meal used as a raw material for animal feed. Furthermore, similar levels of structural analogues of melamine, such as cyanuric acid, were also found.

We may conclude that, owing to a possible synergy between melamine and cyanuric acid, this exposure may have had an adverse effect on animal health. Given that the exposure of consumers to melamine and its structural analogues through potentially contaminated animal products was low, we may conclude that there was probably no risk to public health as a result of this animal feed incident.

In the light of our evaluation of the findings I would advise as follows:

- Since the risk assessment for consumers is based on an estimate of the transfer of melamine and its structural analogues (from feed to food), I advise you to commission *in vivo* research. This research also offers the possibility to examine the assumed synergy between melamine and cyanuric acid.
- Under the current European legislation, enforcement can only be based on the standard for melamine. The European Commission should therefore be advised to set product standards, for both animal feeds and foodstuffs, for the sum of melamine and its structural analogues.

### Inleiding

Eind november 2008 zijn hoge gehalten aan melamine aangetroffen in partijen sojameel gebruikt als grondstof voor diervoeder. Het sojameel was afkomstig uit China en was afgeleverd aan drie Nederlandse mengvoerbedrijven. De betrokken bedrijven hebben onmiddellijk de productie van diervoeders met het verontreinigde sojameel stopgezet en de uitgeleverde voeders opgespoord en teruggehaald. Daarbij is de grens voor melamine van 2,5 ppm aangehouden, zoals in Europese regelgeving vastgesteld. Voor zover het sojameel al verwerkt was in mengvoerders is op basis van het inmengingspercentage een recall uitgevoerd.

Op basis van de eerste meetresultaten m.b.t. melamine concludeerde het Bureau Risicobeoordeling voorlopig, onder voorbehoud van nader onderzoek, dat er geen risico's werden verwacht voor landbouwhuisdieren die hieraan waren blootgesteld of voor mensen die producten hadden geconsumeerd afkomstig van deze landbouwhuisdieren.

Het Bureau Risicobeoordeling heeft in het vervolgonderzoek tevens stoffen die in chemisch opzicht lijken op melamine, de zogenaamde structuuranalogen, betrokken. Verontreiniging door melamine is namelijk vaak gecombineerd met verontreiniging door de structuuranalogen. Vanwege overeenkomstige gezondheidseffecten is het voor het bepalen van het risico voor dier- en volksgezondheid van belang om de totale blootstelling aan melamine én structuuranalogen te weten. Naast een korte beschouwing van voornoemd incident wil ik in dit advies met name ingaan op de conclusies die getrokken kunnen worden naar aanleiding van het vervolgonderzoek aangezien deze consequenties hebben voor de bruikbaarheid van de huidige normen voor melamine en structuuranalogen.

### **Toelichting bij de normstelling**

Door de Europese Commissie wordt een productnorm voor melamine in diervoeder én levensmiddelen gehanteerd van 2,5 mg/kg [1]. Er is geen productnorm voor het totaal aan melamine en structuuranalogen. De Europese voedselautoriteit (EFSA) heeft in 2007 voor de mens een gezondheidsnorm vastgesteld, een zogenaamde toelaatbare dagelijkse inname (TDI), voor het totaal aan melamine en de structuuranalogen (ammelide, ammeline en cyaanuurzuur) van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag [2]. De EFSA heeft aanbevolen voor (landbouw)huisdieren voorlopig dezelfde TDI aan te houden. De EFSA geeft hierbij aan dat er onzekerheid is over de toxiciteit van melamine en cyaanuurzuur in combinatie, waardoor mogelijk synergistische effecten van deze stoffen kunnen optreden bij mens en dier.

Hierdoor is momenteel een verschil ontstaan in het omgaan met Europese normen bedoeld voor de risicomanager (productnorm) en de risicobeoordelaar (gezondheidsnorm). De handhaving van de productnorm (2,5 mg/kg product) is gebaseerd op alléén melamine en de TDI is gebaseerd op het totaal aan melamine en de structuuranalogen (0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag).

### **Vraagstelling**

Naar aanleiding van de eerste meetresultaten van melamine verzocht de Inspecteur-generaal van de VWA ons om binnen 24 uur een eerste inschatting te maken van het risico van een blootstelling aan melamine voor de dier- en volksgezondheid.

Voor een definitieve beoordeling van het risico is het van belang om te weten of dieren en/of consumenten zijn blootgesteld aan melamine alleen of dat er sprake is van een gecombineerde blootstelling aan melamine én structuuranalogen. Daarom startte het Bureau Risicobeoordeling op eigen initiatief een vervolgonderzoek waarin melamine én de structuuranalogen waren betrokken.

Recent heeft de veterinaire hoofdinspecteur ons verzocht om, in prospectieve zin, een uitspraak te doen over de geschiktheid van de huidige normering, zowel met betrekking tot de handhaving van de productnorm als de toepassing van een gezondheidsnorm voor dier en consument.

### **Aanpak**

De activiteiten gerelateerd aan dit incident en het daaruit voortvloeiende vervolgonderzoek kunnen worden onderverdeeld in drie fasen.

- 1) Allereerst is naar aanleiding van de eerste analyse-uitslagen van melamine, aangeleverd door de diervoederproducenten, binnen 24 uur een eerste inschatting gemaakt van het risico van een blootstelling aan melamine voor de dier- en volksgezondheid.
- 2) Vervolgens is een vervolgonderzoek gestart waarin, op verzoek van het Bureau Risicobeoordeling, zowel de grondstof als verschillende soorten diervoer werden geanalyseerd op melamine én de structuuranalogen door een onafhankelijk laboratorium.
- 3) Tot slot is naar aanleiding van de resultaten door het Bureau Risicobeoordeling een literatuuronderzoek verricht om beter in te kunnen schatten wat het risico kan zijn voor landbouwhuisdieren indien deze worden blootgesteld aan een combinatie van melamine en cyaanuurzuur (één van de structuuranalogen). Bovendien is getracht een inschatting te maken van de overdracht van deze stoffen naar levensmiddelen van dierlijke oorsprong zodat ook het vermeend geringe risico voor de consument beter onderbouwd kan worden.

### **Bevindingen**

Hieronder worden de bevindingen besproken zoals die in de hierboven genoemde fasen beschikbaar kwamen.

## Eerste fase

De eerste meetresultaten, aangeleverd door de producenten, toonden aan dat de gehalten aan melamine in de verschillende diervoeders maximaal 36 mg/kg diervoeder bedroegen. Het Bureau Risicobeoordeling heeft vervolgens TNO-Kwaliteit van Leven en het RIVM-RIKILT Frontoffice Voedselveiligheid verzocht om binnen 24 uur assistentie te verlenen bij een voorlopige inschatting van het risico voor dier en mens. TNO-Kwaliteit van Leven heeft een inschatting gemaakt van de overdracht van melamine naar dierlijke levensmiddelen. Deze inschatting is uitgevoerd door gebruik te maken van hun Transfer Database waarin melamine (als onbekende) werd vergeleken met bekende stoffen met vergelijkbare fysisch-chemische eigenschappen [3]. Afhankelijk van het levensmiddel werd de overdracht geschat op 2 tot 4%. Een voorlopige beoordeling van de aangeleverde melamine gehalten door het RIVM-RIKILT Frontoffice gaf aan dat er voor melkvee en varkens geen risico's voor de diergezondheid vielen te verwachten en dat voor vleeskuikens en leghennen deze, bij een langdurige blootstelling, niet geheel uit te sluiten waren maar dat er op korte termijn geen acute effecten te verwachten waren. Tevens werd op basis van de lage overdracht, zoals ingeschat door TNO-Kwaliteit van Leven, geconcludeerd dat er geen risico's voor de gezondheid van mensen vielen te verwachten door consumptie van producten afkomstig van de blootgestelde dieren.

## Tweede fase

Als eerste werden verschillende batches sojameel geanalyseerd op de aanwezigheid van melamine en de structuuranalogen ammelide, ammeline en cyaanuurzuur. De hoogst verontreinigde partij sojameel bleek de volgende gehalten te bevatten: 2260 mg/kg melamine, 1200 mg/kg ammelide, 580 mg/kg ammeline en 1050 mg/kg cyaanuurzuur. Deze gehalten zijn na heranalyse nog een weinig naar boven bijgesteld.

Nadat de tracering volledig was afgerond bleek dat de hoogst verontreinigde partij sojameel was gemengd met andere partijen soja waardoor de uiteindelijke gehalten in de diverse soorten diervoeder (6 in totaal) lager waren dan wanneer de hoogst verontreinigde partij was ingemengd. De hoogste concentratie werd aangetroffen in diervoeder bestemd voor geiten (melamine: 79 mg/kg en de som van melamine en de structuuranalogen: 212 mg/kg). De fractie melamine van het totaal aan structuuranalogen in de verschillende diervoeders bedroeg gemiddeld 36%.

Uit de tracering bleek ook dat de blootstelling van de landbouwhuisdieren vermoedelijk niet langer dan een week heeft geduurd. Voor de volgende diersoorten zijn diervoeders teruggehaald: leghennen, vleeskuikens, geiten, biggen, vleesvarkens en melkvee.

## Derde fase

In de laatste fase is literatuur onderzoek verricht om een inschatting te maken van het risico van een blootstelling aan melamine en structuuranalogen voor:

a) landbouwhuisdieren en b) consumenten.

### *a) Risico diergezondheid*

Tijdens dit incident hebben we te maken gehad met een gecombineerde blootstelling aan melamine én de structuuranalogen. Volgens opgave van de producenten zijn de dieren gemiddeld niet langer dan één week blootgesteld geweest aan de onderzochte diervoeders. Alhoewel EFSA heeft voorgesteld om de TDI (die voor mensen is vastgesteld) voorlopig ook te hanteren voor (landbouw)huisdieren, wordt een vergelijking met de TDI om twee redenen bemoeilijkt: 1) er is sprake van een kortdurende blootstelling terwijl de TDI is gebaseerd op een dagelijkse blootstelling gedurende het gehele leven en 2) de onzekerheid over de waarde van deze TDI als er sprake is van een gecombineerde blootstelling.

Het Bureau Risicobeoordeling heeft de recente wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de negatieve effecten van een gecombineerde blootstelling geanalyseerd en komt tot de conclusie dat vanwege de overeenkomstige gezondheidseffecten van melamine en de structuuranalogen er sprake is van additiviteit of zelfs synergisme. Met name door de complexvorming tussen melamine en cyaanuurzuur lijkt een synergistisch effect op te treden [4]. In katten treedt reeds na 1 tot 2 dagen blootstelling een negatief effect op in de nieren (kristallisatie) bij een dosering van 32 mg melamine in combinatie met 32 mg cyaanuurzuur/kg lichaamsgewicht/dag [5]. Dit acute nadelige effect op nieren is ook geconstateerd bij ratten en varkens [6, 7]. Een dosering waarbij een negatief

effect afwezig is voor de combinatie van melamine en cyaanuurzuur (de zogenaamde No

Observed Adverse Effect Level, NOAEL) in (landbouw)huisdieren is momenteel niet bekend. Normaal gesproken zou bij aanwezigheid van een NOAEL een veiligheidsfactor van 100 worden gebruikt voor het berekenen van een veilige dosering voor de mens. Aangezien deze NOAEL niet bekend is betekent dit dat een veilige dosering voor de mens wat betreft de combinatie in ieder geval aanmerkelijk lager moet liggen dan

0,32 mg melamine en 0,32 mg cyaanuurzuur/kg lichaamsgewicht/dag.

Indien we voor de extrapolatie van katten naar een diersoort als varkens een lagere veiligheidsfactor zouden gebruiken, bijvoorbeeld een factor 10, dan zou de dagelijkse inname voor een varken van 40 kg dus minder moeten zijn dan 128 mg melamine in combinatie met 128 mg cyaanuurzuur, geldend voor een korte blootstellingsperiode van enkele dagen. Omgerekend naar het diervoeder zou dit, bij een voeropname van 2 kg per dag, betekenen dat het gehalte in diervoeder beduidend lager moet liggen dan 64 mg melamine in combinatie met 64 mg cyaanuurzuur per kilogram voer. De gehalten in diervoeder bestemd voor varkens waren voor melamine en cyaanuurzuur respectievelijk 34 en 26 mg/kg en in diervoeder bestemd voor biggen respectievelijk 41 en 29 mg/kg. Aangezien deze concentraties in dezelfde orde van grootte liggen als de concentraties berekend met deze kleine veiligheidsfactor valt niet uit te sluiten dat er enig effect op de gezondheid kan zijn geweest. Waarschijnlijk is een eventuele nierbeschadiging afhankelijk van de fysiologie van het (landbouw)huisdier waardoor de gevoeligheid diersoortspecifiek is.

Inmiddels heeft het Bureau Risicobeoordeling deze problematiek onder de aandacht gebracht van EFSA en deze zal de TDI heroverwegen in het licht van mogelijke negatieve gezondheidseffecten die kunnen optreden bij een kortdurende blootstelling aan de combinatie van deze stoffen.

#### *b) Risico volksgezondheid*

Uit literatuuronderzoek bleek dat melamine en de structuuranalogen bij mens en dier snel worden uitgescheiden en dat er geen stapeling in bepaalde organen viel te verwachten. Dit houdt voor landbouwhuisdieren in dat 24 uur na het beëindigen van de blootstelling de gehalten in melk, eieren en weefsels gedaald zouden zijn tot een niveau dat 100 maal lager ligt dan het uitgangsniveau. Dit betekent in de praktijk dat alleen relevante gehalten in melk, eieren en weefsels aanwezig kunnen zijn geweest in de periode van blootstelling aan het verontreinigde voer.

De overdracht van melamine en structuuranalogen aanwezig in diervoeder naar voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong (vlees, organen, eieren en melk) is nog niet met dierexperimenteel onderzoek onderbouwd. Zoals gezegd leverde een eerste schatting door TNO-Kwaliteit voor Leven een overdracht op van 2 tot 4% voor melamine. Dat wil zeggen dat de gehalten aan melamine in melk, eieren en weefsels tijdens de blootstelling 2 tot 4% bedragen van de gehalten gemeten in het diervoeder.

Aangezien er een recente publicatie van Buur *et al.* voorhanden was waarin de gehalten aan melamine in varkens middels een theoretisch model voorspeld konden worden heeft het Bureau Risicobeoordeling aan het RIVM-RIKILT Frontoffice Voedselveiligheid gevraagd of men dit model kon gebruiken voor een schatting van de gehalten in weefsels van varkens, ter verificatie van de eerdere schatting door TNO [8]. Het RIVM-RIKILT Frontoffice Voedselveiligheid heeft aan de hand van dit theoretisch model berekend dat de overdracht voor melamine, afhankelijk van het voedingsmiddel, kan variëren van 1 tot 5% (zie bijlage).

Uitgaande van een maximale overdracht van 5% voor melamine, of één van de structuuranalogen, en het hoogste gehalte aangetroffen in diervoeder, namelijk het voer bestemd voor geiten (melamine: 79 mg/kg en de som van de structuuranalogen: 212 mg/kg) komt dit neer op gehalten in melk en vlees van maximaal ongeveer 4 mg/kg voor melamine en 10 mg/kg voor het totaal. Dit zou betekenen dat het niet is uitgesloten dat het gehalte aan melamine in geitenmelk rond de productnorm van 2,5 mg/kg zou kunnen zijn geweest. Een dagelijkse consumptie van een 1 liter geitenmelk zou, voor een volwassene van 65 kg, neerkomen op dagelijkse een dosering van 0,06 mg melamine en 0,15 mg aan alle structuuranalogen, per kg lichaamsgewicht. In beide gevallen is de blootstelling lager dan de TDI van 0,5 mg/kg lichaamsgewicht/dag. Gelet op de korte duur van blootstelling van de landbouwhuisdieren is het zeer onwaarschijnlijk dat de consument lange tijd is blootgesteld aan deze doseringen. Wel dient opgemerkt dat het naar onze mening niet gewenst is om deze TDI te hanteren voor een kortdurende blootstelling aan de combinatie van melamine en de structuuranalogen.

## **Conclusies**

Naast melamine werden ook ammeline, ammeline en cyanuurzuur in vergelijkbare hoeveelheden aangetoond in sojameel en verschillende diervoeders. De overschrijding van de productnorm voor melamine in diervoeders was aanzienlijk (10 tot 30 maal).

Vanwege een mogelijke synergie tussen melamine en de aangetroffen structuuranalogen (m.n. cyanuurzuur) wordt geconcludeerd dat er een nadelig effect op de diergezondheid kan zijn geweest.

De overdracht van melamine van diervoeder naar eetbare producten van dierlijke oorsprong (vlees, nieren, eieren en melk) is aan de hand van theoretische modellen geschat op 1 tot 5%. Deze overdracht is echter nog niet met dierexperimenteel onderzoek onderbouwd.

Gelet op de korte blootstellingsduur, de lage overdracht en de snelle uitscheiding van melamine en structuuranalogen is het zeer onwaarschijnlijk dat consumenten langdurig producten hebben geconsumeerd met gehalten op het niveau van de productnorm. Daarom kunnen we concluderen dat er waarschijnlijk geen gevaar voor de consument is geweest.

De vermeende synergie tussen melamine en cyanuurzuur is een reden om de geschiktheid van de huidige gezondheidsnorm voor mens en (landbouw)huisdier door een panel van internationale experts te laten herbeoordelen. Het Bureau Risicobeoordeling heeft deze problematiek reeds onder de aandacht gebracht van EFSA.

## **Advies**

Op basis van de bovenstaande conclusies wil ik u het volgende adviseren:

- Aangezien de risicobeoordeling voor de consument is gebaseerd op een schatting van de overdracht van melamine én zijn structuuranalogen (van voer naar levensmiddel) adviseer ik u om dierexperimenteel onderzoek hiernaar uit te laten voeren. In dit onderzoek kan ook de mogelijke synergie tussen melamine en cyaanuurzuur worden onderzocht.
- Het is gewenst de Europese Commissie te adviseren om productnormen voor diervoeders én levensmiddelen vast te stellen voor de som van melamine én zijn structuuranalogen omdat, zoals vastgelegd in de huidige Europese regelgeving, momenteel alleen gehandhaafd kan worden op de norm voor melamine.

Hoogachtend,

Prof. dr. E.G. Schouten  
Directeur Bureau Risicobeoordeling

Bijlage

- RIVM-RIKILT Front Office Food Safety. Modelling of the transfer of melamine from feed to pig tissues. December 2008

## Geraadpleegde literatuur

1. Europese Commissie, 2008/798/EG, Beschikking van de Commissie van 14 oktober 2008 houdende speciale voorwaarden voor de invoer van producten die melk of melkproducten bevatten van oorsprong uit of verzonden uit China, en tot intrekking van de beschikking 2008/757/EG van de Commissie.
2. EFSA, 2007, EFSA's provisional statement on a request from the European Commission related to melamine and structurally related compounds such as cyanuric acid in protein-rich ingredients used for feed and food. Question N° EFSA- Q-2007-093, 1-11, [http://www.efsa.europa.eu/cs/blobserver/Statement/efsa\\_statement\\_melamine\\_en\\_r ev1.pdf?Ssbinary=true](http://www.efsa.europa.eu/cs/blobserver/Statement/efsa_statement_melamine_en_r ev1.pdf?Ssbinary=true)
3. Leeman WR, van den Berg KJ and Houben GF. Transfer of chemicals from feed to animal products: the use of transfer factors in risk assessment. 2007, Food Additives and Contaminants, **24(1)**, 1-13.
4. WHO, 2008, Expert meeting to review toxicological aspects of melamine and cyanuric acid. In collaboration with FAO, supported by Health Canada, Ottawa, 1-4 December, 2008. [Http://www.who.int/foodsafety/fs\\_management/Melamine.pdf](Http://www.who.int/foodsafety/fs_management/Melamine.pdf)
5. Pushner B, Poppenga RH Lowenstine LJ, et al. Assessment of melamine and cyanuric acid toxicity in cats. 2007, Journal of Veterinary Diagnostic Investigation, **19**, 616-624.
6. Dobson RLM, Motlagh S, Quijano M et al. Identification and characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs. 2008, Toxicological Sciences, **106(1)**, 251-262.
7. Reimschuessel R, Giesecker CM, Miller RA et al. Evaluation of the renal effects of experimental feeding of melamine and cyanuric acid to fish and pigs. 2008, American Journal of Veterinary Research, **69**, 1217-1228.
8. Buur JL, Baynes RE and Riviere JE.. Estimating meat withdrawal times in pigs exposed to melamine contaminated feed using a physiologically based pharmacokinetic model. 2008, Regulatory Toxicology and Pharmacology, **51**, 324- 331.